La lactoferrine, que l'on trouve dans le colostrum et la protéine de petit-lait semble jouer des rôles biologiques très divers et est considérée comme la première ligne de défense immunitaire de l'organisme. Par sa très forte affinité avec le fer, elle favorise son absorption par la muqueuse intestinale des nouveau-nés. Elle a également des propriétés antibactériennes, antivirales, antifungiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices.

La lactoferrine, en première ligne des défenses immunitaires

La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines qui se lie au fer et a des effets bactériostatiques et bactéricides. Elle est présente dans le lait de vache comme dans celui de la femme, ses concentrations dans le lait humain étant 5 à 10 fois plus élevées que dans le lait de bovin.

La lactoferrine appartient à la famille des cytokines, responsables de la réponse immunitaire cellulaire, qui protègent l'homme de la plupart des infections et des cancers. Un déficit en cytokines peut conduire à un affaiblissement du système immunitaire tandis qu'un excès peut créer une réponse immunitaire suractivée. La lactoferrine agit en régulant la réponse immunitaire cellulaire à différents niveaux. Chez des individus en bonne santé, elle est en première ligne dans le système de défense immunitaire et protège des invasions infectieuses les ouvertures du corps, comme les yeux, la bouche, le nez et d'autres orifices. Elle est, en effet, présente dans les différents fluides de l'organisme tels que le lait, les larmes, le mucus, le sang ou la salive.

Un second volet de l'intérêt de la lactoferrine repose sur sa capacité unique à se lier au fer, un minéral essentiel, utilisé par un vaste éventail d'organismes pathogènes et de tumeurs pour croître et se reproduire. La plus grande partie des activités biologiques de la lactoferrine est liée à sa très forte affinité pour le fer.

La lactoferrine joue ainsi un rôle dans les premières lignes de défense contre les organismes pathogènes invasifs, probablement en les privant du fer nécessaire à leur croissance. Délivrée dans les zones d'inflammation par les leucocytes polynucléaires, elle limite la disponibilité du fer pour les envahisseurs pathogènes, les empêchant ainsi de l'utiliser pour se multiplier.

À l'état naturel, la lactoferrine n'est que partiellement saturée par le fer (15 à 20 % pour la lactoferrine bovine et 4 à 5 % pour la lactoferrine humaine) et a une coloration rose due à sa liaison avec le fer.

Enfin, certaines sections des molécules de lactoferrine sont elles-mêmes directement toxiques pour les bactéries, les levures et les moisissures. Il semble que la lactoferrine inhibe la réplication de certains virus incluant le VIH et certains virus de la famille des herpès.

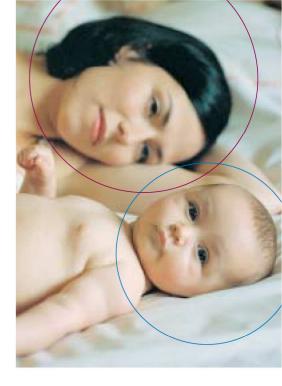
Un peu d'histoire...

En 1946, deux chercheurs, Schade et Caroline, ont rapporté avoir isolé du sang une protéine liée au fer et ont observé qu'elle avait l'intéressante propriété de stopper la croissance de certaines bactéries. Ils appelèrent cette substance « sidérophiline » qui signifie « qui aime le fer ».

Plus tard, on découvrit que cette protéine fonctionnait comme transporteur du fer et elle fut renommée transferrine.

En 1960, Groves isole pour la première fois la lactoferrine du lait de vache.

En 1966, la présence de lactoferrine est démontrée dans la salive, les sécrétions nasales, les larmes, la bile, le fluide pancréatique, le sperme, le mucus cervical de la femme et dans l'urine. Le sang en contient également mais à des concentrations beaucoup plus faibles.



Une action immunomodulatrice

Concentrée dans la cavité buccale où elle entre en contact direct avec les organismes pathogènes (virus, bactéries, etc.), la lactoferrine les tue ou les réduit de façon importante à travers différents mécanismes. La façon exacte dont elle exerce ses fonctions immunomodulatrices ou stimulantes du système immunitaire n'est pas nettement élucidée. On sait cependant qu'elle renforce la réponse immunitaire directement et indirectement, en réaction à un large éventail d'attaques immunitaires. Des récepteurs spécifiques à la lactoferrine sont situés sur de nombreuses cellules immunitaires, comme les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Elle est directement impliquée dans la régulation de l'activité des cellules naturelles tueuses (NK).

Les études publiées qui ont examiné l'utilisation de la lactoferrine comme supplément et ses effets sur l'immunité sont très prometteuses. Les recherches

utilisant différents modèles animaux ont montré que l'ingestion de lactoferrine a des effets protecteurs directs sur la régulation et la modulation du système immunitaire.

Une étude a ainsi examiné la réponse immunitaire à une endotoxine (un lipopolysaccharide), connue pour causer de sévères chocs septiques, et a constaté que donner de la lactoferrine à des souris réduisait de façon importante la mortalité en améliorant les paramètres de la réponse immunitaire¹. Une autre étude sur des porcelets a constaté que seulement 17 % des animaux mourraient lorsqu'ils étaient nourris avec de la lactoferrine et que l'endotoxine Escherichia coli leur était injectée, contre 74 % des animaux n'ayant pas reçu de lactoferrine². Deux études portant sur des volontaires en bonne santé ont montré que l'ingestion de lactoferrine dérivée de lait de vache avait des effets immunorégulateurs positifs spécifiques à chaque individu. En d'autres termes, ces effets bénéfiques sont fonction du profil initial du système immunitaire de chacun et l'ingestion de lactoferrine augmente la réponse immunitaire. Les chercheurs en tirent la conclusion suivante : « Les données suggèrent que la lactoferrine issue de lait de vache pourrait être appliquée en clinique pour améliorer le statut immunitaire des patients⁵. » Une étude similaire sur 10 sujets ayant ingéré de la lactoferrine conclut : « Ces résultats suggèrent que l'administration de lactoferrine pourrait influer sur l'activation première du système de défense de l'hôte4. »



Références

- 1- Zhang GH et al., Neutralization of endotoxin in vitro and in vivo by a human lactoferripoptide. Infect Immun 1999 Mar; 67(3): 1353-8
- 2- Lee W et al., The protective effects of lactoferrin feeding against endotoxin lethal shock to pigliets. Infect Immun Apr 1999: Vol 66 n°4, 1421-1426.
- 3- Zimecki M et al., Immunoregulatory effects of nutritional preparation containing boxin actorerm taken traffy by nearthy individuals: Arch immunor fifer exp1(Warsz) 1996 46(4): 231-40.
- 4- Yamauchi K et al., Effects of orally administered bovine lactoferrin on the immune system of healthy volunteers. Adv Exp Med Biol 1998; 443: 261-5.



Un rôle important pour la santé du système intestinal

La lactoferrine semble particulièrement importante pour la santé et le fonctionnement du système intestinal. On a observé qu'elle réduit de façon importante l'inflammation systémique et intestinale, dans des conditions telles que les maladies inflammatoires de l'intestin. Des animaux exposés à différentes substances pathogènes connues pour causer des inflammations systémiques et intestinales montrent une beaucoup plus grande résistance lorsqu'ils sont nourris avec de la lactoferrine et l'inflammation est réduite.

Le système gastro-intestinal doit être regardé comme un microsystème écologique dans lequel existe un équilibre entre bonne et mauvaise flore bactérienne.

Une surcroissance des mauvaises bactéries dans l'intestin est connue pour être responsable d'un grand nombre de graves problèmes causant la libération d'une myriade de médiateurs proinflammatoires avec pour résultats des perturbations dans tout l'organisme. Lorsque l'on donne de la lactoferrine à des animaux ou à des bébés, on observe une augmentation très importante du nombre des bonnes microbactéries – comme les bifidus – et une diminution des mauvaises bactéries comme *E. coli, Streptococcus, Clostridium* ou autres.

Un vaste rapport a examiné le rôle de la lactoferrine dans l'inflammation et la santé du système intestinal et a énoncé : « La possibilité que la lactoferrine limite la réponse inflammatoire autodestructive offre une nouvelle alternative pour prendre en charge l'inflammation systémique⁵. »

Une étude sur des souris a révélé que la lactoferrine a la capacité de réguler les niveaux de facteur nécrosant de tumeurs (TNF) et de l'interleukine 6, diminuant ainsi l'inflammation et, à terme, la mortalité.

Enfin, certaines recherches suggèrent également que la lactoferrine est capable de stimuler la croissance des cellules intestinales, ce qui pourrait conduire, en plus, à une amélioration des fonctions digestives.

Un effet antibactérien

Au cours d'infections, d'inflammations, du développement de tumeurs ou de surcharges en fer, les niveaux plasmatiques de lactoferrine sont plus élevés parce qu'elle est libérée par les neutrophiles. Plusieurs études ont montré que la lactoferrine joue un rôle direct dans la défense de l'organisme contre les organismes pathogènes. Certaines ont indiqué que des individus plus vulnérables aux infections ont de plus faibles niveaux de lactoferrine.

Dans une étude ouverte randomisée portant sur 150 individus avec une infection à *Helicobacter pylori*, un traitement antibiotique à dose et de durée variables

(7 à 10 jours) a été donné aux patients, seul ou associé à 200 mg de lactoferrine. L'analyse des résultats a montré une éradication à 100 % d'Helicobacter pylori dans le groupe ayant reçu de la lactoferrine. Dans celui recevant le traitement classique de sept jours à base de trois antibiotiques, le niveau d'éradication atteignait 76,9 % et seulement 70,8 % dans le traitement de dix jours⁶.

Dans une petite étude, 12 enfants souffrant de pharyngite chronique ont reçu trois fois par jour une combinaison de 500 mg d'érythromycine et de 100 mg de lactoferrine bovine dans un gargarisme. Les

tests de tous ces enfants étaient positifs aux streptococci de groupe A. Après quinze jours de traitement, on a trouvé moins de streptococci intracellulaires de groupe A que chez les enfants ayant seulement reçu le traitement antibiotique⁷.

Les infections du système urinaire sont très courantes, surtout chez les femmes. De la lactoferrine a été donnée par voie orale à des souris femelles 30 minutes après qu'on leur a instillé des bactéries *Escherichia coli* dans la vessie. Les résultats ont montré que les quantités de bactéries dans les reins et la vessie des animaux étaient significativement diminuées

Références

- 5- Kruzel ML et al. The gut. A key metabolic organ protected by lactoferrin during experimental systemic inflammation in mice. Adv Exp Med Biol 1998; 443: 167-73.
- 6- Di Mario et al. Use of lactoferrin for Helicobacter pylori eradication. Preliminary results. J. Clin Gastroenterol. 2003; 36: 396-398.
- 7- Ajello M et al., Antiinvasive activity of bovine lactoferrin towards group A streptococci. Biochem Cell Biol 2003; 36: 396-398.
- 8- Haversen LA et al., Human lactoferrin and peptides derived from a surface-exposed helical region reduce experimental Escherichia coli urinary tract infection in mice. Infect Imun 2000 Oct; 68 (10): 5816-23.

24 heures après le début du traitement avec la lactoferrine par rapport aux animaux témoins⁸.

Une revue a examiné l'activité bactériostatique et bactéricide de la lactoferrine face à différents organismes incluant Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella dysenteriae, Bacillus stearothermophilus, Bacillus subtilis et Micrococcus luteus. La lactoferrine est un agent bactériostatique encore plus puissant contre Pseudomonas aeruginosa, Listeria monocytogene et E. coli lorsqu'elle est associée au lysozyme.

Son effet antibactérien est probablement plus puissant sur des organismes ayant besoin de fer pour se reproduire, la lactoferrine ayant la capacité unique de chélater le fer de telle façon que les microorganismes sont privés de ce nutriment essentiel à leur croissance. De plus, la lactoferrine, agissant ainsi comme un antibiotique, a la capacité de libérer la membrane extérieure des bactéries à Gram négatif composée de lipopolysaccharides.

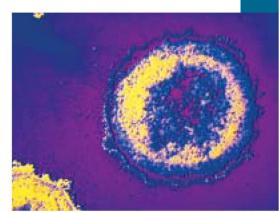
La lactoferrine a également démontré une activité antifongique contre différentes espèces de champignons. Une étude a évalué l'efficacité de la lactoferrine dans le traitement du pied-d'athlète, une infection fongique. Une dose de 600 mg ou de 2 000 mg de lactoferrine ou un placebo a été administré quotidiennement par voie orale pendant huit semaines à 37 adultes ayant un pied-d'athlète léger à modéré. Le traitement a entraîné des améliorations statistiquement significatives des symptômes dermatologiques (démangeaisons, rougeurs,...)9.



Une action antivirale

On a montré que la lactoferrine inhibe différents virus responsables de maladies chez l'homme. Elle inhibe de façon directe les virus en se liant aux sites récepteurs viraux, empêchant ainsi les virus d'infecter les cellules saines. Agissant également de façon indirecte, la lactoferrine tue ou inhibe les virus en augmentant la réponse immunitaire systémique à l'invasion virale. Il faut noter que, chez les personnes infectées par le VIH, une déficience en lactoferrine est observée. Une étude a examiné des patients infectés par le VIH et les a comparés à des sujets en bonne santé. 22 patients étaient asymptomatiques et 45 symptomatiques. Les résultats ont montré que les niveaux plasmatiques de lactoferrine étaient plus faibles chez les patients infectés par le VIH, en relation avec la progression de la maladie¹⁰.

Des études *in vitro* sur des lignées d'hépatocytes humains ont montré que la lactoferrine prévenait l'infection par le virus de l'hépatite C. Une étude pilote a été réalisée sur 11 patients atteints d'une hépatite C chronique. Chacun d'eux a reçu 1,8 g ou 3,6 g de lactoferrine quotidiennement pendant huit semaines. Chez les patients ayant, avant le traitement, une faible charge virale, les niveaux sériques de transaminase alanine ont encore baissé. Par contre, chez



les patients ayant, avant le traitement, une charge virale plus élevée, aucun changement significatif n'est intervenu¹¹.

Un essai a été défini pour mesurer l'efficacité de différentes doses de lactoferrine sur la

- 9- Yamauchi K et al., Oral administration of bovine lactoferrin for treatment of tinea pedis. A placebo-controlled double-blind study. Mycoses, 2002; 43(5): 197-202.
- 10- Defer MC et al., Impairment of circulating lactoferrin in HIV-1 infection. Cell Mol Biol 1995 May; 41(3): 417-21.
- 11- Tanaka K et al. Lactoferrine inhibits C virus viremia in patients with chronic hepatitis: a pilot study. Jpn J cancer research Res 1999; 90: 367-371.
- 12- Jpn J Cancer research Res 2002 Sep; 93(9): 1063-9.
- 13- Anderson et al. 2003, Antiviral Research; 58(3): 209-215.



réduction de la charge virale chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C. Quarante-cinq patients ont été traités quotidiennement avec trois doses différentes de lactoferrine : 1,8 g; 3,6 g ou 7,2 g par jour.

À la conclusion des huit semaines d'étude, les chercheurs ont déterminé que la lactoferrine avait significativement diminué la charge virale, avec des diminutions atteignant 50 % chez quatre patients. Ils ont rapporté que la lactoferrine était bien tolérée et qu'elle n'avait pas provoqué d'effets secondaires. Ils n'ont pas trouvé de relation significative entre les différentes doses de lactoferrine et la charge virale – la lactoferrine ayant une égale efficacité à doses faible ou élevée¹².

Une étude norvégienne a regardé les effets de la lactoferrine sur le virus de l'herpès, *Herpes virus simplex* (HVS), et a constaté qu'elle en inhibait différents types. Lorsque les chercheurs associaient

la lactoferrine et un médicament (l'acyclovir), l'effet protecteur était augmenté. Cet effet synergique entre la lactoferrine et l'acyclovir suggère que les doses d'acyclovir pourraient être réduites sans affecter pour autant l'efficacité du traitement. Ces résultats sont intéressants parce qu'ils pourraient permettre à des patients infectés par le HVS de diminuer les doses de médicament en même temps que le risque de développer un médicament résistant à la souche¹³.

Des effets antioxydants

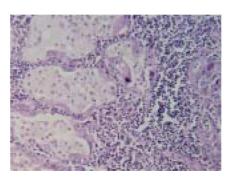
Neutrophiles, monocytes et macrophages sont les cellules du système immunitaire qui tuent les envahisseurs pathogènes par le biais de réactions d'oxydation. Le fer libre est souvent présent dans les zones d'inflammation ou d'infection. Les réactions d'oxydation sont accélérées par l'effet catalytique du fer sur la production de radicaux libres. Grâce à

sa forte affinité avec le fer libre, la lactoferrine fonctionne comme un puissant antioxydant local protégeant les cellules immunitaires des radicaux libres générés au cours de la réponse inflammatoire. Bien que les neutrophiles soient les seuls à produire de la lactoferrine, les monocytes et les macrophages ont des récepteurs à lactoferrine sur leur surface cellulaire. Plusieurs études suggèrent que la lactoferrine réduit le stress oxydant. Des maladies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires ou le SIDA sont étroitement liées au stress oxydatif comme cause, comme conséquence ou comme facteur de progression de la maladie.

Une arme contre le cancer?

L'un des usages les plus prometteurs de la lactoferrine est peut-être celui d'un possible agent anticancéreux dépourvu de toxicité. De nombreuses recherches in vitro et in vivo sur des animaux ont montré que la lactoferrine est un puissant agent anticancéreux. De multiples études sur des rats ou des souris exposés à des produits chimiques toxiques (azoxyméthane) connus pour provoquer des tumeurs dans le système gastrointestinal, administrés de façon concomitante avec de la lactoferrine, montrent une importante réduction du développement de polypes dans l'intestin. Une étude a indiqué que la lactoferrine diminue très efficacement la croissance de cellules cancéreuses pancréatiques humaines.

Un rapport du Centre national de recherches sur le cancer de Tokyo, au Japon, suggère que les protéines de petit-lait et,



en particulier, un de ses composants majeurs, la lactoferrine, pourrait inhiber le cancer du côlon. Des premières recherches avaient été conduites sur un modèle de rat, dont les résultats avaient indiqué une plus faible incidence et un moins grand nombre d'adénocarcinomes chez les animaux ayant reçu de la lactoferrine. Après l'administration pendant 36 semaines de différentes doses de lactoferrine en même temps que trois injections hebdomadaires d'un carcinogène, l'incidence des adénocarcinomes chez

des animaux recevant 2 % et 0,2 % de lactoferrine était respectivement de 15 % et 25 % contre 57,5 % chez les animaux témoins. (Mutat Res 2000 Apr ; 462(2-3) : 227-33.)

Une autre étude réalisée dans le même centre de recherches a montré que la lactoferrine combattait également le cancer de l'œsophage et des poumons. Les chercheurs ont administré de la lactoferrine à doses de 2 %, 0,2 %, 0,02 % ou 0,002 % à des rats avec des cancers sur différents organes. À la dose de 0,2 %, ils ont noté une réduction du développement des papillomes et l'inhibition des papillomes de grande taille dans l'œsophage. Dans le même temps, une dose de 0,02 % suffisait à réduire le nombre de tumeurs du poumon comparativement à des animaux témoins. (Jpn J Cancer Res 1999 Mar; 90(3):262-67.)