

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

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

Filière: Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

Effet du lait maternel sur les maladies allergiques respiratoires de l'enfant

Membres de Jury

Président (e) :Mme.REZZAGUI A.
Examineur (trice):Dr. DERAÏ E.
Encadrant :Dr.MEDOURI A.

Présenté par

Benayache Somia
Bouabdallah Yassmina
Bouhabila Mounia

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....

REMERCIEMENTS

Tous d'abord, nous remercions le Dieu tout puissant qui nous a donné la volonté, la santé, la force et le courage pendant toutes les années d'étude et surtout pour l'accomplissement de ce travail à terme.

*Nous ne trouvons pas les mots pour exprimer notre profonde gratitude, notre respect et nos remerciements de tout cœur pour notre encadreur **Dr MEDOURI** pour les conseils qu'elle nous a prodigués, pour la confiance qu'elle nous a accordés, sa disponibilité malgré son emploi du temps chargé et la patience dont elle a fait preuve nous a été d'un apport précieux pour l'accomplissement de ce projet.*

Je remercie aussi mon examinatrice **Dr DERAÏ** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.

Je tiens à exprimer mes grandes considérations à **Dr REZZAGUI** pour avoir accepté de prendre part au jury de soutenance

*Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciement vont également au chef de département **Mr Bouhous Mustapha** et aux enseignants de la faculté **SNV** de l'université de jijel . Merci à tous.*

Nous souhaitons adresser nos remerciement également à tous les de « master II Biochimie »



Dédicace

A **ALLAH** Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue Louanger et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A mon très cher père BENAYACHE RABAH

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu m'as appris, le sens de travailler, de l'honnêteté et de la responsabilité. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A ma très chère mère DJABOUBE FATIMA

La lumière de mes yeux, le bonheur de ma vie ma Mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son Sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité. Votre amour, votre gentillesse, votre générosité ainsi que ta soutien illimitée. Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la serviabilité et de la simplicité. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes très chères sœurs FERYEL, DOUAA, ASSMA et mes frères ZOUHIR, AYOUB

Pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé. Je dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

A mes meilleurs amis : SAMIA, KARIMA, SALIMA, NIHAD

En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail tout mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

À Tous mes amis, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

Nous tenons aussi à remercier tous nos collègues de la promotion Biochimie 2021-2022 et nous leur souhaitons beaucoup de réussite.

SOMIA

Dédicace

Chaque jour qui passe je remercie Allah, et je le pris tout le temps de me donner la force de suivre le chemin qu'il m'a tracé afin de mener à bien le destin qu'il m'a prévu. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite.

À ma chère mère

Tu as toujours été la star qui illumine ma vie. Tu n'arrêtes jamais de m'encourager, tu as veillé sur moi . Il n'y pas de mots pour exprimer mes sentiments envers toi ; je t'aime très fort. Je te souhaite une longue et belle vie et que Dieu te protège pour nous

À mes cher père

Aucun dédicace ne e saurait exprimer mon amour, l'estime et le respect qui j'ai toujours pour toi
Merci pour Les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années

À mes chères sœur : Assia, Linda, Yasmine

A notre fraternité .avec mon grand amour et toute ma tendance,je te souhaite un avenir plein de joie , de réussite et surtout de santé.

À mes chères sœur : Abd rahim, bouelem, yassine.

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour vous et ma gratitude .je te dédie ce travail avec tous mes vœux de joie , de santé , et de prospérité

À petit enfants

Mahdi, Islem, rital, assil

À mon meilleur ami

MERIEM Pour celle qui n'est pas assez les mots pour la remercier, .En souvenir d'agréables moments passés ensemble j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours

À mes amis

Nesrine, rania , fadia , samah, meriem. houda ...

À Mes binômes somia, yassmina

qui ont partagé avec moi les moments difficiles Pour réaliser ce travail. Pour tous les bon moments qu'on a pu Passer ensemble, pour votre soutient.

Enfin merci à ceux et celles qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur. Merci à vous tous

MOUNIA

Dédicace

Aujourd'hui et après toutes ces années, c'est le fruit de cinq ans, j'ai l'honneur, mais surtout le plaisir de dédier ce travail à Allah avant tout le monde puis à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donne des raisons de devenir meilleure :

A ALLAH : *tout puissant qui m'a inspiré m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenue louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

À mes parents

*Ma mère **Cherifa**, qui ma aidée à aller toujours de l'avant et n'a pas ménager ses forces pour me rendre la vie facile, merci pour ton amour, ta patience et encore ta patience ;ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Tes encouragements et ta confiance en mes capacités m'ont beaucoup apporté. Que dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.*

*Mon père **Mansour**, qui a tout fait pour que je ne manque de rien et pour que je sois la meilleure dans mes études. Merci mon père pour le courage que tu ma donné durant toutes ces années. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les conseils que tu m'as consentis pour mon éducation et mon bien être.*

À mes très chères sœurs

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.

À mon chers frères : que Dieu les garde.

*A toute la famille***Bouabdallah**.

*A ma chère binôme***Soumia et Mounia**.

A toutes mes amies, en particulier : **wafa, salima, halima et roumaïssa**.

Ainsi mes amies dans la cité universitaire.

A toute la promotion de biochimie 2021-2022.

À tous ceux que j'aime et je respecte.

YASMINA

Résumé :

Le lait maternel est un liquide biologique complexe et la forme plus idéale pour le développement de nourrisson. Il contient des macronutriments des micronutriments et de très nombreux facteurs biologiquement actifs. La présente étude vise à établir la relation entre le protéome de lait maternel et l'asthme comme exemple de maladies allergique. Pour ce faire, une analyse de quelques travaux pertinents publiés dans ce contexte est faite. Après l'étape de sélection, six articles répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été analysés. Les résultats de l'analyse d'articles montrent que l'allaitement maternel prolongé et exclusive réduit le risque de développement de l'asthme, grâce au composants immunologiquement actifs du LM en particulier les IgA, les cytokines et les interleukines.

Mots clés : lait maternel, maladies allergiques, asthme, nourrisson, IgA, cytokines, interleukines.

Abréviations

ARN	Acide ribonucléique
ACE	Adverse childhood experiences
BSSL	Bile salt stimulated lipase
CMV	Cytomégalovirus
CS	Cesarean section
CEM	Cellules épithéliales mammaires
CHILD	Canadian Healthy Infant Longitudinal Development
DA	Drug allergy
EoE	Eosinophilic Esophagitis
EEG	Equations d'estimation généralisées
FA	Food allergy
GTP	Guanosine triphosphate
GM-CSF	Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
GM	Glande mammaire
HSV	Herpesvirus simplex
HIV	Human immunodeficiency virus
HRB	Hyperréactivité bronchique
HMO	Human Milk Oligosaccharides
Ig	Immunoglobulines
IgA	Immunoglobulines A
IgAs	Immunoglobulines A sécrétoires
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IgD	Immunoglobuline D
IgE	Immunoglobuline E
IFN-γ	Interféron- γ
IL	Interleukines
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IC	Intervalle de confiance
IFPS II	Infant Feeding Practices Study II
LM	Lait maternel
LPL	Lipoprotéine lipase
MFGM	Milk fat globule membrane

MUC1	Mucine 1
MI	Millilitre
Mg	Milligramme
NSCH	National Survey of Children's Health
OR	Odd ration
ORa	Odd ration ajusté
PIAMA	Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
PL	Phospholipides
PEFR	Peak expiratory flow rate
PE	Phosphatidyléthanolamine
PC	Phosphatidylcholine
PS	Phosphatidylsérine
PI	Phosphatidylinositol
RA	Rhinite allergique
RR	Risque relatif
RRa	Risque relatif ajusté
RRI	Rapports de risque d'incidence
SM	Sphingomyéline
SSE	Statut socio-économique
TG	Triacylglycérol
TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF-β	Tumor necrosis factors - β
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TH -2	Thelper2
vit B1	Thiamine
vit B2	Riboflavine
vit B6	Pyridoxine
Vit B12	Cobalamine
Vit A	Rétinol
Vit D	Calciférol
Vit E	Tocophérol
VD	Vaginal delivery
XOR	Xanthine oxydoréductase
Y6FU	Year 6 Follow-Up Study

Liste des figures

Figure		Page
Figure 01	Schéma d'une coupe transversale du sein montrant ses différentes structures.....	04
Figure 02	Alvéole vue en coupe.....	04
Figure03	Etapes du développement de la glande mammaire.....	05
Figure 04	Actions et interactions des hormones et facteurs de régulation impliqués dans le développement de la glande mammaire.....	07
Figure 05	Macronutriments et micronutriments contenus dans le lait maternel.....	09
Figure 06	Globules de matière grasse du lait maternel et membrane des globules de matière du lait maternel.....	12
Figure 07	Effets combinés de la durée de l'allaitement et du mode d'accouchement sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant.....	24
Figure 08	Effets combinés de la durée de l'allaitement et d'un seul enfant sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant.....	25
Figure 09	Effets combinés de la durée de l'allaitement et des antécédents familiaux d'allergie sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant.....	26
Figure 10	Proportions d'enfants de 6 ans souffrant d'allergies respiratoires, d'asthme et d'asthme allergique divisées par leurs pratiques d'alimentation du nourrisson au cours des trois premiers mois de la vie.....	27

Liste des tableaux

Tableau	page
Tableau 01 Caractéristiques des types de lait tout au long de la lactation.....	08
Tableau 02 Niveaux et propriétés des protéines de lactosérum dans le lait maternel.....	10
Tableau 03 La teneur moyenne des principales vitamines du lait maternel (mg/L).....	13
Tableau 04 Teneurs en sels minéraux de 100ml de lait maternel.....	14
Tableau 05 Les caractéristiques d'étude.....	21
Tableau 06 Les variables étudiées dans l'article 01.....	23
Tableau 07 Les variables étudiées dans l'article 02.....	27
Tableau 08 Les associations brutes et ajustées entre les pratiques d'alimentation du nourrisson jusqu'à 3 mois et les allergies respiratoires, l'asthme, l'asthme allergique et l'asthme actuel, chez 1177 enfants américains âgés de 6 ans.....	28
Tableau 09 Les associations brutes et ajustées entre les pratiques d'alimentation du nourrisson jusqu'à 3 mois et l'asthme selon les niveaux de prédisposition familiale à l'asthme chez 1 177 enfants américains âgés de 6 ans.....	28
Tableau 10 Détails de l'allaitement chez les cas et les témoins.....	29
Tableau 11 Modèle de régression pour évaluer les facteurs associés à l'asthme.....	30
Tableau 12 Associations des taux d'allaitement et de respiration sifflante au cours de la première année de vie dans l'étude (<i>Canadian Healthy Infant Longitudinal Development</i> : CHILD), stratifiée par asthme maternel (n=2773).....	32
Tableau 13 Prévalence de la respiration sifflante, de la dyspnée, de la prescription de stéroïdes inhalés, de l'asthme et de l'asthme chronique à l'âge de 8 ans et association ajustée avec l'allaitement (population totale de l'étude, n = 3 115).....	33

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Introduction..... 01

Revue bibliographique

Chapitre I:Lait maternel : production et composition

1. Définition..... 03

2. Production et sécrétion du lait maternel..... 03

2.1. Définition de la glande mammaire..... 03

2.2. Anatomie de la glande mammaire..... 03

2.2.1. Epithélium glandulaire..... 04

2.3. Développement de la glande mammaire et mise en place du phénotype sécrétoire..... 05

2.4. Deux phases de maturation de la glande mammaire au cours de la grossesse et de la lactation..... 06

2.4.1. Mammogenèse..... 06

2.4.2. Lactogenèse..... 06

2.5. Mécanismes d'actions conduisant au phénotype sécrétoire..... 07

3.Types de lait maternel..... 08

4.Composition du lait maternel..... 09

4.1. Protéines..... 09

4.1.1. Caséines et micelles de caséine..... 09

4.1.2. Protéines de lactosérum..... 10

4.1.3. Protéines membranaires des globules gras du lait..... 11

4.1.4. Protéases..... 12

4.2. Lipides..... 12

4.3. Glucides.....	12
4.3.1. Lactose.....	12
4.3.2. Oligosaccharides.....	13
4.4. Vitamines dans le lait maternel.....	13
4.5. Minéraux dans le lait maternel.....	14

Chapitre II: Effet immunologique du lait maternel et maladies allergiques

1.Composants solubles.....	15
1.1.Les immunoglobulines.....	15
1.2.Micro ARN.....	15
1.3.Facteur antisécrétoire.....	15
1.4. CD14 soluble.....	15
1.5.Cytokines.....	16
1.6. Chimioquinas.....	16
1.7. Facteurs de croissance.....	16
1.8. Microbiome du lait maternel.....	16
1.9. lactoferrine.....	16
2. Composants cellulaires.....	17
2.1. Leucocytes.....	17
2.2.Macrophages.....	17
2.3.Cellules souches.....	17
2.4. Lymphocytes et immunité à médiation cellulaire.....	17
3. Les maladies allergiques.....	18
3.1.Définition des maladies allergiques.....	18
3.2.Asthme.....	18
3.3. Eczéma.....	18
3.4. Allergie alimentaire.....	18
3.4.1.Allergies alimentaires à médiation IgE.....	19
3.4.2. Allergies alimentaires mixtes.....	19
3.4.3. Allergies alimentaires non médiées par les IgE.....	19

Analyse d'articles

Méthodologie de l'étude.....	20
Résultats.....	23
Discussion et synthèse générale.....	35
Conclusion.....	40

Références bibliographiques.

Annexes

Résumé

Introduction

Les maladies allergiques représentent l'un des types de maladies les plus courants dans le monde (Pinart *et al.*, 2015) et constituent une cause importante de morbidité (Lodge *et al.*, 2015). Au cours des dernières décennies, il y a une augmentation spectaculaire de la prévalence de ces affections, qui comprennent l'asthme, l'eczéma, la rhinite allergique, les maladies et les affections induites par les allergies alimentaires. La complexité et la gravité des maladies allergiques continuent d'augmenter, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes, qui supportent la majeure partie du fardeau de la maladie (Lodge *et al.*, 2015).

Les maladies allergiques sont des troubles multifactoriels complexes, avec des interactions génétiques, environnementales et facteurs socio-économiques déterminant l'expression de la maladie et conduisant à différents phénotypes. Plusieurs mécanismes sont impliqués, mais de nombreux patients souffrent de réactions médiées par les IgE. Les symptômes débutent souvent tôt dans la vie, mais les phénotypes cliniques des maladies allergiques varient avec l'âge, augmentant ainsi leur complexité (Pinart *et al.*, 2015).

Le nouveau-né humain est particulièrement immature (immaturité intestinale et immaturité immunitaire innée et adaptative) et nécessite, en début de vie, une source exogène de protection et d'immunomodulation que lui donne le lait maternel (Tackoen, 2012).

Le lait maternel (LM) est une solution immunologiquement complexe, contenant plusieurs composants actifs qui jouent un rôle dans le développement et la diminution du risque de maladies allergiques, notamment les cytokines, les immunoglobulines, les facteurs de croissance. D'autres facteurs comprennent le microbiome du lait, les facteurs innés, la lactoferrine, les chimiokines, les facteurs de croissance, les acides gras (Burriss *et al.*, 2021).

Le lait humain a la capacité de façonner le système immunitaire en cours de maturation, soutenir la croissance du nourrisson et faciliter le développement des mécanismes de défense de l'hôte. Par conséquent, le LM fournit à la fois des signaux protecteurs et stimulants, qui peuvent conférer des effets contrastés sur le développement de la fonction immunitaire et une sensibilité ultérieure aux maladies allergiques (Lodge *et al.*, 2015).

L'asthme est la maladie chronique la plus courante chez les enfants, avec une prévalence particulièrement élevée dans les pays développés. Des interventions simples et peu coûteuses pendant la petite enfance, telles que la promotion de l'allaitement maternel, peuvent jouer un rôle important si elles s'avèrent efficaces pour prévenir cette maladie (Brew *et al.*, 2015). Plus de 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme (Lodge *et al.*, 2015).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'expliquer la relation entre l'allaitement et l'asthme chez l'enfant afin d'explorer l'effet protecteur du lait maternel sur le développement à long terme et la prévalence de l'asthme comme exemple de maladies allergiques. Pour ce faire

nous avons fait une analyse de données provenant d'articles de recherche portant sur cette thématique.

Dans cette revue, nous allons présenter dans le premier chapitre des généralités sur la production et les composants de lait maternel. Ensuite nous exposons dans le deuxième chapitre les connaissances nécessaires sur l'effet immunologique de lait maternel et des généralités sur les maladies allergiques afin de passer au chapitre 3 qui constitue la partie « analyse » dans notre étude. Les résultats d'analyse d'articles seront décrits avant de présenter une discussion avec une synthèse générale.

Revue
bibliographique

I. Lait maternel : production et composition

1. Définition

Le LM est un tissu biologique liquide fourni par les glandes mammaires de la femme après l'accouchement et constitue la forme de nutrition la plus complète et la plus idéale pour le nourrisson en développement (Zhu et *al.*, 2019 ; Guo, 2021). Il est recommandé comme source optimale de nutrition pour les bébés jusqu'à l'âge de six mois (Meng et *al.*, 2021). Le LM est caractérisé par une extrême variabilité dans sa composition, tant en ce qui concerne les composants nutritionnels et bioactifs (Mosca et Gianni, 2017).

2. Production et sécrétion du lait maternel

La production et la sécrétion du lait sont un processus physiologique complexe résultant à la fois du développement antérieur de la glande mammaire (GM) et d'une régulation stricte par des hormones systémiques et des facteurs locaux. Tous ces aspects contribuent finalement au fonctionnement sécrétoire coordonné des cellules épithéliales mammaires (CEM) afin de fournir un lait de composition adéquate et en quantité suffisante au nouveau-né (Truchet, 2017).

2.1. Définition de la glande mammaire

La GM est une glande exocrine, productrice de lait, dépendante de l'appareil génital et qui caractérise les mammifères et se développe pendant la puberté (Vaissaire, 1977). Il est constitué d'un réseau de canaux entourés d'un stroma fibrovasculaire et riche en adipocytes (Sorenmo et *al.*, 2011).

2.2. Anatomie de la glande mammaire

Les tissus mammaires sont composés d'un parenchyme (tissu épithélial glandulaire) et d'un stroma constitué de tissu conjonctif et de tissu adipeux (figure 01). Le tissu épithélial glandulaire représente 15 à 50% du volume du sein chez la femme en dehors de la lactation (Geddes, 2007).

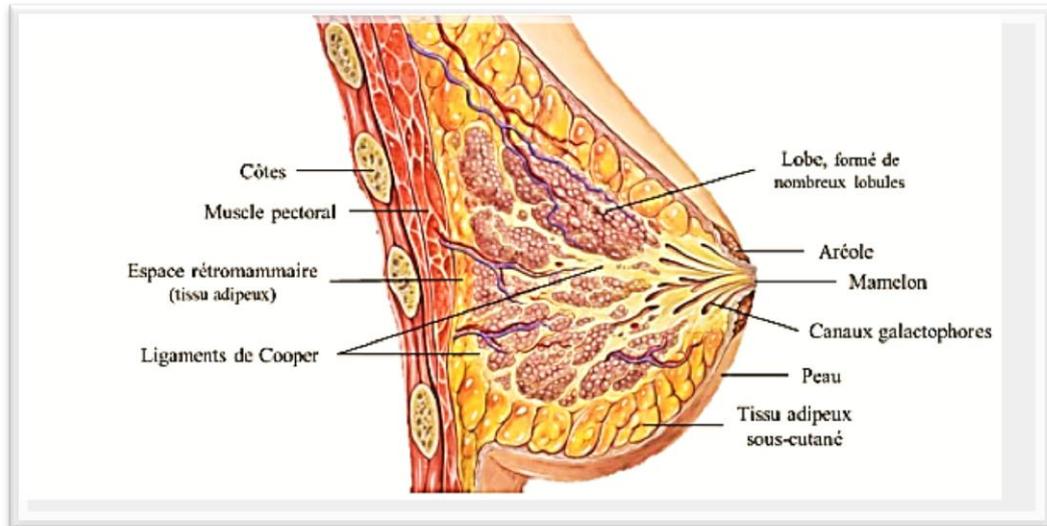


Figure 01: Schéma d'une coupe transversale du sein montrant ses différentes structures (Mahr et *al.*, 2012)

2.2.1. Epithélium glandulaire

L'alvéole est l'unité sécrétrice du lait, elle se compose d'une seule rangée de cellules épithéliales sécrétrices, dites cellules lactifères, ces dernières sont entourées par les cellules myoépithéliales qui sont des cellules contractiles responsables de l'éjection du lait. Le tout est soutenu par un stroma de tissu conjonctif très vascularisé contenant des adipocytes et des cellules fibreuses. Plusieurs alvéoles forment un lobule et selon le même principe, plusieurs lobules se regroupent autour d'un canal lactifère pour constituer un lobe. Ces lobes, au nombre de 15 à 20 sont finalement drainés par des canaux galactophores plus larges (1.2 à 2.5 mm de diamètre) et qui convergent vers le mamelon (Beaudry et *al.*, 2006).

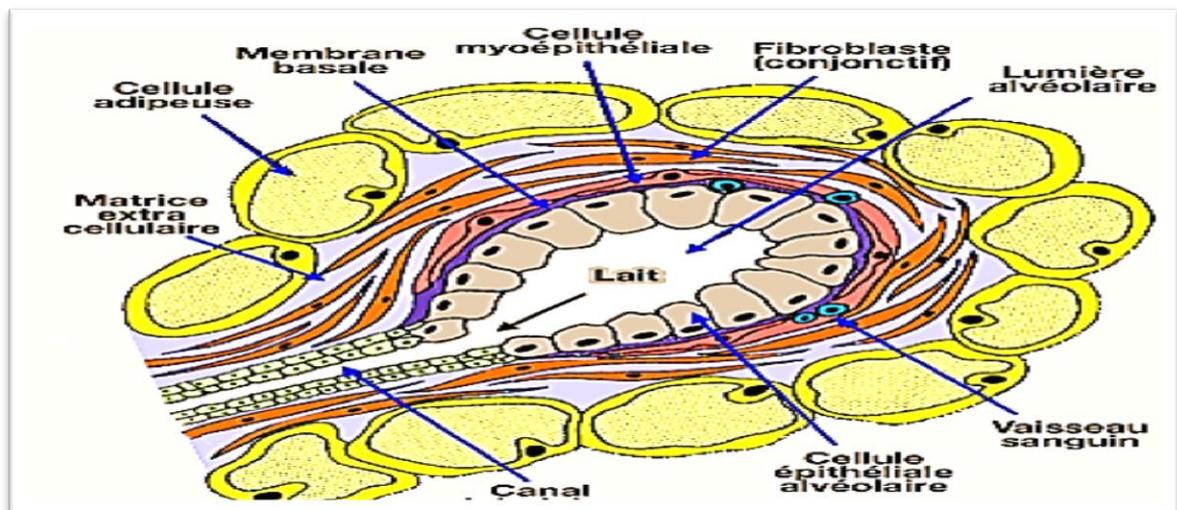


Figure 02: Alvéole vue en coupe (Hamada, 2017)

Le tissu glandulaire est plongé dans un stroma contenant du tissu adipeux et du tissu conjonctif. Le tissu adipeux, localisé au niveau sous-cutané et contre le muscle grand pectoral. Ce tissu adipeux est séparé du tissu glandulaire par les ligaments de Cooper, des bandes fibreuses de tissu conjonctif qui représentent également les seules attaches du tissu glandulaire à la peau et au grand pectoral (Pandya et Moore, 2011).

2.3. Développement de la glande mammaire et mise en place du phénotype sécrétoire

La biologie de la GM et les voies de signalisation hormonales et autres contrôlant son développement, ont été délimitées (Parul et *al.*, 2022). Le développement du sein se produit au cours de trois phases principales: la phase embryonnaire, la phase pubère et la phase reproductive. Les structures naissantes établies à la naissance et la morphogénèse continue dans la période postnatale marquent la première étape. La puberté implique une différenciation et une ramification supplémentaires qui aboutissent à une GM fonctionnelle, nécessitant une hormone de croissance, des œstrogènes et un facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (*insulin-like growth factor-1* :IGF-1). La génération d'alvéoles pour la sécrétion de lait se produit pendant la grossesse via l'action à la fois de la progestérone et de la prolactine. La dernière étape est celle de l'involution au sevrage, période au cours de laquelle la GM est remodelée jusqu'à son état d'avant la grossesse (Parul et *al.*, 2022).

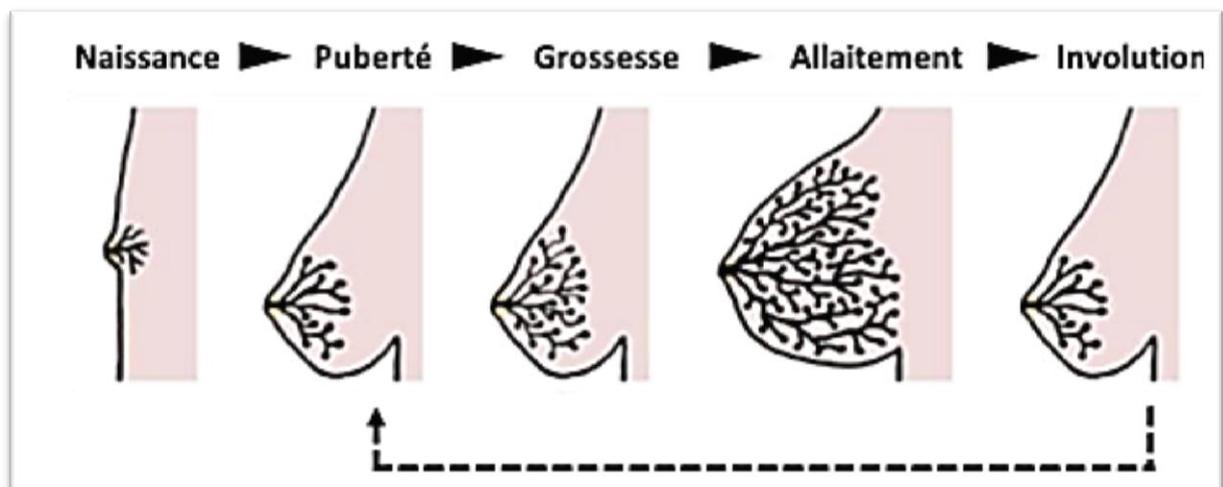


Figure 03 : Etapes du développement de la glande mammaire (Truchet et Honvo-Houeto, 2017)

2.4. Deux phases de maturation de la glande mammaire au cours de la grossesse et de la lactation

Le développement complet de la GM pendant la grossesse et au début de la lactation se fait au cours de deux étapes successives : la mammogénèse et la lactogénèse.

2.4.1. Mammogénèse : la croissance des tissus

La mammogénèse est une étape de développement des tissus glandulaires et de mise en place de l'organisation tubulo-alvéolaire qui apparaît généralement au cours des 1er et 2ème trimestres de grossesse. La GM forme un réseau de canaux très ramifiés comportant un nombre important d'acini dont la structure est quasiment définitive à la fin du deuxième trimestre de la grossesse. Au niveau des acini, les CEM grossissent suite à l'élargissement du cytoplasme, sous l'action de signaux envoyés par les cellules stromales et myoépithéliales. Elle commence également à avoir une faible activité sécrétoire. Au troisième trimestre de grossesse, la prolifération diminue, les alvéoles continuent à grossir principalement du fait de l'hypertrophie des CEM qui est le phénomène prépondérant, mais aussi suite à l'accumulation de colostrum dans la lumière alvéolaire (Truchet et Honvo-Houeto, 2017).

2.4.2. Lactogénèse

La différenciation cellulaire de lactogénèse correspond à l'étape de différenciation des cellules épithéliales en cellules sécrétoires. Elle débute au milieu de la grossesse et est maximale en fin de grossesse. La lactogénèse est divisée en deux phases : la lactogénèse de stade I ou phase colostrale et la lactogénèse de stade II ou phase lactée (Truchet et Honvo-Houeto, 2017).

• **Lactogénèse du stade I** commence pendant la grossesse et se termine deux ou trois jours après l'accouchement. Les cellules du GM commencent à produire une petite quantité de lactose et à accumuler des gouttelettes lipidiques pour sécréter le premier lait qui appelé colostrum. De plus, la sécrétion de lait est freinée par les fortes concentrations plasmatiques en progestérone, qui inhibe la sécrétion de prolactine au niveau hypophysaire. Elle favorise également l'ouverture des jonctions serrées au niveau des acini entraînant une réabsorption d'une partie du colostrum fabriqué dans la circulation maternelle (Truchet et Honvo-Houeto, 2017).

• **Lactogènes du stade II** : A la naissance, l'expulsion du placenta lors de l'accouchement, entraîne une chute rapide de la concentration de progestérone (pendant environ 4 jours) alors que le taux de prolactine continue d'augmenter légèrement qui permet la fermeture des jonctions serrées bloquant ainsi les échanges paracellulaires et permettant aux organelles des CEM d'acquérir une polarisation apico-basale (Truchet et Honvo-Houeto, 2017).

Du 5ème jour au 15ème jour un lait de transition est secrété. Il est plus fluide et orangé, riche en lipides et en lactose afin de permettre la prise de poids du nouveau-né. Au-delà de 2 à 3

semaines, le lait devient mature et sa production augmente pour s'adapter aux besoins de l'enfant (Rupin, 2017).

2.5. Mécanismes d'actions conduisant au phénotype sécrétoire

Trois hormones principales gouvernent le développement de la GM au cours de la mammogénèse et de la lactogénèse : les œstrogènes, la progestérone et la prolactine. Ces hormones agissent de manière séquentielle afin d'assurer un développement morphologique ordonné de la GM permettant ainsi de terminer la ramification des canaux lactifères avant de commencer l'alvéologenèse (Briskin et O'Malley, 2010)

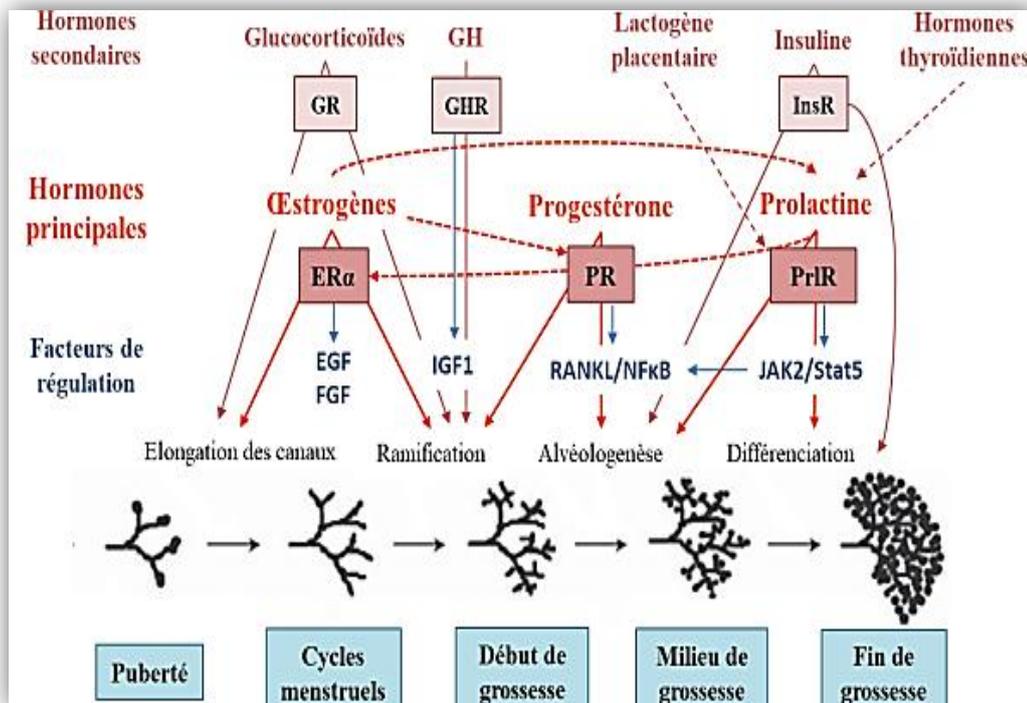


Figure 04 : Actions et interactions des hormones et facteurs de régulation impliqués dans le développement de la glande mammaire. Les flèches pleines rouges indiquent que l'hormone est limitante pour le développement de la glande mammaire alors que les flèches en pointillés rouges indiquent une régulation de l'activité des hormones. Les flèches bleues indiquent l'activation de facteurs de régulation (Macias et Hinck, 2012)

EGF : (Facteur de croissance épidermique, Epidermal Growth Factor) ; **FGF** : (fibroblast growth factor) ; **RANKL** : (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) ; **INSR** : (Récepteur à l'insuline, Insulin Receptor) ; **ER** : (Récepteur des œstrogènes, Estrogen Receptor) ; **IGF** : (Facteur de croissance semblable à l'insuline, Insulin-Like Growth Factor) ; **GH** : (Hormone de croissance, Growth Hormon); **PR** : (Récepteur à la progestérone, Progesteron Receptor) ; **PrIR** : (Récepteur à la prolactine, Prolactin Receptor ; **JAK2** : (Janus Kinase); **STAT5** : (Transducteur

de signal et activateur de transcription 5, Signal transducer and activator of transcription 5); **GHR** : (récepteur à l'hormone de croissance, Growth Hormone Receptor).

3. Types de lait maternel

La lactation est divisée en 3 étapes – colostrum, le lait de transition et le lait mature, chacun ayant un rôle différent dans le soutien du nourrisson : la croissance et le développement (Ballard et Morrow, 2013).

Tableau 01 : Caractéristiques des types de lait tout au long de la lactation (Tackoen, 2012 ; Ballard et Morrow, 2013)

Type de lait	Caractéristique	La période
Le colostrum	-Rôle principal : immunologique -Des concentrations élevées de sodium, de chlore, de magnésium et de protéine, y compris les composants immuno protecteurs sécrétoires : immunoglobulines A (IgA), lactoferrine, facteur de croissance transformant- β (<i>transforming growth factor</i> - β : TGF- β) et des cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- β (<i>tumor necrosis factors</i> - β)). riche en cellules immunitaires et en oligosaccharides -Basses concentrations de lactose, de potassium, de citrate et de calcium, une plus faible valeur calorique	produit durant les 3 à 5 premiers jours de lactation
Le lait de transition	-Rôle principal : soutenir les besoins nutritionnels et de développement du nourrisson qui grandit rapidement -augmentation progressive de la teneur en lipides et en lactose et une diminution de la teneur en protéines	De 5 jours à 2 semaines post-partum
Le lait mature	-Rôle principal : soutenir les besoins nutritionnels et de développement du nourrisson -Relativement cohérent dans la composition, mais quelques changements se produisent tout au long de la période de lactation	A partir de 2 semaines post-partum

4. Composition du lait maternel

Le LM fournit aux nourrissons des nutriments essentiels (87% d'eau, 1% protéines, 4% lipides et 7% glucides dont 1 à 2,4% d'oligosaccharides) (Boquien, 2018 ; Meng et al., 2021).

Il contient également de nombreux minéraux (Calcium, Phosphore, Magnésium, Potassium, Sodium, etc. . .) et de nombreuses vitamines (Boquien, 2018) ainsi que des molécules bioactives, telles que les cytokines, les facteurs de croissance et les oligosaccharides (Meng et al., 2021).

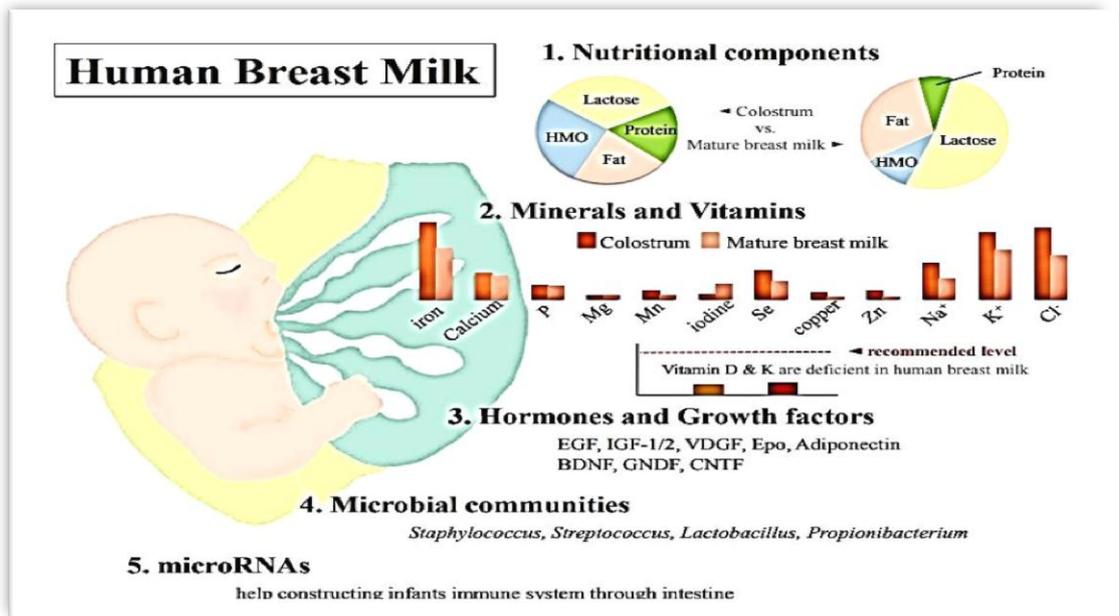


Figure 05 : macronutriments et micronutriments contenus dans le lait maternel (Kim et Yong Yi, 2020)

4.1. protéines

Le LM contient plus de 400 protéines, avec des fonctions dans la réponse immunitaire, le métabolisme cellulaire et métabolisme des protéines. Les protéines du LM peuvent être classées en trois groupes : protéines de lactosérum, caséines et protéines membranaires des globules gras du lait (*Milk fat globule membrane proteins* : MFGM), représentant 60 à 80 %, 20 à 40 %, et 1 à 4 % des protéines totales, respectivement (Meng et al., 2021).

4.1.1. Caséines et micelles de caséine

Les caséines sont une famille de phosphoprotéines trouvées dans le lait de tous les mammifères. Elle comprend typiquement trois isoformes dans le LM : α 1-caséine, β -caséine et κ -caséine (Meng et al., 2021).

- La β -caséine (70% de la caséine totale) est une caséine amphipathique riche en proline, joue un rôle dans le transport du calcium (Meng et al., 2021).

- La κ -caséine humaine existe sous sa forme dimère (37 kDa), dans laquelle les liaisons disulfure joint le résidu cystéine unique de chaque monomère. Cet isoforme est connu pour protéger les nourrissons allaités contre les maladies gastro-intestinales (Meng et al., 2021).
- La caséine α_1 a été caractérisée dans le LM mature et existe naturellement sous forme de multimère dans un complexe avec la κ -caséine, présente dans le LM sous forme non phosphorylée ou forme partiellement phosphorylée (Meng et al., 2021).

4.1.2. Protéines de lactosérum

Les protéines de lactosérum les plus abondantes présentes dans le sérum humain sont: α -lactalbumine, lactoferrine, lysozyme, IgA et albumine sérique (Meng et al., 2021).

- α -lactalbumine est une protéine globulaire de 14 kDa, nécessaire à la biosynthèse du lactose (Guo, 2021) stabilisée par quatre disulfures des limites et un seul site de fixation du calcium. Ca^{2+} peut fortement se lier à α -lactalbumine (Meng et al., 2021).
- La lactoferrine est une glycoprotéine de 80 kDa, structurée comme un polypeptide unique chaîne pliée en deux lobes globulaires. Il contient deux sites de fixations et possède une capacité importante de fixation du fer; toutefois, lactoferrine sans fer est la forme la plus courante dans le LM (Meng et al., 2021).
- Le lysozyme du LM est une glycoprotéine résistante aux acides de 15 kDa contenant 130 acides aminés. Le lysozyme montre une activité lytique cellulaire importante. Il attaque la paroi cellulaire externe des bactéries gram-positives, et il travaille également en synergie avec la lactoferrine pour tuer les bactéries de gram négatif (Meng et al., 2021).
- L'immunoglobuline (Ig) la plus abondante et la plus efficace en termes d'effet anti-inflammatoire est les IgA sécrétoires (IgAs). Les IgAs peut reconnaître les domaines de liaison aux récepteurs (par exemple, le rétrovirus de type 1 Lang) ainsi que d'affecter éventuellement la virulence des bactéries (Meng et al., 2021).

Tableau 02: niveaux et propriétés des protéines de lactosérum dans le lait maternel (Zhu et Dingess, 2019; Meng et *al.*, 2021)

Protéines de lactosérum	α lactalbumine	Lactoferrine	Lysozyme	IgAs
Niveau (g / L)	1.9–3.4	1.5–2.0	0.1–0.9	0.96
Masse molaire (kDa)	14.1	75–82.4	15	162 (415 \pm 60)
Structure	Contient un site de liaison Ca^{2+} secondaire	Glycoprotéine; faible degré de fer saturation (~10 %)	Sont des lysozymes de type C	Composant sécrétoire se fixe au Structure dimère pour empêcher l'adhésion de bactéries
Fonction	Synthèse du lactose	Agents Antimicrobiens; développement intestinal	Agents Antimicrobiens	Immunité adaptative

4.1.3. Protéines membranaires des globules gras du lait

Plus de 100 types de protéines MFGM sont présents dans le LM, y compris la Mucine 1 (MUC1), la clustérine, la lactotransferrine et le complexe enzymatique xanthine oxydoréductase (XOR). La fonction moléculaire dominante des protéines MFGM a été décrite comme la liaison au Guanosine triphosphate (GTP) et aux lipoprotéines (Meng et *al.*, 2021).

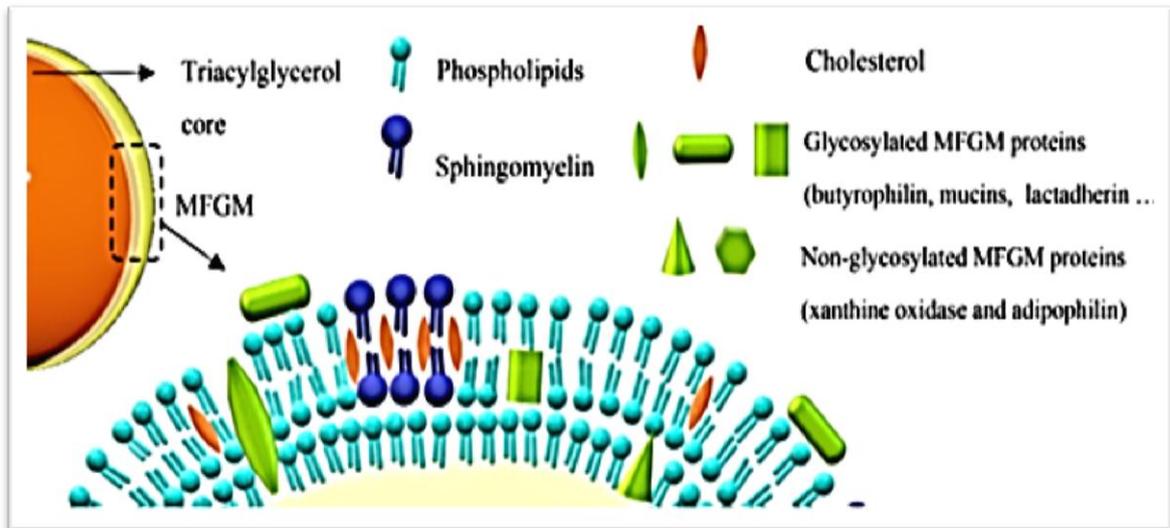


Figure 06 : Globules de matière grasse du lait maternel et membrane des globules de matière du lait maternel (Meng *et al.*, 2021)

4.1.4. Protéases

Les principales protéases détectées dans le LM comprennent la plasmine, les cathepsines D, l'élastase, la thrombine et la kallikréine (Meng *et al.*, 2021).

4.2. Lipides

En fournissant 50 à 60 % de l'énergie totale, les lipides sont essentiels à la croissance du nourrisson, ainsi que le développement du cerveau, la fonction nerveuse et l'absorption des vitamines. Les lipides du LM sont composés principalement de triacylglycérol (TG 98%), de phospholipides (PL 0,8 %) et les cholestérols. La majorité de cesse trouvent dans les MFGM (87 %) (Meng *et al.*, 2021).

- Les TG sont le principal type de lipides apolaires dans le LM (Meng *et al.*, 2021).
- Les PL et autres lipides complexes sont les composants clés du MFGM, dont sphingomyéline(SM), phosphatidyléthanolamine(PE), phosphatidylcholine(PC), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol(PI) (Meng *et al.*, 2021).

Le principal stérol du LM est le cholestérol, dont le taux (10–20 mg dL 1 à 3 semaines post-partum). Le cholestérol est essentiel pour toutes les structures de la membrane cellulaire, en particulier la membrane de myéline dans le système nerveux, essentiel à la croissance du cerveau (Meng *et al.*, 2021).

4.3. Glucides

4.3.1. Lactose

Le lactose est le principal sucre du LM, qui reste constant pendant la lactation à des niveaux mesurés à $6,2 \pm 0,9$ % dans le lait à terme mature (Meng *et al.*, 2021).

En plus du rôle énergétique, le lactose joue un rôle dans la régulation de la pression osmotique pendant la production de lait, ainsi que l'augmentation de l'absorption des minéraux, surtout le calcium (Meng et al., 2021).

4.3.2. Oligosaccharides

Le LM contient un niveau élevé d'oligosaccharides (*Human Milk Oligosaccharides*: HMO); les oligosaccharides libres sont constitués de cinq monosaccharides : glucose, galactose, N-acétyl glucosamine, fucose et acide sialique, avec grande diversité structurale (Burriss et al., 2021).

La concentration des HMO totaux dans le colostrum peut être aussi élevée que jusqu'à 20–25 g L⁻¹, diminuant à 5–20 g L⁻¹ dans le lait mature (Burriss et al., 2021).

À ce jour, plus de 200 types de HMO ont été identifiés, et plus de 100 d'entre eux ont été caractérisés et structurellement résolus ont de nombreuses fonctions chez le nouveau-né en développement, notamment façonner la composition du microbiome intestinal, améliorer l'épithélium de l'hôte et les réponses des cellules immunitaires, et le blocage de la fixation des pathogènes microbiens (Burriss et al., 2021).

4.4. Vitamines dans le lait maternel

Toutes les vitamines hydrosolubles et liposolubles se trouvent dans le LM. le lait contient plus de vitamines A, E, C, d'acide nicotinique et d'inositol que le lait de vache, cependant, il a une teneur plus faible en vitamines B1, B2, B6, B12, K, biotine, acide pantothénique et choline (Guo, 2021).

Tableau 03: La teneur moyenne des principales vitamines du lait maternel (mg/L) (Guo, 2021)

Vitamines liposolubles	Lait maternel (mg/L)	Vitamines hydrosolubles	Lait maternel (mg/L)	Fonction
A (rétinol)	0,53	B1 (thiamine)	0.15	-soutenir la croissance normale du nourrisson -transport et stockage d'oxygène
β-carotènes	0,24	B2 (riboflavine)	0.37	
D (calciférol)	0.001	B6 (pyridoxine)	0.10	
E (tocophérol)	5.4	B12 (cobalamine)	0,0014	
K	0.015	Acide pantothénique	2,1	
		Biotine	0,007	
		Inositol	300	
		C (acides ascorbique)	47	

4.5. Minéraux dans le lait maternel

Les minéraux du LM sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau 04 : Teneurs en sels minéraux de 100ml de lait maternel (Vermeil et *al.*, 2003 ; Guo,2021)

Substances	Unités	Lait maternel
Macrominéraux		
(Cl) chlorure	Mg	40
(Na) Sodium,	Mmol	0.69
(K) potassium	Mmol	1.35
(Mg) magnésium	Mg	3.8
(Ca) calcium,	Mg	31
(P) phosphore	Mg	15
(S) soufre	Mg	14
Microminéraux		
(Cu) cuivre	Mg	35
(I) iode	Mg	6,3-204
(Zn) zinc	Mg	220-251
(Mn) manganèse	Mg	3-4,1
(Se) sélénium	Mg	2
(Fe) fer	Mg	0,040 ³

II. Effet immunologique du lait maternel et maladies allergiques

En plus du composants nutritionnel il existe des composants immunologiques du LM, qui visent à protéger le nourrisson et à aider à conduire le développement du système immunitaire naif du nourrisson notamment : les cytokines, les Ig, les chimiokines ;les leucocytes y compris les macrophages et les lymphocytes ;les protéines et les glycoprotéines immunostimulantes, telles que le lactoferrine et les IgAs ; des composants supplémentaires, tels que des hormones, des facteurs de croissance (Zhu et Dingess, 2019).

1. Composants solubles

1.1.Immunoglobulines

Les principaux isotypes d'Ig sont IgAs, IgG, IgM et IgD. Ils présentant en quantités variables, et des IgE peuvent être occasionnellement observées. Ils favorisent l'induction de la tolérance néonatale (Peara et Ogra, 2020). L'IgA sécrétoires est la plus abondante (IgAs, 90 % des Ig du LM), confèrent en quelques jours une protection contre les pathogènes de l'environnement du couple mère-enfant (Tackoen, 2012).

1.2. Micro ARN

Sont des petites molécules d'acide ribonucléique (ARN) non codantes, potentiellement impliqués dans la protection et le développement du nourrisson qui régulent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel, modulant plusieurs fonctions cellulaires tels que le cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réponse immunitaire (Mosca et Gianni, 2017).

1.3. Facteur anti sécrétoire

Une molécule importante qui se lie comme une lectine à certains polysaccharides, produit dans de nombreux tissus, y compris les GM. Il semble avoir un effet protecteur anti-inflammatoire en réduisant la sécrétion de liquide intestinal, il a été utilisé pour traiter les diarrhées infectieuses, les maladies anti-inflammatoires intestinales et d'autres affections inflammatoires (Ogra, 2020).

1.4. CD14 soluble

CD14 est une glycoprotéine membranaire ancré dans les glycolipides exprimée sur les cellules de la lignée des myélomonocytes. Il est une molécule clé dans l'activation des cellules immunitaires innées. Le colostrum de lait contient des fortes concentrations de CD14 soluble qui aide les lipopolysaccharides pour se lier au récepteur de type Toll 4 (*Toll-Like Receptor 4* : TLR-4) et activer les phagocytes, favorise la différenciation et l'expansion des lymphocytes B et l'activité anti-inflammatoire de la lactoferrine (Ogra, 2020).

1.5. Cytokines

Sont des molécules de signalisation y compris le facteur de croissance transformant- β (*transforming growth factor- β* : TGF- β), l'interféron-g (IFN- γ), les interleukines (IL) et les chimiokines. Ils jouent un rôle critique immunomodulateur dans la stimulation de la croissance, de la différenciation, la production d'immunoglobuline des cellules B, l'amélioration de la prolifération des thymocytes, l'inhibition de la production d'IL-2 par les lymphocytes T et la suppression de la production d'IgE (Ogra, 2020 ; Burris et *al.*, 2021).

1.6. Chimiokines

Ce sont des petites cytokines avec une cellule cible sélective et discrète. Les fonctions servent de signaux pour mobiliser les cellules phagocytaires vers une zone d'inflammation. Ces cellules phagocytaires activées produisent plus de cytokines (Ogra, 2020).

1.7. Facteurs de croissance

de nombreux facteurs de croissance ont été récupérés du LM et sont connus pour avoir divers effets sur le tractus intestinal, le système vasculaire, le système nerveux, et le système endocrinien (Kim et *al.*, 2021).

1.8. Microbiome du lait maternel

Le LM contient un microbiote qui s'est avéré variable entre les mères, les bactéries détectées par les méthodes de culture comprennent facultatif *Streptococcus* et *Staphylococcus spp*, *Propionibacteria* et *Enterococcus* (Burris et *al.*, 2021).

Cependant, des méthodes non-culture de détection ont également trouvé des membres *Duphylum Bacteroidetes*, genre *Bifidobacteria* et *Clostridia* classe comprenant *Blautia*, *Clostridium*, *Dorea*, *Eubacterium* et *Ruminocoque*. La fonction du microbiome de LM est inconnue (Burris et *al.*, 2021).

1.9. Lactoferrine

Elle chélate le fer et est donc bactériostatique pour les germes sidérophiliques. Elle possède également des propriétés bactéricides par son domaine N terminal (lactoferricine), et une activité antivirale (*human immunodeficiency virus* : HIV, cytomégalovirus : CMV, *herpesvirus simplex* : HSV) en interférant avec l'adsorption et la pénétration virale (Tackoen, 2012).

2. Composants cellulaires

Ils comprennent les cellules épithéliales, les neutrophiles activés, les macrophages, les cellules souches et les lymphocytes B et T (Ogra, 2020).

2.1. Leucocytes

Il y a $> 1-3 \times 10^6$ leucocytes/mL dans le colostrum et le lait précoce. Le nombre de ces cellules diminue progressivement jusqu'à $< 1 \times 10^6$ /mL au cours des 2 à 3 prochaines mois de lactation.

Chez les mères allaitantes, le développement de l'infection est souvent associé à une augmentation des leucocytes du lait, et leur nombre diminue avec la résolution de l'infection. Elles traversent la barrière épithéliale intestinale chez le nourrisson et peuvent se greffer dans différents organes, y compris les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et la rate. Les leucocytes peuvent fournir des avantages anti-infectieux à la glande mammaire de la mère allaitante et peut-être aussi au nourrisson allaité (Ogra, 2020).

2.2. Macrophages

Les macrophages du LM présentent plusieurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles, et ils sont capables de produire de nombreuses cytokines, telles qu'IL-1 β , IL-6, TNF- β (*tumor necrosis factors - β*) et GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), spontanément. Les macrophages du lait sont capables de la présentation antigénique et de la synthèse spécifique de la prostaglandine E2, du plasminogène activateur t du lysozyme et le complément C3. En conséquence, Les macrophages activés du lait présentent une phagocytose accrue et ont été trouvé pour avoir un récepteur pour IgAs (Ogra, 2020).

2.3. Cellules souches

Certaines cellules du colostrum et du LM expriment les marqueurs de cellules souches, cytokératine CK5, nestine, P63 et CD498, ont pu s'auto-répliquer et se différencier en luminal ou cellules myoépithélial. Il a également exprimé les marqueurs de la pluripotence et peuvent se différencier en cellules d'autres lignées, y compris les adipocytes, les hépatocytes et les cellules β pancréatiques (Ogra, 2020).

2.4. Lymphocytes et immunité à médiation cellulaire

Le nombre total des lymphocytes dans le LM est relativement faible. Parmi les $1-3 \times 10^6$ leucocytes/mL de colostrum, les lymphocytes comptent environ 4 à 6 % des cellules totales. Les cellules B représentent environ 6 % du lymphocyte, et la majeure partie des cellules restantes sont des lymphocytes T (83 %), avec un petit nombre supplémentaire de cellules tueuses naturelles (8 à 10 %) (Ogra, 2020).

Les Cellules T : La plupart des cellules T sont des cellules CD8+ et CD4+, avec une prédominance relative de cellules CD8+. La plupart des cellules sont CD45RO+, un marqueur

associé à l'activation et mémoire immunologique. Bien que la fonction précise de ces cellules dans les produits de lactation et les GM reste à définir, elles peuvent représenter un mécanisme important ciblant spécifiquement le système immunitaire (Ogra, 2020).

3. Maladies allergiques

3.1. Définition des maladies allergiques

Les maladies allergiques représentent l'une des types des maladies les plus courantes dans le monde. Les maladies allergiques sont des troubles multifactoriels complexes, avec des interactions de facteurs génétiques, environnementales et socio-économiques déterminant l'expression de la maladie et conduisant à différents phénotypes. Plusieurs mécanismes sont impliqués, mais de nombreux patients souffrent de réactions médiées par les IgE. Les symptômes commencent souvent tôt dans la vie, mais les phénotypes cliniques des maladies allergiques varient avec l'âge augmentant ainsi leur complexité (Pinart *et al.*, 2015). Les principales maladies allergiques chroniques comprennent la rhinite, l'asthme, la dermatite atopique, les maladies gastro-intestinales et les affections induites par les allergies alimentaires (Pinart *et al.*, 2015).

3.2. Asthme

L'asthme est une maladie chronique et hétérogène dont les symptômes et les caractéristiques comprennent une respiration sifflante, une toux (en particulier la nuit et pendant l'effort), une dyspnée et une oppression thoracique, une obstruction variable des voies respiratoires et une hyperréactivité bronchique (HRB). L'inflammation chronique sous-jacente est souvent caractérisée par une activité éosinophile et une inflammation allergique, et le remodelage des voies respiratoires est une caractéristique fréquente de l'asthme, même chez les jeunes enfants, mais pas aux tout premiers stades (Pijnenburg *et al.*, 2015).

3.3. Eczéma

L'eczéma est une affection cutanée atopique qui se manifeste généralement dans la petite enfance par une éruption cutanée chronique avec démangeaisons sur les surfaces de flexion. C'est un prédicteur majeur du développement de la rhinite allergique (RA) et de l'asthme plus tard dans la vie. L'eczéma est un impact négatif sur la qualité de vie et entraînent un fardeau économique important (Barne *et al.*, 2022).

3.4. Allergie alimentaire

Les allergies alimentaires sont une réponse anormale du système immunitaire à une protéine alimentaire. Les allergies alimentaires sont généralement regroupées en 3 catégories : à médiation IgE, mixtes IgE et non IgE, ou à médiation non IgE (wong *et al.*, 2016).

3.4.1. Allergies alimentaires à médiation IgE

Cette classe d'allergies alimentaires est associée au risque de réactions graves ou mortelles. Chez les personnes sensibilisées aux allergènes alimentaires - celles qui ont été exposées à l'allergène et qui ont eu une réponse immunitaire initiale - l'exposition ultérieure à l'allergène alimentaire déclenche la dégranulation IgE médiée des cellules effectrices immunitaires, telles que les mastocytes et les basophiles, entraînant la manifestation rapide des symptômes (wong et *al.*, 2016).

3.4.2 Allergies alimentaires mixtes

Cette classe d'allergies alimentaires se caractérise à la fois par des voies IgE-dépendantes et IgE-indépendantes. Les manifestations atopiques résultant de facteurs indépendants des IgE comprennent la dermatite atopique retardée associée à une allergie alimentaire (6 à 48 heures après l'exposition) causée par l'action des cellules T auxiliaires-2 (*T helper 2* : TH2) et les troubles gastro-intestinaux à éosinophiles, tels que l'œsophagite à éosinophiles (*Eosinophilic Esophagitis* : EoE), qui sont souvent déclenchés par des allergènes du lait et causés par l'infiltration éosinophile des tissus (wong et *al.*, 2016).

3.4.3. Allergies alimentaires non médiées par les IgE

La plupart des allergies alimentaires connues non médiées par les IgE affectent principalement le tractus gastro-intestinal, plutôt que la peau et les voies respiratoires. Leur prévalence est incertaine en raison d'un manque de tests diagnostiques et le traitement consiste à éviter les allergènes alimentaires (wong et *al.*, 2016).

méthodologie

d'étude

1. Objectif de l'étude

Notre objectif principal est d'étudier la relation entre l'allaitement et l'asthme chez l'enfant. Sur cette base, la présente étude vise à connaître l'effet protecteur du lait maternel sur le développement à long terme et la prévalence de l'asthme comme exemple de maladies allergiques. Pour ce faire nous avons fait une analyse de données provenant d'articles de recherche portant sur cette thématique.

2. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une synthèse de données de travaux menés sur l'effet de lait maternel contre les maladies allergiques (asthme).

2.1. Recherche bibliographique

Les bases de données (*PubMed, Google Scholar, science direct*) ont été explorées de : mars à juillet 2022. Les termes et les mots clés utilisés dans cette recherche bibliographique sont les suivants : breast milk ; allergic disease ; breastfeeding ; asthma childhood; immunological effect.

2.2. Sélection des articles

Après l'étape de recherche dans les différentes bases de données, une première sélection a été faite sur titre puis une deuxième après la lecture attentive du résumé. Les articles sélectionnés ont été ensuite lu entièrement.

- Les critères d'exclusion suivants ont été suivis :
- Les articles sont en plusieurs langues (français et anglais).
- Toute étude en relation avec le thème choisi.
- La date de parution supérieure ou égale à 2007.
- Publication de type recherche originale.

2.3. Analyse des articles sélectionnés

L'analyse a été entreprise tout en précisant :

- L'objectif principal.
- La méthodologie de l'étude.
- Les principaux résultats.
- Une discussion avec une synthèse générale.
- Une conclusion.

Tableau 05 : Les caractéristiques de l'étude

N° d'articles	Article	Pays d'étude	Type d'étude	Facteur étudiés	Age
1	Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study (Hu et al., 2021)	La chine	Transversale	-Age -Mode d'accouchement -Durée de l'allaitement -Sexe	6, 7, 8, 9,10 et 11 ans
2	Exclusive breastfeeding for the first 3 months of life may reduce the risk of respiratory allergies and some asthma in children at the age of 6 years (Bigman, 2020)	Etas unis	Longitudinale	-Sexe -Types d'alimentation -Antécédents familiaux d'asthme -Antécédents familiaux d'allergies respiratoires	6 ans
3	The Association of Breastfeeding With Childhood Asthma: A Case-Control Study From India (Kumar et Devgan, 2021)	Inde	Cas-témoin	-Durée de l'allaitement -tabagisme paternel et tabagisme maternel -éducation -poids	6 à 12 ans
4	Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study (Azad et al., 2017)	Canada	Longitudinale	-allaitement exclusif, partiel, ou aucun. -Durée d'allaitement	de 3, 6 et 12 mois

<p>5</p>	<p>Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study (Scholtens <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Pays-Bas</p>	<p>Cohorte</p>	<p>-Sensibilisation aux allergènes aéroportés -Antécédents familiaux d'allergie durée d'allaitement -Age</p>	<p>1 à 8 ans</p>
<p>6</p>	<p>Relationship between breastfeeding and asthma prevalence in young children exposed to adverse childhood experiences (Abarca <i>et al.</i>, 2018)</p>	<p>Etats unis</p>	<p>Transversale</p>	<p>-Durée d'allaitement -Paramètres psychosociales</p>	<p>moins de 18 ans</p>

Résultats

1. Article de Hu et al., 2021

Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study

Objectif

Évaluer la relation entre les facteurs pré- et néonataux et le développement de l'asthme et des maladies allergiques chez l'enfant. Etudier l'influence de la durée de l'allaitement sur cette relation.

Méthode

Une étude transversale basée sur la population de 17 écoles primaires (13 districts de Shanghai) a été effectuée. Le questionnaire de l'étude internationale sur l'asthme et les allergies chez l'enfant a été adopté (voir annexe 01) dans cette étude. Un Modèle de régression logistique uni variable a été utilisé pour calculer les rapports de cotes non ajustés OR (*odds ration*) et intervalle de confiance (IC) à 95 % du sexe, de l'âge, du statu socio-économiques (SSE) de l'enfant, mode d'accouchement, durée de l'allaitement, un seul enfant dans le ménage et les antécédents familiaux d'allergie. Dix modèles de régression logistique multivariables ont été exécutés pour calculer l'OR ajusté (AOR) et l'IC à 95 % après ajustement pour les facteurs de confusion putatifs, et évaluer les associations entre les facteurs néonataux et familiaux et l'asthme et les maladies allergiques infantiles, et pour examiner les effets de modification de l'allaitement sur les associations évaluées.

Tableau 06 : Les variables étudiées

Variables	Groupes
Sexe	Garçons, filles
Age (années)	6,7,8,9,10 et 11
Mode d'accouchement	par voie basse (<i>vaginal delivery</i> : VD) / par césarienne (<i>cesarean section</i> : CS)
Durée de l'allaitement (mois)	≤ 6 mois, > 6 mois
Poids à la naissance	<2500g, 2500-4000g, ≥4000g
Semaine de gestation (semaines)	<37(s), 37-42(s), ≥43(s)
Fils unique	Oui/non
Antécédents familiaux d'allergie	Oui/non

Résultats

Sur 10 464 enfants (5464 (52,2%) garçons et 5000 (47,8%) filles) âgés de 6 à 11 ans, la prévalence globale de l'asthme infantile, la rhinite allergique, l'urticaire, l'allergie alimentaire et l'allergie médicamenteuse étaient respectivement de 13,9, 22,7, 15,3, 8,1 et 4,6 %. Ces prévalences étaient plus élevées chez les garçons que les filles.

les valeurs d' AOR de l'asthme infantile ,la rhinite allergique(RA),et l'allergie médicamenteuse (*Drug allergy* : DA) Dans le groupe de césarienne et une durée de l'allaitement > 6 mois(0,80, 95 % IC : 0,69, 0,93 ; 0,75, IC à 95 % : 0,66, 0,86 ; et 0,76, IC à 95 % : 0,59, 0,97, respectivement) étaient inférieur à celui du groupe de VD et durée de l'allaitement ≤6 mois (0,84, 95% IC : 0,71, 0,99 ; 0,97, IC à 95 % : 0,84, 1,11 ; et 0,89, IC à 95 % : 0,68, 1,16, respectivement) par rapport au groupe de référence de CS et durée de l'allaitement ≤ 6 mois.

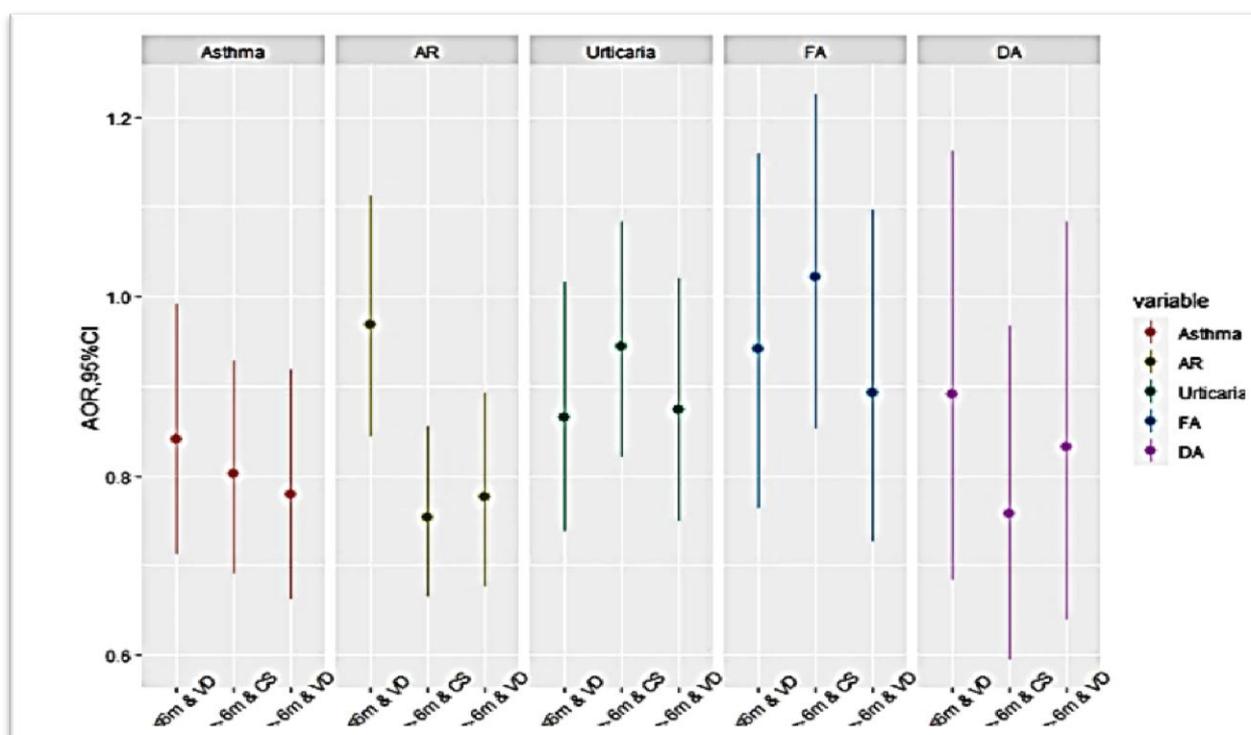


Figure 07: Effets combinés de la durée de l'allaitement et du mode d'accouchement sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant. Rhinite allergique (RA), allergie alimentaire (*Food allergy* : FA), allergie médicamenteuse (DA) ; Groupe de référence : ≤ 6 m & accouchement par césarienne (CS). Les facteurs de confusion ajustés dans le modèle comprenaient le sexe, l'âge, le statu socioéconomique (SSE) de l'enfant, un seul enfant dans antécédents familiaux et familiaux d'allergie.

La durée de l'allaitement > 6 mois pourrait diminuer l'AOR de CS sur l'asthme infantile, AR et AD. L'AOR dans le groupe VD et la durée allaitement > 6 mois était la plus faible (0,78, IC à

95 % : 0,66, 0,92) pour l'asthme de l'enfant. De même, l'AOR dans le groupe d'allaitement > 6 mois et plus d'un enfant dans le ménage était le plus faible pour l'asthme infantile (0,72, IC à 95 % : 0,61, 0,86), AR (0,57, IC 95 % : 0,49, 0,67) et DA (0,60, IC 95 % : 0,45, 0,80) par rapport au groupe de référence de durée de l'allaitement \leq 6 mois et un seul enfant par le ménage.

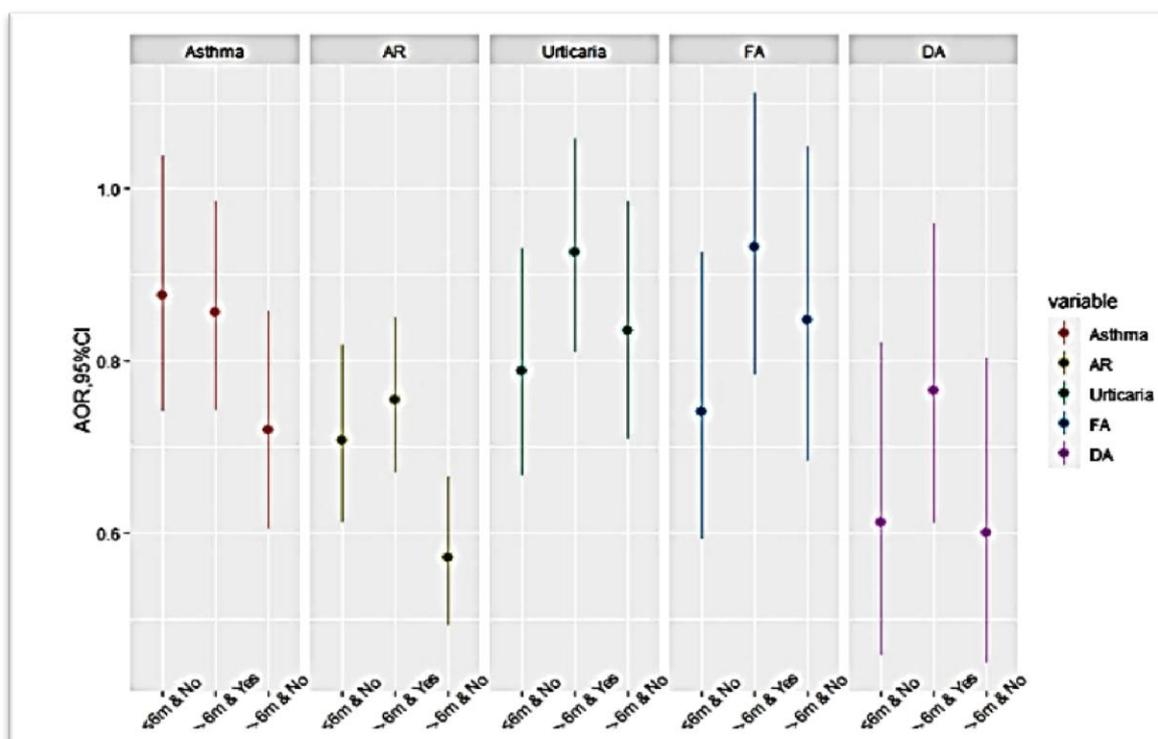


Figure 08 : Effets combinés de la durée de l'allaitement et d'un seul enfant sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant. Rhinite allergique (AR), allergie alimentaire (FA), allergie médicamenteuse (DA) ; Groupe de référence : ≤ 6 m & Oui. Les facteurs de confusion ajustés dans le modèle comprenaient le sexe, l'âge, le statu socioéconomique(SSE), le mode d'accouchement et les antécédents familiaux d'allergie de l'enfant.

l'AOR dans le groupe de durée d'allaitement > 6 mois et sans antécédent familial d'allergie était la plus faible pour l'asthme infantile (0,28, IC à 95 % : 0,24, 0,33), RA (0,19, IC 95 % : 0,17, 0,22), urticaire (0,41, 95 % IC : 0,35, 0,48), FA (0,30, IC 95 % : 0,24, 0,37) et DA (0,33, IC 95 % : 0,25, 0,43) par rapport au groupe de référence de durée de l'allaitement ≤ 6 mois et ayant des antécédents familiaux d'allergie.

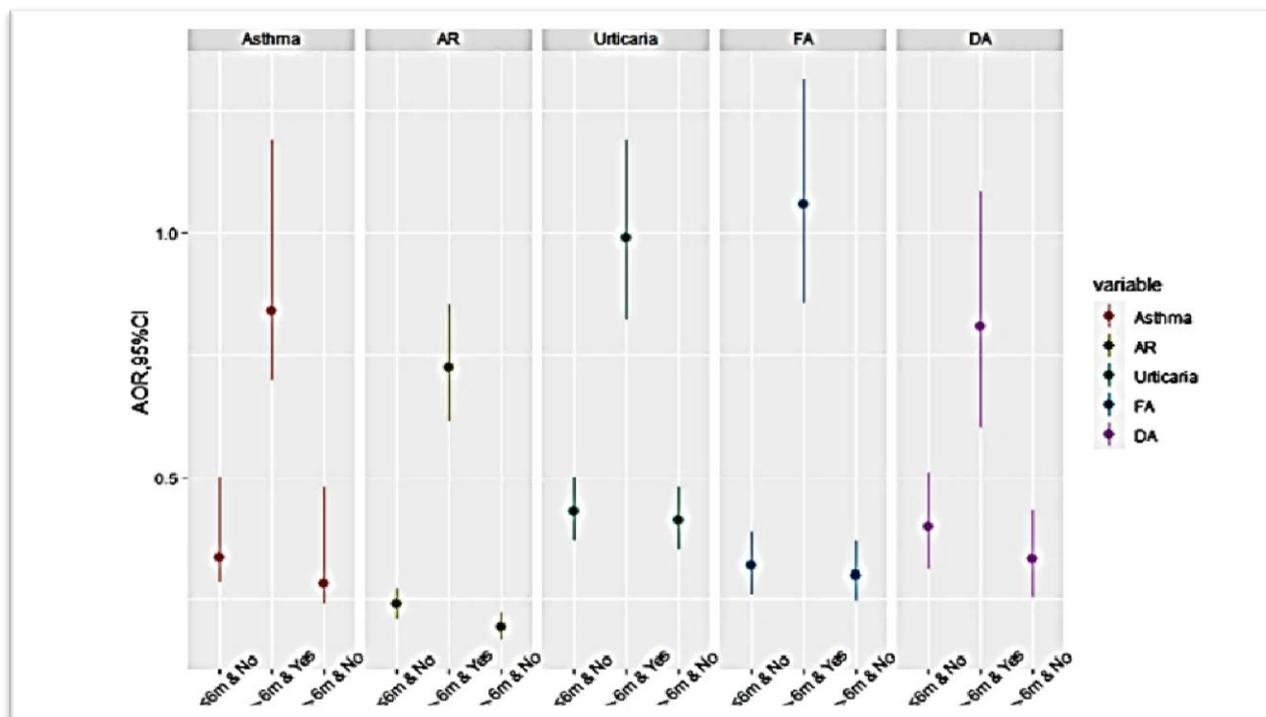


Figure 09 : Effets combinés de la durée de l'allaitement et des antécédents familiaux d'allergie sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant. Rhinite allergique(RA), allergie alimentaire(FA), allergie médicamenteuse(DA) ; Groupe de référence : ≤6 m & Oui. Les facteurs de confusion ajustés dans le modèle comprenaient le sexe, l'âge, le statut socioéconomique (SSE) de l'enfant, un seul enfant dans ménage et mode d'accouchement.

Conclusion

Une durée d'allaitement plus longue était inversement associée à l'asthme et aux maladies allergiques chez l'enfant, et également réduit l'OR des facteurs de risque néonataux et familiaux sur ces maladies.

2. Article de Bigman, 2020

Exclusive breastfeeding for the first 3 months of life may reduce the risk of respiratory allergies and some asthma in children at the age of 6 years

Objectif

Cette étude vise à examiner de manière prospective les associations entre l'allaitement maternel exclusif pendant les 3 premiers mois et les allergies respiratoires et l'asthme à l'âge de 6 ans.

Méthode

Cette étude longitudinale a utilisé des données de couples mère-enfant (1177) qui ont participé dans l'étude IFPS II (*Infant Feeding Practices Study II*) en 2005-2007 et l'étude de suivi lorsque les enfants avaient atteint l'âge de 6 ans (*Year 6 Follow-Up Study : Y6FU*) en 2012, Les mères

ont répondu à une enquête mensuelle du troisième trimestre de la grossesse jusqu'à la fin de la première année de leur enfant, sur asthme infantile et allergies à l'âge de 6 ans, et les facteurs associés. Des modèles linéaires généralisés ont été utilisés dans les analyses statistiques.

Tableau 07 : Les variables étudiées

Variables	Groupes
Sexe	Garçons/ filles
Types d'alimentation	allaitement exclusif, formule exclusive, soit la combinaison de lait maternel et maternisé
Antécédents familiaux d'asthme	Oui/ non
Antécédents familiaux d'allergies respiratoires	Oui/non

Résultats

Dans l'ensemble, 1177 paires mère-enfant ont été incluses dans l'échantillonnage. Un tiers (32,9%) des enfants ont été allaités exclusivement jusqu'à l'âge de 3 mois et par l'âge de 6 ans 20,8% avaient été diagnostiqués avec des allergies respiratoires et 11,3% avec asthme.

Chez les enfants qui ont été exclusivement allaités, les proportions d'allergies respiratoires, d'asthme et d'asthme allergique étaient les plus faibles (17,8 %, 8,3 % et 5,0 % respectivement), alors que les proportions les plus élevées ont été remarquées chez les enfants nourris au lait artificiel (24,1 %, 13,1 % et 9,0 %, respectivement).

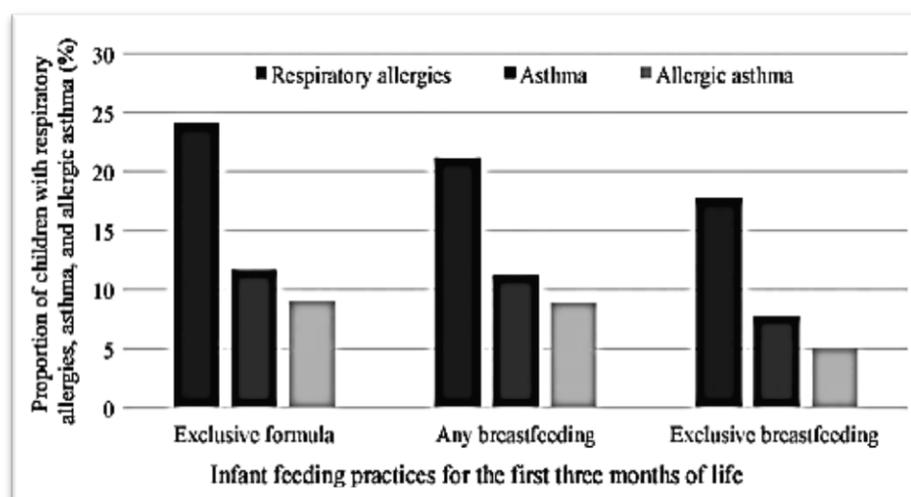


Figure 10 : Proportions d'enfants de 6 ans souffrant d'allergies respiratoires, d'asthme et d'asthme allergique divisées par leurs pratiques d'alimentation du nourrisson au cours des trois premiers mois de la vie.

Dans l'allaitement maternel exclusif, il y a une diminution du risque relatif des allergies respiratoires à la fois brutes (RR 0,80, IC à 95 % 0,65-0,99) et ajustées (RR 0,77, IC à 95 % 0,61-0,97), et une diminution du risque d'asthme dans les analyses brutes (RR 0,77, IC à 95 % 0,59-0,99) par rapport au cas d'aucun allaitement.

Tableau 08: Les associations brutes et ajustées entre les pratiques d'alimentation du nourrisson jusqu'à 3 mois et les allergies respiratoires, l'asthme, l'asthme allergique et l'asthme actuel, chez 1177 enfants américains âgés de 6 ans

	Any breastfeeding				Exclusive breastfeeding			
	Crude RR ^a		Adjusted RR ^a		Crude RR ^a		Adjusted RR ^a	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
Respiratory allergies	0.90 (0.62-1.10)	.340	0.92 (0.74-1.14) ⁺	.440	0.80 (0.65-0.99)	.045	0.77 (0.61-0.97) ⁺	.029
Asthma ^b	0.97 (0.59-1.23)	.838	0.95 (0.75-1.21) ⁺⁺	.683	0.77 (0.59-0.99)	.042	0.78 (0.60-1.03) ⁺⁺	.076
Allergic asthma ^c	0.99 (0.74-1.32)	.975	0.94 (0.69-1.28) ⁺⁺	.697	0.74 (0.53-1.02)	.071	0.74 (0.52-1.05) ⁺⁺	.090
Current asthma ^d	1.01 (0.77-1.32)	.937	0.98 (0.74-1.31) ⁺⁺	.911	0.85 (0.63-1.14)	.273	0.88 (0.65-1.21) ⁺⁺	.447

Chez les enfants sans antécédents familiaux d'asthme, l'allaitement exclusif était associé à un risque réduit d'asthme mais pas chez les enfants ayant de tels antécédents familiaux. Le RR brut était de 0,65 (IC à 95 % 0,44-0,96) et le RR ajusté de 0,66 (IC à 95 % 0,44-0,98).

Tableau 09 : Les associations brutes et ajustées entre les pratiques d'alimentation du nourrisson jusqu'à 3 mois et l'asthme selon les niveaux de prédisposition familiale à l'asthme chez 1177 enfants américains âgés de 6 ans

Infant feeding practices	Without familial predisposition to asthma ^a		With familial predisposition to asthma ^b	
	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR ⁺ (95% CI)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR ⁺ (95% CI)
Exclusive formula	1.0	1.0	1.0	1.0
Any breastfeeding	0.85 (0.60-1.20)	0.82 (0.58-1.17)	1.04 (0.75-1.44)	1.07 (0.77-1.48)
Exclusive breastfeeding	0.65 (0.44-0.96)	0.66 (0.44-0.98)	0.89 (0.62-1.29)	0.91 (0.63-1.32)

Conclusion

Les résultats de l'étude ont fourni des preuves que l'allaitement maternel exclusif pendant les 3 premiers mois peut réduire le risque d'allergies respiratoires et d'asthme chez les enfants à l'âge de 6 ans (mais seulement chez les enfants sans prédisposition familiale à l'asthme).

3. Article de kumar et Devgan, 2021

The Association of Breastfeeding With Childhood Asthma: A Case-Control Study From India

Objectif

Examiner l'effet de l'allaitement maternel sur le risque de développer un asthme infantile et sa gravité chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

Méthode

Une étude cas-témoin appariée à Pune, en Inde sur 180 enfants asthmatiques (cas) et 180 sans maladie (témoins) a été menée. Un questionnaire standardisé a été utilisé pour recueillir des informations sur l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'âge gestationnel à la naissance, la présence ou l'absence et la durée de l'asthme, les antécédents familiaux d'asthme, la situation socioéconomique, toute autre comorbidité, la durée de l'allaitement et l'exclusivité, l'éducation parentale (voir annexe 02). Le pic du taux du débit expiratoire (*peak expiratory flow rate* : PEFR) des enfants a été utilisé pour évaluer la sévérité de l'asthme. La régression logistique conditionnelle et la régression linéaire ont été utilisées pour explorer l'association de l'allaitement avec l'asthme et le PEFR, respectivement.

Résultats

Tableau 10 : Détails de l'allaitement chez les cas et les témoins

Variable	Attributes	Case (n = 180)		Control (n = 180)		Total (N = 360)		p-value
		n	%	n	%	n	%	
Exclusive breastfeeding	Yes	90	50	125	69	208	59.7	<0.01
	No	90	50	55	31	138	40.3	
	Never	8	4.4	4	2.2	12	3.3	
Breastfeeding frequency	Less than six months	101	56.1	85	47.2	186	51.7	0.07
	Six months or more	71	39.4	91	50.6	162	45	

La durée médiane de l'allaitement chez les cas [5 (2,5-10) mois] était significativement inférieure à celle des témoins [9 (3,5-16,8) mois] avec une valeur de *p* de 0,01. La proportion d'enfants allaités exclusivement au sein était significativement plus élevée chez les témoins (n = 125, 69 %) que chez les cas (n = 90, 50 %). Cependant, la répartition des enfants en fonction de la

fréquence de l'allaitement n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,07$).

Tableau 11 : Modèle de régression pour évaluer les facteurs associés à l'asthme

Variable	Attributes	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Duration of breastfeeding (months)	5 (2.5-10) months vs. 9 (3.5-16.8) months	0.94 (0.91-0.97)	<0.01	0.87 (0.79-0.94)	0.001
Exclusive breastfeeding	Yes	1		1	
	No	2.27 (1.48-3.50)	<0.01	1.85 (1.08-3.16)	0.025
Breastfeeding frequency	Six months or more	1		1	
	Less than six months	1.188 (0.890-1.586)	0.241	0.45 (0.16-1.25)	0.13
Parent education	Never	2.00 (0.602-6.642)	0.258	0.62 (0.09-3.87)	0.61
	Illiterate	1		1	
Timing of birth	Literate	0.60 (0.39-0.91)	0.02	0.09 (0.03-0.27)	<0.01
	Pre-term	1		1	
Any associated allergy	Term	1.11 (0.67-1.84)	0.7	0.96(0.32-2.87)	0.95
	Yes	1.08 (0.70-1.67)	0.74	0.040 (0.007-0.203)	<0.01
Paternal asthma	No	1		1	
	Yes	1.13 (0.73-1.75)	0.58	0.17 (0.02-1.31)	0.09
Sibling asthma	Yes	1.33 (0.87-2.04)	0.19	1.26 (0.72-1.34)	0.99
	No	1		1	
Maternal asthma	Yes	0.63 (0.41-0.96)	0.03	21.4 (4.22-109.36)	<0.01
	No	1		1	
Paternal smoking	Yes	1.75 (0.48-1.15)	0.19	1.44 (0.22-0.86)	0.02
	No	1		1	
Maternal smoking	Yes	1.94 (1.00-3.79)	0.052	5.14 (1.78-14.80)	0.002
	No	1		1	

L'allaitement maternel exclusif était associé à une probabilité inférieure de 46 % d'avoir de l'asthme avec une probabilité de 0,025 où l'OR était de 1,85 et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,08 à 3,16.

La durée de l'allaitement était significativement associée à une probabilité plus faible de souffrir d'asthme ($p = 0,001$) (OR 0,87 ; IC à 95 % 0,79-0,94). Une augmentation d'un mois de la durée de l'allaitement a été associée avec un risque réduit de 23% de la maladie.

Les risques d'asthme maternel [21,4 (4,22-109,36)], de tabagisme paternel [1,44 (0,22-0,86)] et de tabagisme maternel [5,14 (1,78-14,80)] étaient plus élevés chez les enfants asthmatiques que chez les enfants non asthmatiques.

Le poids de l'enfant et la durée de l'allaitement étaient négativement associés au PEFr. Les antécédents d'asthme maternel, les allergies associées, le tabagisme paternel et l'éducation des parents étaient positivement associés au PEFr pour l'ensemble de l'échantillon.

Conclusion

L'allaitement maternel prolongé et exclusif s'est avéré être un facteur de protection contre le développement de l'asthme. La promotion de l'allaitement et de l'arrêt du tabac devrait être une

priorité dans le contrôle de l'asthme infantile. Des recherches supplémentaires devraient être menées pour explorer la corrélation négative entre la durée et la fréquence de l'allaitement et le PEFr.

4. Article d'Azad, 2017.

Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study

Objectif

Examiner l'association entre l'allaitement et la respiration sifflante au cours de la première année de vie lorsque la mère souffre d'asthme.

Méthode

Une étude longitudinale de cohorte de naissance a été effectuée sur 2773 nourrissons (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development : CHILD*) au Canada. Les soignants ont suivi l'alimentation du nourrisson et les épisodes de respiration sifflante à l'âge de 3, 6 et 12 mois. L'allaitement maternel a été classé comme exclusif, partiel (complété avec du lait maternisé ou des aliments complémentaires) ou aucun. La durée de tout allaitement a été classée : moins de 6 mois, 6-12 mois, ou "12 mois".

Résultats

Parmi 2773 dyades mère-nourrisson avec des données complètes, l'âge maternel moyen \pm SD était de $32,3 \pm 4,6$ ans et 589 (21%) mères souffraient d'asthme (la proportion déclarant avoir allaité était de 85 % à 3 mois, 76 % à 6 mois et 46 % à 12 mois) et 21 % des nourrissons ont eu une respiration sifflante.

Chez les mères asthmatiques, l'allaitement était inversement associé à la respiration sifflante du nourrisson, indépendamment du tabagisme maternel, de l'éducation et d'autres facteurs de risque (RRa : 0,52 ; IC à 95 % 0,35-0,77 pour ≥ 12 contre < 6 mois d'allaitement). Par rapport à l'absence d'allaitement à l'âge de 6 mois, la respiration sifflante a été réduite de 62 % avec l'allaitement exclusif jusqu'à 6 mois (RRa 0,38 ; IC à 95 % 0,20-0,71) et de 37 % avec l'allaitement partiel complété par des aliments complémentaires (RRa 0,63 ; IC à 95 % 0,43–0,93) ; cependant, l'allaitement n'était pas significativement protecteur lorsqu'il était complété par du lait maternisé (RRa 0,89 ; IC à 95 % 0,61–1,30). Les associations n'étaient pas significatives en l'absence d'asthme maternel (valeur de p pour l'interaction $< 0,01$).

Tableau 12 : Associations des taux d'allaitement et de respiration sifflante au cours de la première année de vie dans l'étude (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development : CHILD*), stratifiée par asthme maternel (n=2773)

Breastfeeding measure	Maternal asthma (n=589)		No maternal asthma (n=2184)		p for effect modification [†]
	Wheezing rate (episodes per person-year)	Adjusted [#] RR (95%CI)	Wheezing rate (episodes per person-year)	Adjusted [#] RR (95%CI)	
Breastfeeding at 3 months					
None	1.52	1.00 [reference]	0.43	1.00 [reference]	0.008
Partial (with formula)	1.02	0.92 [0.61–1.38]	0.33	0.89 [0.68–1.18]	
Exclusive	0.62	0.63 [0.43–0.93]	0.30	0.89 [0.69–1.15]	
Breastfeeding at 6 months					
None	1.40	1.00 [reference]	0.39	1.00 [reference]	0.001
Partial (with formula)	0.97	0.89 [0.61–1.30]	0.33	1.03 [0.80–1.32]	
Partial (without formula)	0.64	0.63 [0.42–0.94]	0.29	0.93 [0.73–1.19]	
Exclusive	0.33	0.38 [0.20–0.71]	0.27	0.92 [0.68–1.23]	
Breastfeeding duration[¶]					
<6 months	1.41	1.00 [reference]	0.39	1.00 [reference]	0.004
6 to <12 months	1.05	0.90 [0.62–1.29]	0.37	1.17 [0.93–1.47]	
≥12 months	0.49	0.52 [0.35–0.77]	0.26	0.84 [0.67–1.07]	

Conclusion

Les résultats de l'étude renforcent les preuves existantes selon lesquelles l'allaitement confère une protection contre la respiration sifflante au début de la vie, et identifient davantage les nouvelles caractéristiques de cette association. Les avantages de l'allaitement maternel exclusif ont diminué par la supplémentation en préparations pour nourrissons avant 6 mois, mais pas par l'introduction d'aliments complémentaires.

5. Article de Scholtens et al., 2007

Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study

Objectif

Évaluer l'association entre l'allaitement et l'asthme à l'âge de 1 à 8 ans et déterminer l'influence de l'allergie maternelle ou paternelle sur cette association.

Méthode

Une étude de cohorte de naissance PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) basée sur une population de 3115 enfants Néerlandais nés entre 1996/1997 a été effectuée. Les données sur l'allaitement et l'asthme (basées sur la respiration sifflante, la dyspnée et la prescription de stéroïdes inhalés) ont été recueillies par des questionnaires annuels à l'âge de 1 à 8 ans. À partir des échantillons de sang prélevés à l'âge de 8 ans, les immunoglobulines E (IgE) spécifiques aux allergènes aéroportés et la réactivité bronchique ont été mesurées.

Les données ont été analysées par régression logistique (SAS version 9.1) et les équations d'estimation généralisées (EEG) et stratifiées selon le statut allergique maternel et paternel.

Résultats

Dans la population totale, 83,1% (n=2588) des enfants ont été allaités et 34,7% (n=1081) ont été allaités pendant >16 semaines.

À l'âge de 8 ans, 12,6 % (n = 392) des enfants souffraient d'asthme, et la prévalence de l'asthme était plus élevée chez les enfants de parents allergiques que chez ceux de parents non allergiques.

La prévalence de la respiration sifflante, de la dyspnée et de l'asthme a diminué à l'âge de 3 à 8 ans chez les enfants allaités. L'OR pour une durée d'allaitement comprise entre 1 et 16 semaines était systématiquement <1 pour tous les critères de jugement.

Tableau 13 : Prévalence de la respiration sifflante, de la dyspnée, de la prescription de stéroïdes inhalés, de l'asthme et de l'asthme chronique à l'âge de 8 ans et association ajustée avec l'allaitement (population totale de l'étude, n = 3 115)

	Prevalence		Prevalence by breast feeding duration						BF 1–16 weeks, adjusted†	BF >16 weeks, adjusted†
			None		1–16 weeks		>16 weeks			
	%	No	%	No	%	No	%	No	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Wheeze	6.3	196	7.0	37	6.9	104	5.1	55	0.93 (0.63 to 1.38)	0.66 (0.42 to 1.04)
Dyspnoea	8.5	265	9.9	52	9.1	137	7.0	76	0.87 (0.61 to 1.22)	0.64 (0.43 to 0.94)*
Prescription inhaled steroids	6.4	200	8.5	45	7.0	105	4.6	50	0.77 (0.53 to 1.12)	0.50 (0.32 to 0.77)*
Asthma‡	12.6	392	15.4	81	13.5	203	10.0	108	0.82 (0.61 to 1.09)	0.57 (0.41 to 0.80)*
Chronic asthma§	8.3	257	9.5	50	8.8	133	6.9	74	0.87 (0.62 to 1.24)	0.65 (0.44 to 0.96)*
Asthma stratified by allergy mother/father:										
Non-allergic mother (n = 2238)	10.3	231	14.0	56	11.1	121	7.3	54	0.78 (0.55 to 1.11)	0.52 (0.34 to 0.78)*
Allergic mother (n = 877)	18.4	161	19.5	25	19.9	82	16.1	54	0.95 (0.57 to 1.59)	0.70 (0.41 to 1.22)
Non-allergic father (n = 2171)	10.4	226	12.2	47	11.4	120	8.0	59	0.91 (0.63 to 1.31)	0.62 (0.40 to 0.94)*
Allergic father (n = 944)	17.6	166	23.9	34	18.2	83	14.2	49	0.69 (0.43 to 1.10)	0.51 (0.30 to 0.86)*

Les données sur la sensibilisation aux allergènes aéroportés étaient disponibles à l'âge de 8 ans (n=1553), 27,5 % (n=427) des enfants étaient sensibilisés aux allergènes aéroportés, et la prévalence de la sensibilisation était plus élevée chez les enfants de parents allergiques que chez les enfants de parents non allergiques.

Conclusion

L'allaitement maternel est associé à un moindre risque d'asthme chez les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans sans preuve d'atténuation et quels que soient les antécédents familiaux d'allergie.

6. Article d'Abarca et al., 2018

Relationship between breastfeeding and asthma prevalence in young children exposed to adverse childhood experiences

Objectif

Évaluer l'impact de la durée de l'allaitement sur l'asthme infantile tout en contrôlant les ACE (*adverse childhood experiences*) supposés influencer le risque d'asthme infantile.

Méthode

Un enquête transversale NSCH (*National Survey of Children's Health*) a été effectuée entre 2011-2012. Cette étude est représentative à l'échelle nationale des ménages américains avec au moins un enfant résident de moins de l'âge de 18 ans ($n = 95,677$). Les parents (principalement les mères) ont répondu aux questions sur l'asthme de l'enfant, la durée et la supplémentation de l'allaitement, l'exposition à des expériences défavorables de l'enfance (sexe, race, faible poids de naissance, niveau du ménage, santé mentale maternelle, stress parental s'occuper de l'enfant, éducation maternelle, revenu du ménage, fumeur actuel à la maison). Des modèles de régression de Poisson modifiés ont été utilisés pour estimer les rapports de risque d'incidence (RRI) d'asthme à vie et actuel chez les jeunes enfants âgés de 3 à 5 ans ($n = 15,642$). La modification de la mesure de l'effet a été testée à l'aide d'analyses stratifiées. L'allaitement maternel a été catégorisé comme une variable nominale avec quatre catégories : (1) exclusive allaiter jusqu'à l'âge de 6 mois; (2) allaitement supplémentaire jusqu'à l'âge de 6 mois ; (3) allaitement supplémentaire pendant > 6 mois à < 12 mois ; et (4) allaitement supplémentaire pendant 12 mois ou plus.

Résultats

L'allaitement maternel exclusif pendant au moins 6 mois ou l'allaitement complémentaire pour les enfants de 12 mois réduit significativement le risque de prévalence de l'asthme au cours de la vie par rapport aux enfants jamais allaités (RRI 0,64 ; IC à 95 % : 0,46 à 0,88, $p = 0,007$; et RRI 0,68 ; IC à 95 % : 0,47 à 0,99, $p = 0,044$, respectivement).

Dans les analyses stratifiées, l'allaitement a réduit le risque d'asthme à vie pour les enfants qui ont subi 1 ACE mais pas pour les enfants qui ont subi 2 ACE ou plus.

Conclusion

L'allaitement exclusif pendant au moins 6 mois, avec et sans supplémentation, semble prévenir l'asthme ou retarder son apparition. L'effet protecteur de l'allaitement était atténué chez les enfants qui avaient plus de 2ACE. Les effets nocifs connus des ACE sur la santé des enfants peuvent l'emporter sur les avantages de l'allaitement (réduire le risque qu'un enfant développe de l'asthme).

**Discussion et
synthèse générale**

Les effets bénéfiques de l'allaitement sur le bébé ainsi que sur la mère sont incontestables. Cependant, le rôle de l'allaitement dans la réduction du risque d'asthme chez l'enfant est resté controversé pendant longtemps.

Dans ce contexte, nous allons comparer et discuter quelques études ayant pour but d'explorer l'association entre l'allaitement avec les maladies allergiques (asthme).

1. Article de Hu et al., 2021

Dans cette étude transversale de Hu et al., 2021 basée sur la population de Shanghai, en Chine, ont constaté que les variables : le sexe masculin, un SSE élevé, un accouchement par césarienne, un seul enfant dans le ménage et des antécédents familiaux d'allergie étaient associés à une augmentation de l'OR de l'asthme et des maladies allergiques chez l'enfant. La durée d'allaitement longue (> 6 mois) était inversement associée à l'asthme et aux maladies allergiques chez l'enfant, et pouvait atténuer les effets des facteurs de risques précédents sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant.

Ces résultats sont cohérents avec la plupart des études précédentes. D'abord, une revue systématique et une méta-analyse ont rapporté que le sexe masculin et allaitement de courte durée et avoir des frères et sœurs étaient des facteurs de risque de respiration sifflante transitoire précoce chez les enfants âgés de 3 à 18 ans. De plus, Chu et al., 2017 ont rapporté que l'allaitement atténuait les impacts de la césarienne sur l'asthme infantile et la RA. Cependant, Liao et al., 2020 suggèrent que l'association du CS avec le développement d'une allergie infantile n'a pas été modifiée par la durée de l'allaitement. Les résultats de cette vaste étude épidémiologique fournissent preuves à l'appui que la durée de l'allaitement modifie l'association entre le CS et l'allergie infantile. L'incohérence entre les études peut être due aux différences dans les emplacements géographiques, les plans d'étude et les caractéristiques de la population (Hu et al., 2021).

Les hypothèses d'hygiène ou de vieux amis impliquant une exposition au microbiote intestinal pourraient expliquer en partie les associations de CS, un seul enfant dans le ménage et allaitement avec l'asthme infantile et les maladies allergiques (Rook et al., 2013).

Une méta-analyse a rapporté une augmentation du risque d'asthme infantile après une césarienne (OR = 1,20, IC 95 % : 1,14, 12,6) (Thavagnanam et al., 2008), qui provoque le développement d'un microbiote intestinal retardé avec une voie inhabituelle de développement (Dominguez-Bello et al., 2010). Un seul enfant, sans fratrie, module également le microbiote intestinal, entraînant des troubles allergiques (Penders et al., 2013 ; Strachan et al., 2015). Toutefois, l'allaitement pourrait prévenir les allergies en régulant la fonction de la barrière intestinale du nourrisson et le microbiote. Ceci peut expliquer pourquoi une durée d'allaitement

plus longue a atténué l'AOR de la CS et d'un seul enfant dans le ménage sur l'asthme infantile et les maladies allergiques (Munblit et Verhasselt, 2016). Le CS pourrait stimuler les réponses inflammatoires, affecter la fonction de barrière épithéliale bronchique ou s'associer au syndrome métabolique, ou les deux. À son tour, l'allaitement pourrait renforcer la fonction de barrière épithéliale bronchique et stimuler l'immunité innée et les réponses immunitaires régulatrices (vonMutius et Smits, 2020).

2. Article de Bigman, 2020

L'étude de Bigman, 2020 a examiné l'effet à long terme de l'allaitement sur le développement d'allergies respiratoires et d'asthme en utilisant les données des enquêtes IFPS II et Y6FU distribuées à l'échelle nationale auprès d'une cohorte d'enfants américains.

Les résultats de la présente étude montrent que l'allaitement maternel exclusif pendant les 3 premiers mois peut réduire le risque d'allergies respiratoires et d'asthme chez les enfants à l'âge de 6 ans, par rapport aux enfants nourris au lait maternisé, que chez les enfants sans prédisposition familiale à l'asthme. Bien qu'un certain nombre d'examen systématiques et de méta-analyses aient montré un effet bénéfique modéré de l'allaitement sur l'asthme (Lodge *et al.*, 2015 ; Gungor *et al.*, 2019), la moitié des études examinées n'incluaient pas d'antécédents familiaux d'asthme (Dogaru *et al.*, 2014) . D'autres n'incluaient pas les facteurs de confusion critiques (Gungor *et al.*, 2019).

Dans une étude de 1105 enfants de la Nouvelle-Zélande, les auteurs ont constaté que l'allaitement maternel exclusif pendant plus de 3 mois a réduit l'asthme actuel d'au moins 55 % chez les enfants atopiques entre quatre et six ans (Silvers *et al.*, 2012). Parallèlement, une autre étude montre qu'une plus longue durée d'allaitement total, plutôt que son exclusivité, était significativement associée à l'asthme non atopique, mais pas avec l'asthme atopique (Nwaru *et al.*, 2013).

Les allergies respiratoires et l'asthme allergique sont déclenchés par des allergènes similaires en suspension dans l'air qui activent la réponse du système immunitaire, comme les squames animales, pollens, moisissures et acariens (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2019). Les nourrissons à risque d'asthme, ou présentant des signes précoces d'asthme, peuvent avoir été allaités intentionnellement plus longtemps parce que les mères supposaient que le lait maternel pouvait réduire ou retarder ces allergies (Zhao *et al.*, 2017 ; Bigman, 2019).

Dans les analyses multivariées, les mesures d'effet ajustées étaient similaires, soulignant le potentiel effet protecteur de l'allaitement par le développement du système immunitaire pendant la petite enfance (Bigman, 2020).

3. Article de Kumar et Devgan, 2021

Kumar et Devgan, 2021 ont mené une étude cas-témoin appariée pour explorer l'association entre l'allaitement et l'asthme avec PEFR. Les résultats montrent une association protectrice entre l'allaitement et l'asthme. La durée médiane de l'allaitement chez les enfants asthmatiques était de [5 (2,5 à 10) mois] par rapport aux enfants sans asthme [9 (3,5-16,8) mois].

Dogaru et *al.*, 2014 ont rapporté des résultats similaires d'une association positive entre l'allaitement et la réduction du développement de l'asthme ou de la respiration sifflante. Une revue similaire menée par Lodge et *al.*, 2015 n'ont trouvé aucune association significative entre l'allaitement maternel exclusif pendant plus de trois à quatre mois et l'asthme à 5-18 ans. L'hétérogénéité entre les études était très élevée [OR 0,94 (0,69-1,29), I² = 81 %].

De nombreux facteurs parentaux comme le niveau d'éducation, le tabagisme paternel et maternel, les antécédents de l'asthme maternel et toute autre allergie associée se sont avérés significativement associés au développement de l'asthme chez les cas et les témoins en dehors de l'allaitement. Ceci corrobore les résultats obtenus à partir des études menées par Kull et *al.*, 2002 et Karmaus et *al.*, 2008.

Le poids de l'enfant et la durée de l'allaitement étaient négativement associés au PEFR. En revanche, l'âge, les allergies associées, l'asthme maternel positif, le tabagisme paternel et l'éducation étaient positivement associés au PEFR pour l'ensemble des échantillons (Kumar et Devgan, 2021). Lee, 2005 a rapporté que l'allaitement prolongé est associé à une augmentation du PEFR chez les garçons pré pubères en bonne santé.

4. Article d'Azad, 2017

L'étude d'Azad, 2017 illustre une forte association protectrice entre l'allaitement et une respiration sifflante au cours de la première année de vie, en particulier chez les nourrissons nés de mères atteintes d'asthme.

Dans une méta-analyse de Dogaru et *al.*, 2014 « plus d'allaitement par rapport à moins d'allaitement » était associé à une réduction de 30 % du risque de respiration sifflante au cours des deux premières années de vie.

Dans l'étude d'Azad, 2017 sur les nourrissons, l'allaitement était plus protecteur chez les mères asthmatiques. Ces résultats sont cohérents avec un rapport de Dogaru et *al.*, 2012 que l'allaitement était associé à une amélioration de la fonction pulmonaire à l'âge scolaire, en particulier chez les enfants de mères asthmatiques.

De plus, l'allaitement maternel avait tendance à être plus protecteur contre la respiration sifflante chez les nourrissons de sexe masculin. Oddy et *al.*, 2011 ont constaté que l'allaitement était positivement associé à la réussite scolaire chez les garçons uniquement, et des différences entre

les sexes dans l'association entre l'allaitement et de la croissance du nourrisson. Les hormones sexuelles féminines dans le lait maternel pourraient expliquer les différences entre les sexes dans les effets de l'allaitement, puisque les bébés mâles et femelles diffèrent dans leurs réponses biologiques aux hormones sexuelles (Mandhane et *al.*, 2007) .

Pour aborder la possibilité que l'allaitement maternel réduise la respiration sifflante du nourrisson principalement en prévenant les infections respiratoires. Cela l'allaitement confère une protection contre la respiration sifflante non infectieuse, qui est un facteur de risque important pour le développement ultérieur de l'asthme (Pescatore et *al.*, 2014). En plus de transmettre directement des anticorps maternels protecteurs, le lait maternel fournit une multitude de constituants bioactifs qui nourrissent le microbiote intestinal et soutiennent la croissance pulmonaire (Turfkruyer et *al.*, 2015 ; Victora et *al.*, 2016) fournissant des mécanismes supplémentaires pour prévenir la respiration sifflante et favoriser le développement sain des poumons.

5. Article de Scholtens et *al.*, 2007

Scholtens et *al.*, 2007 ont montré que les enfants nourris au sein pendant >16 semaines présentaient un risque d'asthme plus faible entre 3 et 8 ans. L'allaitement maternel était significativement associé à une prévalence plus faible de sensibilisation aux allergènes aéroportés et n'était pas associée à la HRB à l'âge de 8 ans. L'allaitement était protecteur contre l'asthme tout au long de la tranche d'âge de 1 à 8 ans, chez les enfants de mères allergiques et non allergiques.

Contrairement à ces résultats, Sears et *al.*, 2002 ont montré un risque accru d'asthme chez les enfants allaités à partir de 9 ans.

De plus dans la présente étude, l'association protectrice entre l'allaitement et l'asthme a été observée chez les enfants avec et sans antécédents familiaux d'allergie. Les auteurs n'ont rapporté aucune interaction entre les antécédents familiaux d'allergie et l'allaitement dans l'association inverse entre l'allaitement et l'asthme (Scholtens et *al.*, 2007).

Wright et *al.*, 2000 n'ont observé aucune association entre l'allaitement au sein et l'asthme chez les enfants de mères non asthmatiques et un risque accru d'asthme chez les enfants allaités de mères asthmatiques à l'âge de 13 ans.

On observe un risque plus faible de sensibilisation aux allergènes aéroportés chez les enfants allaités (Scholtens et *al.*, 2007). Dans la littérature, un risque de sensibilisation plus faible et plus élevé chez les enfants allaités par rapport aux enfants nourris au lait maternisé a été rapporté (Oddy et *al.*, 1999 ; Sears et *al.*, 2002). Wright et *al.*, 1999 ont trouvé des IgE sériques totales

plus faibles chez les enfants allaités dont les mères présentaient un faible taux d'IgE sérique, mais pas chez les mères présentant un taux élevé d'IgE sérique.

Plusieurs mécanismes biologiques ont été suggérés pour expliquer le risque d'asthme plus faible chez les enfants allaités (Oddy, 2004). On pense que le lait maternel contient des facteurs immunomodulateurs qui influencent la maturation du système immunitaire du nourrisson (Field, 2005). En outre, il a été suggéré que l'allaitement stimule la maturation de la muqueuse gastro-intestinale immature du nouveau-né et que l'allaitement entraîne une microflore intestinale différente par rapport aux nourrissons nourris au lait maternisé (Mountzouris, 2002), ce qui pourrait influencer la maturation du système immunitaire naïf (Gronlund et *al.*, 2000). Les enfants allaités ont moins d'infections respiratoires au début de la vie, ce qui pourrait également diminuer le risque d'asthme (Oddy, 2004 ; Chantry et *al.*, 2006).

6. Article d'Abarca et *al.*, 2018

L'étude d'Abarca et *al.*, 2018 s'appuie sur des recherches antérieures examinant les relations entre l'allaitement et l'asthme chez les jeunes enfants. Cette étude rapporte un effet protecteur de l'allaitement sur l'asthme infantile. Ces résultats sont cohérents avec certaines études antérieures qui ont trouvé un lien entre l'allaitement et la réduction de la prévalence de l'asthme chez l'enfant avec moins de symptômes d'asthme au cours des 2 à 9 premières années de vie (Kull et *al.*, 2010 ; Silvers et *al.*, 2012).

Le mécanisme exact par lequel l'allaitement protège contre les maladies immunologiques n'est pas connu. Cependant, il est bien établi que les protéines immunomodulatrices et anti-inflammatoires et la microflore complexe présentes dans le lait maternel sont importantes pour le développement et la maturation du système immunitaire du nouveau-né (Soto-Ramirez et *al.*, 2012 ; Ballard et Morrow, 2013). Le lait maternel humain contient de nombreux composants immunologiques, en particulier des anticorps d'immunoglobuline IgA. Ces anticorps et les protéines présentes dans le lait maternel protègent le nourrisson des agents infectieux et des maladies atopiques (Soto-Ramirez et *al.*, 2012) . Le lait maternel contient également des cytokines anti-inflammatoires, telles que les cytokines d'interféron gamma (IFN γ), l'interleukine (IL) IL-6, IL-10 et le facteur de croissance transformant (TGF- β) dont le pouvoir de neutralisation des effets délétères du stress toxique a démontré (Johnson et *al.*, 2013).

Conclusion

La présente étude a pour objectif d'établir la relation existant entre le lait maternel et l'asthme, pour cela une analyse d'articles dans ce contexte a été faite.

D'après les résultats d'analyse, le risque d'asthme et des maladies allergiques chez l'enfant augmente avec certain variables telles que le sexe masculin, un SSE élevé, un accouchement par césarienne, un seul enfant dans le ménage et des antécédents familiaux d'allergie. Alors que l'asthme était inversement associé à une durée d'allaitement longue (> 6 mois), et pouvait atténuer les effets des facteurs de risques précédents sur l'asthme et les maladies allergiques chez l'enfant. Le lait maternel contient des composants bioactifs tel que les anticorps d'immunoglobuline IgA, des cytokines, des interleukines qui sont importantes pour le développement et la maturation du système immunitaire et protègent le nourrisson des maladies atopiques.

Cette analyse confirme que le lait maternel a un effet protecteur contre les maladies respiratoires allergiques en particulier l'asthme mais le mécanisme exacte de cette protection n'est pas encore élucidé. Les résultats de l'étude peuvent être utilisés pour développer des stratégies appropriées afin de prévenir et contrôler l'asthme infantile et les maladies allergiques. Toutefois des recherches ultérieures sont nécessaires et devraient prendre en compte l'étude protéomique avancée et la complexomique du lait maternel afin de comprendre les interactions et les mécanismes moléculaires mises en jeu.

Références bibliographiques

Abarca NE, Garro AC, Pearlman DN. Relationship between breastfeeding and asthma prevalence in young children exposed to adverse childhood experiences. *Journal Asthma*. 2019;56(2):142-151. doi:10.1080/02770903.2018.1441869.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Allergic asthma definition; 2019. <https://www.aaaai.org/conditions-andtreatments/conditions-dictionary/allergic-asthma>. Accessed December 1, 2019.

Azad. MeghanB, VehlingLorena, Zihang Lu, DaiDavid, Padmaja Subbarao, Becker. Allan B, Mandhane. Piushkumar J, Turvey. Stuart E, Lefebvre. Diana L, Sears .Malcolm R and the CHILD Study Investigators. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1602019. Published 2017 May 1. doi:10.1183/13993003.02019-2016.

Ballard O, Morrow A. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60:49–74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002. PMID: 23178060.

Barne Monica , Singh Sheetu , Mangal Daya Krishan, Singh Meenu, Awasthi Shally, Mahesh Padkuduru A , Kabra Sushil K , Sabir Mohammed, Sukumaran Thevaruparambil U, Ghoshal Alope G , Sinha Sanjeev, Kochar Sanjay K., Singh Nishtha,Singh Udaiveer, Kumar Patel Kamalesh , Kumar Sharma Arvind , Girase Bhushan, Madas Sapna, Chauhan Anil, Niranjana Sit, Siddaiah Jayaraj B, Singh Virendra, and Salvi Sundeep. Global Asthma Network Phase I, India: Results for allergic rhinitis and eczema in children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Globale*. 2022. 127,309.

Beaudry Micheline, Chiasson Sylvie, Lauzière Julie. *Biologie de L'Allaitement: Le Sein - le Lait - le Geste*, Ed. Presses de l'Université du Québec, 2006. 626 pages.

Bigman G. Exclusive breastfeeding for the first 3 months of life may reduce the risk of respiratory allergies and some asthma in children at the age of 6 years. *Acta Paediatrica*. 2020;109(8):1627-1633. doi:10.1111/apa.15162.

Bigman G. The relationship of breastfeeding and infant eczema: the role of reverse causation. *Breastfeeding Medicine*. 2019;15:1-3.

Boquien, Clair-Yves. Human milk: An ideal food for nutrition of new borns (In link with their growth and neuro-development). 2018.

Brew.Bronwyn K , Kull Inger, Garden Frances,Almqvist Catarina, Bergström Anna, Lind Tomas ,Webb Karen,Wickman Magnus, Marks. Guy B. Breastfeeding, asthma, and allergy: a tale of two cities. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(1):75-82. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01229.

Briskin C, Malley B. Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010 ; 2: a003178.

Burris AD, Pizzarello C, Järvinen KM. Immunologic components in human milk and allergic diseases with focus on food allergy. *Semin Perinatol*. 2021;45(2):151386. doi:10.1016/j.semperi.2020.1513867.

Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics* 2006;117:425–32.

Chu S, Zhang Y, Jiang Y, Sun W, ZhuQ, Wang B, JiangF, ZhangJ.. Cesarean section without medical indication and risks of childhood allergic disorder, attenuated by breastfeeding. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9762.

Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE: Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*2014, 179:1153-67. 10.1093/aje/kwu072.

Dogaru. Cristian M, Strippoli. Marie-Pierre F, Spycher. Ben D, Frey Urs , Beardsmore. Caroline S, Silverman Michael, and Kuehni. Claudia E. Breastfeeding and lung function at schoolage: does maternal asthma modify the effect? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*2012; 185: 874–880.

Dominguez-Bello .Maria G, Costello. Elizabeth K, Contreras Monica, Magris Magda , Hidalgo Glida , Fierere Noah, and Knight Rob. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(26):11971–5.

Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *Journal of Nutrition*2005;135:1–4.

Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *Journal of Midwifery Womens Health*. 2007 ; 52: 556-563.

Gronlund M-M, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen O-P, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2000;83:F186–192.

Güngör Darcy, Nadaud Perrine, La Pergola. Concetta C, Dreibelbis Carol, Wong. Yat Ping, Terry Nancy, Abrams. Steve A, Beker Leila, Jacobovits Tova, Järvinen. Kirsi M, Nommsen-Rivers. Laurie A, O'Brien. Kimberly O, Oken Emily, Pérez-Escamilla. Rafael, Ziegler. Ekhard E, Spahn. Joanne M. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: asystematic review. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2019;109(Supplement_7):772S-799S.

Guo .M.R. Biochemistry of human milk. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology (Second Edition)* .2021, Pages 19-59.

Hamada H. Les facteurs de sevrage maternel précoce Etude d'une population de la région de Rabat-Salé. Thèse de Doctorat National 2017.

Hu Yabin, Chen Yiting, Liu Shijian, Jiang Fan, Wu Meiqin, Yan Chonghuai, Tan Jianguo, Yu Guangjun, Hu Yi, Yin Yong, Qu Jiajie, Li Shenghui and Tong Shilu. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study. *Respiratory Research.* 2021;22(1):41. Published 2021 Feb 6. doi:10.1186/s12931-021-01644-9.

Johnson SB, Riley AW, Granger DA, Riss J. The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics* 2013;131(2):319–27. doi:10.1542/peds.2012- 0469. PMID:23339224.

Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S: Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *Journal of Asthma.* 2008, 45:688-95. 10.1080/02770900802178306.

Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2020;63(8):301-309. doi:10.3345/cep.2020.00059.

Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M: Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004, 114:755-60. 10.1016/j.jaci.2004.07.036.

Kull Inger, Melen Erik, Alm Johan, Hallberg Jenny, Svartengren Magnus, Hage Mariannevan, Pershagen Göran, Wickman Magnus, Bergström Anna . Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young school children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125:1013–9.doi:10.1016/ j.jaci.2010.01.051. PMID:20392479.

Kumar PH, Devgan A. The Association of Breastfeeding With Childhood Asthma: A Case-Control Study From India. *Cureus*. 2021;13(11):e19810. Published 2021 Nov 22. doi:10.7759/cureus.19810.

Lee N. Cycle of seeking, emotional outburst, and rest in newborns put to the breast *Journal of Human Lactation*. 2005, 21:120. 10.1177/0890334405275269.

Liao Zijun, Lamb. Karen E, Burgner David, Ranganathan Sarath, Miller. Jessica E, Koplin. Jennifer J, Dharmage. Shyamali C, Lowe. Adrian J, Ponsonby .Anne-Louise, Tang. Mimi LK, Allen .Katrina J, Wake Melissa, Peters. Rachel L. No obvious impact of caesarean delivery on childhood allergic outcomes: findings from Australian cohorts. *Archives of Disease in Childhood*. 2020;105(7):664–70.

Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, Bowatte G, Allen KJ, Dharmage SC. Breastfeeding and asthma and allergies: asystematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2015;104(467):38-53. doi:10.1111/apa.13132.

Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley interdisciplinary reviews: developmental biology*. 2012. 1: 533-557.

Mahr DM, Bhargava R, Insana MF. Three-Dimensional In Silico Breast Phantoms for Multimodal Image Simulations. *Institute of Electrical and Electronics EngineersTransactions on Medical Imaging*. 2012. 31: 689- 697.

Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Interactions between breast-feeding specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119: 1359–1366.

Meng Fanyu, Uniacke-Lowe Therese, Ryan Anthony C, Kelly Alan L. The composition and physico-chemical properties of human milk: A review. *Trends in Food Science & Technology* 112 (2021) 608–621.

Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Medical and Surgical Pediatrics*. 2017;39(2):155. Published 2017 Jun 28. doi:10.4081/pmc.2017.155.

Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *British Journal of Nutrition* 2002;87:405–20.

Munblit D, Verhasselt V. Allergy prevention by breastfeeding: possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016;16(5):427–33.

Nwaru. Brightl , Takkinen .Hanna-Mari, Niemelä Onni, Kaila Minna, Ahonen Suvi ,Anna-Maija Haapala,, , Kenward .Michael G, Pekkanen Juha, Lahesmaa Riitta, Kere Juha, Simell Olli, Veijola Riitta, Ilonen Jorma, Hyöty Heikki, Knip Mikael, Virtanen. Suvi M. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131:78-86.

Oddy .Wendy H, Li Jianghong, Whitehouse. Andrew J, Zubrick. Stephen R, Malacova Eva. Breastfeeding duration and academic achievement at 10 years. *Pediatrics* 2011; 127: e137–e145.

Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *Journal of Asthma* 2004;41:605–21.

Oddy. W H, Holt. P G, Sly. P D, Read. A W, Landau. L I, Stanley. F J, Kendall. G E, Burton. P R. Association between breastfeeding and asthma en 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *British Medical journal*1999;319:815–9.

Ogra PL. Immunology of Human Milk and Lactation: Historical Overview. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series Home*. 2020;94:11-26. doi:10.1159/000505211.

Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011. 54: 91-95.

Parul Christian, Smith. Emily R, Lee. Sun Eun, Vargas. Ashley J, Bremer. Andrew A, Raiten. Daniel J. The need to study human milk as a biological system. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2021;113:1063–1072.

Penders John, Gerhold Kerstin, Stobberingh. Ellen E, Thijs Carel, Zimmermann Kurt, Lau Susanne, Hamelmann Eckard. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;132(3):601-607.e8.

Pescatore .Anina M, Dogaru. Cristian M, Duembgen Lutz, Silverman Michael, Gaillard. Erol A, Spycher. Ben D, and Kuehni. Claudia E. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133: 111–118 e1-13.

Pijnenburg. MariëlleW, Baraldi Eugenio, Brand. PaulL.P, Carlsen KaiHåkon, Eber Ernst, Frischer Thomas,Hedlin Gunilla , KulkarniNeeta,Lex Christiane ,Mäkelä. MikaJ, Mantzouranis Eva, Moeller Alexander, Pavord Ian, Piacentini Giorgio, Price David, Rottier. BartL, Saglani Sejal, Sly .PeterD, Szeffler .StanleyJ, Tonia Thomy, Turner Steve, Wooler Edwina, Lødrup Carlsen. Karin C. Monitoring asthma in children. *European Respiratory Journal.* 2015;45(4):906-925. doi:10.1183/09031936.00088814.

Pinart M, Albang R, Maier D, Duran-Tauleria E,Mena G, Gimeno-Santos E, Solà I, Garcia-Aymerich J, Guerra S, Stein R T, Benet M, Carlsen K.-H, Herr M, Jacquemin B, Momas I, Pin I, Rancièrè F, Smit H.A, Varraso R, Bonfill X, Keil T,Bousquet J, Antó J.M. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *International Archives of Allergy and Immunology* .2015;168 (2):110-121. doi:10.1159/000442414.

Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Microbial “Old Friends”, immunoregulation and stress resilience. *Evolution, Medicine, and Public Health.* 2013;2013(1):46–64.

Rupin, C. sevrage de l’allaitement maternel chez le nourrisson (avant 6 mois) : rôle du pharmacien d’officine. *Science du Vivant* 2017.

Scholtens S, Wijga. AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra. MO, Gerritsen J, Aalberse R, Jongste. JC, Smit. HA. Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for

8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64(7):604-609. doi:10.1136/thx.2007.094938.

Sears. Malcolm R, Greene. Justina M, Willan .Andrew R, Taylor. D Robin, Flannery. Erin M, Cowan. Jan O, Herbison. G Peter, Poulton Richie. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901–7.

Silvers .Karen M, Frampton. Chris M, Wickens Kristin, Pattemore. Philip K, Ingham Tristram, Fishwick David, Crane Julian, Town. G. Ian, and Epton. Michael J.FRACP. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160:991–6. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.055. PMID: 22289356.

Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*. 2011 Jan;48(1):85-97. doi: 10.1177/0300985810389480. Epub 2010 Dec.

Soto-Ramirez N, Karmaus W, Yousefi M, Zhang H, Liu J, Gangur V. Maternal immune markers in serum during gestation and in breast milk and the risk of asthma-like symptoms at ages 6 and 12 months: a longitudinal study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2012;8:11. doi:10.1186/1710-1492- 8-11. PMID:22805009.

Strachan .DP, A€it-Khaled. N, Foliaki. S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N and Williams. H C. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(1):126–36.

Tackoen M. Le lait maternel: composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles [Breast milk: its nutritional composition and functional properties]. *Revue médicale de Bruxelles*. 2012;33(4):309-317.

Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):629–33.

Truchet S, Honvo-Houéto E, Physiology of Milk Secretion, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2017), doi: 10.1016/j.beem.2017.10.008.

Turfkruyer M, Verhasselt V. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2015; 28: 199–206.

Vaissaire .J.P. Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. 1977. Edition MALOINE S .A. P. 200.

Vermeil Guy, Arsan Amine, Fraysseix Marielle Du, Anne-Marie: Alimentation de l'enfant de la naissance à 3 ans, Ed. Wolters Kluwer France, 198 Pages (2003).

Victora. Cesar G, Bahl Rajiv, Barros. Aluísio JD, França. Giovanny VA, Horton Susan, Krasevec Julia, Murch Simon, Sankar Mari Jeeva, Walker Neff, Rollins. Nigel C, Allen K, Dharmage S, Lodge C, Peres. KG, Bhandari N, Chowdhury Ranadip, Sinha B, Taneja S, Giugliani Elsa, Maia. B. Horta Show lessF, Mola. CL, Hajeebhoy N, Lutter C, Piwoz E, Martines. JC, Richter L. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and life long effect. *Lancet* 2016; 387: 475–490.

Von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet.* 2020;396(10254):854–66.

Wright. Anne L, Sherrill Duane, Holberg. Catharine J, Halonen Marilyn, Martinez. Fernando D. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;104:589–94.

Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Maternal asthma status alters relation of infant feeding to asthma in childhood. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2000;478:131–7.

Yu Wong, Hussey Freeland. Deborah M, Nadeau. Kari C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology.* 2016 ; 16(12): 751–765.

Zhao J, Zhao Y, Lee AH, Binns CW. A time-varying covariate approach for survival analysis of paediatric outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2017;31:598-602.

Zhu J, Dingess KA. The Functional Power of the Human Milk Proteome. *Nutrients.* 2019;11(8):1834. Published 2019 Aug 8. doi:10.3390/nu11081834.

Annexes

Annexe 01 : questionnaire utilisé dans l'étude (Hu et *al.*, 2021)

N°	Questions
1	Questions sur l'asthme et les maladies allergiques infantiles
2	Caractéristiques générales des enfants et des parents
3	Statut socio-économique (SSE)
4	Antécédents d'allergies des enfants et des membres de leur famille
5	Expositions pendant la grossesse
6	Hygiène de vie des enfants
7	Expositions environnementales domestiques au début de la vie

Annexe 02 : les questionnaires utilisés pour l'exposition de mesure

Case No.:	Date:
Sl. No.	Particulars/questions
1	Name of the child: _____
2	Sex: _____
3	Age: _____
4	Weight (in kg): _____
5	Date of birth: _____
6	Height (in cm): _____
7	Monthly family income (in rupees) : _____
8	Parents education: _____
9	Socioeconomic status: _____
10	Was he/she breastfed or not: _____
11	If yes, duration of breastfeeding: _____
12	Family history: _____
13	Mother: asthmatic/healthy: _____
14	Father: asthmatic/healthy: _____
15	Sibling: asthmatic/healthy: _____
16	PEFR value (in L/min) (highest of three recordings): _____

Réalisé par :

Benayache Somia

Bouabdallah Yassmina

Bouhabila Mounia

Membres de jury :

Présidente : Mme. REZZAGUI A.

Examinatrice : Dr. DERAÏ E.

Encadrant: Dr. MEDOURIA.

Effet du lait maternel sur les maladies allergiques respiratoires de l'enfant

Résumé :

Le lait maternel est un liquide biologique complexe et la forme plus idéale pour le développement de nourrisson. Il contient des macronutriments, des micronutriments et de très nombreux facteurs biologiquement actifs. La présente étude vise à établir la relation entre le protéome de lait maternel et l'asthme comme exemple de maladies allergique. Pour ce faire, une analyse de quelques travaux pertinents publiés dans ce contexte est faite. Après l'étape de sélection, six articles répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été analysés. Les résultats de l'analyse d'articles montrent que l'allaitement maternel prolongé et exclusive réduit le risque de développement de l'asthme, grâce au composants immunologiquement actifs du LM en particulier les IgA, les cytokines et les interleukines.

Mots clés : lait maternel, maladies allergiques, asthme, nourrisson, IgA, cytokines, interleukines.

Abstract

Breast milk is a complex biological fluid and the most ideal form for infant development. It contains macronutrients, micronutrients and many biologically active factors. The present study aims to establish the relationship between the breast milk proteome and asthma as an example of allergic diseases. To do so, a review of some relevant works published in this context is made. After the selection stage, six articles meeting the inclusion criteria of the study were analyzed. The results of the article review show that prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of developing asthma, due to the immunologically active components of LM, in particular the IgA antibodies, cytokines and interleukins.

keywords: breast milk, allergic diseases, asthma, infant, IgA, cytokines, interleukins

ملخص

حليب الأم هو سائل بيولوجي معقد وهو الشكل الأكثر مثالية لنمو الرضيع. يحتوي على مغذيات كبيرة المقدار ومغذيات دقيقة والعديد من العوامل النشطة بيولوجيًا. معًا، يضمنون تغذية المولود الجديد وكذلك الحماية المضادة للعدوى والمضادة للالتهابات والتعديل المناعي. للقيام بذلك، يتم إجراء مراجعة لبعض الأعمال ذات الصلة المنشورة في هذا السياق. بعد مرحلة الاختيار، تم تحليل ست مقالات تفي بمعايير تضمين الدراسة. تظهر نتائج مراجعة المقالة أن الرضاعة الطبيعية المطولة والحصرية تقلل من خطر الإصابة بالربو، بسبب المكونات النشطة مناعيًا لحليب الأم وخاصة الغلوبولين المناعي IgA، السيتوكينات والإنترلوكينات.

الكلمات المفتاحية: السيتوكينات، الإنترلوكينات، IgA، حليب الأم، أمراض الحساسية، الربو، الرضع.