

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -  
Université de Jijel - Mohamed Seddik ben Yahia

Faculté des Sciences de la nature et de la  
vie  
Département: Biologie Moléculaire  
et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

**Filière:** Sciences Biologiques

**Option :** Biochimie

**Thème**

*Influence du diabète gestationnel sur la composition  
biochimique du lait maternel*

**Membres de Jury**

**Présidente :** CHEBAB S.

**Examinatrice :** CHERBAL A.

**Encadrante:** Dr. MEDOURI A.



**Présenté par :**

AISSAOUI Abir

AMIRA Imene

DERRADJI Chahra

**Année Universitaire 2021-2022**

Numéro d'ordre (bibliothèque).....



لك الحمد ربنا يا من مننت علينا بنعمة العلم ويسرت لنا  
سبله ويسرت لنا من يعيننا على تحصيله وعلمتنا ما لم  
نكن نعلم

## **Remerciements**

*Merci est un hommage au passé, une grâce présente, et une porte sur le futur.*

*En tout premier lieu, Nous remercions ‘Allah’ le tous de puissant, de nous avoir données la santé, le courage, la patience et la persistance d’accomplir ce travail, ainsi que la force pour dépasser toutes les difficultés. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.*

*Un certain nombre de personnes nous ont permises de réaliser notre travail dans des conditions idéales. Nous ne voyons pas de remerciement plus profond que celui provenant du cœur, validé par l’esprit et exprimé par la main.*

*Nous adressons nos remerciements les plus sincères à nos encadrant **Dr. MEDOURI A.** Nous sommes fières et très reconnaissantes du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d’encadrer notre travail. Merci pour votre compétence, vos précieux conseils et votre aide durant toute la période de la réalisation de ce mémoire. Merci parce que vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré tous vos obligations professionnelles.*

*Nous voudrions également remercier **Dr. CHEBAB S.** et **Dr. CHERBAL A.** pour avoir accepté de faire partie de notre jury.*

*Notre profond remerciement a toute personne qui nous a aidés de près ou de loin durant ce passage et à nos familles et nos aimes pour leur soutien.*

*Enfin nous remercions gracieusement tous nos collègues de la promotion **Biochimie 2021-2022** et nous leur souhaitons la réussite.*



## *Dédicace*

*En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir la*

*Volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce travail à :*

*A celle qui m'ont appris le sens de la vie, le premier professeur :*

*Mon père Khiradinne et ma mère Fatíha*

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

*Qui n'ont jamais cessés, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*Merci d'être mes parents et que Dieu leur procure la bonne santé et la longévité...*

*A mes chères sœurs Khadidja, Ikrem, Nada, Djanna, Malak et Safa, à ma chère tante Wahiba et ma chère oncle Ali pour leurs encouragements permanents et leur supports dans les moments difficiles.*

*A mes grandes pères الله یرحمهم, et ma grand-mère de ma mère, que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité. Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.*

*A tous me chères amies Manel, surtout mon trinôme Abir et Chahra qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail.*

*A tous ceux qui m'ont encouragé de près ou de loin.*

*Imene*



## *Dédicaces*

*Avant tout, je remercie Allah le tout puissant de m'avoir le courage, la force et la volonté afin de pouvoir accomplir ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers et adorables parents*

*Ces deux êtres magnifiques « Houria et Lakhder » qui ont fait de ma vie ce qu'elle est aujourd'hui.*

*Aucun mot ne me paraît suffisant pour vous dire à quel point je vous en suis très reconnaissante, pour l'amour, la tendresse et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie. Vos prières m'ont accompagné tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie, santé, bonheur et prospérité.*

*A mes chers frères Nacer-addine, Zakaria et youcef, Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Merci pour votre amour et ta patience.*

*A mes sœurs Souhila et Najet et sa petite ange Marwa, merci pour votre soutien dans tous les moments de ma vie.*

*A ma grand-mère et mon grand-père de ma mère,*

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois. Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A tous mes chères amies Manel, Fatima et Aïda et surtout mon trinôme Abir et Imene qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail.*

*Enfin à tous ceux qui ont été oublié par mon stylo mais jamais été oublié par mon cœur.*

*Chahra*

## *Dédicace*

*Avant tout, je remercie Allah le tout puissant, de m'avoir guidés tout au long de ma vie, dans toutes les années d'étude et m'avoir donnée la croyance, la patience et le courage pour terminer ce travail. Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie que ce modeste travail :*

*A mon très cher père «**Abdelhamide**», les mots me manquent pour dire combien tu as été à la base de ce travail. Ta rigueur et ton exigence dans l'éducation, ton encouragement, et ton soutien pour ne citer que ceux-ci m'ont permis d'être là aujourd'hui. Que Dieu le tout puissant te protège.*

*A ma très cher mère «**Noura**», Qu'est-ce qu'un enfant peut offrir de plus à sa mère en signe de gratitude et de reconnaissance que son affection? Tu as tout sacrifié pour mon instruction et mon éducation. Que Dieu le tout puissant te protège.*

*A mes adorables frère et sœurs **Lokman, Rima, Marwa** et **Mariya** pour leurs permanentes présences à mes côtés.*

*A ma grand-mère et mon grand-père de ma mère الله يرحمهم, et à ma grand-mère et mon grand-père de mon père. Que dieu vous préserve et vous accorde santé.*

*A mon très cher fiancé qui m'a donné la confiance, le soutien et les encouragements.*

*A tous mes chères amies **Manel, Fatima** et **Aïda** et surtout mon trinôme **Imene** et **Chahra** qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail.*

*Enfin à tous ceux qui ont été oublié par mon stylo mais jamais été oublié par mon cœur.*

*Abir*

## Liste des abréviations

**AG:** Acide gras

**AGMI:** Acides gras mono-insaturés

**AGPI-LC:** Acide gras poly-insaturé de longue chaîne

**AGS:** Acides gras saturés

**BM:** Breast milk

**C3:** Convertase 3

**C4:** Convertase 4

**Col:** Colostrum

**CRP:** C-reactive protein

**DG:** Diabète gestationnel

**DHA:** Acides docosahexaénoïque

**DT2:** Diabète de type 2

**EGF:** Facteur de croissance épidermique

**EPO:** Erythropoïétine

**G-CSF:** Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

**GDM:** Gestational diabetes mellitus

**GGL:** Globule de gras du lait

**GS:** Granule sécrétoire

**HLP:** Hormone lactogène placentaire

**IgAs:** Immunoglobuline A sécrétoire

**IGF-1:** Insulin-like growth factor 1

**IgG:** Immunoglobuline G

**IgM:** Immunoglobuline M

**Igs:** Immunoglobuline

**IL:** Interleukine

**IL-2:** Interleukine-2

**IL-6:** Interleukine-6

**IMC:** Indice de masse corporelle

**LM:** Lait maternel

**Mat:** Lait mature

**MFGM:** Milk fat globule membrane

**MFGM :** Membrane des globules gras du lait

**N/A:** Non applicable

**NGF:** Facteur de croissance neuronal

**OLH:** Oligosaccharides du lait humain

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**RER:** Réticulum endoplasmique rugueux

**TG:** Triglycéride

**TGF:** Facteur de croissance transformant

**TGF- $\beta$ :** Facteur de croissance transformant-béata

**TNF  $\alpha$ :** Facteur de nécrose tumorale alpha

**Trans:** Lait de transition

**VEGF:** Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

**VIH:** Virus de l'immunodéficience humaine



## Liste des figures

| <b>Figure</b> | <b>Titre</b>  | <b>Page</b> |
|---------------|---|-------------|
| <b>1</b>      | Schémas de structure de la glande mammaire et du lobe mammaire                    | <b>3</b>    |
| <b>2</b>      | Alvéole mammaire ou acinus  | <b>4</b>    |
| <b>3</b>      | Plaque aréole-mammaire chez la femme adulte vierge (gauche) ou enceinte (droite)  | <b>5</b>    |
| <b>4</b>      | Etapes du développement de la glande mammaire                                     | <b>6</b>    |
| <b>5</b>      | Voies de synthèse et de sécrétion du lait par les cellules épithéliales mammaires | <b>8</b>    |
| <b>6</b>      | Régulation hormonale de la lactation  | <b>9</b>    |
| <b>7</b>      | Physiologie d'une grossesse normale   | <b>19</b>   |
| <b>8</b>      | Physiopathologie de diabète gestationnel  | <b>20</b>   |

## Liste des tableaux

| <b>Tableau</b> | <b>Titre</b>  | <b>Page</b> |
|----------------|---|-------------|
| <b>1</b>       | Composition en nutriments et en composés bioactifs du lait maternel mature  | <b>14</b>   |
| <b>2</b>       | Evolution des différents constituants du lait maternel au cours de la lactation (g/l)                                 | <b>16</b>   |
| <b>3</b>       | Matériels et méthodes des différentes études inclus dans la recherche sur le diabète gestationnel et le lait maternel | <b>24</b>   |
| <b>4</b>       | Résultats des différentes études portants sur le diabète gestationnel et la composition du lait maternel              | <b>26</b>   |

# Sommaire

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| Remerciement.....            | III |
| Dédicace .....               | IV  |
| Liste des abréviations ..... | VII |
| Liste des figures .....      | IX  |
| Liste des tableaux .....     | X   |
| Sommaire .....               | XI  |
| Introduction .....           | 1   |

## ***PARTIE 1: ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE***

### ***CHAPITRE 1: GLANDE MAMMAIRE ET LACTATION***

|   |   |
|---|---|
| 1. Anatomie de la glande mammaire.....                          | 3 |
| 1.1. Tissue glandulaire .....                                   | 3 |
| 1.2. Tissue adipeux et tissu conjonctif.....                    | 4 |
| 1.3. Système sanguine et lymphatique .....                      | 4 |
| 1.4. Innervation .....  | 4 |
| 1.5. La plaque aréolo-mamelonnaire.....                         | 4 |
| 2. Développement de la glande mammaire .....                    | 5 |
| 3. Principales hormones de la lactation .....                   | 6 |
| 4. Voies de synthèse des constituants du lait .....             | 7 |
| 5. Régulation hormonale de la production du lait maternel ..... | 8 |
| 5.1. Régulation endocrine.....                                  | 8 |
| 5.2. Régulation autocrine .....                                 | 9 |
| 5.3. Succion.....   | 9 |

## **CHAPITRE 2: LAIT MATERNEL**

|   |    |
|---|----|
| 1. Définition du lait maternel .....        | 10 |
| 2. Composition .....                        | 10 |
| 2.1. Eau.....                               | 10 |
| 2.2. Protéines .....                        | 10 |
| 2.2.1. Caséines.....                        | 10 |
| 2.2.2. Protéines solubles .....             | 11 |
| 2.2.3. Mucines .....                        | 11 |
| 2.3. Lipides .....                          | 11 |
| 2.4. Glucides.....                          | 12 |
| 2.5. Autres composantes.....                | 12 |
| 2.5.1. Minéraux et oligoéléments .....      | 12 |
| 2.5.2. Vitamines .....                      | 12 |
| 2.5.3. Facteurs bioactifs.....              | 13 |
| 2.5.4. Métabolome.....                      | 13 |
| 2.6. Concentration énergétique.....         | 13 |
| 3. Variabilité.....                         | 15 |
| 3.1. Colostrum .....                        | 15 |
| 3.2. Lait de transition.....                | 16 |
| 3.3. Lait mature .....                      | 16 |
| 4. Facteurs influençant la composition..... | 17 |
| 4.1. Facteurs environnementaux.....         | 17 |
| 4.2. Facteurs maternels.....                | 17 |
| 4.3. Pathologies .....                      | 17 |

## ***CHAPITRE 3: DIABÈTE GESTATIONNEL ET LAIT MATERNEL***

|   |    |
|---|----|
| 1. Diabète gestationnel.....  | 18 |
| 2. Physiologie du métabolisme glucidique pendant la grossesse ..... | 18 |
| 3. Physiopathologie du diabète gestationnel .....                   | 19 |
| 4. Influence du diabète gestationnel sur le lait maternel .....     | 20 |

## ***PARTIE 2: ANALYSE D'ARTICLES***

### Méthodologie de l'étude

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. Objectif.....                      | 22 |
| 2. Méthodologie de l'analyse .....    | 22 |
| Résultats .....                       | 24 |
| Discussion et synthèse générale ..... | 32 |
| Conclusion et perspectives .....      | 39 |
| Références bibliographiques .....     | 40 |

### **Résumé**

# *Introduction générale*

"وَالْوَالِدَاتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنِ كَامِلَيْنِ لِمَنْ أَرَادَ أَنْ يُتِمَّ الرَّضَاعَةَ" سورة البقرة -233-

*"Et les mères qui veulent donner un allaitement complet allaiteront leurs bébés deux ans complets" Al-baqara 233.*

L'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2003 et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance recommandent un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois du fait de bénéfices de santé reconnus, à la fois pour le bébé à courts et long-terme, mais également pour la mère (Yasyn, 2019). Cependant la prévalence de l'allaitement reste faible au niveau mondial, en particulier dans les pays à hauts revenus tels que la France, le Royaume-Unis ou les Etats-Unis, où moins de 20% des mères allaitent encore de manière exclusive 6 mois (Sevrin, 2020).

Le lait maternel (LM) est le seul aliment issu du corps humain, il est le premier moyen d'alimentation des nouveaux nés (Yasyn, 2019). La composition du LM, comme celui de tous les mammifères, est spécifique de l'espèce et adaptée en permanence aux besoins métaboliques, nutritionnels et immunologiques du nourrisson (Peila et al., 2020). Le LM contient des macronutriments (protéines, lipides et glucides), des micronutriments (minéraux et vitamines) et des facteurs bioactifs qui jouent un rôle dans la prévention de certaines maladies tels que le diabète et l'obésité (Cherkani-Hassani, 2018). De plus, le LM est un système " dynamique ": sa composition change et influencée par plusieurs conditions, telles que l'accouchement à terme-préterm, l'alimentation maternelle et les anomalies métaboliques (Kellenberger et Laurent, 2020).

Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications les plus courantes de la grossesse, avec une prévalence allant de 1% à  $\geq 30$  % dans le monde. Il est défini selon l'OMS comme tout degré d'intolérance glucidique ayant débuté ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (Wu et al., 2021).

Bien que l'intérêt pour l'étude de la composition du LM ait débuté majoritairement dans les années 1960, de nouvelles composantes de ce fluide biologique ne cessent d'être découvertes encore aujourd'hui. Aussi, de plus en plus de groupes de recherche s'intéressent aux facteurs pouvant influencés la composition du LM, en particulier le DG (Dugas, 2021).

Nous nous posons ainsi les questions suivantes: Quelle est l'influence de DG sur la composition biochimique du LM ? Et quelle est l'impact de DG sur la santé du nourrisson ?

Nous avons structuré cette étude en deux parties pour répondre à ces questions, une première partie bibliographique et une deuxième partie analytique.

La première partie est subdivisée en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à l'anatomie de la glande mammaire, le processus et la régulation de la lactation. Le deuxième



chapitre décrit en détail la composition du LM et sa variabilité. Le troisième chapitre traite l'influence du DG sur le LM.

La deuxième partie correspond à une analyse des articles de recherche pertinents publiés dans ce contexte. Cette partie expose les résultats d'analyse avec une discussion et une synthèse générale.

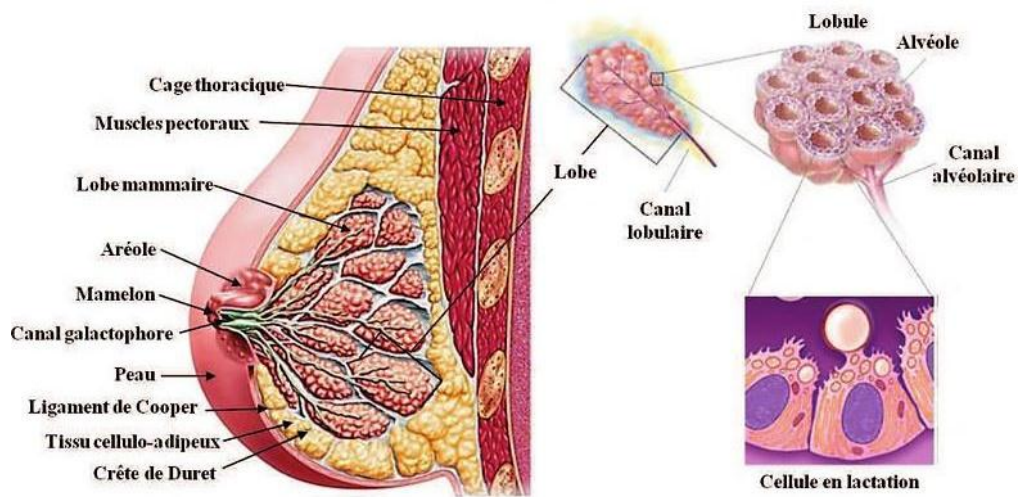


*Analyse  
bibliographique*

*Chapitre 1*  
*Glande mammaire*  
*et lactation*

## 1. Anatomie de la glande mammaire

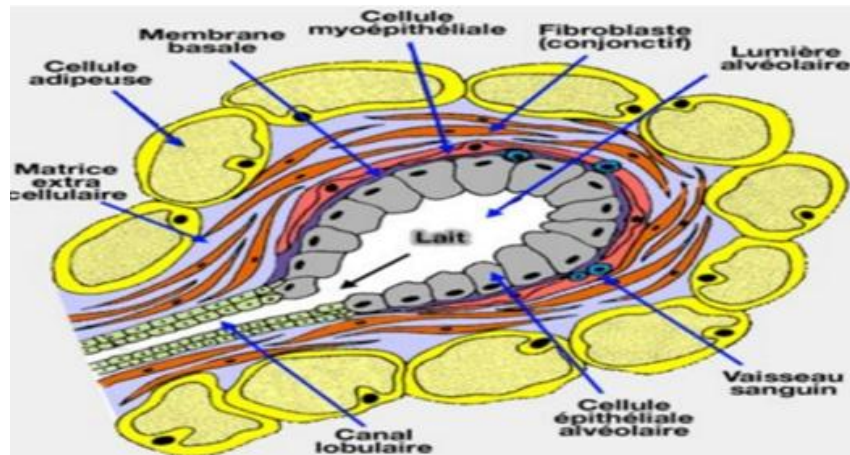
Le sein est un organe globuleux qui occupe la partie antéro-supérieure du thorax. Il est principalement constitué d'une glande mammaire, de tissu conjonctif et de tissu adipeux (Touil, 2021). La glande mammaire est une glande exocrine et lobulée intradermique implantée dans le tissu sous cutané de la paroi thoracique, elle assure chez la femme la sécrétion lactée suite à l'accouchement (Cherkani-Hassani, 2018). Sa forme, son volume et son contenu vont varier au cours des différents âges de vie et échappent donc à une description précise (Fitoussi *et al.*, 2008). Les principales composantes telles qu'elles sont développées après la puberté sont décrits ci-dessous (Figure 1).



**Figure 1:** Schémas de structure de la glande mammaire et du lobe mammaire (Cherkani-Hassani, 2018).

### 1.1. Tissu glandulaire

Constitué d'une dizaine de canaux galactophores aboutissant à 10 à 20 lobules mammaires, permettant la sécrétion lactée au niveau du mamelon. L'alvéole, ou acinus sécrétoire est l'unité sécrétrice du lait, composée d'une seule rangée de cellules épithéliales sécrétrices, dites cellules lactifères, par des cellules myoépithéliales, cellules contractiles responsables de l'éjection du lait (Beaudry *et al.*, 2006) (Figure 2). Plusieurs alvéoles forment un lobule et plusieurs lobules se regroupent autour d'un canal lactifère pour constituer un lobe (Cherkani-Hassani, 2018).



**Figure 2:** Alvéole mammaire ou acinus (Cherkani-Hassani, 2018)

### 1.2. Tissu adipeux et tissu conjonctif

Les seins sont soutenus par des bandes de tissu conjonctif. Le tissu adipeux et le tissu conjonctif enveloppent et protègent les alvéoles, les canalicules et les canaux lactifères (Beaudry et al., 2006). Le tissu graisseux n'a pas de rôle dans la fabrication du lait, mais il est essentiel au développement des canaux lactifères (Cherkani-Hassani, 2018).

### 1.3. Systèmes sanguin et lymphatique

Le sein est un organe hautement vascularisé. Pendant la grossesse et l'allaitement, la circulation sanguine dans le sein s'accroît considérablement (Beaudry et al., 2006). Le sang artériel y amène tous les nutriments nécessaires à la fabrication du lait. Un système veineux parallèle au système artériel ainsi que la lymphe assurent l'évacuation des déchets sanguins du sein (Cherkani- Hassani, 2018).

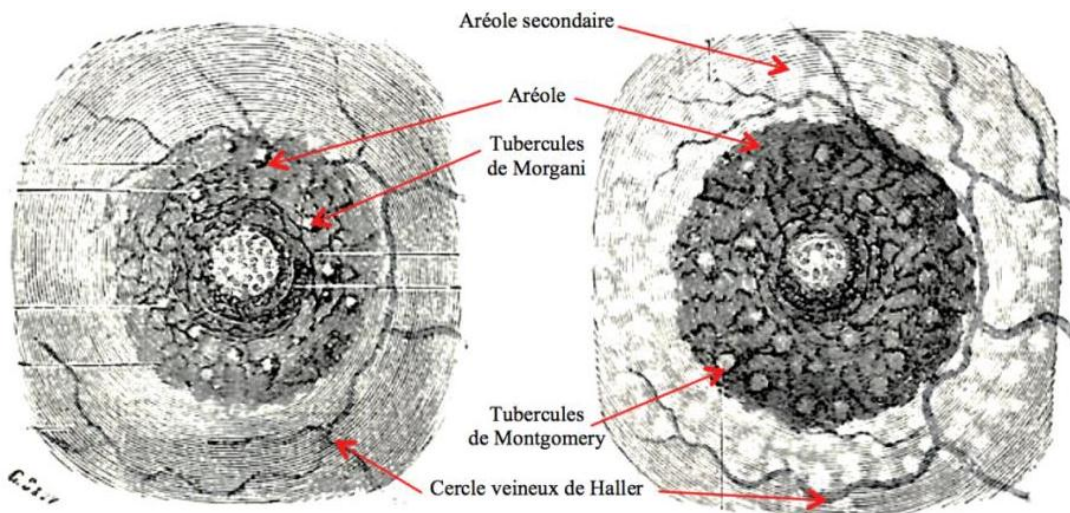
### 1.4. Innervation

Lorsque le bébé tète, la succion stimule les terminaisons nerveuses, et un message est alors envoyé au cerveau (Beaudry et al., 2006). Cette stimulation du mamelon et de l'aréole par le bébé qui tète est responsable de la sécrétion des hormones de lactation par l'hypothalamus (Cherkani-Hassani, 2018).

### 1.5. La plaque aréolo-mamelonnaire

Le mamelon est cylindrique, pigmenté et possède à sa surface les pores des canaux galactophores mesurant environ 0.5 mm, par lesquels le lait devient accessible à ce dernier. Il est entouré par l'aréole, qui est un disque pigmenté de 15 à 30 mm (Cherkani-Hassani, 2018). La surface de l'aréole est irrégulière du fait de la présence de 12 à 20 glandes sébacées appelées tubercules de Morgagni qui, au cours de la grossesse et de la lactation, se transforment en

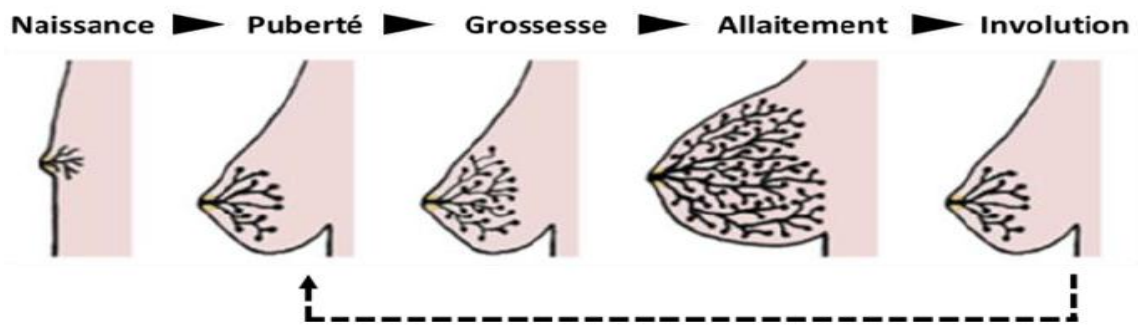
tubercules de Montgomery (**Figure 3**). Ces derniers émettent une sécrétion lactée qui fournirait à la mère une protection contre le stress de la tétée et contre les invasions pathogènes (**Sevrin, 2020**).



**Figure 3:** Plaque aréole-mammaire chez la femme adulte vierge (gauche) ou enceinte (droite) (**Sevrin, 2020**)

## 2. Développement de la glande mammaire

Comme le cerveau, le sein est un organe incomplètement développée à la naissance. Sa croissance se poursuit lentement durant l'enfance et de façon plus intensive à l'adolescence (**Cherkani-Hassani, 2018**). A la naissance, la glande mammaire n'est formée que d'un réseau rudimentaire composé des principaux canaux lactifères qui se finissent par des bourgeons terminaux ou d'attente (**Figure 4**), elle entre alors en quiescence (**Beaudry et al., 2006**). A la puberté, la glande mammaire reprend son développement principalement sous l'action des hormones ovariennes: œstrogènes et progestérone au cours des cycles menstruels. Ainsi, à la fin de la puberté, l'épithélium mammaire a déjà une structure en lobes et lobules reliés par des canaux lactifères (**Figure 4**). Cependant, ces lobules se terminent encore par des bourgeons d'attente et la glande ne peut toujours pas sécréter de lait tant que la grossesse n'est pas déclenchée (**Sevrin, 2020**).



**Figure 4:** Etapes du développement de la glande mammaire (Sevrin, 2020)

### 3. Principales hormones de la lactation

La lactation (galactopoïèse) correspond au processus de sécrétion du lait. Ce processus dépend principalement de deux hormones: la prolactine, pour maintenir la sécrétion du lait, et l'ocytocine, pour produire le réflexe d'éjection. Ce réflexe permet au bébé de retirer le lait de la glande mammaire (Cherkani-Hassani, 2018). Un grand nombre d'hormones contribuent de manière directe ou indirecte à la lactation, certaines de ces hormones ont une action pointue et à court terme alors que d'autres conservent un rôle important pendant toute la durée de l'allaitement. Elles ont toutes un rôle précis, mais c'est la combinaison de leurs actions respectives qui permet au sein de se modifier pour produire du lait (Sevrin, 2020). Les principales hormones impliquées dans les étapes successives menant à la lactation et à son maintien sont:

#### 3.1. Œstrogènes

Sont les premières hormones limitantes pour le développement de la glande mammaire pendant la puberté et en début de grossesse pour favoriser l'élongation de l'épithélium mammaire et la ramification des canaux lactifères (Cherkani-Hassani, 2018). Etant également inhibiteurs de la sécrétion de lait pendant la grossesse, la chute du niveau d'œstrogènes dès les 5 à 6 jours qui suivent l'expulsion du placenta favorise la lactation (Sevrin, 2020).

#### 3.2. Progestérone

Il agit dans un premier temps en synergie avec les œstrogènes pour favoriser la ramification de l'épithélium mammaire. Ensuite, elle est la principale hormone responsable de l'alvéologenèse, caractérisée par un développement des acini et l'hypertrophie des cellules sécrétoires et myoépithéliales (Cherkani-Hassani, 2018). Enfin, en combinaison avec la

prolactine, elle favorise la différenciation des cellules épithéliales mammaires en lactocytes (Sevrin, 2020).

### 3.3. Prolactine

Combinée à l'action d'autres hormones, l'augmentation du taux de prolactine pendant la grossesse contribue à accélérer la croissance et le développement des tissus mammaires (Sevrin, 2020). La prolactine est aussi responsable de la synthèse et de la sécrétion du lait. Cependant, cette fonction est inhibée pendant la grossesse en raison des taux élevés d'autres hormones, particulièrement celui de la progestérone (Beaudry *et al.*, 2006).

### 3.4. Ocytocine

Est responsable des contractions de l'utérus durant l'accouchement et après la naissance. En période d'allaitement, elle est responsable de la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles, contraction qui provoque le réflexe d'éjection (Cherkani-Hassani, 2018). Sans ocytocine, le réflexe d'éjection est absent, ce qui rend l'allaitement impossible (Beaudry *et al.*, 2006).

Ces hormones sont toujours présentes au niveau mammaire et peuvent interagir entre elles et avec d'autres hormones. C'est le cas des glucocorticoïdes, pour le développement complet des canaux, de l'insuline, impliquée dans la différenciation cellulaire et le développement de l'activité sécrétoire, mais aussi de l'hormone lactogène placentaire (HPL pour Hormon placental lactogen) et des hormones thyroïdiennes qui, en mimant ou accentuant l'action de la prolactine, favorisent l'alvéologénèse et la différenciation cellulaire (Sevrin, 2020).

## 4. Voies de synthèse des constituants du lait

La synthèse du lait est assurée par les cellules des alvéoles. La production est stimulée par la prolactine, elle-même stimulée après les premiers jours par la succion du bébé. Tous les constituants du lait sont sécrétés dans le lumen de l'alvéole par les cellules lactifères selon l'une ou l'autre des cinq voies distinctes qui existent dans la glande mammaire (Cherkani-Hassani, 2018). Ces cinq voies (Figure 5) fonctionnent en parallèle pour transformer les éléments précurseurs présents dans le sang et le liquide interstitiel en composantes du lait. Quatre de ces processus sécrétoires sont transcellulaires et synchronisés dans les cellules alvéolaires de la glande mammaire mature et fonctionnelle (Beaudry *et al.*, 2006), à savoir:

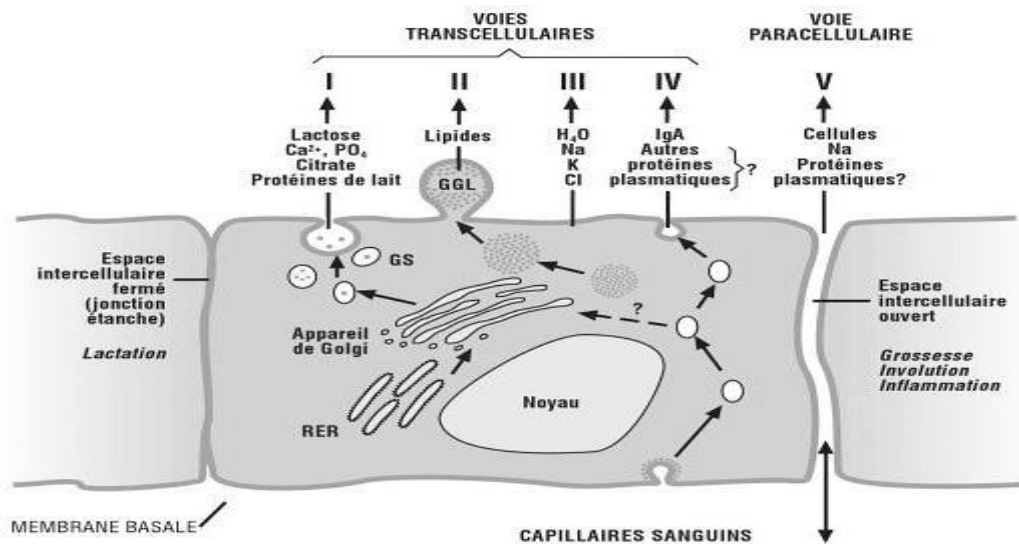
I) l'exocytose: utilisée par la majorité des composantes de la fraction aqueuse du lait (lactose, calcium, protéines de lait...).

**II)** la synthèse et la sécrétion des lipides.

**III)** la sécrétion d'ions et d'eau à travers la membrane apicale.

**IV)** la transcytose de molécules de protéines intactes dans l'espace interstitiel.

La cinquième (**V**) voie est paracellulaire et joue un rôle dans la composition de la sécrétion mammaire (**Figure 5**). L'exocytose de vésicules contenant des protéines et la transcytose d'immunoglobulines, sont similaires aux processus présents dans l'épithélium de plusieurs organes, par contre, le mécanisme de sécrétion des lipides est unique à la glande mammaire (**Beaudry et al., 2006**).



**Figure 5:** Voies de synthèse et de sécrétion du lait par les cellules épithéliales mammaires. **GS:** granule sécrétoire, **RER:** réticulum endoplasmique rugueux, **GGL:** globule de gras du lait (**Beaudry et al., 2006**)

## 5. Régulation hormonale de la production du LM

Lors de l'allaitement, le contrôle de la synthèse, de la sécrétion, et de l'éjection est complexe et multifactoriel (**Kellenberger et Laurent, 2020**). Il implique deux niveaux de régulation: production et éjection, et deux mécanismes de contrôle: central endocrine, et local autocrine (**Figure 6**). Le tout est dépendant de la succion par l'enfant (**Beaudry et al., 2006**).

### 5.1. Régulation endocrine

La succion entraîne une stimulation du complexe aréolo-mammaire, qui lui-même entraîne une action du complexe hypothalamo-hypophysaire (**Figure 6**) (**Cherkani-Hassani, 2018**). Sous l'effet de la production de prolactine, les lactocytes assurent la synthèse et le stockage du lait et



sous l'effet de la sécrétion de l'ocytocine, les cellules myoépithéliales qui entourent les lactocytes se contractent et permettent l'éjection du lait vers l'extérieur, via les canaux galactophores (Beaudry *et al.*, 2006).

### 5.2. Régulation autocrine

Il s'agit d'un mécanisme de régulation intrinsèque à la glande mammaire qui agit par rétro-contrôle négatif en inhibant la synthèse lactée tant que le volume de lait restant au niveau alvéole est trop important (Figure 6). Ceci explique pourquoi tous les facteurs qui restreignent l'extraction de lait à la demande sont responsables d'une inhibition de la production lactée comme c'est le cas si la position de l'enfant n'est pas bonne et en cas d'engorgement (Beaudry *et al.*, 2006 ; Cherkani-Hassani, 2018).

### 5.3. Succion

C'est le réflexe neuro hormonal qui conduit à la mise en route de la lactation selon 5 étapes: d'abord le bébé tète et envoie donc un signal à l'aréole, ceci stimule les nerfs sensitifs qui conduisent l'information au niveau central jusqu'à l'hypothalamus (Beaudry *et al.*, 2006). (Figure 6). Ce dernier lève l'inhibition qu'il exerçait sur l'hypophyse qui va pouvoir sécréter l'ocytocine et la prolactine. Les deux hormones vont arriver par la circulation sanguine aux seins et donc fabriquer le lait (Cherkani-Hassani, 2018).

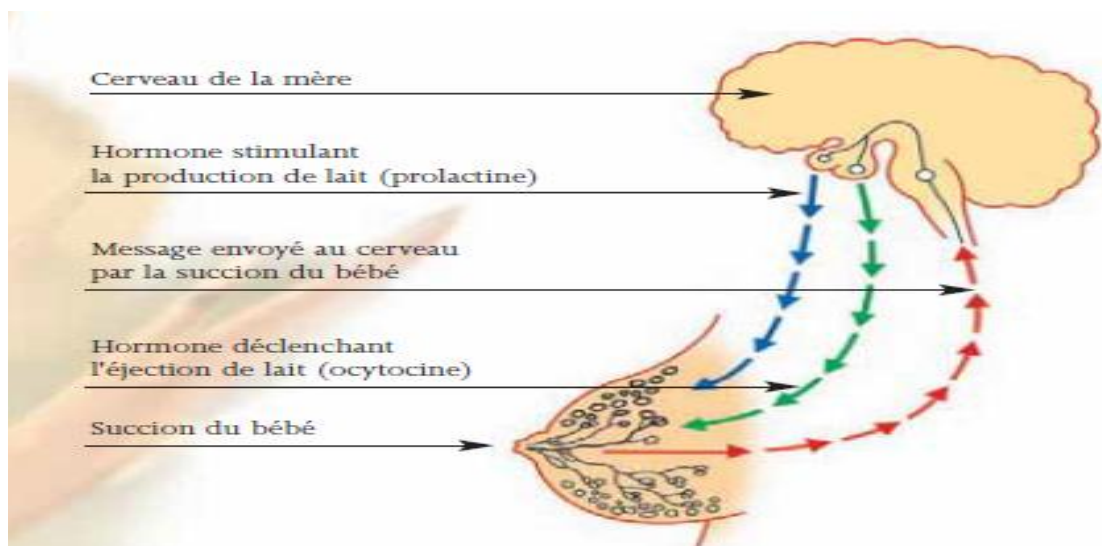


Figure 6: Régulation hormonale de la lactation (<http://www.cps.pf>)

*Chapitre 2*  
*Lait maternel*

## 1. Définition du lait maternel

Le lait maternel (LM) est un fluide biologique dynamique spécifique de l'espèce et comprend des milliers de constituants dont plusieurs sont encore mal connus (**Cherkani-Hassani, 2018 ; Peila et al., 2020**). Il contient des macronutriments (protéines, lipides et glucides), des micronutriments (minéraux et vitamines) et des très nombreux facteurs bioactifs (anti-inflammatoires, facteurs de croissances, facteurs immuno-modulateurs et hormones...) (**Peila et al., 2020**). Ensemble, ils assurent les besoins nutritionnelles, métaboliques et immunologique de l'enfant mais aussi des mécanismes de protections propres au milieu de vie mère-enfant (**Laurent et al., 2002 ; Upload, 2012**). Le LM est considéré comme le premier aliment naturel privilégié pour l'enfant pendant ses six premiers mois de vie (**Kellenberger et Laurent, 2020 ; Dugas, 2021**).

## 2. Composition

### 2.1. Eau

Comme chez la plupart des mammifères, l'eau est l'élément le plus abondant dans le LM (88%) (**Yasen, 2019**). L'eau est vitale pour maintenir l'hydratation, elle contribue également au mécanisme de régulation de la température du nouveau-né. Le bébé allaité à la demande comble complètement ses besoins en eau par le LM (**Beaudry et al., 2006**).

### 2.2. Protéines

Le LM présente de faibles concentrations en protéines, de l'ordre de 8 à 10 g/l, mais la composition de celles-ci est particulièrement adaptée à l'immaturation enzymatique des nouveau-nés (**Skweres, 2014 ; Cherkani-Hassani, 2018**).

D'après l'étude protéomique, le LM en contient plus de 400 protéines différentes. En générale, les protéines de LM peuvent être classées en trois groupes (**Skweres, 2014**).

#### 2.2.1. Caséines

Encore appelées protéines insolubles qui représentent 20 à 40% de protéines totales. Trois caséines sont présentes dans le LM ( $\alpha$ -S1-caséine,  $\alpha$ -S2-caséine,  $\beta$ -caséines et k-caséine) réunies sous forme de micelles facilement dégradables par les enzymes digestives du nouveau-né (**Pubert, 2013 ; Skweres, 2014**). Dans le LM, 70% de caséines totale est de la  $\beta$ -caséine (**Cherkani-Hassani, 2018**).

### 2.2.2. Protéines solubles

Encore appelées les protéines de lactosérum qui représentent 60 à 80% de protéines totales. Elles regroupent:

- L' $\alpha$  lactalbumine: c'est la principale protéine de LM (25 à 35%) avec un rôle nutritionnel (**Cherkani-Hassani, 2018 ; Sevrin, 2020**).
- Les immunoglobulines: dont la principale est l'immunoglobuline de type A ou sécrétoire. Ces dernières ont un rôle important de protection de la muqueuse intestinale notamment vis-à-vis des virus, des bactéries et des protéines étrangères. Il existe également d'autres immunoprotéines (complément C3, C4, IgG, IgM) (**Pubert, 2013 ; Skweres, 2014**).
- Les protéines de transport: comme la lactoferrine (10 à 15%), possède une activité anti-infectieuse en captant le fer (**Pubert, 2013**).
- Le lysozyme, des enzymes en particulier la lipase (**Cherkani-Hassani, 2018**).
- Les facteurs de croissance: Insulin-like Growth Factor One (IGF-1) –Transforming Growth Factor (TGF)... (**Skweres, 2014**).
- Les protéines de liaison: des vitamines (folates, vitamines B12 et D), de la thyroxine et des corticostéroïdes (**Skweres, 2014**).
- Les différentes cytokines: cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, des interleukines) et des cytokines anti-inflammatoires (**Cherkani-Hassani, 2018**).

### 2.2.3. Mucines

Encore appelé les protéines MFGM (Milk Fat Globule Membrane), sont des glycoprotéines constituées à 50% de motifs glucidiques (**Sevrin, 2020**), qui sont retrouvées à la surface de globules gras et dont le rôle est, avant tout, protecteur contre les infection virales et bactériennes (**Perrella et al., 2021**).

A côté des protéines, il existe des composés azotés non protéiques qu'ils constituent 20 à 25% des apports azotés dans le LM (**Skweres, 2014**). Ces composées représentent la somme des peptides, des acides aminés libres, dont l'urée, l'acide urique, les sucres et alcools aminés, les polyamines, les nucléotides et d'acides aminés dont une proportion importante de taurine (**Cherkani-Hassani, 2018 ; Sevrin, 2020**).

## 2.3. Lipides

Le LM contient des lipides principalement des acides palmitiques et oléiques en proportion variables (**Lobry, 2019**), les lipides sont la première source d'énergie du LM : ils fournissent 50 % des calories de l'ordre de 3.5 à 4 g/100ml (**Upload, 2012 ; Skweres, 2014**). L'immaturation de

la lipase pancréatique de nouveau-né est compensée par une lipase spécifique dépendant des acides biliaires permettant ainsi une absorption des lipides de 80% dans les premiers jours (**TriaaBenhammadi, 2009 ; Demmelmair et Koletzko, 2018**).

Le LM se caractérise par la nature des acides gras qui entrent dans la composition des triglycérides (98%) (**Sevrin, 2020**) qui sont en majorité des acides gras polyinsaturés de longue chaîne (AGPI-LC) en particulier l'acide arachidonique et docosahexaénoïque (DHA) qui sont dérivés des acides gras essentiels, acide linoléique et acide  $\alpha$ -linoléique (**Upload, 2012 ; Cherkani-Hassani, 2018 ; Lobry, 2019**). Mais leur composition varie en fonction de l'alimentation de la mère. Ceux-ci sont nécessaires pour la maturation cérébrale et rétinienne de l'enfant (**Kellenberger et Laurent, 2020**). Le LM est riche en cholestérol (150 à 200 mg/l) ce qui entraîne une cholestérolémie plus élevée chez les enfants allaités (**Lobry, 2019**). Le cholestérol joue alors son rôle au niveau de la structure membranaire comme précurseur hormonal et dans le développement cérébrale (**Pubert, 2013 ; Skweres, 2014**).

Les phospholipides constituent en environ 0.8% des lipides du lait. Il s'agit d'une composante importante des membranes des globules de gras (**Beaudry et al., 2006 ; Upload, 2012**).

## 2.4. Glucides

Le LM contient 75g/l de glucides, et se retrouvent essentiellement sous forme de lactose (63g/l) qui représente à lui seul 40% de l'énergie totale du LM (**Skweres, 2014**). La structure ramifiée des principaux oligosaccharides (12g) contenu dans le LM en fait de véritables prébiotiques. Ils favorisent le développement du microbiote du nourrisson (**Lobry, 2019 ; Kellenberger et Laurent, 2020**).

## 2.5. Autres composantes

### 2.5.1. Minéraux et oligoéléments

Le LM comporte des minéraux et des oligoéléments comme le cuivre, le zinc et le calcium. Leurs teneurs est relativement faible mais suffisante pour couvrir les besoins du nouveau-né (**Kellenberger et Laurent, 2020**). Ainsi le LM a une teneur faible en fer, mais son coefficient d'absorption est important (de l'ordre de 60%) grâce à la lactoferrine, rendant une supplémentation inutile pour les enfants nés à terme et en bonne santé (**Lobry, 2019**).

### 2.5.2. Vitamines

Le LM est riche en micronutriments (vitamine A, B1, B2, B6, B12, D, iode), mais la quantité de vitamines D et K n'est pas suffisante dans le LM pour répondre aux besoins des

nouveau-nés et justifie une supplémentation pour tous les enfants (**Lobry, 2019**). Le LM couvre tous les autres besoins en vitamines si l'alimentation de la mère est équilibrée (**Ballard et Morrow, 2013**).

### 2.5.3. Facteurs bioactifs

Les composants bioactifs sont définis comme des éléments qui affectent les processus ou les substrats biologiques et ont donc un impact sur la fonction ou l'état de l'organisme (**Sevrin, 2020**). En effet, le LM contient des facteurs bioactifs proviennent de divers sources tels que des facteurs de croissances (EGF, VEGF...), des hormones (Insuline, Leptine, Adiponectine, Ghreline...) et des facteurs immunologiques (cytokines, anticorps...) qui modulent le développement et la réponse immunitaire du nourrisson (**Ballard et Morrow, 2013 ; Lobry, 2019**).

Le LM contient aussi de nombreux ARN non codant (dont les microARNs) qui peuvent être transférés dans le lait sous forme d'exosomes et qui agissent en régulant de nombreuses fonctions telles que la prolifération et la différenciation cellulaire, la réponse immunitaire et le contrôle de la synthèse des lipides ou des protéines (**Sevrin, 2020**).

### 2.5.4. Métabolome

Le métabolome du LM est défini comme l'ensemble complet de toutes les molécules de faible poids moléculaire (<1500 Da) qui sont appelées métabolites. Ceux-ci peuvent inclure les produits intermédiaires et finaux du métabolisme, qui proviennent de différents processus métaboliques dans la glande mammaire (**Ojo-Okunola et al., 2020**).

Le LM est une source riche en métabolites, y compris les acides gras à chaîne courte, les oligosaccharides, la créatinine, les composés phénoliques, les intermédiaires du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), les fractions N-triméthyle (choline et acétyl-L-carnitine), les vitamines, les nucléotides..., l'ensemble contribue à une croissance et un développement optimaux du nourrisson (**Wen et al., 2019 ; Ojo-Okunola et al., 2020**).

## 2.6. Concentration énergétique

La teneur énergétique du LM présente une grande variabilité, de 66 à 115 kcal/dl (**Kellenberger et Laurent, 2020**).

**Tableau 1:** Composition en nutriments et en composés bioactifs du lait maternel (Lobry, 2019 ; Sevrin, 2020).

| Composition                | Quantité (g/dl) | Principaux constituants   | Fonctions   |
|----------------------------|-----------------|---|---|
| <b>Eau</b>                 | 88-91           | Eau   | Hydratation; solubilisation des composés essentiels ; facilite l'absorption des nutriments  |
| <b>Macronutriments</b>     | 10-11           |   |   |
| <b>Protéines</b>           | 0.8-1           | - Caséines (13-30%)<br>- Protéines sériques (60-75%)<br>- Mucines (< 20%)   | Apport des acides aminés essentiels à la synthèse protéique ; facilitent la digestion ; protection contre les infections ; développement du système digestif  |
| <b>Glucides</b>            | 6.7-7.8         | - Lactose (6,5-7,0 g/dl)<br>- OLH (0,8-1,3 g/dl)  | Apport d'énergie ; développement du microbiote intestinal et du tractus digestif ; protection contre les infections   |
| <b>Lipides</b>             | 3.2-4           | - Triglycéride (98% des lipides)<br>-AGS (35-40%) :<br>Acide Palmitique (~24%)<br>-AGMI (45-50%) :<br>Acide oléique (~36%)<br>-AGPI (15-20%) :<br>Acide linoléique (9-11%)<br>Acide $\alpha$ -linoléique (1-3%)<br>DHA (~0,35%) | Principal apport d'énergie ; fonction membranaire ; favorisent la croissance ; le développement du cerveau, de l'immunologie et du tractus digestif ; protection contre les infections bactériennes ; Importance de la localisation des AG sur le glycérol pour la biodisponibilité |
| <b>Micronutriments</b>     | 0.2-0.3         |   |   |
| <b>Vitamines</b>           | ~ 0,05          | Vitamines C, E, B5, B3...   | Cofacteurs métaboliques essentiels au développement du nouveau-né   |
| <b>Minéraux</b>            | ~ 0,15          | Calcium, potassium, sodium, phosphore...  |   |
| <b>Composés bioactifs</b>  |                 |   |   |
| <b>Azoté non protéique</b> | ~0,3            | Urée, créatine, nucléotides, acides aminés libres, peptides   | Modulation des activités enzymatiques et métaboliques ; développement du tractus digestif et  |

|                                |  |  |   |
|--------------------------------|--|--|---|
|                                |  | (25% de l'azote total)   | de la fonction immunitaire ; apports de bases à la synthèse de macromolécules   |
| <b>Facteurs de croissance</b>  |  | EGF, IGFs, NGF, VEGF, EPO  | Promotion de la croissance des entérocytes, des neurones entériques, des vaisseaux sanguins, des hématies...              |
| <b>Facteurs immunologiques</b> |  | Leucocytes (macrophages et lymphocytes) ; Igs (IgA) ; cytokines pro et anti inflammatoires (IL, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ) | Protection contre les infections ; activation de la réponse immunitaire, réparation cellulaire, action anti-inflammatoire |
| <b>Enzymes</b>                 |  | Amylases, lipases, protéases   | Favorise la dégradation des macronutriments   |
| <b>Hormones</b>                |  | Insuline, ghréline, leptine, adiponectine  | Modulation du métabolisme énergétique et de la composition corporelle   |
| <b>MicroARNs</b>               |  | MicroARN181, MicroARN155, MicroARN92, MicroARN124...   | Facteurs de régulation métabolique, favorisent la prolifération et la réponse immunitaire                                 |

### 3. Variabilité

La composition du LM évolue rapidement pendant les premiers jours puis graduellement tout au long de lactation selon les besoins de nourrisson (Skweres, 2014 ; Kellenberger et Laurent, 2020). Nous pouvons distinguer trois stades:

#### 3.1. Colostrum

La première phase de la lactogénèse se nomme la phase de différenciation sécrétoire. Le LM sécrété lors de cette phase pendant les premiers jours de vie du bébé (1-3 jours) est appelé colostrum qui est un liquide jaune foncé, deux fois plus salé que le lait mature (Cherkani-Hassani, 2018 ; Dugas, 2021), et possède une composition bien particulière. En effet, le colostrum est moins riche en lactose (20 à 30g) en lipides et en vitamine B1 que le lait mature. Le colostrum contient plus d'oligosaccharides et très concentré en protéines et des cellules immuno-compétentes (Wu et al., 2018). Les protéines solubles constituent l'ensemble des protéines de colostrum avec principalement des immunoglobulines (IgAs), la lactoferrine, des facteurs de croissance (G-CSF, EGF) et des cytokines avec très peu de caséines. Le colostrum est



également riche en vitamine A, en sodium, en chlore et en magnésium, mais moins riche en calcium et en potassium que le lait mature (Vidailhet, 2003 ; Skweres, 2014 ; Wu et al., 2018). Ce premier LM est donc reconnu par son rôle immunitaire sur la santé de l'enfant plutôt que pour son rôle nutritionnel (Dugas, 2021).

### 3.2. Lait de transition

Lors de la phase d'activation sécrétoire, la glande mammaire produit du lait en plus grand volume, le LM dit « transitoire » correspond donc au lait produit entre les jours 5 et 14 jours de vie approximativement (Dugas, 2021). Il est caractérisé par une augmentation de lactose et des lipides par rapport au colostrum mais une diminution des protéines solubles, le rapport sodium/potassium décline. Sa composition rejoint progressivement celle du lait dit « mature » (TriaaBenhammadi, 2009 ; Kellenberger et Laurent, 2020).

### 3.3. Lait mature

Le LM est considéré comme étant complètement mature à partir des semaines quatre à six de vie suivant la naissance puisque sa composition sera beaucoup moins changeante à partir de ce moment que lors du premier mois de vie, bien que différents paramètres continueront d'influencer sa composition (Dugas, 2021). Le contenu en lactose du LM, augmente graduellement du colostrum au lait mature pour atteindre des concentrations correspondant environ à 6,7 à 7,8 g/100 ml (Skweres, 2014). À l'inverse, la quantité de protéines dans le lait mature est beaucoup plus faible que dans le colostrum, avec des concentrations allant d'environ 0,9 à 1,2 g/100 ml dans le lait mature, cette proportion demeurant relativement stable par la suite. Certains éléments montrent une décroissance progressive comme le zinc le phosphore et le calcium (Ballard et Morrow, 2013 ; Lobry, 2019).

**Tableau 2:** Evolution des différents constituants du LM au cours de la lactation (g/l) (Lobry, 2019).

|                           | Protéines | Lipides | Glucides | IgA | IgG    | IgM    | Lacto-transferrine | Lysozyme | Vitamine A    |
|---------------------------|-----------|---------|----------|-----|--------|--------|--------------------|----------|---------------|
| <b>Colostrum</b>          | 41        | 29      | 55       | 17  | 1      | 3      | 5-15               | 0.4      | 0.02          |
| <b>Lait de transition</b> | 16        | 35      | 66       | 1   | /      | /      | /                  | /        | /             |
| <b>Lait mature</b>        | 9         | 40      | 70       | 1à2 | traces | traces | 1-2                | 0.5      | 0.0003-0.0006 |

#### 4. Facteurs influençant la composition

La composition du LM et son aspect se fluctue selon différents facteurs :

##### 4.1. Facteurs environnementaux

➤ La saison: la présence d'infections saisonnières peut influencer la composition du lait avec des variations de certaines immunoprotéines (**Skweres, 2014**). La concentration de certains éléments dans le lait, comme la vitamine C par exemple, dépend de la concentration plasmatique maternelle et donc en l'absence de synthèse par l'organisme de son alimentation qui peut varier dans le temps (**Prentice, 1996 ; Wu et al., 2018**).

➤ La région: il existe une différence entre les régions pour la concentration en certaines protéines, minéraux, vitamines et oligoéléments. Ces différences peuvent être liées au régime maternel et à l'environnement local. Il semble ainsi exister des différences entre régions urbaines et rurales, et entre les différents groupes socio-économiques, géographiques et ethniques (**Zhang et al., 2013 ; Wu et al., 2018**).

##### 4.2. Facteurs maternels

De nombreux facteurs maternels sont connus pour influencer la composition du LM notamment le stade de la lactation, les antécédents génétiques de la mère, le moment de la tétée, l'alimentation de la mère et l'état de santé de celle-ci au moment de l'allaitement (**Kellenberger et Laurent, 2020 ; Dugas, 2021**).

➤ La parité et l'âge gestationnel: l'âge maternel et la grande multiparité modifient la composition du lait. Les femmes jeunes ou primipares ont un lait avec une concentration plus importante en certains éléments dont les graisses, les protéines et certaines immunoprotéines. En revanche, certains éléments comme le calcium ne sont pas affectés par la parité (**Skweres, 2014**).

➤ Le tabagisme: le lait d'une femme fumeuse contient moins de lipides, moins de calories, moins de vitamine C et de vitamine E, mais autant de protéines, d'azote, de lactose, de calcium et que celui d'une mère non fumeuse. Le lait d'une femme fumeuse contient aussi un grand nombre de polluants et de toxiques (nitrates, nitrites, plomb...) (**Romeo, 2011**).

##### 4.3. Pathologies

La santé de la mère peut également affecter la composition du LM (**Gremmo-Feger, 2016**). Il y a un lien entre divers pathologies tel que l'obésité, le diabète et des résultats défavorables en termes de composition du LM (**Wu et al., 2018**).

*Chapitre 3*  
*Diabète gestationnel*  
*et lait maternel*

## 1. Diabète gestationnel

Selon l'organisation mondiale de la santé, le diabète gestationnel est défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de gravité variable, débutant au diagnostic pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (**Holleville, 2017 ; Dandjinou, 2021 ; Debbab, 2021**). Cette définition recouvre donc deux situations différentes qu'il peut s'agir d'un DG « vrai », qui disparaîtra dans le post-partum, soit d'un diabète de type 2 préexistant à la grossesse et diagnostiqué seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement (**Vambergue, 2012 ; Vanderijst et al., 2012**).

Le DG est une pathologie multifactorielle. De nombreux facteurs de risque sont connus et ont un impact variable tels que l'âge, la surcharge pondérale, l'obésité et les antécédents familiaux de diabète de type 2 (**Regnault, 2016**).

Il est la conséquence d'une insulino-résistance qui apparaît dès le deuxième trimestre de grossesse et s'accompagne d'un risque accru de complications maternelles (césarienne, hypertension artérielle...etc.). La principale complication pour l'enfant est la macrosomie (poids de naissance > 4Kg) (**Dandjinou, 2021 ; Debbab, 2021**).

## 2. Physiologie du métabolisme glucidique pendant la grossesse

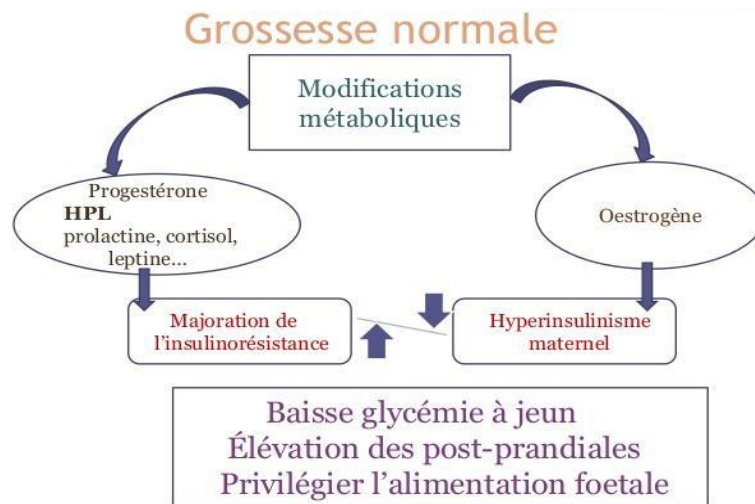
Le glucose est le principal nutriment acheminé au fœtus par l'intermédiaire du placenta (**Traoré, 2021**). La grossesse s'accompagne de modification du métabolisme glucidique afin de répondre aux exigences énergétiques du fœtus (**Jacovetti et Regazzi, 2012 ; Teissier, 2013**).

La grossesse est une situation diabéto-gène physiologique caractérisée par une insulino-résistance croissante compensée par un hyperinsulinisme (**Andre et al., 2014**). Nous distinguons deux périodes successives:

- **Au premier trimestre de la grossesse:** C'est la phase d'anabolisme pour le développement fœtal, caractérisée par l'augmentation de l'insulinémie et l'insulino-sensibilité et donc diminution de la glycémie maternelle (**Figure 7**) (**El Younsi-Hammani, 2016; Bougherara et al., 2017**).

- **Au deuxième trimestre de la grossesse:** Le métabolisme est inversé, un catabolisme accéléré apparaît (**Traoré, 2021**). Un état d'insulino-résistance favorisé par les hormones placentaires (hormone lactogène placentaire (HLP) et progestérone), l'augmentation des hormones maternelles de contre-régulation glycémique (cortisol, leptine, hormone de

croissance) (**Figure 7**) et donc une diminution de la tolérance au glucose au cours de la grossesse normale (**Dugas, 2021**). Si la fonction pancréatique est normale il existe une adaptation avec hyperinsulinisme réactionnel qui permet le maintien de l'euglycémie (**Bougherara et al., 2017; Drabo, 2019**).



**Figure 7:** Physiologie d'une grossesse normale (**Drabo, 2019**)

### 3. Physiopathologie du DG

Actuellement, la physiopathologie exacte du DG n'est pas clairement définie mais les mécanismes seraient les mêmes que ceux impliqués dans le diabète de type 2 (DT2) (**Drabo, 2019**). Le DG pourrait être le reflet d'un stade précoce de DT2, de ce fait les femmes ayant présenté un DG sont exposées à un risque accru de développer un diabète de type 2 par la suite (**Pirson et al., 2016**).

Au cours de DG, l'insulino-résistance apparaît un peu plus rapidement, mais reste superposable à celle d'une grossesse normale à terme. L'élément prédominant est une diminution de l'insulino-sécrétion en situation postprandiale (**Figure 8**). Le DG résulte d'une inadéquation entre deux phénomènes adaptatifs : une diminution de l'insulino-sécrétion et une exagération de l'insulino-résistance (**Figure 8**) (**Bougherara et al., 2017 ; McIntyre et al., 2019**). La réserve des cellules  $\beta$  pancréatique est réduite chez les femmes présentant un DG pendant la grossesse, mais également en dehors de celle-ci. Cette limitation de la réserve insulinaire se manifeste sous forme d'hyperglycémie au cours de la grossesse que lorsque la sécrétion d'insuline ne parvient plus à compenser les besoins en insuline en fin de grossesse

(Plows et al., 2018). L'apparition d'un DG met en réalité en évidence une dysfonction chronique des cellules  $\beta$  pancréatiques (Bougherara et al., 2017 ; Plows et al., 2018).



**Figure 8:** Physiopathologie du DG (Drabo, 2019)

#### 4. Influence du diabète gestationnel sur le lait maternel

Plusieurs études ont démontré que les femmes ayant eu un DG auraient tendance à moins allaiter leur enfant de façon exclusive et pendant de moins longues périodes (Wu et al., 2021). Ces femmes seraient plus à risque d'avoir un retard dans la phase d'activation sécrétoire (Dugas, 2021). Les niveaux les plus faibles d'insuline chez les femmes atteintes de DG pourraient interférer avec les processus hormonaux impliqués dans l'activation sécrétoire, puisque l'insuline aurait un effet positif sur la production de la prolactine, ce qui pourrait expliquer le délai observé dans la montée laiteuse de ces femmes. En effet, le risque de retard dans la phase d'activation sécrétoire serait augmenté de 1,84 fois chez les femmes avec DG comparativement aux femmes sans DG (Wu et al., 2021). Aussi, les bébés des femmes avec DG ont un risque plus élevé de complications néonatales comme l'obésité, le diabète...etc (Dugas, 2021).

Le DG est l'une des complications de la grossesse les plus courantes, il est associé à des conséquences pour la mère et son enfant (Traoré, 2021). Les facteurs environnementaux, principalement l'apport en nutriments essentiels présente dans le LM pendant les six premiers mois de la vie est nécessaire pour la croissance optimale des nourrissons allaités (Dugas, 2021). La durée de l'allaitement maternel et la composition du LM peuvent jouer un rôle important dans la croissance néonatale (Wu et al., 2021). L'alimentation au LM est associée à la prévention des complications chez les enfants des mères avec DG, bien qu'une plus longue

durée de l'alimentation au LM semble nécessaire pour obtenir l'effet protecteur du LM dans cette population (**Dugas et al., 2017 ; Dugas et al., 2021**). De plus, certaines études ont plutôt montrés que l'alimentation par le LM était associée avec des résultats liés à l'augmentation des complications chez les enfants des mères atteintes de DG (**Plagemann et al., 2002 ; Rodekamp et al., 2005**), les auteurs de ces études ont suggérés que cela pourrait être dû à une altération de la composition du LM dans le contexte du diabète (**Dugas et al., 2021 ; Wu et al., 2021**).

# *Analyse d'articles*





# *Méthodologie de l'étude*



## 1. Objectif

Le LM est considéré comme le premier choix pour la nutrition du nouveau-né. Des groupes de recherche s'intéressent aux facteurs pouvant influencer la composition de LM. Un aspect d'intérêt accru est l'effet possible de diabète sur la glande mammaire et donc sur la composition de ce fluide biologique. Dans ce contexte notre objectif principal était d'étudier l'influence du DG sur la composition du LM à savoir ses trois types : le colostrum, le lait transitoire et le lait mature, ainsi que l'impact potentiel de cette pathologie sur la santé de l'enfant allaité. Pour ce faire, une synthèse d'analyse d'articles portant sur l'effet du diabète gestationnel sur la composition du lait maternel est menée.

## 2. Méthodologie de l'analyse

Cette étude a été effectuée au moyen de recherche électronique dans la base de données MEDLINE (par PubMed), Google scholar et Science direct.

Dans la recherche électronique les mots clés suivant ont été utilisés: lait maternel et diabète gestationnel, composition du lait maternel et diabète gestationnel, allaitement maternel et diabète gestationnel, diabète et grossesse.

Les critères d'inclusion sont les suivants: articles de recherche originaux en anglais, articles portant sur le diabète gestationnel seulement, articles en texte intégral disponible.

Les articles de synthèse, les articles portant sur l'étude d'un cas ainsi que les articles comprenant des données relatives au lait animal et sur d'autres types de diabète ont été exclus de l'étude. La recherche a été effectuée dans la période comprise entre Mars et Juin 2022.

Un total de 40 études relatives au sujet abordé a été trouvé, seuls 25 articles répondaient aux critères d'inclusion. Le schéma ci-dessous montre la méthode de sélection:

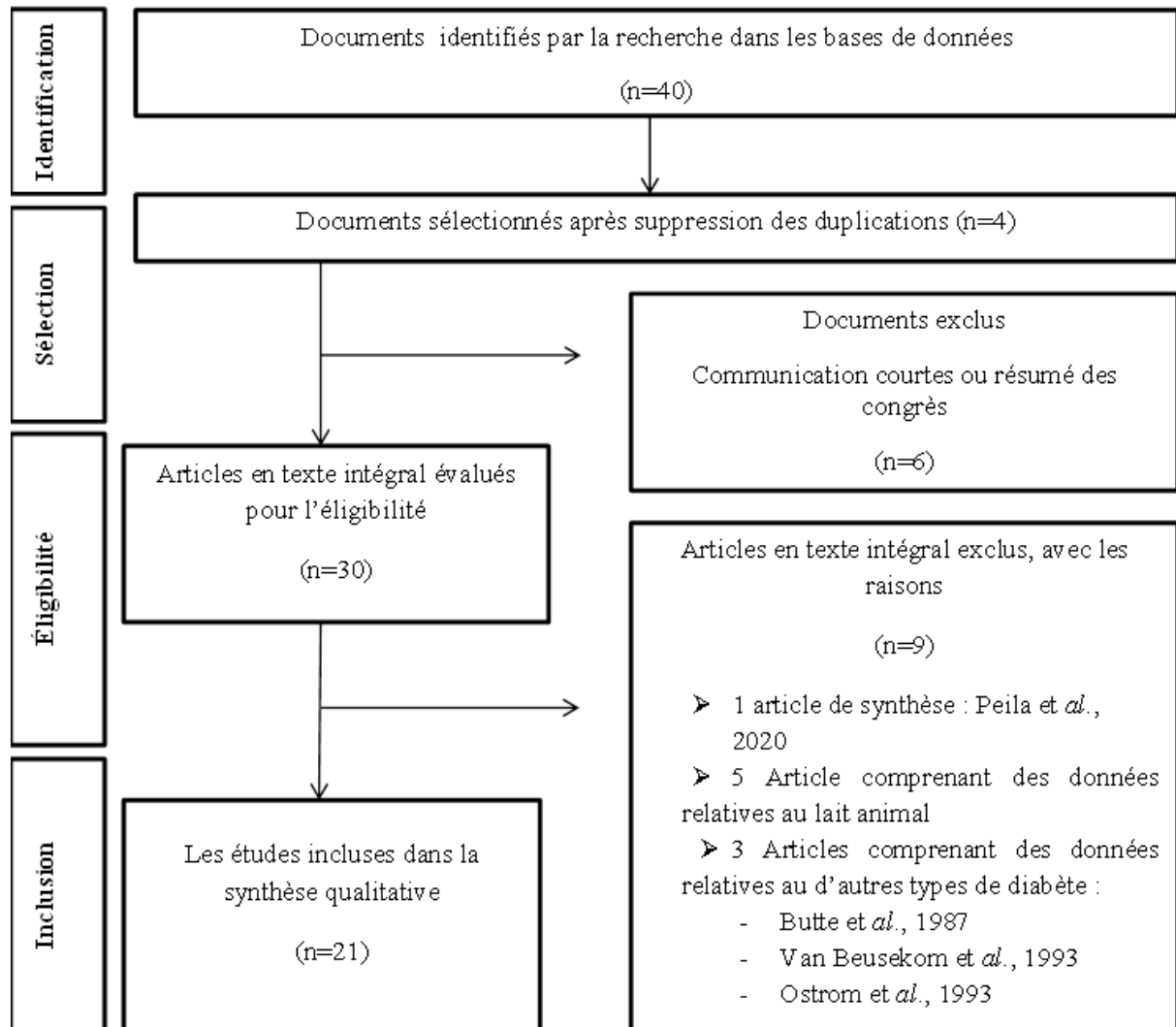


Schéma présentant les paramètres de recherche et les résultats de sélection

*Résultats*

Nous avons trouvé 21 articles relatifs à l'effet de DG sur le LM. Les informations correspondantes sont résumées dans les tableaux 3 et 4.

Le tableau suivant représente la méthodologie de l'étude suivie dans les différents articles à analyser en considérant le traitement de DG, la période d'échantillonnage, l'âge gestationnel, les paramètres analysés et la taille de l'échantillon.

**Tableau 3:** Matériel et méthodes des différentes études inclus dans la recherche sur le diabète gestationnel (DG) et le lait maternel (LM). (Col : Colostrum ; Trans : Lait de transition ; Mat : Lait mature ; N/A : Non applicable).

| Etude                         | Traitement de DG                                     | Période d'échantillonnage                              | Age gestationnel | Paramètres analysés   | Taille de l'échantillon (DG vs. Non DG) |
|-------------------------------|--|--|------------------|---|---|
| <b>Choi et al., 2022</b>      | Non évalué   | Mat: 1-3 mois  | Né à terme       | Glucose<br>Insuline<br>Protéine C réactive (CRP)<br>Interlukin-6<br>Leptine<br>Adiponectine | 178 femmes                              |
| <b>Shah et al., 2022</b>      | Régime alimentaire<br>Insuline<br>Autres médicaments | Mat: 1-6 mois  | Né à terme       | MicroARNs   | 32 vs. 62                               |
| <b>Dugas et al., 2021</b>     | Non évalué   | Mat: 2 mois  | Né à terme       | Protéines<br>Lactose<br>Energie<br>Triglycérides  | 24 vs. 29                               |
| <b>Yue et al., 2021</b>       | Non évalué   | Col: 1-3 jours<br>Trans: 10 jours<br>Mat: 42 jours     | Né à terme       | Métabolome  | 50 vs. 50                               |
| <b>Shapira et al., 2019</b>   | Régime alimentaire<br>Autre médicament               | Col: 72h<br>Trans: 7 jours<br>Mat: 14 jours            | Né à terme       | Macronutriments et énergie  | 31 vs. 31                               |
| <b>Wen et al., 2019</b>       | Non évalué   | Col: 1-3jours<br>Trans: 7-10jours<br>Mat: 4 semaines   | Né à terme       | Métabolome  | 90 vs. 94                               |
| <b>Yu et al., 2018</b>        | Régime alimentaire<br>Insuline                       | Col: 3 jours<br>Mat : 42-90 jours                      | Né à terme       | Leptine<br>Insuline<br>Ghréline<br>Adiponectine   | 48 vs. 48                               |
| <b>Dritsakou et al., 2017</b> | Régime alimentaire                                   | Col: 1-5 jours<br>Trans: 6-14 jours<br>Mat: > 14 jours | Prématuré        | Macronutriments et énergie  | 27 vs. 183                              |

|                                   |  |  |                         |   |                           |
|-----------------------------------|--|--|-------------------------|---|---------------------------|
| <b>Nunes et al., 2017</b>         | Non évalué   | Col: 24-48 h<br>Mat: 30 jours            | N/A                     | Leptine<br>Adiponectine<br>Insuline   | 12 vs. 21                 |
| <b>AzulayChertok et al., 2017</b> | Non évalué   | Col: 1-5 jours                           | Né à terme              | Composition en acides gras  | 29 vs. 34                 |
| <b>Xi et al., 2016</b>            | Non évalué   | Col: 3-5 jours<br>Mat: 3 mois            | Né à terme              | MicroARNs   | 19 vs. 47                 |
| <b>Grapov et al., 2015</b>        | Régime alimentaire<br>Insuline<br>Autres médicaments | Col: 1-3 jours                           | Né à terme              | Protéome  | 6 vs.12                   |
| <b>Resende et al., 2014</b>       | Non évalué   | Col: 1 jour                              | Né à terme<br>Prématuré | Alpha-Tocophérol  | 20 vs. 31                 |
| <b>Smilowitz et al., 2013</b>     | Non évalué   | Trans: 2 semaines                        | Né à terme              | Lactoferrine<br>IgAs<br>Oligosaccharides  | 8 vs. 16                  |
| <b>Klein et al., 2013</b>         | Régime alimentaire<br>Insuline                       | Col: dans les 4 jours<br>Mat: 4 semaines | Né à terme              | Acides aminés libres  | 21 vs. 47                 |
| <b>Ley et al., 2012</b>           | Régime alimentaire                                   | Col: 7 jours<br>Mat: 3 mois              | Né à terme              | Adiponectine<br>Insuline  | 170 Femmes                |
| <b>Galipeau et al., 2012</b>      | Régime alimentaire<br>Insuline                       | Col: 1-3jours                            | Né à terme<br>Prématuré | Sodium  | 17 vs. 116                |
| <b>Aydin, 2010</b>                | Régime alimentaire                                   | Col/ Mat                                 | Né à terme              | Ghréline  | 10 vs. 10                 |
| <b>Aydin et al., 2007</b>         | Régime alimentaire                                   | Col: 20 jours<br>Mat: 15 jours           | Né à terme              | Ghréline  | 14 vs. 12 vs. 3<br>Pré-DG |
| <b>Kaushik et al., 2002</b>       | Non évalué   | Col: 2-4 jours                           | Né à terme              | Protéines totales<br>Lipides totales<br>Triglycérides<br>Cholestérol<br>Lactose<br>Glucose<br>Calcium<br>Inorganique<br>Phosphores<br>Electrolytes<br>IgA | 20 vs. 20                 |

Le tableau 4 représente les différentes composantes du LM qui seraient altérer chez les femmes ayant eu un DG comparativement aux femmes non diabétiques.

**Tableau 4:** Résultats des différentes études portants sur le diabète gestationnel et la composition du lait maternel.

| Composants                          | Effets   | Références   |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Contenu total en énergie</b>     | Pas de différence<br>Augmenté<br>Diminué                                   | <b>Mat:</b> Dugas et <i>al.</i> , 2021<br><b>Col /Trans/Mat:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017<br><b>Mat:</b> Shapira et <i>al.</i> , 2019  |
| <b>Contenu total en protéines</b>   | Pas de différence<br>Pas de différence<br>Diminué<br>Diminué               | <b>Col:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017 ; Kaushik et <i>al.</i> , 2002<br><b>Trans / Mat:</b> Shapira et <i>al.</i> , 2019<br><b>Mat:</b> Dugas et <i>al.</i> , 2021<br><b>Trans / Mat:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017  |
| <b>Insuline</b>                     | Pas de différence<br>Pas de différence<br>Diminué<br>Diminué<br>Augmenté   | <b>Col:</b> Ley et <i>al.</i> , 2012 ; Nunes et <i>al.</i> , 2017<br><b>Mat:</b> Nunes et <i>al.</i> , 2017 ;<br><b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022<br><b>Col:</b> Yu et <i>al.</i> , 2018<br><b>Mat:</b> Ley et <i>al.</i> , 2012 ; Yu et <i>al.</i> , 2018                                |
| <b>Adiponectine</b>                 | Pas de différence<br>Pas de différence<br>Diminué                          | <b>Col /Mat:</b> Ley et <i>al.</i> , 2012 ; Nunes et <i>al.</i> , 2017<br><b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022<br><b>Col / Mat:</b> Yu et <i>al.</i> , 2018   |
| <b>Leptine</b>                      | Pas de différence  | <b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022  |
| <b>Ghréline</b>                     | Pas de différence<br><br>Diminué   | <b>Trans:</b> Yu et <i>al.</i> , 2018 ; Aydin, 2010 ; Aydin et <i>al.</i> , 2007<br><b>Col /Mat:</b> Yu et <i>al.</i> , 2018 ; Aydin, 2010 ; Aydin et <i>al.</i> , 2007  |
| <b>IgA</b>                          | Pas de différence<br>Diminué   | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002<br><b>Trans:</b> Smilowitz et <i>al.</i> , 2013   |
| <b>CRP</b>                          | Augmenté   | <b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022  |
| <b>Il-6</b>                         | Pas de différence  | <b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022  |
| <b>Lactoferrine</b>                 | Augmenté   | <b>Trans:</b> Smilowitz et <i>al.</i> , 2013   |
| <b>Contenu total en saccharides</b> | Pas de différence<br><br>Pas de différence<br>Diminué                      | <b>Col /Trans:</b> Shapira et <i>al.</i> , 2019 ; Dritsakou et <i>al.</i> , 2017<br><b>Mat:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017<br><b>Mat:</b> Shapira et <i>al.</i> , 2019   |
| <b>Glucose</b>                      | Diminué<br>Pas de différence   | <b>Mat:</b> Choi et <i>al.</i> , 2022<br><b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002  |
| <b>Lactose</b>                      | Diminué<br>Pas de différence   | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002<br><b>Mat:</b> Dugas et <i>al.</i> , 2021   |
| <b>Oligosaccharides</b>             | Pas de différence  | <b>Trans:</b> Smilowitz et <i>al.</i> , 2013   |
| <b>Contenu total en lipides</b>     | Pas de différence<br>Pas de différence<br>Pas de différence<br><br>Diminué | <b>Col:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017 ; Shapira et <i>al.</i> , 2019<br><b>Trans:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017 ; Shapira et <i>al.</i> , 2019<br><b>Mat:</b> Dritsakou et <i>al.</i> , 2017<br><b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002<br><b>Mat:</b> Shapira et <i>al.</i> , 2019 |
| <b>Cholestérols</b>                 | Pas de différence  | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002   |

|  |                               |  |
|--|-------------------------------|--|
| <b>Triglycérides</b>   | Pas de différence<br>Augmenté | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002<br><b>Mat:</b> Dugas et <i>al.</i> , 2021               |
| <b>Composition en acides gras (Acide <math>\alpha</math>-linoléique, l'acide arachidonique et docosatétranoïque)</b> | Pas de différence<br>Augmenté | <b>Col:</b> AzulayChertok et <i>al.</i> , 2017<br><b>Col:</b> AzulayChertok et <i>al.</i> , 2017 |
| <b>Potassium, Phosphore et Calcium</b>   | Pas de différence             | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002   |
| <b>Sodium</b>  | Pas de différence             | <b>Col:</b> Kaushik et <i>al.</i> , 2002 ; Galipeau et <i>al.</i> , 2012                         |
| <b>Vitamine E</b>  | Pas de différence             | <b>Col:</b> Resende et <i>al.</i> , 2014   |
| <b>MicroARNs</b>   | Pas de différence<br>Diminué  | <b>Col/Mat:</b> Xi et <i>al.</i> , 2016<br><b>Mat:</b> Shah et <i>al.</i> , 2022                 |

## Analyse des résultats

### ➤ Energie

Le contenu énergétique du LM des femmes diagnostiquées avec un DG a été évalué dans trois études, avec des résultats opposés: une étude a montré un contenu énergétique plus élevé dans toutes les phases de lactation par rapport aux mères saines, tandis que la deuxième étude a rapporté un contenu énergétique plus faible dans le lait mature des mères pathologiques. Les résultats de la troisième étude n'ont montré aucune différence.

### ➤ Contenu en protéines

Le contenu total en protéines a été étudié dans quatre études, avec des résultats similaires. Concernant le colostrum: aucune différence significative n'a été trouvée par rapport au groupe témoin. Néanmoins, les données rapportées concernant le lait de transition et le lait mature sont contradictoires: Dritsaku et *al.*, 2017 ont trouvé une diminution de la concentration en protéines dans les deux types de lait maternel, alors que les résultats de Shapira et *al.*, 2019 et Dugas et *al.*, 2021 n'ont montré aucune différence entre les deux groupes.

### ➤ Hormones

L'insuline a été évaluée dans plusieurs études dans le colostrum et le lait mature. L'étude de Ley et *al.*, 2012 a montré que les concentrations d'insuline dans le lait mature étaient plus élevée



que celles du lait précoce. Trois autres études ont trouvée des résultats opposés. Yu et *al.*, 2018 ont montré une augmentation des niveaux d'insuline, non seulement dans le lait mature, mais aussi dans le colostrum chez les femmes atteintes de DG, en particulier chez celles recevant des injections d'insuline. Choi et *al.*, 2022 ont montré une diminution des niveaux d'insuline dans le lait mature chez les femmes diabétiques. Nunes et *al.*, 2017 n'ont pas trouvé de différences dans les deux types de lait.

Les niveaux d'adiponectine ont montré des résultats contradictoires: trois études ont démontré que le DG n'était pas associé aux variations des niveaux d'adiponectine dans le lait maternel, alors que Yu et *al.*, 2018 ont observé que les femmes avec DG avaient des concentrations plus faibles d'adiponectine dans le colostrum à 3 jours et le lait mature au 90<sup>ème</sup> jour, mais aucune différence n'a été remarquée au jour 42.

Trois études ont trouvé que les niveaux de la ghréline sont plus faibles dans le colostrum et le lait mature, mais aucune différence n'a été observée dans le lait de transition.

#### ➤ **Protéines anti-infectieuses**

Le contenu en IgAs a été évalué dans le colostrum dans une étude et dans le lait de transition dans une autre étude. Aucune différence n'a été observée dans le colostrum, tandis qu'une diminution de protéines totale et de la glycosylation d'IgAs a été trouvée dans le lait de transition. La lactoferrine a été analysée uniquement par Smilowitz et *al.*, 2013 dans le lait de transition, observant une augmentation de la glycosylation de cette protéine. Les résultats suggèrent que la dysrégulation de glucose maternel pendant la grossesse a des conséquences durables qui peuvent influencer les fonctions protectrices de l'immunité innée de lait maternel. L'étude de Choi et *al.*, 2022 a été montré que les concentrations de la protéine C réactive ont augmenté dans le lait mature. Les résultats pour l'IL-6 n'ont montré aucune différence.

#### ➤ **Profils protéomiques**

Le profil protéomique a été évalué dans deux études en utilisant des techniques différentes (Chromatographie liquide de haute performance, spectrométrie de masse semi-quantitative...). Klein et *al.*, 2013 ont évalué le contenu de 11 acides aminés libres dans le colostrum et le lait mature chez des femmes avec ou sans DG. Les autres ont trouvé que la quantité totale d'acides aminés libres augmente du colostrum au lait mature chez tous les patients.

Grapov et *al.*, 2015 ont déterminé le profil protéomique uniquement du colostrum. Un total de 601 protéines ont été identifiées, dont 260 ont été quantifiées. L'analyse protéomique a identifié 27 protéines qui prédisent mieux le DG. Parmi les 27 protéines, 10 étaient significativement différentes entre les femmes atteintes de DG et les femmes sans DG. Les

changements identifiés dans l'expression des protéines suggèrent que le DG a des conséquences sur les protéines colostrales maternelles impliquées dans l'immunité et la nutrition.

### ➤ **Saccharides**

Le contenu total en saccharides a été évalué dans deux études. Les deux n'ont trouvé aucune différence entre les groupes dans le colostrum et le lait de transition, bien que des résultats différents concernant le lait mature ont été rapportés: Shapira et *al.*, 2019 ont observé une concentration plus faible dans le cas de DG, tandis que Dritsaku et *al.*, 2017 n'ont montré aucune différence.

Le lactose et le glucose ont été analysés dans trois études dans le colostrum et le lait mature, avec des résultats opposés: Kaushik et *al.*, 2002 ont trouvé le lactose plus faible chez les femmes avec DG, alors que le glucose semblait non altéré par cette condition pathologique. Choi et *al.*, 2022 ont observé une diminution dans les concentrations de glucose chez les mères avec DG, tandis que Dugas et *al.*, 2021 n'ont montré aucune différence pour le lactose.

En conclusion, une seule étude a évalué les oligosaccharides dans le lait de transition et aucune différence n'a été trouvée entre les groupes.

### ➤ **Lipides**

Le contenu total en lipides a été évalué dans quatre études avec des résultats discordants. Kaushik et *al.*, 2002 ont analysé seulement le colostrum et ont trouvé une diminution de contenu total dans le groupe DG. D'autre part, Dritsaku et *al.*, 2017 et Shapira et *al.*, 2019 n'ont montré aucune différence de concentration. De même, concernant le lait mature, Shapira et *al.*, 2019 ont trouvé une diminution, mais Dritsaku et *al.*, 2017 n'ont pas observé une différence significative. Concernant le lait de transition, toutes les études étaient en accord et n'ont trouvé aucune différence entre les groupes. Kaushik et *al.*, 2002 ont également analysé la concentration de triglycérides et de cholestérols dans le colostrum; dans ce cas, aucune différence dans le contenu de lait maternel de groupe DG n'a été identifié. Dugas et *al.*, 2021 ont montré une augmentation des niveaux de triglycérides dans le lait mature.

AzulayChertok et *al.*, 2017 ont examiné l'effet de DG sur la composition en acides gras du colostrum. Les analyses de la composition en acides gras ont révélé des concentrations significativement plus élevées de trois acides gras polyinsaturés  $\omega$ -6 ( $\gamma$ -linoléinique, l'acide arachidonique et docosatétraoïque) dans le colostrum des femmes avec DG, par rapport aux femmes sans DG.

### ➤ Electrolytes

Le sodium a été évalué dans deux études dans le colostrum, et les deux ont montré une augmentation des concentrations de sodium en corrélation avec le DG. De plus, Galipau et *al.*, 2012 ont trouvé une augmentation liée à l'utilisation de l'insuline.

Le potassium, le phosphore et le calcium ont été analysés par Kaushik et *al.*, 2002 dans le colostrum et aucune différence n'a été trouvée.

### ➤ Vitamine E

L'étude de Resende et *al.*, 2014 est montrée que le DG n'a pas été associé à des changements dans la concentration de l' $\alpha$ -tocophérol dans le colostrum. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la concentration de l' $\alpha$ -tocophérol dans le sérum et dans le colostrum pour les groupes témoins et diabétiques.

### ➤ MicroARNs

Deux études récentes ont évalué les niveaux de microARNs (microARN-let-7a, microARN-30b et microARN-378, microARN-148a, microARN-let-7d) dans le LM. Les résultats de Xi et *al.*, 2016 n'ont montré une différence significative dans le microARN-let-7a et le microARN-378 entre les deux groupes des femmes diabétiques et non diabétiques. Shah et *al.*, 2022 ont trouvé que l'abondance de microARN-148a, microARN-30b, microARN-let-7a et microARN-let-7d ont été réduites dans le lait des femmes atteintes de DG.

### ➤ Métabolome

Wen et *al.*, 2019 et Yue et *al.*, 2021 ont déterminé le profil du métabolome du LM des femmes atteintes de DG au cours du premier mois de lactation. Un total de 187 et 620 métabolites ont été identifiés dans chaque échantillon de LM respectivement.

Wen et *al.*, 2019 ont été identifiés 4 alcanes, 17 dérivés d'acides aminés, 21 acides aminés, 22 acides gras saturés, 29 acides gras insaturés, 8 intermédiaires de cycle de Krebs, 3 cofacteurs ou vitamines, 3 acides cétoniques et leurs dérivés, 1 intermédiaire glycolytique, 43 acides organiques, et 36 composés organiques. La composition du métabolome et les différences enregistrées entre le colostrum, le lait de transition et le lait mature des mères avec DG partagent de nombreuses similitudes avec les mères sans DG. Cependant, 28 métabolites ont été signalés d'être significativement différentes entre les deux groupes dans les échantillons de colostrum, de lait de transition et de lait mature.

Yue et *al.*, 2021 ont identifié 253 composés qui ont les mêmes modèles de variation, alors que 38 composés présentaient des modèles de transition significativement différentes entre le

groupe avec DG et le groupe normal. De plus, 12, 49 et 28 métabolites présentent des différences significatives dans les trois types de lait entre les deux groupes. Vingt-deux métabolites ont été confirmés comme des empreintes métabolomiques dans le lait mature des patients atteints de DG. Dix composés ont été significativement en corrélation négative avec la croissance néonatale, et seulement deux lipides insaturés sont en corrélation positive avec le poids corporel néonatal.

*Discussion  
et synthèse générale*

Le diabète est une pathologie de la mère allaitante qui peut préexister (diabète de type 2, diabète de type 1) ou apparaître au cours de la grossesse (DG) (Peila et al., 2020). Le DG est identifié comme une complication fréquente de la grossesse. Il est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable et associé à plusieurs complications à court et à long terme pour la mère et le nouveau-né (Peila et al., 2020). Il est connu que cette pathologie peut retarder le début de la lactogénèse II et affecter la composition du LM (Hartmann et Cregan, 2001). Plusieurs études portant sur l'impact de DG sur la composition biochimique montrent que les caractéristiques maternelles notamment le DG peuvent affecter la composition du LM, et par conséquent la croissance du nourrisson (Dritsakou et al., 2017 ; Shapira et al., 2019 ; Dugas et al., 2021 ; Choi et al., 2022). Dans ce contexte, nous allons analyser et discuter quelques études ayant pour but d'étudier l'influence du DG sur la composition biochimique du LM afin de mieux comprendre les effets de cette pathologie sur la composition du LM et par conséquent sur la santé et le développement des nouveau-nés.

Les résultats de l'analyse d'articles ont été triés de façon à présenter les modifications de composition du LM les plus importantes chez les mères allaitantes avec DG par rapport aux mères allaitantes sans DG sur le plan quantitatif et qualitatif.

Nous allons maintenant passer en aperçu ces modifications en compositions du LM (protéines, triglycérides, lactoses, énergie, CRP, IgAs, microARNs et métabolome) tout en essayant d'expliquer les phénomènes associés à ces modifications.

#### ✓ **Protéines, triglycérides et lactose**

Les résultats de Dugas et al., 2021 ont montré que les femmes avec DG avaient des niveaux plus élevés de triglycérides (TG) dans le lait mature par rapport au groupe témoin. Cependant, cette association peut être partiellement expliquée par leur âge plus avancé (Dugas et al., 2021). Les concentrations en lactose, en protéines et en énergie dans le LM étaient similaires entre les femmes avec et sans DG, tandis que la concentration en TG était plus élevée chez les femmes avec DG (Dugas et al., 2021).

L'étude menée par Dritsakou et al., 2017 n'ont montré aucune différence de concentration en lipide entre le lait des femmes diabétiques et non diabétiques (Dritsakou et al., 2017). Néanmoins, ils ont trouvés que le lait des femmes diabétiques contenait des niveaux d'énergie plus élevés, et ils ont supposé l'hypothèse que cela pourrait être dû à un contenu plus élevée en lipides dans le lait des femmes avec DG qui n'était pas observé

statistiquement dans leurs résultats (**Dritsakou et al., 2017**). En revanche, les résultats de l'étude menée par Dugas et al., 2021 ne sont pas similaires avec l'étude de Shapira et al., 2019 qui ont plutôt observé une concentration plus faible en lipides dans le lait des femmes avec DG par rapport aux femmes sans DG (**Shapira et al., 2019**). Cependant, cette dernière étude a collecté les échantillons de lait seulement deux semaines après l'accouchement, par rapport à deux mois dans l'études de Dugas et al., 2021 qui pourrait expliquer la différence dans les résultats (**Shapira et al., 2019**).

Dugas et al., 2021 ont montrés que l'âge maternel était associé à la composition du LM, en particulier le contenu en lactose et en TG chez toutes les femmes. Ce résultat est identique aux résultats de Dritsakou et al., 2017 qui ont observés une association positive entre l'âge maternel et le contenu en lipides de lait mature (**Dritsakou et al., 2017**), et avec d'autres études menées sur le lait transitoire ou le colostrum (**Argov-Argaman et al., 2017 ; Lubetzky et al., 2015**). Cette association peut s'expliquer réellement par le fait que les femmes plus âgées produiraient moins de quantité de lait, étant donné que le vieillissement est un facteur de risque de DG car une densité plus faible des glandes mammaires et des changements hormonaux se produisent avec l'âge, entraînant une composition différente du LM (**Hausman kedem et al., 2013 ; Stone et al., 2009**).

Les résultats de Dugas et al., 2021 ont montré que la présence de certains macronutriments dans le LM seraient associés inversement à la croissance du nourrisson selon le statut DG de la mère, en particulier la concentration en TG de LM, qui est à son tour associée à un taux d'insuline plus élevée de la mère (**Dugas et al., 2021**). De plus, cette étude n'a pas évalué la composition lipidique du LM, c'est-à-dire la proportion de différents composants lipidiques, qui peuvent également affecter la croissance du nourrisson et pourrait éventuellement expliquer les différences observées avec les résultats des autres études (**Eriksen et al., 2018**). D'après les connaissances de Dugas et al., 2021 aucune étude n'a étudié l'association entre le contenu en macronutriments du LM et la croissance du nourrisson en particulier les enfants des mères avec DG, ce qui rend difficile de comparer les résultats de cette étude avec d'autres (**Dugas et al., 2021**).

Dugas et al., 2021 montrés que l'association positive observée entre le lactose, principal glucide de LM, et la croissance des nourrissons dans l'ensemble de l'échantillon concorde avec d'autres études (**Prentice et al., 2016 ; Gridneva et al., 2019**). Prentice et al., 2016 ont

émis l'hypothèse que l'apport plus important en glucides entraînerait un stockage plus important du glycogène et de lipides, ce qui expliquerait l'association positive avec le poids des nourrissons (**Prentice et al., 2016**).

#### ✓ CRP

La CRP est une protéine homopentamérique qui est principalement synthétisée dans les hépatocytes et qui est un marqueur d'inflammation systémique de faible intensité (**Sproston et Ashworth, 2018**). Fait intéressant, chez les femmes allaitantes, la concentration de CRP dans le lait est plus élevée que dans le sang, ce qui suggère une expression hautement régulée de cette protéine par le lactocyte (**Fetherston et al., 2006**). Aucune enquête n'a été menée pour déterminer comment les niveaux de CRP du lait sont augmentés chez les femmes avec DG, mais il existe des preuves considérables que le système immunitaire maternel est altéré par la dysrégulation métabolique du DG (**Choi et al., 2022**). Le diabète est une condition associée à une inflammation chronique de faible intensité caractérisée par une élévation de l'infiltration et l'activation des cellules immunitaires innées et adaptatives et induit éventuellement le développement d'une inflammation du tissu adipeux (y compris les tissus adipeux mammaires), d'une résistance à l'insuline et d'un dysfonctionnement endothélial (**Zatterale et al., 2020 ; Kolb et Zhang, 2020**). La dysrégulation des tissus adipeux entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-6 (IL-6), qui est lié à l'augmentation de la CRP circulante, tout en diminuant la synthèse d'adipokines anti-inflammatoires telles que l'adiponectine (**Hajer et al., 2008 ; Bastard et al., 1999**). En raison de manque de données sur la glycémie post-partum dans l'étude de Choi et al., 2022, les auteurs de cette étude étaient incapables d'évaluer l'association entre l'intolérance au glucose post-partum et la CRP du LM (**Choi et al., 2022**). Cependant, étant donné que le DG est associé à un risque accru de DG récurrent et à un risque à court et à long terme de syndrome métabolique maternel, de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire (**Plows et al., 2018 ; Cozma et al., 2021 ; Retnakaran et al., 2010**), le dysfonctionnement endocrinien et l'inflammation systémique correspondants peuvent être persistants et influencer ainsi la CRP du lait et d'autres substances bioactives pendant la période post-partum (**Choi et al., 2022**).

#### ✓ Immunoglobulines A (IgAs)

L'étude de Smilowitz et al., 2013 a montré que la concentration totale d'IgAs dans le LM des femmes atteintes de DG était de 63,6 % inférieure à celle des femmes sans DG. Ces



données suggèrent que l'état dysrégulé du DG dans cette étude a des conséquences durables sur les concentrations d'IgAs dans le LM d'au moins 14 jours après l'accouchement (**Smilowitz et al., 2013**). Ce résultat est en accord avec d'autres rapports dans lesquels les IgA, IgG et IgM de colostrum provenant de femmes hyperglycémiques diagnostiquées avec un diabète clinique ont été réduits de 30 % par rapport aux femmes normoglycémiques (**Franca et al., 2012 ; Morceli et al., 2011**). La diminution des immunoglobulines (Igs) dans le lait transitoires des femmes atteintes de diabète pourrait être le résultat d'une réduction de la fonction lymphocytaire des cellules B associée à l'hyperglycémie dans le diabète (**Smilowitz et al., 2013**). Cette proposition est supportée par le résultat selon lequel l'incubation des cellules B du sang périphérique dans des concentrations accrues de glucose altère la fonction cellulaire, réduit la viabilité cellulaire, augmente l'apoptose et induit un stress oxydatif (**Rubinstein et al., 2008 ; Sakowicz-Burkiewicz et al., 2013**). Un autre mécanisme pour expliquer la diminution des Igs du lait et du colostrum dans le DG pourrait provenir de la diminution des concentrations de prolactine circulantes associées à l'obésité et au diabète (**Ostrom et Ferris, 1993**). La prolactine joue un rôle dans la régulation de l'immunité humorale en se liant aux récepteurs de la prolactine sur les lymphocytes B et en stimulant l'ornithine décarboxylase, l'enzyme limitant la vitesse dans la biosynthèse des polyamines nécessaire à la synthèse et à la sécrétion d'Ig (**Russell et al., 1985**).

#### ✓ **MicroARNs**

L'étude de Shah et al., 2022 indique que l'exposition au diabète pendant la grossesse est associée à une altération de l'abondance des microARNs de LM connus pour être impliqués dans l'homéostasie du glucose et l'adipogenèse, et ces microARNs sont également associés à l'adiposité et au poids du nourrisson au cours des 6 premiers mois de la vie (**Shah et al., 2022**). Xi et al., 2016 ont examiné les relations entre le DG et les microARNs de LM impliqués dans l'adipogenèse (microARN-let-7a, microARN-30b et microARN 378). Contrairement aux résultats de Shah et al., 2022, le microARN-let-7a et le microARN-378 ont augmenté dans le DG (**Shah et al., 2022**).

Les exosomes du lait et leur microARNs sont absorbés dans la circulation systémique chez les nourrissons et peuvent avoir un impact sur la programmation épigénétique de tissus métaboliquement actifs, comme le foie et les îlots pancréatiques, au cours de la période néonatal précoce (**Melnik et al., 2021**). Le microARN-148a-3p est le microARNs le plus abondante dans le LM (**Chen et al., 2010 ; Izumi et al., 2012**). L'analyse de Shah et al., 2022

a montré que l'abondance de microARN-148a était plus faible dans le LM des mères avec DG pendant la grossesse, une nouvelle découverte (Shah et al., 2022). De plus, une faible abondance de microARN-148a était associée au poids plus élevé du nourrisson à un mois de vie (Shah et al., 2022). Les données de Logan et al., 2016 indiquent que les nourrissons nés de mères atteintes de DG ont une adiposité élevée après contrôle de l'adiposité à la naissance, malgré un bon contrôle glycémique maternel pendant la grossesse et un allaitement prédominant pendant l'enfance (Logan et al., 2016). En addition à l'exposition à un excès de nutriment susceptible d'altérer la sensation hypothalamique à la satiété, conduisant à des altérations de l'appétit, des niveaux plus faibles de microARN-148a dans le LM des mères avec DG pourraient être un mécanisme expliquant l'augmentation de l'adiposité et de la prise de poids des nourrissons (Shah et al., 2022). Le microARN-30b de LM des mères diabétiques était moins abondant et positivement associée au poids du nourrisson à l'âge d'un mois (Shah et al., 2022). La surexpression du microARN-30b stimule l'adipogenèse, augmente la taille des gouttelettes lipidiques et régulé hautement les gènes lipogéniques (Zaragosi et al., 2011). Ces résultats pourraient expliquer l'association positive du miARN-30b avec le poids du nourrisson à l'âge d'un mois de vie (Shah et al., 2022 ; Zaragosi et al., 2011). Un résultat important est la directionnalité opposée du microARN-148a et du microARN-30b avec le poids du nourrisson à l'âge d'un mois de vie (Shah et al., 2022).

#### ✓ Métabolome

Le LM fournit divers nutriments essentiels et aide le système immunitaire et le développement des organes des nouveau-nés (Gura, 2014 ; dit Trolli et al., 2012 ; Landon et al., 2009). Les composants du LM varient au cours de la lactation, en particulier pendant le premier mois post-partum (Wen et al., 2019). Le colostrum est riche en composés immunologiques et en facteurs de croissance (Castellote et al., 2011 ; Kulski et Hartmann, 1981), tandis que le lait mature devient stable pour éviter d'autres fluctuations (Ballard et Morrow, 2013). Wen et al., 2019 ont analysés la composition des métabolites dans LM aux cours des différents stades de la lactation de mères souffrant de DG et des mères saines.

Les données de Wen et al., 2019 ont montré qu'après des grossesses normales, 16 acides aminés étaient augmentés dans le colostrum par rapport au lait de transition et au lait mature, y compris tous les acides aminés essentiels et les acides aminés à chaîne ramifiée (leucine, isoleucine et valine) (Wen et al., 2019). Les acides aminés libres sont une source importante d'azote pour la croissance du nourrisson et sont plus facilement absorbés que les acides

aminés dérivés des protéines (**Schanler et Garza, 1987**). Les acides aminés à chaîne ramifiée sont des donneurs clés de nitrogène impliqué dans l'azote interorganique et intercellulaire, et la leucine est un signal nutritif important (**Sweatt et al., 2004 ; Hutson et al., 2005**). La lysine est nécessaire à la synthèse des protéines, et sa déficience pourrait entraîner une perte de poids chez les nouveau-nés (**Snyderman et al., 1959**). Cependant, des niveaux élevés des acides aminés dans le colostrum sont susceptibles d'être une ressource essentielle pour le développement néonatal (**Wen et al., 2019**).

Les acides gras sont connus pour être essentiels à la croissance, au développement du cerveau et à la santé des nourrissons (**Lauritzen et al., 2001**). **Wen et al., 2019** ont trouvé des niveaux plus élevés d'acides gras dans le lait mature par rapport à ceux du colostrum, bien que l'acide hexanoïque a été trouvé plus élevé dans le colostrum. Cet enrichissement en acides gras dans le lait mature est susceptible d'être important pour le développement du nourrisson (**Wen et al., 2019**). L'acide gamma-linolénique présent dans le LM pourrait réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant par l'allaitement (**Villamor et al., 2007**). Des concentrations élevées d'acides gras à longue chaîne, comme l'acide oléique, pourraient avoir des effets fonctionnels sur l'établissement du microbiote intestinal au début de la vie (**Nejrup et al., 2015**).

**Lee et al., 2007** ont montré que la descendant des mères avec DG sont plus exposés au risque de DT2. Plusieurs études ont trouvé des altérations du métabolome plasmatique des femmes atteintes de DG, pendant la grossesse ou dans le post-partum, par rapport à des femmes ayant une grossesse sans complications (**Bentley et al., 2015 ; Enquobahrie et al., 2015**). **Wen et al., 2019** ont trouvé que les composants du LM chez les mères en bonne santé étaient assez similaires à celles des mères atteintes de DG; la plupart des différences dans la composition du lait allant du colostrum au lait mature sont subtiles (**Wen et al., 2019**). **Klein et al., 2013** ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative dans les acides aminés libres dans le LM entre les mères atteints de DG et les mères normaux (**Klein et al., 2013**), tandis que l'étude de **Wen et al., 2019** a démontré qu'un grand nombre d'acides gras libres dans le LM ont diminué de manière significative dans le groupe DG par rapport au groupe témoin. Considérant que les deux métabolites (acides aminés et acides gras libres) sont les principaux nutriments du LM et importants pour le développement néonatal (**Wen et al., 2019**). Etant donné que les acides gras libres sont les éléments constitutifs pour l'adipogenèse et les neurones, une composition d'acides gras altérée dans le LM pourrait compromettre

l'adiposité néonatale et le développement cérébral si l'enfant est allaité au sein (**Wen et al., 2019**). Par conséquent, la composition en acides gras des préparations pour nourrissons doit être soigneusement ajustée pour les enfants des mères souffrant de DG (**Wen et al., 2019**).

En résumé, les études précédemment analysées suggèrent que les femmes atteintes de DG présentent des altérations dans les niveaux de certains composants du LM (protéines, TG, lactose CRP, IgAs, microARNs et métabolome) en comparaison aux femmes sans DG. Sachant que le diabète est une pathologie fréquente au cours de la grossesse qui détermine potentiellement plusieurs complications et constitue un facteur de risque important de morbidité néonatale (**Owen et al., 2006 ; Arenz et al., 2004**). L'impact des anomalies métaboliques maternelles sur la nutrition postnatale précoce et les courbes métaboliques du nourrisson est d'un intérêt considérable, car la descendance des femmes, à la fois avec un diabète préexistant ou un DG, présente un risque accru à long terme de diabète de type 2, bien que des preuves épidémiologiques aient également montré un effet protecteur à long terme de l'allaitement contre l'obésité et le diabète de type 2 chez la descendance (**Lucas, 2005 ; Horta et Victora, 2019**). Sur la base de cette forte corrélation entre la morbidité maternelle et néonatale, il est important de connaître les effets de cette condition sur la composition du LM, notamment leurs relations aux bénéfices médiés par le LM pour les nouveau-nés (**Lucas, 2005**). En l'absence de toute conclusion claire sur ce sujet, la pratique clinique devrait continuer à promouvoir et à soutenir l'allaitement maternel, comme indiqué dans les directives internationales reconnues (**American Academy of Paediatrics, 2012**), et ceci également pour les femmes DG.

Jusqu'à présent, peu d'études dans la littérature évaluant la composition du lait maternel des mères diabétiques. La principale observation est que le DG peut modifier la composition du LM. L'effet sur le LM est présent non seulement dans le premier jour post-partum, mais se poursuit tout au long de toutes les phases de lactation. Ces études émettent l'hypothèse que les modifications induites par le DG sur le LM ont un rôle potentiel qui peut être préjudiciable pour les bébés qui présentent généralement une adiposité élevée après la naissance.

Cependant, nous pensons que ces études présentent certaines limites car le nombre d'études sur le sujet était limité et que les comparaisons entre celles-ci étaient difficiles considérant les méthodes d'analyses variables d'une étude à l'autre, ainsi que les différents types de LM analysés (colostrum, lait transitoire ou lait mature). Il est donc difficile de quantifier l'effet réel de cette pathologie sur les différents éléments constitutifs du LM.

*Conclusion et perspectives*



L'allaitement maternel est une pratique intime, dont la décision est la responsabilité de chaque femme. C'est également une question de santé publique, à la lumière des bénéfices scientifiquement démontrés, à court, moyen et long terme, pour la santé de l'enfant et de sa mère. Le LM est un aliment fonctionnel dans lequel sont retrouvés l'ensemble des nutriments essentiels au développement du nouveau-né. Sa composition est complexe et peut être influencée par plusieurs facteurs notamment le DG.

Notre étude a pour objectif d'illustrer l'influence de DG sur la composition biochimique du LM à savoir ses trois types; le colostrum, le lait transitoire et le lait mature ainsi que l'impact potentiel de DG sur la santé de l'enfant allaité à travers une analyse d'articles portant sur notre problématique.

D'après les articles analysés dans notre étude, les femmes atteintes de DG présentent des niveaux différents dans certains composants de LM en comparaison aux femmes sans DG, tels qu'une diminution de la concentration de la CRP dans le lait mature qui est expliqué par une altération de système immunitaire maternel, et également une diminution des niveaux des IgAs dans le lait transitoires qui pourrait être le résultats d'une réduction de la fonction lymphocytaires des cellules B comparaison aux femmes sans DG.

Les résultats de ces articles montrent que le DG altère la composition du LM et émettent l'hypothèse que les modifications induites par le DG ont un rôle potentiel qui peut être préjudiciable pour les bébés allaités qui présentent généralement un poids élevé à la naissance.

Cependant, les auteurs de ces études indiquent que le nombre d'études sur le sujet est limité et que les comparaisons entre celles-ci sont difficiles considérant ; les méthodes d'analyses variables d'une étude à l'autre, ainsi que les différents types de LM analysés (colostrum, lait transitoire ou lait mature). Il est donc difficile de quantifier l'effet réel de cette pathologie sur les différents éléments constitutifs du LM. Plus d'études sont donc nécessaire pour obtenir une détermination et une évaluation plus complète des composantes du LM affectés par la présence du DG ainsi que l'impact sur les bénéfices pour la santé de l'enfant médiés par le LM.

Il sera également important d'analyser l'effet de différents médicaments contre le DG sur le LM et leurs interactions potentielles sur les différents composants biologiques de ce fluide.

*Références  
bibliographiques*

**-A-**

**Andre M., Allix I., Illouz F., Rodien P., Laboureau S.** (2014, October). Le vécu des femmes suivies pour un diabète gestationnel. In Annales d'Endocrinologie, 75 (5-6): 376p.

**Arnez S., Ruckerl R., Koletzko B., von Kries R.** (2004). Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. international journal of obesity, 28 (10): 1247-1256.

**Aydin S.** (2010). The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. Peptides, 31: 2236–2240.

**Aydin S., Geckil H., Karatas F., Donder E., Kumru S., Kavak E.C., Colak R., Ozkan Y., Sahin I.** (2007). Milk and blood ghrelin level in diabetics. Nutrition, 23: 807–811.

**Azulay Chertok I.R., Haile Z.T., Eventov-Friedman S., Silanikove N., Argov-Argaman N.** (2017). Influence of gestational diabetes mellitus on fatty acid concentrations in human colostrum. Nutrition, 36: 17–21.

**-B-**

**Ballard O., Morrow A.L.,** (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatric Clinics, 60 (1): 49-74.

**Bastard J.P., Jardel C., Delattre J., Hainque B., Bruckert E., Oberlin F.** (1999). Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. Circulation.

**Beaudry M., Chiasson S., and Lauzière J.** (2006). Biologie de l'allaitement: le sein, le lait, le geste: Le sein-le lait-le geste. PUQ.

**Bentley-Lewis R., Huynh J., Xiong G., Lee H., Wenger J., Clish C., Gerszten R.** (2015). Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus. Diabetologia, 58 (6): 1329-1332.

**Bernardo H., Cesar V., World Health Organization.** (2013). Long-term effects of breastfeeding: a systematic review.





**Bougherara L., Hanssens S., Subtil D., Vambergue A., Deruelle P.** (2017). Diabète gestationnel. Wwwwem-Premiumcomdatatraitessob, 30.

**Brisken C., O'Malley B.** (2010). Hormone action in the mammary gland. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2 (12): 3178.

**-C-**

**Castellote C., Casillas R., Ramírez-Santana C., Pérez-Cano F. J., Castell M., Moretones, M.G., Franch À.** (2011). Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. The Journal of nutrition, 141 (6): 1181-1187.

**Chen X., Gao C., Li H., Huang L., Sun Q., Dong Y., Zhang, C.Y.** (2010). Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. Cell research, 20 (10): 1128-1137.

**Cherkani-Hassani A.** (2018). Contamination du lait maternel par certains éléments traces métalliques et mycotoxines et étude des facteurs associés chez des femmes allaitantes au maroc.

**Choi Y., Nagel E.M., Kharoud H., Johnson K.E., Gallagher T., Duncan K., Demerath E. W.** (2022). Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Differences in Human Milk Hormone and Cytokine Concentrations in a Fully Breastfeeding United States Cohort. Nutrients, 14 (3): 667.

**Cozma M.A., Găman M.A., Dobrică E.C., Boroghină S.C., Iancu M.A., Crețoiu S.M., Simionescu A.A.** (2021). A Glimpse at the Size of the Fetal Liver—Is It Connected with the Evolution of Gestational Diabetes?. International Journal of Molecular Sciences, 22 (15): 7866.

**-D-**

**Dandjinou M.** (2021). Utilisation en grossesse des antidépresseurs et les risques maternels associés: focus sur le diabète gestationnel et la dépression postpartum.

**Debbab L.** (2021). Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion: un enjeu majeur de santé publique.

**Demmelair H., Koletzko B.** (2018). Lipids in human milk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32 (1): 57-68.

**Dit Trolli S.E., Kermorvant-Duchemin E., Huon C., Bremond-Gignac D., Lapillonne, A.** (2012). Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early human development*, 88: S25-S29.

**Drabo A.** (2019). Diabète et grossesse dans le CSREF de la commune I (Doctoral dissertation, USTTB).

**Dritsakou K., Liosis, G., Valsami G.** (2017). The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 30: 1302–1308.

**Dugas C.** (2021). Rôle de l'alimentation dans la prévention des complications associées à une exposition intra-utérine au diabète gestationnel.

**Dugas C., Laberee L., Perron J., St-Arnaud G., Richard V., Perreault V., Leblanc N., Marc I., Di Marzo V., Doyen A., Veilleux A., Robitaille J.** (2021). Association between gestational diabetes mellitus, macronutrients content of human milk and infant growth. *British Journal of Nutrition*, 12 (6): 97-118.

**Dugas C., Perron J., Kearney M., Mercier R., Tchernof A., Marc I., Robitaille J.** (2017). Postnatal prevention of childhood obesity in offspring prenatally exposed to gestational diabetes mellitus: where are we now. *Obesity facts*, 10 (4): 396-406.

## -E-

**El Younsi-Hammani S.** (2016). Le diabète gestationnel au centre hospitalier intercommunal de Compiègne-Noyon en 2014.

**Enquobahrie D.A., Denis M., Tadesse M.G., Gelaye B., Ressom H.W., Williams M.A.** (2015). Maternal early pregnancy serum metabolites and risk of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100 (11): 4348-4356.

**Eriksen K.G., Christensen S.H., Lind M.V., Michaelsen K.F.** (2018). Human milk composition and infant growth. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 21(3): 200-206.

**-F-**

**Fetherston C. M., Wells J.I., Hartmann P.E.** (2006). Severity of mastitis symptoms as a predictor of C-reactive protein in milk and blood during lactation. *Breastfeeding Medicine*, 1(3): 127-135.

**Fitoussi A., Couturaud B., Salmon R.J.** (2008). Rappel anatomique. Chirurgie oncoplastique et reconstruction dans le cancer du sein: Techniques et indications L'expérience de l'Institut Curie, 3-7.

**França E.L., Calderon I.D.M.P., Vieira E. L., Morceli G., Honorio-França A.C.** (2012). Transfer of maternal immunity to new borns of diabetic mothers. *Clinical and Developmental Immunology*.

**-G-**

**Galipeau R., Goulet C., Chagnon M.** (2012). Infant and Maternal Factors Influencing Breast milk Sodium Among Primiparous Mothers. *Breastfeed. Med*, 7: 290–294.

**Goulet L.** (2004). Recension des écrits sur la contamination du lait maternel par des Substances chimiques présentes en milieu de travail.

**Grapov D., Lemay D.G., Weber D., Phinney B.S., AzulayChertok I.R., Gho D.S., German J.B., Smilowitz J.T.** (2015). The Human Colostrum Whey Proteome Is Altered in Gestational Diabetes Mellitus. *J. Proteome Res*, 14: 512–520.

**Gremmo-feger G.** Influence du diabète et de l'obésité sur l'allaitement.

**Gridneva Z., Rea A., Tie W.J., Lai C.T., Kuganathan S., Ward L.C., Geddes D.T.** (2019). Carbohydrates in human milk and body composition of term infants during the first 12 months of lactation. *Nutrients*, 11 (7): 1472.

**Gura T.** (2014). Nature's first functional food. 747-749.

**-H-**

**Hajer G.R., Van Haefen T. W., Visseren F.L.** (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal*, 29 (24): 2959-2971.

**Hartmann P., Cregan M.** (2001). Lactogenesis and the effects of insulin-dependent diabetes mellitus and prematurity. *The Journal of nutrition*, 131 (11): 3016S-3020S.

**Hausman Kedem M., Mandel D., Domani K.A., Mimouni F.B., Shay V., Marom R., Lubetzky R.** (2013). The effect of advanced maternal age up on human milk fat content. *Breastfeeding medicine*, 8 (1): 116-119.

**Holleville G.** (2017). Le diabète gestationnel: ses causes et ses conséquences pour la mère et l'enfant: rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge (Doctoral dissertation).

**Houdebine L.M.** (1986). Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. *Reproduction Nutrition Développement*, 26 (2B): 523-541.

**Hutson S. M., Sweatt A. J., LaNoue K.F.** (2005). Branched-chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *The Journal of nutrition*, 135 (6): 1557S-1564S.

**-I-**

**Izumi H., Kosaka N., Shimizu T., Sekine K., Ochiya T., Takase M.** (2012). Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *Journal of dairy science*, 95 (9): 4831-4841.

**-J-**

**Jacovetti C., Regazzi R.** (2012). Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine des maladies métaboliques*, 6(4): 279-287.

**-K-**

**Kaushik S., Trivedi S.S., Jain A., Bhattacharjee J.**(2002). Unusual changes in colostrum composition in lactating indian women having medical complications during pregnancy—A pilot study. *Indian J. Clin. Biochem.* 17: 68–73.

**Kellenberger, S., Laurent M.** (2020). Le statut nutritionnel de la mère allaitante influence-t-il la galactogénèse et/ou la composition du lait maternel?: travail de Bachelor (Doctoral dissertation, Haute école de santé Genève).

**Klein K., Bancher-Todesca D., Graf T., Garo F.; Roth, E., Kautzky-Willer A., Worda C.** (2013). Concentration of free amino acids in human milk of women with gestational diabetes mellitus and healthy women. *Breastfeed. Med.* 8: 111–115.

**Kolb R., Zhang W.** (2020). Obesity and breast cancer: a case of inflamed adipose tissue. *Cancers*, 12 (6): 1686.

**Kulski J. K., Hartmann P.E.** (1981). Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 59 (1): 101-114.

**-L-**

**Landon M. B., Spong C. Y., Thom E., Carpenter M. W., Ramin S. M., Casey B., Anderson G.B.** (2009). A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*, 361 (14): 1339-1348.

**Laurent C., Dr, I.B.C.L.C.** (2002, May). Le lait maternel, aspects pratiques.D'après une conférence donnée auprès du personnel de PMI (27).

**Lauritzen L.A.** (2001). The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, 40: 1-94.

**Lee A. J., Hiscock R. J., Wein P., Walker S.P., Permezel M.** (2007). Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes care*, 30 (4): 878-883.

**Ley S.H., Hanley A.J., Sermer M.; Zinman B., O'Connor, D.L.** (2012). Associations of prenatal metabolic abnormalities with insulin and adiponectin concentrations in human milk. *Am. J. Clin. Nutr*, 95: 867–874.

**Lobry E.** (2019). Le don de lait maternel: expliquer et informer. 62.

**Logan K.M., Emsley R.J., Jeffries S., Andrzejewska I., Hyde M.J., Gale C., Modi N.** (2016). Development of early adiposity in infants of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 39 (6): 1045-1051.

**Lubetzky, R., Sever O., Mimouni, F. B., Mandel D.** (2015). Human milk macronutrients content: effect of advanced maternal age. *Breastfeeding medicine*, 10 (9): 433-436.

**Lucas A.** (2005). Long-term programming effects of early nutrition-implications for the preterm infant. *Journal of Perinatology*, 25 (2): S2-S6.

### -*M*-

**McIntyre H. D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E.R., Damm P.** (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 5 (1): 1-19.

**Melnik B.C., Stremmel W., Weiskirchen R., John S. M., Schmitz G.** (2021). Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules*, 11 (6): 851.

**Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.** (2017). Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur.

**Morceli G., França E.L., Magalhães V.B., Damasceno D.C., Calderon I.D.M.P., Honorio-França A.C.** (2011). Diabetes induced immunological and biochemical changes in human colostrum. *Acta Paediatrica*, 100 (4): 550-556.

### -*N*-

**Nejrup R.G., Bahl M.I., Vignæs L. K., Heerup C., Licht T. R., Hellgren L.I.** (2015). Lipid hydrolysis products affect the composition of infant gut microbial communities in vitro. *British Journal of Nutrition*, 114 (1): 63-74.

**Nunes M., da Silva C.H., Bosa V.L., Bernardi J.R., Werlang I.C.R., Goldani M.Z., NESCA Group.** (2017). Could a remarkable decrease in leptin and insulin levels from colostrum to mature milk contribute to early growth catch-up of SGA infants? *BMC Pregnancy Childbirth* , 17: 410.

**-O-**

**Ojo-Okunola A., Cacciatore S., Nicol M. P., du Toit E.** (2020). The Determinants of the Human Milk Metabolome and Its Role in Infant Health. *Metabolites*, 10 (2): 77.

**Ostrom K.M., Ferris A. M.** (1993). Prolactin concentrations in serum and milk of mothers with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*, 58 (1): 49-53.

**Owen C., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G.** (2006). Dose breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *The American journal of clinical nutrition*, 84 (5): 1043-1054.

**-P-**

**Peila C., Gazzolo D., Bertino E., Cresi F., Coscia A.** (2020). Influence of diabetes during pregnancy on human milk composition. *Nutrients*, 12 (1): 185.

**Perrella S., Gridneva Z., Lai C.T., Stinson L., George A., Bilston-John S., Geddes D.** (2021, March). Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. In *Seminars in Perinatology*, 45 (2):151380p.

**Pirson N., Maiter D., Alexopoulou O.** (2016). Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. *Endocrinol Nutr*, 135 (10): 661-668.

**Plagemann A., Harder T., Franke K., Kohlhoff, R.** (2002). Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes care*, 25 (1): 16-22.

**Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H.** (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19 (11): 3342.

**Prentice A.** (1996). Constituents of human milk. *Food and Nutrition Bulletin*, 17 (4): 1-10.

**Prentice P., Ong K.K., Schoemaker M.H., van Tol, E.A., Vervoort J., Hughes I. A., Dunger D. B.** (2016). Breast milk nutrient content and infancy growth. *Acta paediatrica*, 105 (6): 641-647.

**Pubert C.** (2013). Le lait de vache dans l'alimentation du nourrisson, avantages et inconvénients.

### **-R-**

**Regnault N., Salanave B., Castetbon K., Cosson E., Vambergue A., Barry Y., Vernay, M.** (2016). Diabète gestationnel en France en 2012: dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 9: 164-73.

**Resende F.B.S., Clemente H.A.; Fernandes Bezerra D.; Grilo E.C., de Melo L.R., Bellot P.E., Dantas R.C., Dimenstein R.** (2014). Alpha-tocopherol concentration in serum and colostrum of mothers with gestational diabetes mellitus. *Rev. Paul. Pediatr*, 32: 178–186.

**Retnakaran R., Qi Y., Connelly P. W., Sermer M., Zinman B., Hanley A.J.** (2010). Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (2): 670-677.

**Rodekamp E., Harder T., Kohlhoff R., Franke K., Dudenhausen J.W., Plagemann A.** (2005). Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes care*, 28 (6): 1457-1462.

**Romeo A.M.** (2011). Allaitement maternel et tabac: bénéfiques ou risques? Que conseiller ? *La Lettre du pneumologue*, 14 (2): 54-59.



**Rubinstein R., Genaro A. M., Motta A., Cremaschi G., Wald M.R.** (2008). Impaired immune responses in streptozotocin-induced type I diabetes in mice. Involvement of high glucose. *Clinical & Experimental Immunology*, 154 (2): 235-246.

**Russell D. H., Kibler R., Matrisian L., Larson D.F., Poulos B.M.B. E., Magun B.E.** (1985). Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *The Journal of Immunology*, 134 (5): 3027-3031.

**-S-**

**Sakowicz-Burkiewicz M., Grden M., Maciejewska I., Szutowicz A., Pawelczyk, T.** (2013). High glucose impairs ATP formation on the surface of human peripheral blood B lymphocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45 (7): 1246-1254.

**Schanler R. J., Garza C.** (1987). Plasma amino acid differences in very low birth weight infants fed either human milk or whey-dominant cow milk formula. *Pediatric research*, 21 (3): 301-305.

Section on Breastfeeding., Edilman A.I., Schanlar R.J., Johnston M., Landers S., Noble L., Viehman L. (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129 (3): e827-e841.

**Sevrin T.** (2020). La production de lait maternel peut-elle être modulée par une supplémentation nutritionnelle en fenugrec ou en arginine? Étude expérimentale chez la rate allaitante (Doctoral dissertation, Nantes).

**Shah K.B., Fields D.A., Pezant N.P., Kharoud, H.K., Gulati S., Jacobs K., Tryggstad, J.B.** (2022). Gestational diabetes mellitus is associated with altered abundance of exosomal MicroRNAs in human milk. *Clinical Therapeutics*, 44 (2): 172-185.

**Shapira D., Mandel D., Mimouni F.B., Moran-Lev H., Morom R., Mangel L., Lubetzky R.** (2019). The effect of gestational diabetes mellitus on human milk macronutrients content. *J. Perinatol*, 39: 820–823.

**Skweres S.** (2014). Etude de l'influence de l'alimentation maternelle, des données maternelles et de la grossesse sur la composition du lait de mère d'enfants nés prématurément (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

**Smilowitz J.T., Totten S.M., Huang J., Grapov D., Durham H. A., Lammi-Keefe C. J., German J.B.** (2013). Human milk secretory immunoglobulin A and lactoferrin N-glycans are altered in women with gestational diabetes mellitus. *The Journal of nutrition*, 143 (12): 1906-1912.

**Snyderman S.E., Norton P. M., Fowler D. I., Holt L.E., Hasselmeyer E., Boyer A.** (1959). The essential amino acid requirements of infants: lysine. *AMA Journal of Diseases of Children*, 97 (2): 175-185.

**Sproston N.R., Ashworth J.J.** (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9: 754.

**Stone J., Warren R. M., Pinney E., Warwick J., Cuzick J.** (2009). Determinants of percentage and area measures of mammographic density. *American journal of epidemiology*, 170 (12): 1571-1578.

**Sweatt A.J., Wood M., Suryawan A., Wallin R., Willingham M. C., Hutson S. M.** (2004). Branched-chain amino acid catabolism: unique segregation of pathway enzymes in organ systems and peripheral nerves. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286 (1): E64-E76.

-T-

**Teissier C.** (2013). Le diabète gestationnel: état des lieux en 2013: rôle des médecins généralistes dans la prévention et le dépistage.

**Touil A.** (2021). Fusion collaborative de classifieurs: application à la détection de pathologies en mammographie (Doctoral dissertation, Ecole nationale supérieure Mines-Télécom Atlantique; Institut supérieur d'informatique et des techniques de communication (Hammam Sousse, Tunisie).

**Traoré M.** (2021). Evaluation de la pratique du dépistage et la fréquence du diabète gestationnel à la maternité du CSCoM de sibiribougou en 2019 (Doctoral dissertation, USTTB).



**TriaaBenhammadi I.** (2009). Les déterminants du choix du mode d'allaitement; Étude prospective auprès de 111 femmes à la maternité de Max Fourestier de Nanterre. Université Paris Diderot-Paris 7. Faculté de médecine (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat. 173p).

**Turck D., Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie.** (2005). Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Archives de pédiatrie, 12: S145-S165.

**Turck D., Vidailhet M., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.** (2013). Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Archives de pediatrie, 20: S29-S48.

**-U-**

**Upload L.R.** (2012). Le lait maternel: composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles. Rev Med Brux, 33: 309-17.

**-V-**

**Vambergue A.** (2012). Le diabète gestationnel. Médecine des Maladies Métaboliques, 6 (4): 271-278.

**Vanderijst J.F., Debiève F., Doucet F., Emonts P., Haumont S., Hubinont C., de Belgique F.** (2012). Stratégie de dépistage et critères diagnostiques du diabète gestationnel. Propositions du GGOLFB. Rev Med Brux, 33: 97-104.

**Villamor E., Koulinska I. N., Furtado J., Baylin A., Aboud S., Manji K., Fawzi W.W.** (2007). Long-chain n- 6 polyunsaturated fatty acids in breast milk decrease the risk of HIV transmission through breastfeeding. The American journal of clinical nutrition, 86 (3): 682-689.

**-W-**

**Wen L., Wu Y., Yang Y., Han T.L., Wang W., Fu, H., Zheng Y., Shan, T., Chen, J., Xu, P., et al.** (2019). Gestational Diabetes Mellitus Changes the Metabolomes of Human Colostrum, Transition Milk and Mature Milk. Med. Sci. Monit, 25: 6128–6152.



**Wu X., Jackson R. T., Khan S. A., Ahuja J., Pehrsson P. R.** (2018). Human milk nutrient composition in the United States: current knowledge, challenges, and research needs. *Current developments in nutrition*, 2 (7): 25.

**Wu Y., Yu J., Liu X., Wan, W., Chen Z., Qiao J., Baker P.N.** (2021). Gestational diabetes mellitus-associated changes in the breast milk metabolome alters the neonatal growth trajectory. *Clinical Nutrition*, 40 (6): 4043-4054.

-X-

**Xi Y., Jiang X., Li R., Chen M., Song W., Li X.** (2016). The levels of human milk microRNAs and their association with maternal weight characteristics. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 70: 445–449.

-Y-

**Yasyn S.** (2019). Allaitement et Ramadan (Doctoral dissertation).

**Yu X., Rong S.S., Sun X., Ding G., Wan W., Zou L., Wu S., Li M., Wang D.** (2018). Associations of breast milk adiponectin, leptin, insulin and ghrelin with maternal characteristics and early infant growth: A longitudinal study. *Br. J. Nutr.*, 120: 1380–138.

-Z-

**Zaragosi L. E., Wdziekonski B., Brigand K. L., Villageois P., Mari B., Waldmann R., Barbry P.**(2011). Small RNA sequencing reveals miR-642a-3p as a novel adipocyte-specific microRNA and miR-30 as a key regulator of human adipogenesis. *Genome biology*, 12 (7): 1-13.

**Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G. A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F.** (2020). Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in physiology*, 1607.

**Zhang Z., Adelman A. S., Rai D., Boettcher J., Lönnerdal B.** (2013). Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients*, 5 (12): 4800-4821.

|   |   |
|---|---|
| <b>Réalisé par :</b><br>AISSAOUI Abir<br>AMIRA Imene<br>DERRADJI Chahra | <b>Membres de jury :</b><br><b>Présidente :</b> CHEBAB S.<br><b>Examinatrice :</b> Dr. CHERBAL A.<br><b>Encadrante :</b> Dr. MEDOURI A. |
|---|---|

## Influence du diabète gestationnel sur la composition biochimique du lait maternel

### Résumé :

Le lait maternel (LM) est promu par l'Organisation Mondiale de la Santé et le Fonds des Nations unies pour l'enfance comme étant le moyen idéal d'apporter au nourrisson les nutriments nécessaires à son bon développement grâce à sa composition unique. Un aspect d'intérêt accrue est l'effet possible du diabète gestationnel (DG) sur la glande mammaire et donc sur la composition du LM. Cette revue vise à étudier l'influence du DG sur la composition biochimique du lait maternel à savoir ses trois types: le colostrum, le lait transitoire et le lait mature, ainsi que l'impact potentiel de cette anomalie sur la santé de l'enfant allaité à l'aide d'une analyse d'articles comparants entre des femmes avec et sans DG. Cette revue a été réalisée en effectuant une recherche dans la base de données MEDLINE (par PubMed), Google scholar et Science direct. Au total, 40 articles ont été sélectionnés, portant spécifiquement sur le DG (21 articles répondent aux critères d'inclusion). Globalement, les résultats de cette revue suggèrent que le DG peut altérer la composition du LM (protéines, lactose, métabolome, IgAs, CRP et microARNs). Néanmoins, les études dans ce contexte sont rares, et les protocoles qui s'y rapportent présentent certaines limites par exemple, l'évaluation de la variabilité de seulement quelques marqueurs biochimiques spécifiques du lait en association avec cette pathologie.

**Mots-clés :** lait maternel, allaitement, diabète gestationnel, croissance infantile.

### Abstract

Breast milk (BM) is promoted by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund as the ideal way to provide infants with the nutrients they need for proper development because of its unique composition. An aspect of increased interest is the possible effect of gestational diabetes mellitus (GDM) on the mammary gland and therefore on BM composition. This review aims to investigate the influence of GDM on the biochemical composition of BM, namely its three types; colostrum, transitional milk and mature milk, as well as the potential impact of GDM on breastfed child health through the analysis of many articles published in this context. This review was performed by searching the MEDLINE databases (via PubMed), Google scholar and Science direct. A total of 40 articles were selected, focused specifically on GDM (21 articles met the inclusion criteria). Overall, the findings from the review suggest that GDM can alter the composition of BM (proteins, lactose, metabolome, IgAs, CRP and microRNAs). Nevertheless, the studies in this field are scarce, and the related protocols present some limitations, for example, evaluating the variability of just a few specific milk biochemical markers in association with this pathology.

**Keywords:** Breast milk; breastfeeding; gestational diabetes mellitus; infant growth.

### المخلص

يتم الترويج لحليب الأم من قبل منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأمم المتحدة للطفولة باعتباره الطريقة المثالية لتزويد الأطفال بالعناصر الغذائية الضرورية لنموهم السليم بفضل تركيبته الفريدة. أحد الجوانب التي تحظى باهتمام متزايد هو التأثير المحتمل لداء سكري الحمل على الغدة الثديية وبالتالي على تركيبة حليب الأم. تهدف هذه الدراسة إلى التحقيق في تأثير داء سكري الحمل على التركيبة الكيميائية الحيوية لحليب الأم بأنواعه الثلاثة: اللبأ، الحليب العابر والحليب الناضج بالإضافة إلى التأثير المحتمل لداء سكري الحمل على صحة الرضيع باستخدام تحليل المقالات المنشورة في هذا السياق. أجريت هذه الدراسة من خلال البحث في قواعد البيانات MEDLINE بواسطة PubMed و Google scholar و Science direct. تم اختيار مجموع 40 مقالاً، نتناول بالتحديد داء سكري الحمل (21 مقالاً يستوفي معايير التضمين). بشكل عام، تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن داء سكري الحمل يمكن أن يغير تركيبة حليب الأم (البروتينات، اللاكتوز، الأيغاس، CRP و microRNAs) ومع ذلك، فإن الدراسات في هذا السياق نادرة، والبروتوكولات ذات الصلة لها قيود معينة، على سبيل المثال، تقييم التباين في عدد قليل فقط من المحددات البيوكيميائية الخاصة بالحليب بالاقتران مع هذه الحالة المرضية.

**الكلمات المفتاحية :** حليب الأم، الرضاعة الطبيعية، داء سكري الحمل، نمو الرضع.