

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Département : Biologie

Thème : Intérêts thérapeutiques des protéines du lactosérum

Présenté par :

- Chemaa Soumia
- Chettibi Manel
- Khane Bouthayna

Devant le jury composé de :

Président : M ^{me} . Souiki L.	(Pr.)	Université de Guelma
Examineur : Mr. Benouareth J.D.	(Pr.)	Université de Guelma
Encadreur : Mr. Mokhtari A.H.	(M.C.B)	Université de Guelma

Septembre 2021

Remerciements :

Tout d'abord, nous remercions le bon Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la volonté de mener à long notre travail.

Nous tenons à remercier les membres de jury Dr. SOUIKI, L et Dr. BENOUARETH, J.D pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger notre travail.

Nos vifs remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur Dr. MOKHTARI Abdelhamid qui a proposé et discuté le sujet, il nous a beaucoup aidé par ses précieux conseils, son expérience et son soutien continu.

Nous tenons aussi à remercier tous les enseignants et les enseignantes et à tous les responsables du département de biologie.

A tous nos collègues qui n'ont pas hésité à nous offrir leurs précieux coups de main.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace :

Je dédie de tout mon cœur ce travail :

*À mes chers parents **Aicha** et **Habib**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*À ma chère sœur **Marawa** pour son encouragement permanent, et son soutien moral.*

*À ma chère tante **Faiza**.*

*À mes amies **Amira** et **Hanan** et **Rayan**.*

Merci d'être toujours là pour moi.

CHEMMA Soumia

Dédicace :

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents MOHAMMED et SAMAH

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mes frères IMED et ISSAM et mon unique sœur AMANI.

A la petite princesse de la famille KADARSAMAH

A mon mari MONCEF qui m'ont soutenu, guidé et encouragé.

A mes amies et mes camarades.

*A Dr CHETTIBI Fadia J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur,
amour et que vos rêves se réalisent.*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du
secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

CHETTIBI Manel

Dédicace:

Je dédie ce mémoire

*A mes chers parents **Boujemaa** et **Ratiba**, source de vie, d'amour,
d'espoir et de motivation;*

*A mes chers frères **Bilal** et **Khayrou**, Que Dieu tout puissant vous garde
et vous procure santé, bonheur et longue vie;*

*A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la
vivacité et à qui je souhaite plus de succès.*

*Avec beaucoup de plaisir, Je tiens aussi à exprimer mes vifs
remerciements à **Dr. CHELLIA Houcine** pour leur encouragement, leur
conseil et leur soutien. Dieu le protège et le garde.*

KHANE Bouthayna

SOMMAIRE

Liste des tableaux.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des abréviations.....	IV

Introduction

Chapitre I : Le lactosérum, ces différents types et sa composition biochimique.

I-1/ définition	1
I-2/ différents types de lactosérum	1
I-2-1/ lactosérum acide	2
I-2-2/ lactosérum doux	2
I-3/ composition biochimique du lactosérum	3
I-3-1/ l'eau	3
I-3-2/ le lactose	3
I-3-3/ les minéraux	4
I-3-4/ les protéines du lactosérum	4
I-3-4-1/ beta-lactoglobuline	6
I-3-4-2/ alpha-lactalbumine	7
I-3-4-3/ l'albumine de sérum bovin	9
I-3-4-4/ les immunoglobulines	9
I-3-4-5/ les glycomacropéptides	10
I-3-4-6/ les lactoferrines	10
I-3-4-7/ les protéose peptones	11
I-3-5/ les biocatalyseurs	12

I-3-5-1/ les enzymes	12
I-3-5-2/ les vitamines	12
I-4/ source industrielle du lactosérum	13
I-4-1/ la beurrerie	13
I-4-2/ la fromagerie	13

Chapitre II : La valorisation du lactosérum dans l'industrie alimentaire (humaine et animale) et l'industrie chimique et pharmaceutique.

II-1/ La valorisation des constituants lactosériques	15
II-2/ Nécessité de valorisation.....	15
II-2-1/ Pouvoir polluant du lactosérum	15
II-3/ Intérêt du lactosérum	16
II-3-1/ Intérêt industrielle	16
II-3-2/ Intérêt alimentaire	16
II-3-3/ Intérêt biotechnologique	16
II-3-4/ Intérêt médicale.....	17
II-4/ Alimentation humaine et animale	18
II-4-1/ Alimentation humaine	18
II-4-2/ Alimentation animale	19
II-5/ Usage agricole	19
II-5-1/ Compost et dépollution	19
II-6/ Valorisation pour un usage alimentaire.....	20
II-6-1/ Alimentation général	20

II-6-1-1/ Le lactose	20
II-6-1-2/ Les protéines	23
II-6-2/ Compléments alimentaire	24
II-6-2-1/ Les protéines	24
II-6-2-2/ Les sels minéraux et vitamines	24
II-7/ Valorisation pharmaceutique et cosmétique	26
II-7-1/ A partir du lactose	26
II-7-2/ A partir des protéines	27
II-7-3/ A partir des sels minéraux	28
II-8/ Valorisation énergétique	29
II-8-1/ Les biocarburants	29
II-8-1-1/ Ethanol.....	29
II-8-1-2/ La méthanisation.....	29

Chapitre III : Les effets thérapeutiques des protéines du lactosérum sur la santé humaine.

III-1 / Les protéines laitières	33
III-1-1/ principales fonctionnalités des protéines et peptides bioactifs du lait	33
III-1-2/ peptides bioactifs du lait et leur profil d'activité	33
III-1-2-1/ activité anti—hypertensive	33
III-1-2-2/ effet satiétogène	35
III-1-2-3/ effet anti-oxydant	36
III-1-2-4/ peptide bioactifs et santé du tractus digestif	37

III-1-2-5/ peptide bioactifs et action sur le système immunitaire	38
III-1-2-5-1/ peptides antimicrobiens	38
III-1-2-5-2/ activité antiviral	40
III-1-2-5-3/ peptide immunomodulateurs	41
III-1-2-6/ activité anti cancers	42
III-1-2-7/ activité opiacée	43
Conclusion	45
Références bibliographiques et webographie.	
Résumé.	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents types du lactosérum	2
Tableau 2 : Caractéristique physico-chimiques des lactosérums acides et doux	3
Tableau 3 : Les acides aminés essentiels	5
Tableau 4 : Caractéristiques et proportions des principales protéines du lactosérum	5
Tableau 5 : Teneur du lactosérum en vitamines	13
Tableau 6 : Activité biologique des protéines et peptides du lactosérum	17
Tableau 7 : Application des protéines du lactosérum	18

Liste des figures et photos

Photo 01: Le lactosérum	1
Figure 01: Structure 3D de la bêta lactoglobuline	6
Figure 02: Représentation graphique de la structure d'alpha lactalbumine	8
Figure 03: Schéma de la valorisation via le compost	19
Figure 04: Schéma de la valorisation via les filtres à pouzzolane	20
Figure 05: Hydrolyse du lactose	21
Figure 06: Propriétés idéales des excipients	26
Figure 07: Production de méthane à partir de matière organique	30
Figure 08: Processus pour la fromagerie Charlevoix par l'entreprise	31
Figure 09: Cible d'action potentielle des peptides bioactifs du lait	33
Figure 10: Système rénine-angiotensine	34

Liste des abréviations

α-LA :	Alpha lactalbumine
AA :	Acide aminé
ACE / ECA :	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADP :	Adénosine di-phosphate
AG :	Acide gras
β-LG :	Béta lactoglobuline
BCAA :	Branched chain amino-acid
BLF :	Bovine lactoferrine
BSA :	Albumine de sérum bovine
Ca :	Calcium
CaCl₂ :	Chlorure de calcium
CCK :	Cholécystokinine
C₄H₆O₄ :	Acide succinique
CO₂ :	Dioxyde de carbone
Da :	Dalton
DBO :	Demande biologique en oxygène
DC :	Cellule dendritique
DCO :	Demande chimique en oxygène
FAO :	Food and agriculture organisation of the united nation
G+/G- :	Gram positif / gram négatif
GIP :	Glucose insulin-peptide
GLP :	Glucagon-like peptide

GMP :	Glycomacropéptide
HIV/ VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
HRV :	Rotavirus humain
H₂O₂ :	Peroxyde d'hydrogène
IFN :	Interféron
Ig :	Immunoglobuline
IgA :	Immunoglobuline classe A
IgG :	Immunoglobuline classe G
IgM :	Immunoglobuline classe M
IGF :	Insuline-like growth factor
IL :	Interleukin
kDa :	Kilo dalton
kW :	Kilo watt
kWh :	Kilowatt heure
LF :	Lactoferrine
LFampine :	Lactoferrampine
LFcine :	Lactoferricine
LP :	Lactoperoxydase
LPS :	Lipopolysaccharide
Mg :	Magnisium
Na :	Sodium
NADH :	Nicotinamide adénine di-nucléotide
NADPH :	Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate

ND :	Non déterminer
NT :	Neurotensine
O₂ :	Oxygène
P :	Potassium
pH :	Potentiel d'hydrogène
PM :	Poids moléculaire
PP :	Protéose peptone
Ppm :	Partie par million
TGI :	Tractus gastro-intestinal
TGF :	Transforming growth factor
TNF-α :	Tumor necrosis factor alpha
WPC :	Whey protein concentrate
Zn :	Zinc

Résumé

Le lactosérum est défini comme la partie du liquide ou du sérum de lait résiduel qui reste après la coagulation du lait et la séparation du caillé. Selon la procédure utilisée pour la précipitation des caséines, deux catégories de lactosérums peuvent être distinguées, les lactosérums acides (pH <5) et les lactosérums doux (pH 6-7). Du fait de sa richesse en éléments nutritifs tels que lactose, protéines solubles, vitamines hydrosolubles, matières grasses et les éléments minéraux ; le lactosérum est considéré comme la substance la plus polluante issue de la fabrication de fromage dû à son haut contenu de matière organique. Différentes technologies et procédés ont été développés afin de diminuer l'impact environnemental de la gestion du lactosérum en produisant des sous-produits à valeur ajoutée. Parmi ces produits les hydrolysats de protéines du lactosérum qui ont un bénéfice majeur sur la santé humaine. Les protéines majeures présentes dans le lactosérum sont la β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine. D'autres protéines comme les immunoglobulines, l'albumine bovine, la lactoferine sont présentes à des niveaux inférieurs. L'hydrolyse des protéines de lactosérum peut générer des peptides bioactifs, qui sont décrits pour exercer des effets physiologiques in vivo tels que des activités antioxydantes, antimicrobiennes, antihypertensives et antidiabétiques. Des peptides bioactifs dérivés de protéines de lactosérum ont également été associés à des activités immunomodulatrices, anticancéreuses, opioïdes et hypocholestérolémiantes.

Mots clés :

Lactosérum, protéines du lactosérum, valorisation, peptides bioactifs

Summary

Whey is defined as the part of the residual milk liquid or serum that remains after the milk has coagulated and the curd has separated. Depending on the procedure used for the precipitation of caseins, two categories of whey can be distinguished, acid whey (pH <5) and sweet whey (pH 6-7). Because of its richness in nutrients such as lactose, soluble proteins, water-soluble vitamins, fats and minerals, whey is considered to be the most polluting substance resulting from the manufacture of cheese due to its high content of organic matter. Different technologies and processes have been developed to reduce the environmental impact of whey management by producing value-added by-products. Among these products are whey protein hydrolysates which have a major benefit on human health. The major proteins found in whey are β -lactoglobulin and α -lactalbumin. Other proteins like immunoglobulins, bovine albumin, lactoferrin are present at lower levels. Hydrolysis of whey proteins can generate bioactive peptides, which are described to exert physiological effects in vivo such as antioxidant, antimicrobial, antihypertensive and antidiabetic activities. Bioactive peptides derived from whey proteins have also been associated with immunomodulatory, anticancer, opioid, and cholesterol-lowering activities.

Key words

Whey, whey proteins, recovery, bioactive peptides

الملخص

عرّف مصّل اللبّن بأنه جزء من سائل الحليب المتبقي أو المصل الذي يتبقى بعد تخثر الحليب وانفصال الخثارة. اعتمادًا على الإجراء المستخدم في ترسيب الكازين ، يمكن التمييز بين فئتين من مصّل اللبّن ، وهما مصّل اللبّن الحمضي (درجة الحموضة أقل من 5) ومصّل اللبّن الحلو (درجة الحموضة 6-7). بسبب غناه بالعناصر الغذائية مثل اللاكتوز والبروتين القابل للذوبان والفيتامينات القابلة للذوبان في الماء والدهون والمعادن ؛ يعتبر مصّل اللبّن أكثر المواد تلويثًا من صناعة الجبن بسبب محتواه العالي من المواد العضوية. تم تطوير تقنيات وعمليات مختلفة لتقليل التأثير البيئي لإدارة مصّل اللبّن من خلال إنتاج منتجات ثانوية ذات قيمة مضافة. من بين هذه المنتجات التحلل المائي لبروتين مصّل اللبّن التي لها فائدة كبيرة على صحة الإنسان. البروتينات الرئيسية الموجودة في مصّل اللبّن هي α - و β lactoglobulin و lactalbumin. توجد بروتينات أخرى مثل الغلوبولين المناعي وألبومين الأبقار واللاكتوفيرين بمستويات أقل. يمكن أن يؤدي التحلل المائي لبروتينات مصّل اللبّن إلى إنتاج الببتيدات النشطة بيولوجيًا ، والتي توصف بأنها تمارس تأثيرات فسيولوجية في الجسم الحي مثل مضادات الأكسدة ، ومضادات الميكروبات ، ومضادات ارتفاع ضغط الدم ، ومضادات السكر. كما ارتبطت الببتيدات النشطة بيولوجيًا المشتقة من بروتينات مصّل اللبّن بأنشطة تعديل المناعة ومضادات السرطان والمواد الأفيونية وأنشطة خفض الكوليسترول.

الكلمات المفتاحية

مصّل اللبّن ، بروتينات مصّل اللبّن ، تقييم ، الببتيدات النشطة بيولوجيًا

Introduction

Introduction

La fromagerie et la caséinerie (industries) produisent, à partir du lait, un grand nombre de fromages et de caséines à différents usages. Ces dérivés laitiers ne représentent que la moitié des constituants totaux de la matière laitière source et la fraction restante des éléments se retrouve dans la phase aqueuse séparée du caillé ou du coagulum lors de l'étape d'égouttage communément appelée lactosérum. Le lactosérum, coproduit de seconde transformation d'une valeur ajoutée certaine, est un liquide de couleur jaune verdâtre due à la riboflavine. Il est produit en quantité faramineuse et en croissance continue dans les pays reconnus grand producteurs de fromages et de caséines. Le lactosérum est le principal coproduit de ces industries et représente entre 85 à 90% du volume initial du lait utilisé et contient environ 50 à 55% de ses constituants initiaux.

Le lactosérum est devenu une source intéressante de composés actifs et de nutriments spécifiques, tels que le lactose, les protéines solubles, les vitamines hydrosolubles, les matières grasses et les éléments minéraux (**Benaissa, 2018**). De par sa richesse en ces éléments nutritifs, qui sont associées à sa forte demande biologique en oxygène et à son potentiel de décomposition (**Brandelli et al., 2015**), le lactosérum constitue un excellent milieu de culture pour les microorganismes, ce qui fait de ce produit un facteur de pollution redoutable (**Agnes N., 1986**). Malgré son potentiel polluant, le lactosérum a été considéré comme un sous-produit laitier en raison de ses propriétés nutritionnelles, fonctionnelles et bioactives (**Brandelli et al., 2015**). Les protéines de lactosérum du lait sont l'un des constituants les plus appréciés en raison de leurs attributs nutritionnels et techno-fonctionnels (**Shayanti et Sanjeev, 2020**).

Les protéines du lactosérum possèdent d'importantes propriétés nutritionnelles et biologiques notamment en ce qui concerne la promotion de la santé, ainsi que la prévention des maladies et des problèmes de santé (**Madureira et al., 2007**). L'hydrolyse des protéines de lactosérum peut générer des peptides bioactifs, qui sont décrits pour exercer des effets physiologiques *in vivo*, tels que des activités antioxydantes, antimicrobiennes, antihypertensives et antidiabétiques. Des peptides bioactifs dérivés de protéines de lactosérum ont également été associés à des activités immunomodulatrices, anticancéreuses, opioïdes et hypocholestérolémiantes. Cette étude bibliographique a pour objectif de présenter les principales activités biologiques des peptides dérivés des protéines de lactosérum (**Brandelli et al., 2015**)

Aussi, dans cette étude répartie en trois chapitres seront successivement abordées la composition et les caractéristiques physico-chimiques du lactosérum et ces différents types, la valorisation du lactosérum et un compte rendu succincte des connaissances acquises sur les rôles physiologiques identifiés des peptides bioactifs qui sont présents dans la séquence des protéines lactosériques.

Chapitre I

Le lactosérum, ces différents types et de composition biochimique

1. Définition

Le lactosérum est un produit découvert il y a plus de 3000 ans avant Jésus-Christ, par des Bédouins lors du transport de lait (**De Witt, 2001**). Le lactosérum aussi appelé petit lait est un coproduit de fromagère et de la préparation des caséinates (**Jouan, 2002**). Il représente 90% du volume originale de lait utilisé en fromagerie et en est le principal sous-produit (**Moletta, 2002**). Le terme lactosérum se rapporte au liquide translucide et jaune verdâtre qui se sépare du caillé (photo 1) (**Heslot, 1996**), il contient une quantité importante de protéines de lait environ 20% (6g/L) et riche en élément nutritif (**Muller et al., 2003**). Le lactosérum est très fermentescible et fragile, il représente 85 à 90% du volume de lait utilisé (**Guidini et al., 1984**). Il a une haute valeur nutritionnelle car il retient 52% et 73% des éléments nutritif du lait lorsqu'il provient, respectivement de la fabrication des fromageries cheddar et cottage (**Knoppe, 1988**). Il représente essentiellement une source d'énergie et de carbone de par sa teneur élevée (75% de la matière sèche) en lactose (**Kennedy et Cabral, 1985**). Il est notamment utilisé en alimentation animale et entre dans la fabrication nombreux aliments (produits diététiques, biscuits, glaces, sauces...).



Photo 01 : Le lactosérum de couleur jaune verdâtre.

2. Types du lactosérum

Le lactosérum doit être considéré comme un produit dérivé plutôt qu'un sous-produit de la fabrication des fromages, ou de la caséine. On distingue deux types de lactosérums : celui résultant de la coagulation des laits non acides par la présure et qu'on appelle "lactosérum doux" et celui résultant de la fabrication des fromages à pâtes fraîches et à pâtes

molles ou de la caséine lactique appelée " lactosérum acide" (tableau 1) (**Linden et al., 1994 ; La Fuente, 2002**).

Tableau 1 : Les différents types de lactosérum (**Adrian et al., 1991**).

Degré d'acidité	Type	pH	Production
<18°D	Lactosérum doux	6,5 ± 6,7	-Fromagerie à pâte pressée - Fromagerie à pâte cuite - Caséinerie présure
>18°D	Lactosérum acide	4,5 – 5,5	- Fromagerie à pâte fraîche - Fromagerie à pâte molle - Caséinerie acide

2.1. Lactosérum acide

Il est obtenu après la coagulation du lait par précipitation des caséines à leur pH isoélectrique de 4,6 par ajout d'acide fort ou d'acide lactique (**Violleau, 1999**). La caséine est combinée à des sels de calcium, l'acidification entraîne sa déminéralisation qui fait passer dans le sérum une part importante d'élément minéraux, notamment le calcium et le phosphore (**Sottiez ,1990**). Les lactosérums acides sont moins riches en lactose et plus riche en minéraux. Ils sont aussi plusensemencés en germes lactiques et moins sujets à des fermentations que les lactosérums doux (**Moletta, 2002**). Les teneurs élevées en acide lactique et en minéraux posent des difficultés pour la déshydratation ; aussi les lactosérums acides sont souvent utilisés à l'état liquide alors que les sérums doux sont généralement déshydraté (**Moletta, 2002**). Le lactosérum acide provient de la fabrication des pâtes fraîches et des pâtes molles, son pH varie entre 4,5 – 5,0 (**Adrian et al., 1991**).

2.2. Lactosérum doux

Il est obtenu après la coagulation de la caséine sous l'action de la présure sans acidification préalable, on obtient alors un sérum doux, pauvre en sels minéraux et riche en lactose et en protéines. En plus des protéines solubles du lait, ce type de lactosérum contient une glycoprotéine qui provient de l'hydrolyse de la caséine Kappa par la présure (**Sottiez, 1990 ; De La Fuente et al., 2002**). Lorsque le lactosérum de fromagerie n'est pas traité avec toutes les précautions nécessaires, la poursuite de la fermentation naturelle augmente son acidité. Le lactosérum doux issu de la fabrication de fromage à pâte pressée cuite ou non cuite

(Emmenthal, Saint Paulin, Edam.....etc.), est de pH variant entre 5,0 et 6,3 (Morr *et al.*, 1993).

3. Composition biochimique du lactosérum

La composition biochimique du lactosérum varie considérablement selon la source du lait initialement utilisé qu'elle même dépend de l'animal (race) et de son alimentation (élevage), le type de lactosérum (procédés d'obtention) et des traitements utilisés. D'une manière générale, le lactosérum est un substrat constitué en majorité par une grande partie d'eau avec un contenu organique et minéral très diversifié (Tableau 2) (Boudier *et al.*, 1976).

Tableau 2 : Caractéristique physico-chimiques des lactosérums doux et acides (Boudier *et al.*, 1976).

Caractéristiques physico-chimiques	Lactosérum doux (g/l)	Lactosérum acide (g/l)
Ph	> 6,0	< 5,0
Matière sèche	63,0 - 70,0	63,0 - 70,0
Lactose	46,0 - 52,0	44,0 - 46,0
Protéines	6,0 - 10,0	6,0 - 8,0
Matière grasse	0,3 - 2,5	0,3 - 2,5
Calcium	0,4 - 0,6	1,0 - 1,6
Phosphate	1,0 - 3,0	2,0 - 4,5
Lactate	2,0	6,4
Chlorure	1,1	1,1

3.1. L'eau

Le lactosérum se caractérise par une très grande dilution, il contient en moyenne 94% d'eau (Morr *et al.*, 1993 ; Linden et Lorient, 1994).

3.2. Le lactose

Le lactose est le principal constituant de l'extrait sec du lactosérum (76g/l) (Sottiez, 1990). Il représente l'essentiel de la matière sèche du lactosérum (70 à 80 % de matière sèche), c'est la source de carbone et d'énergie pour les micro-organismes dans un milieu de culture au cours de la fermentation. Il peut subir des réactions de cristallisation, de dégradation physico-chimique et de fermentation lactique bactérienne (GANA *et al.*, 2006). Le lactose est un diholoside (disaccharide) réducteur et fermentescible constitué par

l'association d'une molécule de D-galactose et d'une molécule de D-glucose via une liaison β -D-galactopyranosyl (1-4)- α -D glucose, ce qui est à l'origine de la présence de deux lactoses stéréo-isomères réducteur (**Luquet et François, 1990**). Le lactose est caractérisé par :

- Une solubilité limitée
- Un pouvoir sucrant faible

En outre, le lactosérum doux est plus riche en lactose par rapport aux lactosérums acides, en effet ; dans ce dernier une partie du lactose a été transformée en acide lactique (**Sottiez, 1990**).

3.3. Les minéraux

Ils représentent 7 à 12% de matière sèche du lactosérum. Il s'agit essentiellement du calcium et du phosphore, ainsi que le potassium, le sodium, le magnésium, le chlore, le fer,...etc . Les 8 à 10% des matières salines de l'extrait sec de sérum sont constitués pour plus de 50% de chlorures de sodium et de potassium et pour le reste, différents sels de calcium (CaCl_2), principalement sous forme de phosphate de calcium (**Vrigaud, 1983**). Les minéraux sont indispensables à l'organisme. Le Ca^{++} et le P sont deux minéraux clés qui doivent être fournis par les aliments en quantité suffisantes car ils contribuent avec la vitamine D à la croissance et au maintien de l'édifice squelettique (tissu osseux). Le Zn et le sélénium participent à la protection de l'organisme contre les radicaux libres à l'origine d'une diversité de pathologies dégénératives.

3.4. Les protéines du lactosérum

Les protéines du lactosérum sont un groupe de protéines globulaires qui représentent environ 20% des protéines totales de lait bovin. Les protéines du lactosérum sont d'une très grande valeur nutritionnelle en raison de leur richesse en acides aminés essentiels tels que la lysine, tryptophane et la méthionine. Selon leur migration en électrophorèse ; les protéines du lactosérum peuvent être classées en deux groupes à savoir :

- Les globulines dont la β -lactoglobuline est la principale protéine et dans un moindre degré sur le plan quantitatif, les immunoglobulines.

- Les albumines avec comme fraction essentielle, l' α -lactalbumine et l'albumine du sérum bovin.

En outre, le lactosérum doux contient un glycomacropéptide, qui résulte de l'action de la chymosine sur la *k*-caséine, doué d'activité anti agrégant (anti thrombotique). Les protéines ne forment pas la fraction la plus abondante du lactosérum, mais elle est la plus intéressante sur le plan économique et nutritionnel qui est supérieures aux protéines du blanc

d'œuf, prise comme protéines de référence. Leurs compositions en AA très riche (tableau 3 et tableau 4) (Sottiez, 1990).

Tableau 3 : Les AA essentiels (g/100g) (Moletta, 2002).

Acides Aminés	Protéines du lactosérum (g/100g)
tryptophane	1.38
lysine	10.9
méthionine	1.95
cystéine	1.35
Leucine	7.09
Isoleucine	4.06
Phénylalanine	3.47
Valine	5.54
Thréonine	5.03

Tableau 4 : Caractéristiques et proportions des principales protéines du lactosérum (De Wit, 1981 ; Mathieu, 1997).

Les protéines	Masse moléculaire (KDa)	Teneur (%)	Point isoélectrique	Concentration (g/l)	Pont Disulfure (SS-)	Température de dénaturation (°C)
B-LG	18.362	50	5.2	2 - 4	2	65
A-LA	14.147	22	4.5-4.8	1.0-1.5	4	62
BSA	69.000	5	4.7-4.9	0.1-0.4	17	64
Ig	150.000-1000.000	12	5.5-8.3	0.4-1	32	72
Lactoferrine	80.000	< 1	8.4-9.0	0.10	ND	ND
Glycomacropéptide	7.000	10	ND	ND	ND	ND
Protease-peptone	<15000	ND	3.3-3.7	1.0	ND	ND

3.4.1. La β -lactoglobuline (β -LG)

La β -LG est la plus abondante des protéines du lactosérum. Elle est la principale protéine soluble caractéristique du lactosérum (**Eugenia et al., 2006; Roufik et al., 2007**). Avec une concentration environ 2 à 4 g/l, ce qui représente ainsi 50 à 55% des protéines totales du lactosérum et un point isoélectrique de 5,1 (**Uchida et al., 1996; Eugenia et al., 2006; Roufik et al., 2007**). Elle est la seule protéine du lait de vache à n'avoir pas d'équivalent dans le lait humain. Elle est naturellement présente sous forme d'un dimère de 36 kDa. Chaque sous-unité correspond à une chaîne peptidique de 162 résidus d'acides aminés (**Madureira et al., 2007**).

Sa structure secondaire est composée en majorité de feuillets β ($\approx 50\%$), mais on retrouve également des hélices α (10%), des coudes β (8%) et une assez forte proportion de structure désordonnée (35%). Sa structure est également renforcée par deux ponts disulfures et par une structure tertiaire composée majoritairement de feuillets β antiparallèles (**Ratté, 2013**). Ces feuillets β sont eux-mêmes associés en structure tertiaire de manière à créer différentes régions, dont des régions hydrophobes, non accessibles au solvant. Au cœur de ces régions hydrophobes, on retrouve notamment deux paires d'acides aminés cystéines attachées entre-elles par des ponts disulfure et un résidu cystéine libre. Si l'on attribue en partie la stabilité de la protéine aux ponts disulfures intramoléculaires, c'est à la cystéine libre qu'on attribue la grande réactivité, ou possibilité de réagir avec d'autres molécules, de la β -lactoglobuline (**Emond, 2014**). La représentation de sa structure tridimensionnelle est présentée à la figure 1.

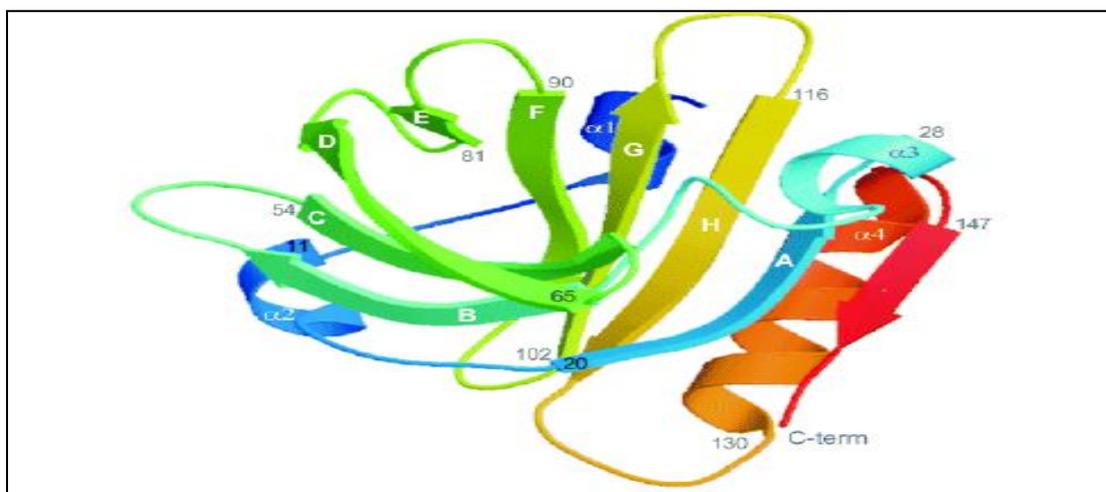


Figure 01 : Structure 3D d'un monomère du variant A de la β -lactoglobuline.

[La structure secondaire de la β -LG est majoritairement constituée de feuillets β . On retrouve une hélice α à trois tours à l'extrémité C-terminale, suivie de huit feuillets β anti-parallèles (A à G) formant un calice hydrophobe au centre de la molécule. Un neuvième feuillet β (I) est présent en position C-terminale de la molécule, lequel est impliqué dans la formation des dimères. La β -LG possède plusieurs variants génétiques dont le plus commun est le variant A (**Rajaonary, 2014**).]

Bien que le rôle physiologique de la β -lactoglobuline soit encore mal défini. Cette protéine est d'une très grande qualité nutritive grâce à son contenu élevé en acides aminés essentiels, notamment la leucine et la lysine. De plus, elle est riche en méthionine et en cystéine. Principales sources de soufre (**Morr, 1989 ; Hambling et al., 1992 et Dibley, 1997**). La β -lactoglobuline est insensible aux acides et aux enzymes coagulantes mais elle présente une sensibilité accrue à la chaleur entraînant sa coagulation (thermo coagulation) avec d'autres protéines du lactosérum (α -lactalbumine).

3.4.2. L' α -lactalbumine (α -LA)

L' α -LA est la deuxième protéine en importance dans le lactosérum. Elle représente 20% des protéines totales (**Rajaonary, 2014**) et possède à la fois plusieurs caractéristiques communes à la β -LG et plusieurs autres qui lui sont particulières. L' α -LA est une protéine globulaire de structure primaire présentant de nombreuses homologies de séquences avec le lysozyme d'œuf de poule : 47 résidu d'acides aminés identiques sur 123 (**Cheftel et al., 1985**) et un poids moléculaire de 14kDa. Elle est présente sous forme monomérique à un taux moyen de 1,2 g/L de lait (**Lafite Dupont, 1987**). Aussi, elle présente 40 % d'homologie avec la structure du lysozyme humain, sans toutefois posséder ses propriétés bactéricides liées à l'hydrolyse des mucopolysaccharides. En effet, l'acide glutamique composant le centre actif de ce dernier a été remplacé par une histidine (**Lafite Dupont, 1987**).

L' α -LA a été considérée comme la protéine la plus stable haute température **Morr et Ha, (1993)** ont montré que l' α -LA est dénaturé à 65,2°C et pH=6,7 et que 80 à 90% de dénaturation est inverse lors de refroidissement. **Chaplin et Lyster (1986)** ont trouvé que l'application des températures de l'ordre 77°C à des solutions d' α -LA et le refroidissement immédiat donne une dénaturation irréversible de 10% seulement.

L' α -LA native est constituée de deux domaines distincts, soit une large section composée d'hélices α et un petit domaine en feuillet β . Les deux sections sont reliées par une boucle de fixation du calcium. Une représentation de la structure tridimensionnelle de la protéine est présentée à la figure 2.2. L' α -la est une métalloprotéine capable de se lier à plusieurs ions métalliques, principalement le calcium (Ca^{2+}), mais également aux ions Zn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Na^{+} , K^{+} et Al^{3+} . D'autres travaux ont également démontré que tous les

ions ne se lieraient pas au même endroit sur la molécule, comme le zinc, dont le site de liaison spécifique serait à environ 11,5 Å de celui du calcium (**Ratté, 2013**).

La molécule d' α -LA se retrouve principalement sous sa forme native (holo- α -LA), décalcifiée (apo- α -LA) ou sous une forme intermédiaire appelée *molten globule state* (MG). La perte de la capacité à lier le calcium de l' α -la est principalement due à l'ionisation de groupements carboxyles et tyrosyles dans la boucle de fixation du calcium. Cette forme est plus flexible, plus hydrophobe et moins soluble que la forme native. L'apo- α -lactalbumine, dépourvue de calcium, serait plus vulnérable à la dénaturation thermique et moins apte à retrouver sa conformation initiale que l'holo- α -lactalbumine, portant le calcium (**Emond, 2014**). **Permyakov et Berliner (2000)** ont rapporté que la liaison de cations métalliques, principalement le calcium, augmente la stabilité de la protéine. Cette forme est plus flexible, plus hydrophobe et moins soluble que la forme native (**Ratté, 2013**).

Comme la β -LG, l' α -LA est dotée d'une structure très compacte, stabilisée par des ponts disulfures entre cystéine. Malgré sa chaîne primaire légèrement plus courte, on y retrouve un plus grand nombre de cystéine, qui forment au total 4 ponts disulfures mais aucun groupement sulfhydryle libre (**Kinsella & Whitehead, 1989**). L'absence de thiol libre dans la structure de l' α -lactalbumine la rend moins réactive que la β -lactoglobuline, mais son nombre élevé de ponts disulfures la rend particulièrement résiliente aux traitements thermiques (**Emond, 2014**). Cette courte chaîne de 123 AA est aussi principalement repliée sous forme de structure secondaire de feuillet β , mais comporte en proportion un plus grand nombre d'hélice α que la β -lactoglobuline (figure 2).

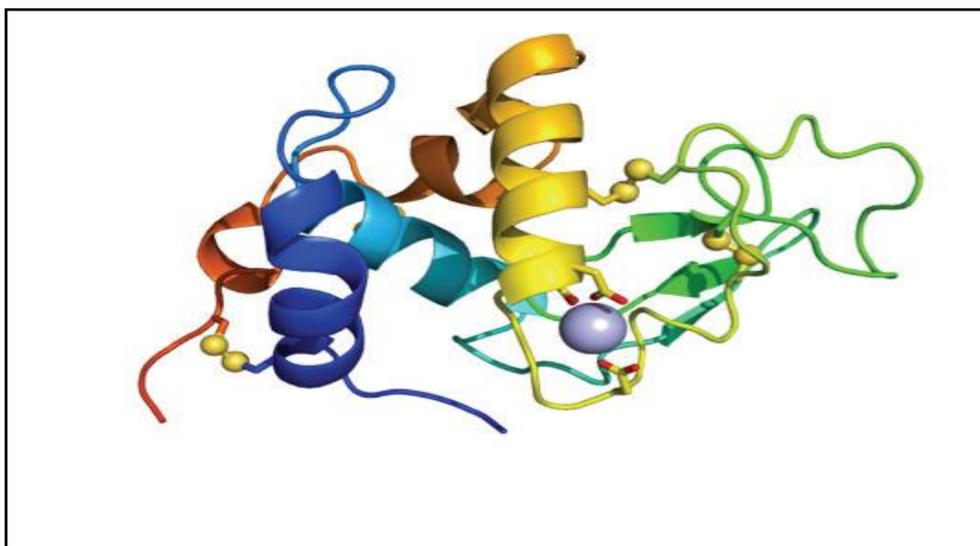


Figure 02 : Représentation graphique de la structure de l' α -LA (**Chandra, Brew & Acharya, 1998**).

[La structure secondaire de l' α -LA est composée d'un domaine composé de quatre hélices α et d'un domaine en feuillet β . Sa structure globulaire compacte est stabilisée par quatre ponts disulfures. Une boucle, présente entre les deux domaines, permet de stabiliser la structure native de la protéine et on y retrouve un site de liaison du calcium de haute affinité (**Rajaonary, 2014**)].

L' α -LA est une autre protéine fonctionnelle très intéressante par sa composition riche en Try, qui en fait une base de fabrication de peptides destinés à l'alimentation diététique ou alimentaire. Cette protéine intervient comme cofacteur dans la biosynthèse du lactose, à partir du galactose et du glucose (**De Wit, 1989 ; Brew et Grobler, 1992 ; Creamer et Mac Gibbon, 1996 ; De Wit 1998**). L' α -LA est aussi insensible aux acides et aux enzymes coagulantes et co-précipite avec la β -lactoglobuline par la chaleur en milieu acide et en présence de calcium.

3.4.3. Albumin de serum bovin (BSA)

La Sérum albumine, de PM 69 000 Da, est présente dans le lactosérum à un taux de 0,30 g/L. Elle représente 8% des protéines totales du lactosérum (**Rajaonary, 2014**). Elle est identique à la sérum albumine du plasma sanguin (PM, composition similaire en acides aminés) et considérée comme d'origine sanguine (**Lafite Dupont, 1987**). Comparativement à la β -LG et α -LA; la BSA est une protéine de grande taille, caractérisée par 582 AA et un PM= 69 KDa, sa structure primaire est principalement repliée en structure secondaire d'hélice α (**Morr & Ha, 1993**). Etant donné sa taille, sa structure tertiaire est beaucoup plus complexe que les deux autres protéines précédemment décrite et est définie par région (**Kinsella & Whitehead, 1989**). Les différentes régions de sa structure tertiaire ont des fonctions biologiques bien spécifiques. Malgré son nombre élevé de ponts disulfures (17 ponts pour 582 AA), cette protéine est relativement facile à insolubiliser, mais de manière réversible (**Su, Qi, He, Zhang & Jin ; 2008**). Les liaisons des AG stabilisent la molécule de protéine contre la dénaturation par la chaleur (**Gumpens et al., 1979**). La BSA est soluble jusqu'à 35% à température de 3°C dans l'eau distillée, mais subit une précipitation extensive à la température ambiante dans la gamme de 40 à 45°C (**Lin et al., 1976**).

3.4.4. Immunoglobuline (Ig)

Les immunoglobulines (Igs) représentent 10% du total des protéines du lactosérum bovin. La structure de base des Igs est constituée de 2 chaînes lourdes de 53 kDa chacune et de 2 chaînes légères identiques de 23 kDa qui sont liées par des ponts disulfures. La masse molaire totale est supérieure à 150 kDa. Les sites de fixation des antigènes sont constitués des parties N-terminales d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. Le lait bovin contient majoritairement 3 classes d'immunoglobulines : les IgG, IgM et IgA. Le lait de vache contient

0,6 à 1,0 g/l d'immunoglobuline, Les IgG1 constituent 75% des immunoglobulines du lactosérum (**Rajaonary, 2014**). Cette protéine est caractérisée par un plus haut dévoilement thermique que l' α -LA et la β -LG (**Eigel et al., 1984**).

Ces protéines anticorps assurent la transmission de l'immunité de la mère au jeune animal. Le principal intérêt économique des immunoglobulines n'est pas au niveau technologique, mais bien au niveau biologique. Elles sont extraites et utilisées comme nutraceutiques apportant aux consommateurs une meilleure habilité à combattre les infections, une amélioration de la performance sportive et du temps de récupération et une amélioration de la santé digestive (**Emond, 2014**).

3.4.5. Glycomacropéptide (GMP)

Absent dans le lait, le glycomacropéptide ou caséinomacropéptide peut représenter jusqu'à 25% des protéines du lactosérum (**Martinez, Farias & Pilosof, 2010**). Le GMP est un fragment de caséine qui est issu de l'hydrolyse de la caséine κ par la chymosine. Il contient 64 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 8 kDa (**Rajaonary, 2014**). Il est donc également absent de lactosérum acide puisqu'aucune enzyme n'est utilisée lors de la fabrication d'un caillé acide. Sa concentration dans le lactosérum doux varie en fonction du type de fromage dont il provient puisque les concentrations utilisées de chymosine et les temps de réaction varient selon le fromage produit. Contrairement aux autres protéines du lactosérum, on ne lui attribue pas de structure complexe ; c'est plutôt une chaîne peptidique de 64 AA issue de l'extrémité carboxylique de la caséine κ (**Abd El-Salam, El-Shibiny, & Salem, 2009**).

3.4.6. Lactoferrine (Lf)

La lactoferrine bovine est une glycoprotéine de 80 000 Da, constituée de 689 acides aminés et contenant 7,2 % de glucides. Cette protéine contient au sein de sa structure tous les acides aminés naturels, dont la cystéine impliquée dans la formation de 16 ponts disulfures (**Lafite Dupont, 1987**). Sa teneur dans le lactosérum est de 0,1 g/l ce qui correspond à 1% des protéines totales du lactosérum.

De structure proche de la transferrine sanguine, la Lf est une métalloprotéine qui (**Lafite Dupont, 1987**) possède la capacité de fixer deux atomes de fer par molécule (**Wall, 2002**). En effet, Les lactoferrines bovines et humaines ont de fortes homologues de séquences (environ 69%) ainsi que des caractéristiques structurales communes. Les structures 3D font apparaître 2 lobes (**Wal, 2011**) possédant deux domaines similaires, où le fer ferrique et les bicarbonates peuvent venir se fixer avec une forte constante d'association à 10^{20} . La LF se

différencie des transferrines, protéines de transport du fer dans le sang, comme la transferrine sérique (sérotransferrine) par deux éléments importants :

- Une affinité de la lactoferrine bovine pour le fer 35 fois plus élevée que celle de la transferrine humaine ;

- une stabilité de la liaison lactoferrine-fer] (**Lafite Dupont, 1987**).

Le bicarbonate est essentiel pour la fixation du fer. Le complexe lactoferrine-fer est très résistant à la protéolyse et très stable jusqu'à un PH aussi bas que 2. La lactoferrine native possède un taux de saturation en fer de 10-30%. La présence de citrate peut déplacer le bicarbonate de la lactoferrine et, dès lors, relarguer le fer. Toutefois, la fixation du fer dépend du rapport bicarbonate/citrate, influençant ainsi l'activité bactériostatique de la lactoferrine (**Perraudin, 1991**). Cette fixation lui confère une activité bactériostatique vis-à-vis des pathogènes car elle limite la disponibilité de cet élément indispensable à leur développement. En outre, la Lf à travers cette séquestration joue un rôle d'avant-garde contre l'oxydation par inhibition des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par des métaux (réaction de Fenton) qui conduit à la génération de radical hydroxyle puissant oxydant très délétère (**Boudier et al., 1976**).

3.4.6. Les protéose-peptones

Les protéose-peptones sont des peptides très hétérogènes qui résultent de l'hydrolyse des fractions protéiques solubles qui ne précipitent pas par chauffage et lors d'une acidification à pH inférieur à 4,6. Il se caractérise par une chaîne peptidique de 28 à 107 AA et un P.M. égale à plus de 15000 kDa (**Mahieu, 1985**). C'est la fraction protéique mineure du lactosérum, qui reste soluble même dans des conditions extrêmes de températures. On peut les classer en deux catégories :

- Les peptides issus de l'hydrolyse enzymatique, d'origine trypsique, de la β -caséine :
 - ✓ β -CN-5P ou protéose-peptone 5 (PP5) est constituée du fragment le plus long des protéoses-peptones ;
 - ✓ β -CN-1P ou protéose-peptone 8 lente (PP8-1) ;
 - ✓ β -CN-4P ou protéose-peptone 8 rapide (PP8-r).

Ces deux derniers composants peuvent être responsables de la précipitation des caséines dans les boissons à base de lait fermenté.

- Le composant PP3 ou lactophorine est une glycoprotéine phosphorylée comportant 16 à 17% de glucides. Elle est thermostable et peut complexer le calcium soluble dans le lait. Elle a un effet inhibiteur sur la lipolyse plus efficace que toutes les autres protéoses-peptones (**Lafite Dupont, 1987**).

3.5. Les biocatalyseurs

3.5.1. Les enzymes

Ce sont des substances organiques de nature protidique, produites par des cellules ou des organismes vivants, agissant comme catalyseurs dans les réactions biochimique. Environ 60 enzymes principales ont été répertoriées dans le lait dont 20 sont des constituants natifs (**Blanc, 1982**). Une grande partie se retrouve dans la membrane des globules gras mais le lait contient de nombreuses cellules (leucocytes, bactéries) qui élaborent des enzymes ; la distinction entre éléments natifs et éléments extérieurs n'est donc pas facile. Ces enzymes peuvent jouer un rôle très important en fonction de leurs propriétés (**Got , 1997; Linden, 1987**) :

- Lyses des constituants originels du lait ayant des conséquences importantes sur le plan technologique et sur les qualités organoleptiques du lait (lipase, protéase) ;
- Rôle antimicrobien, elles apportent une protection au lait (lactoperoxydase et lysozyme);

Le système lactoperoxydase est un système enzymatique composé de l'enzyme (lactoperoxydase) et de ses 2 substrats (le peroxyde d'hydrogène et l'anion thiocyanate) dont le produit de réaction l'anion hypothiocyanite est bactéricide à des concentrations de l'ordre de quelques $\mu\text{mol/l}$. **Reiter et ses collaborateurs (1964)** ont montré que dans le lait de vache, l'oxydation du thiocyanate était impliquée dans le mécanisme d'action antibactérien catalysé par la lactoperoxydase. **Bjôrck et al (1975)** ont montré que l'agent actif était dialysable, c'est-à-dire une molécule de petit poids moléculaire, et que l'enzyme elle-même ne devait pas être en contact direct avec la bactérie exposée (**Perraudin, 1991**). La LP est une glycoprotéine constituée de 612 acides aminés et 78 000 Da, possédant un hème lié à la partie protéique par un pont disulfure. Cette enzyme possède sept ponts disulfures et un atome de fer par molécule. Son taux dans le lactosérum est de 0,070 g/L.

3.5.2. Les vitamines

Les différents types de vitamine présente dans le lactosérum sont représentés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Teneur du lactosérum en vitamines (LUQUET, 1984).

vitamines	Concentration (mg/ml)
Thiamine	0.38
Riboflavine	1.20
Acide nicotinique	0.85
Acide pantothénique	3.40
Pyridoxine	0.42
Cobalamine	0.03
Acide ascorbique	2.2

Les vitamines sont en majorité hydrosolubles, car les vitamines liposolubles sont entraînées par la matière grasse du caillé égoutté (**Linden, 1994**). Le lactosérum contient également des vitamines essentielles pour notre organisme et plus précisément des vitamines B2 (riboflavine ; ce qui lui donne sa couleur jaune verdâtre), B5 (pantothénique), B1 (thiamine), B6 (pyridoxine) et C (l'acide ascorbique) ; qui peuvent être utilisées en industrie pharmaceutique ou alimentaire (**Woo, 2002**).

3.6. Source industrielles du lactosérum

Les deux principales voies industrielles de transformation du lait nature aboutissant au lactosérum, sont la beurrerie et la fromagerie ;

- **La beurrerie** : c'est l'ensemble des procédés qui conduisent à la fabrication du beurre à partir du lait mature. Après écrémage de ce dernier suivi d'une extraction de la caséine par précipitation ou obtient du «lactosérum écrémé» (**Laplanche, 2004**).

- **La fromagerie**: c'est l'ensemble des procédés qui conduisent à la fabrication des fromages à partir du lait mature, ce dernier subit les processus de coagulation et de synérèse, aboutissant d'une part à une phase solide le «fromage», et d'autre part à une phase liquide «le lactosérum» (**Laplanche, 2004**).

Chapitre 2

**La valorisation du lactosérum dans l'industrie alimentaire,
chimique et pharmaceutique.**

1. Valorisation des constituants lactosériques

La valorisation des protéines de lactosérum sous forme de concentrés ou d'isolats permet de tirer profit du sous-produit de la transformation fromagère. Cette opération entraîne cependant la production de grandes quantités de perméat, essentiellement constitué de lactose et des minéraux. Le lactose une fois extrait, sert d'ingrédient alimentaire ou pharmaceutique. On peut aussi le dériver pour modifier ses propriétés technologiques ou biologiques (**Lapointe et Vignola, 2002**). La concentration des minéraux représente une autre opportunité de valorisation du perméat de lactosérum. Les concentrés de minéraux d'origine laitière sont essentiellement utilisés pour satisfaire aux besoins nutritionnels en calcium (**Lapointe et Vignola, 2002**). Les protéines de lactosérum sont utilisées comme suppléments dans l'alimentation animale et exploitées pour leurs propriétés fonctionnelles et nutritionnelles dans l'industrie alimentaire (**Sienkiewicz et al., 1990**).

2. Nécessité de valorisation

2.1. Pouvoir polluant du lactosérum

Pendant longtemps, le lactosérum a constitué un effluent de l'industrie fromagère. Par sa composition riche en matière organique, son rejet dans l'environnement constitue une source de pollution à cause de sa demande biochimique en oxygène qui est très élevée entre 32000 à 60000 mg d'O₂/L, (**Cheryan, 1998**). Le lactosérum engendre une pollution organique importante soit : 1 litre correspond à environ 85% de la pollution journalière générée par un habitant (**Laplanche et al., 2006**). Une fois libéré dans l'eau, par exemple, les rivières, les canaux d'irrigation, ou sur la terre, le lactosérum conduit ainsi à de sérieux problèmes environnementaux. En effet, il met en danger la structure physique et chimique du sol, diminue le rendement des cultures (**Auliffe et al., 1982**) et réduit la vie aquatique par l'épuisement de l'oxygène dissous (**Yang et al., 1980**). Le coût de traitement de lactosérum en station d'épuration élève le prix de revient des spécialités fromagères issues du lait. L'épandage est également une destination envisagée mais les volumes annuels produits (on parle de 100 millions dans le monde) satureront vite cette solution. Enfin si on se réfère à la composition du lactosérum, on y retrouve des composés d'intérêt ; d'où la possibilité de valorisation (**Bergel et al., 2004**).

3. Intérêts du lactosérum

3.1. Intérêt industrielle

Les recherches effectuées pendant plusieurs années ont permis de comprendre l'intérêt nutritionnel du lactosérum, ainsi que les possibilités de son utilisation en alimentation du bétail (vache), comme milieux de fermentation pour la production par voie microbienne de l'acide lactique, l'acide citrique, des vitamines (B2 et 12), d'enzymes (protéase, amylase, galactosidase et cellulase) et de biomasse(Benaouida, 2008).

3.2. Intérêt alimentaire

La poudre de lactosérum (en particulier le lactose) est surtout utilisée en alimentation animale, dans les laits infantiles, pour les fromages fondus, ajoutée aussi comme additif dans la préparation du bœuf, des volailles, des saucisses, des ragouts, et des soupes. Le lactosérum est aussi utilisé pour remplacer partiellement le lait dans la chocolaterie et la biscuiterie industrielle. La matière grasse du lactosérum (la crème de sérum) peut être utilisée pour la fabrication de fromage à pâte fondue ou de beurre de second choix (Luquet et Boudier, 1990). De plus, il constitue un ingrédient alimentaire à valeur ajoutée, utilisé pour enrichir les aliments ou les régimes pauvres en protéines ou encore utilisé dans une vaste gamme d'aliments et de boissons (Lowisfert, 1994 ; Dryer et al., 2001).

3.3. Intérêt biotechnologique

Le lactosérum par sa composition biochimique en particulier le lactose qui est principalement utilisé comme source de carbone et d'énergie pour les milieux de fermentation par plusieurs microorganismes assimilant le lactose. Il s'agit des levures de boulangerie telles que *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida kefyr* et *kluveromyces fragilis*. Cette dernière est cultivée sur le lactosérum doux déprotéiné et enrichi par des facteurs de croissance dont le but est la production de la biomasse (Gana et Touzi, 2001). Le lactose est un disaccharide formé par le galactose et le glucose, sa conversion en éthanol ne peut être effectuée que seulement par certaines levures appartenant aux genres *Saccharomyces* et *Kluveromyces* ou des bactéries du genre *Zymomonas mobilis* qui sont capable de fermenter directement le lactose en éthanol (Tebbouche, 2012). Le lactosérum peut aussi être utilisé comme milieux de culture pour les moisissures telle que *Penicillium camemberti* pour la production des protéases acides, neutre et alcalines. Ce sous-produit a été utilisé aussi comme milieu de base pour la production de la cellulase par la moisissure *Aspergillus niger*, mais déprotéiné (Leghlimi, 2004). Certaines espèces bactériennes comme *Lactobacillus bulgaricus* fermentent sur des milieux de cultures à base de lactosérum pour la production d'acides organiques et de

différentes enzymes, comme de l' α -amylase par la moisissure *Rhizopus oryzae* (Ait Kaki, 2004).

3.4. Intérêt médical

Les différents types de protéine ou peptide se trouvant dans le lactosérum peuvent être utiles lorsqu'on les applique dans l'alimentation humaine. En effet, ils ont un effet bénéfique sur la santé. Le tableau 6 présente les différentes protéines du lactosérum et leurs rôles (Berry, 2000).

Tableau 6 : Activité biologique des protéines et des peptides du lactosérum (McIntoch, 1998 ; Berry, 2000).

Protéine	Activité probable
Protéine du lactosérum brut	Anti-cancérogène Stimule le système immunitaire Prolonge la durée de vie Réduire le cholestérol
Beta lactoglobuline Beta lactorphine Alpha lactalbumine Alpha lactorphine	Facilite la digestion Augmente le contrôle de la douleur Anti-cancérogène Augmente le contrôle de la douleur
lactoferrine	Antimicrobien (antiviral/anti-B) Contrôle le transport du fer Stimule le système immunitaire Anti-inflammatoire Favorise la croissance cellulaire Anti-cancérogène
immunoglobuline	Immunité passive
lactoperoxidase	antibactérien
Sérum-albumine sérorphine	Augmente le contrôle de la douleur
Glucomacropéptide	Facilite la digestion

4. Alimentation humaine et animale

4.1. alimentation humaine

Les protéines, en particulier les albumines présentent un intérêt par leur propriétés fonctionnelles solubilité sur une large gamme de pH, pouvoir moussant ou texturant, capacité de rétention d'eau, aptitude à la gélification. En plus, de leur haute valeur nutritionnelle liée en particulier à la présence de protéines riche en acides aminés essentiels dont la lysine et le tryptophane (tableau 3) (Morr et Ha, 1993 ; Marshall *et al.*, 1996 ; Bergel et Joel, 2004 ; Firebaugh *et al.*, 2005). Les propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des protéines du lactosérum ont rendu son utilisation possible dans de nombreux domaines de l'industrie agroalimentaire (tableau 7) en particulier en tant que texturant, foisonnant ou ingrédient nutritionnel (Damodaran, 1997 ; Molleta, 2002).

Tableau 07 : Application des protéines de lactosérum (Linden *et al.*, 1994).

Produits	fonctions
Produits de boulangerie-biscuiterie	Apport protéique, rétention d'eau, gélifiant, texture (interaction avec gluten)
Pâtes alimentaires	Apport protéique, texture
Pâtisserie (meringue, génoise)	Emulsifiant, moussant, rétention d'eau, gélifiant.
Confiserie (caramel, nougats ...= Chocolat au lait	Emulsifiant, arôme, texture, dispersibilité
Potages, sauce	Epaississant (interaction avec amidon), émulsifiant
Plats cuisinés	Epaississant, émulsifiant, rétention d'eau
Farines lactées	Apport protéique, solubilité
Boissons lactées ou fruitées	Soluble à chaud ou / et pH acide Epaississant
Aliments diététiques et infantiles (alimentation entérale)	Apport protéique, solubilité, épaississant
Fromages naturels et fondus	Emulsifiant, épaississant, gélifiant
« imitation cheese,dip », pâtes à tartiner, coffee whitener, crèmes glacées	Emulsifiant, épaississant
Crèmes desserts, flans, yaourts	Emulsifiant, épaississant, gélifiant
Produits carnés (saucisse, pâtes, hamburgers)	Emulsifiant, épaississant, liant, gélifiant, rétention d'eau et de matières grasses

4.2. alimentation animale

Le débouché principal des lactosérums est l'alimentation des veaux et de façon plus fluctuante l'alimentation animale dans son ensemble. C'est sur cette utilisation croissante que se sont penchées de nombreuses équipes de recherches spécialisées dans ce domaine, pour améliorer cette alimentation et diminuer les troubles gastro-intestinaux, ainsi :

- l'utilisation du lactosérum fermenté avec *Lactobacillus acidophilus* pour l'alimentation des veaux a montré une meilleure croissance sans aucun désordre gastro-intestinal. Cet essai a également réussi chez les volailles et les porcs.
- l'enrichissement du lactosérum en azote non protéique par fermentation et neutralisation a donné des résultats satisfaisants pour l'alimentation de bœufs et de vaches laitières.
- de nombreux travaux ont signalé le développement réussi d'un ensilage de paille avec le lactosérum pour l'alimentation des ruminants (**Benaïssa, 2018**).

5. Usage agricole

5.1. Compost et dépollution

Lorsque le lactosérum est déversé dans les cours d'eau (rivières, fleuves, etc.), cela génère une diminution du contenu en oxygène dissous, des problèmes d'eutrophisation et de toxicité modifiant les propriétés physico-chimiques des écosystèmes aquatiques. Différentes technologies et procédés ont été développés afin de diminuer l'impact environnemental de la gestion du lactosérum en produisant des sous-produits à valeur ajoutée (**Trivino Arevalo, 2017**).

Ainsi, le lactosérum peut être utilisé dans le compost. Pour cela, Il est introduit dans une cuve recouverte par le biais d'une bâche comme illustrée dans la figure 3.

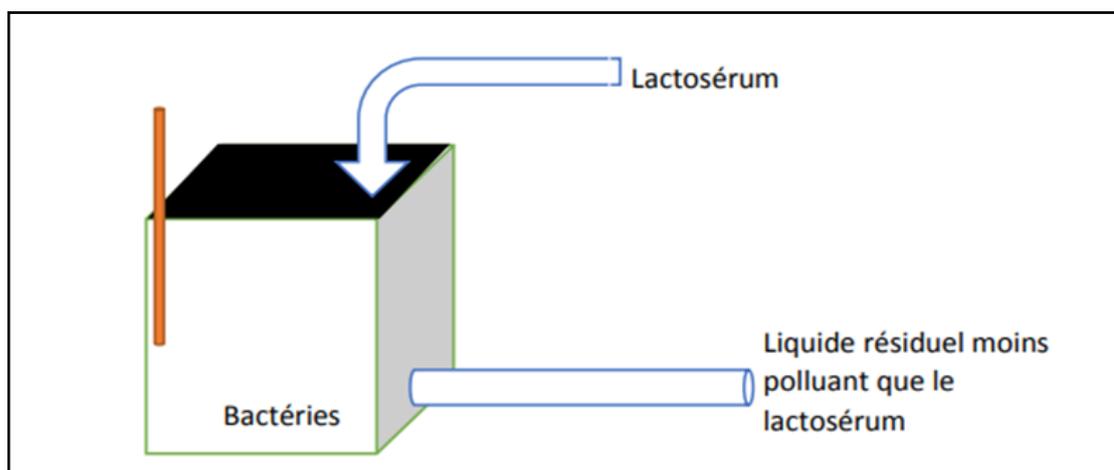


Figure 03 : Schéma de la valorisation via le compost.

Des vers permettent d'aérer le compost. De l'oxygène est disponible grâce à un tuyau pour renouveler l'air, celui-ci est important car des nombreuses bactéries vont détériorer le lactosérum. Le lactose et d'autres composés organiques sont donc dégradés. Le liquide résiduel de ce compost est moins polluant que le lactosérum initial et peut être traité via une station d'épuration (**Bardy et al., 2016**).

Un autre procédé a également pour but de rejeter un liquide moins polluant dans l'environnement. Il s'agit d'une filtration sur la pouzzolane qui est une roche volcanique à forte porosité. Le lactosérum est stocké dans une cuve, puis pendant quelques jours, il est filtré sur 80 cm de pouzzolane et 40 cm de galets et cailloux comme illustré dans la figure 4. Des bactéries situées au sein des roches dégradent le lactosérum. Une fois le passage dans la pouzzolane réalisée plusieurs fois, un liquide résiduel est extrait. De même que pour le compost, ce liquide est moins polluant que le lactosérum initial (**Bardy et al., 2016**).

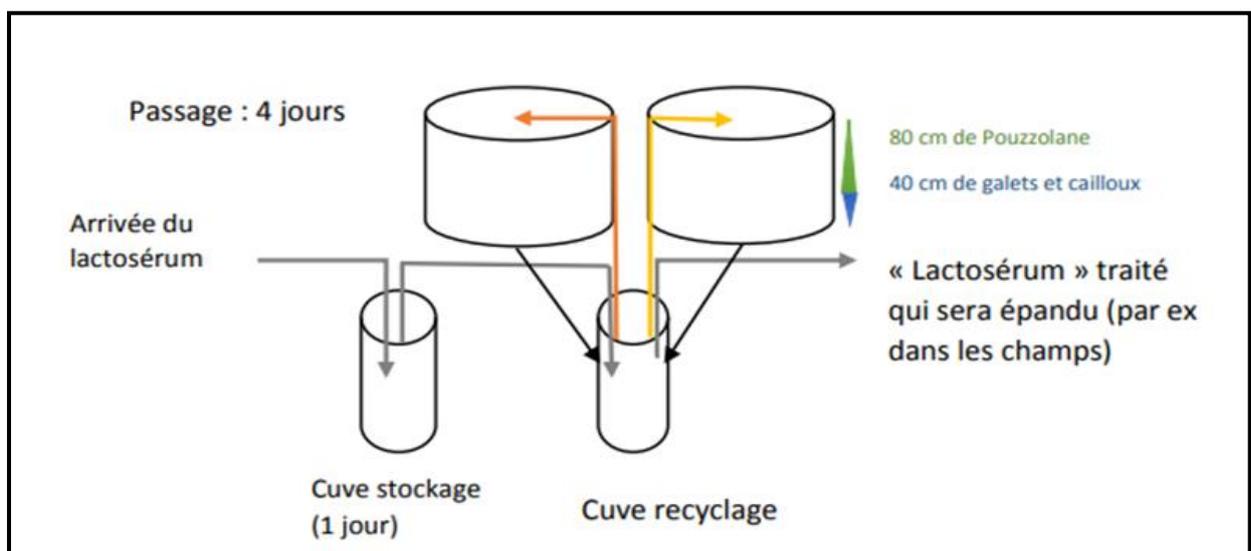


Figure 04 : Schéma de la valorisation via les filtres à pouzzolane.

6. Valorisation pour un usage alimentaire

6.1. Alimentation générale

6.1.1. Le lactose

Le lactose récupéré peut être utilisé directement ou alors après sa transformation, ce qui présente un grand intérêt pour l'industrie alimentaire puisqu'il possède une forte valeur nutritive et de nombreuses propriétés. D'une part, il est employé dans plusieurs préparations d'aliments destinées aux enfants ou aux animaux. D'autre part, il est considéré comme étant

un sucre pur soluble et de faible pouvoir sucrant, capable d'améliorer la texture des aliments. En ce sens, son utilisation dans des préparations alimentaires en poudre ou en tablettes est relativement récurrente. De même, il est souvent un composant de produits diététiques puisque son ajout aurait tendance à diminuer la teneur en graisse de certains produits comme les boissons chocolatées, tout en conservant leurs qualités. Ainsi, les produits finaux obtenus seront donc moins riches en calories. Il peut également servir à réduire l'intensité de la saveur sucrée, ainsi son rôle d'édulcorant est exploité. Par ailleurs, ce sucre cristallise facilement et permet donc d'envisager son incorporation dans des confiseries ou autres produits intégrant du chocolat. Cette cristallisation joue un rôle fondamental dans l'aspect du produit final. Pour l'élaboration des produits en poudre, il peut faciliter les opérations de séchage et de dispersion. Il intervient aussi en tant que stabilisant des colorants (Abidi, 2008).

En ce qui concerne la valorisation directe, c'est-à-dire sans transformation, il est employé comme substrat de culture pour les bactéries lactiques en charcuterie, mais également dans les domaines de la confiserie, la boulangerie ou la pâtisserie. Il est aussi utilisé comme substrat pour les réactions de Maillard. Cette réaction, aussi connue sous le nom de brunissement non-enzymatique, correspond à l'action d'un sucre réducteur sur une protéine. Globalement, son rôle est de produire des odeurs ainsi que de fixer des arômes et des pigments aux aliments cuits. Plus particulièrement, la réaction de Maillard répond à trois enjeux de l'industrie agroalimentaire : le contrôle du brunissement des aliments (par exemple, les chips ou les pommes de terre frites), l'élaboration d'arômes artificiels et la mise en place des saveurs dans des procédés de fabrication de produits et la prolongation de la durée de conservation (Abidi, 2008). Pour la valorisation indirecte, il y a nécessairement une hydrolyse du lactose et/ou une fermentation. Premièrement, il est souvent nécessaire de réaliser l'hydrolyse de ce lactose pour pouvoir le valoriser ensuite. On obtient alors, en présence d'eau, deux monosaccharides, le glucose et le galactose, comme illustré sur la figure 6.

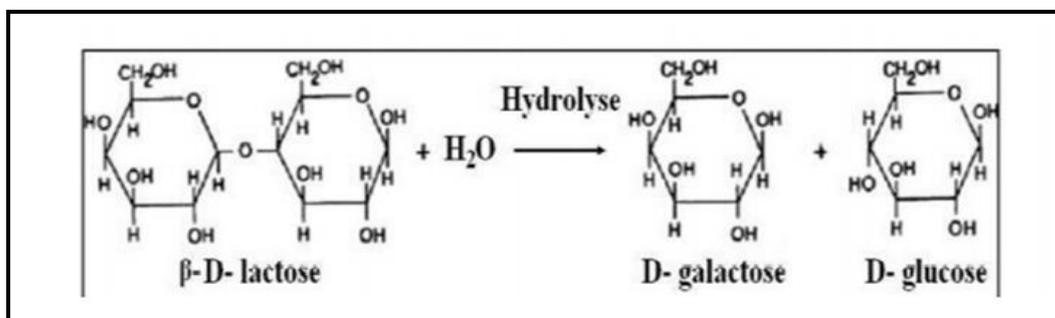


Figure 05 : Hydrolyse du lactose. Source : **Thomet (2005)**.

Cette hydrolyse peut être chimique ou biologique grâce à des enzymes (**Abidi, 2008**). Une fois hydrolysé, le lactose propose d'intéressantes applications et ce, particulièrement dans les confiseries, les desserts, les glaces, la biscotterie et la biscuiterie. Il peut aussi intervenir dans l'alimentation animale.

D'un autre côté, la fermentation est également un moyen de valoriser le lactose. Ainsi, plusieurs acides organiques (acétique, propionique, lactique, lactobionique, citrique, gluconique, etc.) peuvent être obtenus par la fermentation du lactosérum à l'aide de différents microorganismes et procédé. Les bactéries de la famille des *Lactobacillaceae*, sont les microorganismes les plus avantageux pour la production d'acide lactique. Des rendements de 0,9 g d'acide lactique par gramme de lactose ont été obtenus comparativement à la moitié pour la production d'éthanol (0,45-0,5) g/g). La fermentation lactique du lactosérum amène principalement à deux débouchées : la production d'acide lactique, et le lactosérum fermenté. Dans ce dernier cas, lorsque la fermentation est réalisée avec le NH₄OH comme neutralisant, le produit obtenu peut être utilisé en alimentation animale (**Pilote, 2002**).

En ce qui concerne la fermentation lactique, elle permet de synthétiser de l'acide lactique à base du glucose récupéré après hydrolyse et de certaines bactéries (par exemple, *L.Bulgaricus*). Ce processus est souvent utilisé en fromagerie. L'intérêt de la formation de l'acide lactique est qu'il permet une meilleure conservation des aliments. En effet, sa production a pour conséquence une acidification du milieu. Celle-ci neutralise alors le développement des micro-organismes lorsqu'ils sont laissés à l'air libre, c'est-à-dire la putréfaction. Certaines bactéries, dont des pathogènes, sont même éliminées (**Abidi, 2008**). Ce processus s'arrête automatiquement lorsque le pH se situe aux environs de 4. L'équation bilan de cette réaction est la suivante :



Il est donc nécessaire de posséder du substrat en grande quantité, la valorisation du lactose hydrolysé en glucose est donc particulièrement intéressante. Deuxièmement, la fermentation bactérienne est également un point important dans la valorisation du lactosérum. Divers produits sont obtenus comme, par exemple, l'acide succinique qui est un acidifiant (E363). Il sert aussi à modifier la saveur d'un produit, plus particulièrement dans les confiseries ou les jus de fruits. Tout comme l'acide lactique, certains de ses dérivés ont pour rôle d'améliorer la conservation en éliminant les micro-organismes à la surface des aliments. D'autres produits, tels que des acides gras, peuvent aussi être produits à base de lactose par la fermentation bactérienne. Il s'agit de l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide

butyrique. Ces derniers ont un rôle d'agent de conservation comme ceux cités précédemment, mais ce sont en plus des précurseurs d'aromate. Un troisième type de fermentation utilise des levures. Celles-ci transforment les sucres contenus dans le milieu en alcool et également en CO₂, ce qui permet d'obtenir de la bière. Les sucres pouvant être utilisés pour ce type de fermentation sont ceux obtenus après hydrolyse du lactose (Abidi, 2008).

6.1.2. Les protéines

Les protéines du lactosérum constituent 20 % de la totalité des protéines contenues dans le lait. Elles sont composées de plusieurs types de protéines dont la β -lactoglobuline et l' α -actoglobuline sont majoritaires. Les immunoglobulines, le sérum albumine bovine (BSA), le glycomacropéptide (GMP) et les protéoses-peptones font partie des constituants protéiques mineurs du lactosérum (Benaissa, 2018). Elles possèdent une haute valeur nutritionnelle mais sont aussi utiles pour élaborer des produits diététiques et thérapeutiques. En effet, ces protéines laitières présentent plusieurs caractéristiques intéressantes, elles sont employées pour leurs bonnes solubilités (environ 95 % de de pH 1 à 4 et de pH 6 à 8), leurs propriétés moussantes et émulsifiantes. Enfin, leurs structures et propriétés fonctionnelles sont également à la base de la texturisation de certaines préparations alimentaires. Il est à noter que la gélification, qui regroupe le pouvoir moussant et émulsifiant, est généralement obtenue par acidification ou par coagulation enzymatique (Bardy et al., 2016).

A partir du lactosérum, on peut aussi former des co-précipités en modifiant la teneur de certains éléments qui le composent. Ainsi, on peut parvenir à concentrer davantage les protéines dans la poudre résiduelle pour ensuite améliorer la teneur protéique des produits laitiers tels que les yaourts ou encore dans des produits de boulangerie ou réservés à l'alimentation infantile. Ce procédé s'effectue à basse température pour préserver la conformation native des protéines. Ces dernières viennent donc enrichir les aliments. On parle de WPC (*Whey Protein Concentrate*) : il contient en général 35 à 85 % de protéines (Bardy et al., 2016).

Par ailleurs, la technique d'hydrolyse, par une digestion enzymatique, appliquée aux protéines du lactosérum permet l'obtention d'hydrolysats de protéines riches sur le plan nutritionnel et facilement valorisables dans des préparations diététiques. L'hydrolyse maîtrisée des protéines peut également permettre de supprimer leur pouvoir allergisant, et elles pourront donc être utilisées pour la fabrication de produits hypoallergéniques. Enfin, une hydrolyse très poussée conduit à l'obtention de petits peptides constitués d'uniquement 2 à 5 acides aminés. Ces derniers ont souvent un rôle biologiquement très actif (Bardy et al., 2016).

Plus particulièrement, les protéines sériques sont celles qui présentent un intérêt majeur étant donné qu'elles sont riches en acides aminés essentiels. De plus, elles entrent dans la confection de plats cuisinés en favorisant la rétention d'eau. Elles peuvent être introduites dans tout type de boissons car solubles à n'importe quel pH et leur pouvoir moussant est employé en confiserie. Elles sont généralement préalablement coagulées par chauffage ou concentrées par ultracentrifugation. Lorsqu'elles sont coagulées, elles sont surtout ajoutées aux produits laitiers fermentés et aux fromages. En revanche, si elles subissent une ultracentrifugation, on les utilisera principalement en diététique infantile. Cette technique d'ultracentrifugation permet notamment d'enrichir des fromages en lactoprotéines : par ultrafiltration du lait de fromagerie, on conservera les protéines sériques dans le fromage (15 % au lieu de 2,5% sans appliquer ce traitement) (Bardy *et al.*, 2016).

6.2. Compléments alimentaire

6.2.1. Les protéines

Les protéines participent à la structure de différents éléments comme les tissus, le collagène, les hormones et les enzymes. Chez les sportifs, la connaissance des protéines et de leurs fonctionnements est donc très importante puisque ces molécules participent au développement musculaire et à la formation d'énergie. La production d'ATP à partir des acides aminés est essentielle à la contraction musculaire car elle favorise l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine (Bardy *et al.*, 2016).

Les BCAA (branched-chain amino acid) ou communément appelé acides aminés ramifiés (leucine, valine et isoleucine) sont principalement utilisés comme substrats énergétiques du fait de leur abondance dans les muscles. De nombreux produits à base de protéines et d'acides aminés « pour accroître les performances physiques » sont présents dans le commerce. La leucine est une molécule de signal qui agit sur l'activation de l'anabolisme musculaire en optimisant le temps de récupération. L'association de ces BCAA à des glucides, le plus tôt possible après l'effort, favorise par ailleurs un hyperinsulinisme facilitant la pénétration tissulaire des AA. Une concentration plus élevée de leucine dans le sang déclenchera une forte augmentation de la synthèse des protéines musculaires. Néanmoins, certaines protéines nécessitent d'être préalablement hydrolysées avant de pouvoir servir de substrat aux muscles (Bardy *et al.*, 2016).

6.2.3. Sels minéraux et vitamines

Les sels minéraux recueillis à partir du lactosérum peuvent venir enrichir des préparations alimentaires où l'on désire obtenir un contrôle strict des quantités et des types de sels minéraux ajoutés. Par exemple, la plupart des sels minéraux sont stables dans les eaux

minérales. Les réutiliser dans la fabrication d'eaux minérales initialement faiblement minéralisée pourrait être éventuellement envisagé (**Bardy et al., 2016**).

Le lactosérum déminéralisé est employé dans les breuvages où la teneur élevée en minéraux des poudres de lactosérum conventionnelles confère un goût salé non souhaité. Le lactosérum partiellement déminéralisé (25-30%) est utilisé dans la production de crème glacée, les confiseries et les pâtisseries. Le lactosérum déminéralisé complètement (90-95%) est utilisé dans les formules alimentaires pour des enfants (**Trivino Arevalo, 2017**).

Les vitamines sont aussi des acteurs majeurs des voies métaboliques des mammifères. Le lactosérum contient en majorité des vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9 et de la vitamine C. Parmi les vitamines B évoquées, les vitamines B1, B2 et B3 participent au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Les vitamines B3, B5 et B6 sont impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs et/ou d'hormones. Enfin, les vitamines B8, B9 et B12 jouent un rôle dans la division cellulaire et éventuellement dans la formation d'ADN et d'ARN (**Bardy et al., 2016**).

Elles sont présentes dans de nombreux compléments alimentaires destinés à contrer un déficit ou une carence en ces éléments. La vitamine B2 a un rôle particulier dans le domaine des industries agroalimentaires où elle agit comme additif alimentaires en tant que colorant. Néanmoins, la stabilité des sels minéraux et des vitamines est relativement peu importante. En effet, ils sont sensibles à une mauvaise conservation, à une cuisson trop intense ou longue et à la congélation. Leur destruction peut donc altérer les propriétés de certains aliments. Il devient alors intéressant de réincorporer ces éléments détruits lors des processus de transformation, conservation ou transport dans les préparations pour récupérer toutes les qualités nutritionnelles initiales du produit. Par exemple, la grande majorité des vitamines sont détruites à des températures voisines de 100°C, et sont vulnérables à lumière, aux agents d'oxydation et aux catalyseurs minéraux. A cette même température, il y a précipitation des sels minéraux et ils deviennent alors non assimilables par l'organisme. Ainsi, une minéralisation ultérieure aux processus de cuisson, de concentration par distillation, de pasteurisation, ou encore de transport serait envisageable pour restaurer les qualités nutritionnelles du produit (**Bardy et al., 2016**).

7. Valorisation pharmaceutique et cosmétique

7.1. A partir du lactose

Le lactose est l'élément le plus abondant du sérum. Les caractéristiques du lactose permettent son utilisation dans des produits pharmaceutiques (comme excipient) et diététiques (comme édulcorant). Par ailleurs, le lactose peut servir de substrat pour une grande variété de microorganismes, c'est pourquoi il est employé par exemple dans la production de pénicilline et autres antibiotiques.

Le lactose peut être utilisé directement, sans transformation, en tant qu'excipient dans le domaine pharmaceutique et plus particulièrement dans celui de la pharmacie galénique (mise en forme médicamenteuse). Un excipient est un élément inerte qui donne une plus grande stabilité aux substances actives. Il a également des propriétés physiques qui confèrent leur forme, leur solubilité, leur dissolution correcte et ciblée aux comprimés. On retrouve ces caractéristiques propres à un bon excipient sur la figure 6 (Abidi, 2008).

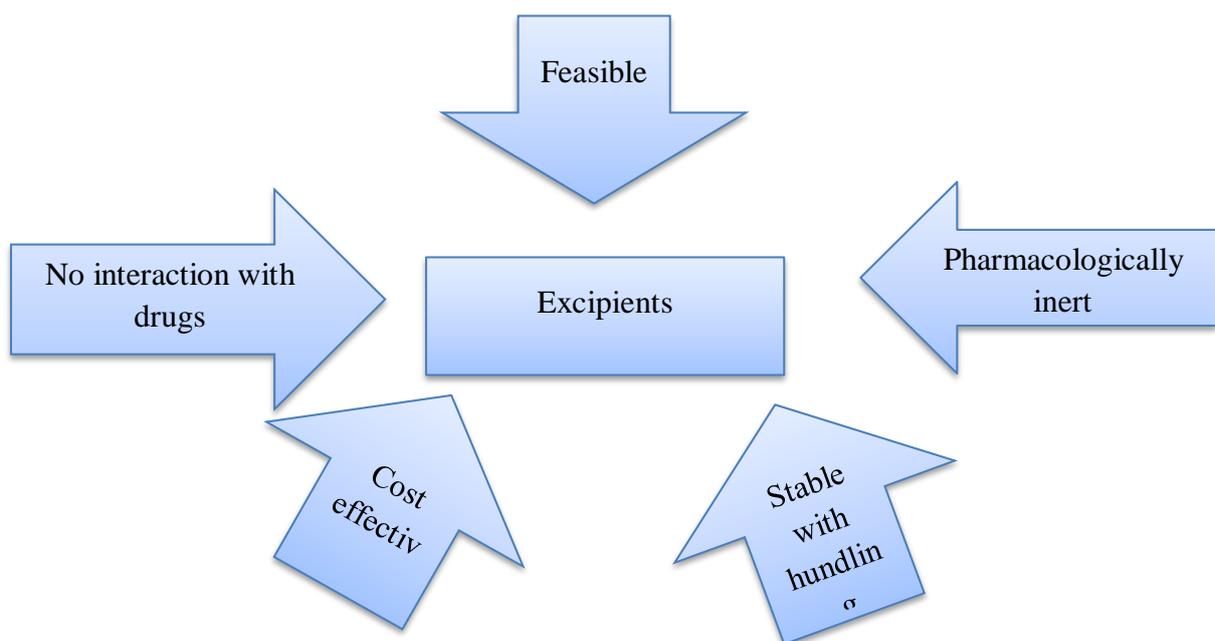


Figure 06 : propriétés idéales des excipients.

Utiliser le lactose comme excipient est économiquement intéressant car il est peu coûteux, compatible avec un bon nombre de substances actives, très stable et a une excellente solubilité avec l'eau. Il faut tout de même noter le fait qu'une partie non négligeable de la population est intolérante du lactose. En plus de sa valorisation directe, il existe des transformations du lactose qui aboutissent à des produits utilisés en pharmaceutique. Le lactose permet d'obtenir par isomérisation, le lactulose qui est fréquemment utilisé en tant que

laxatif pour traiter la constipation et pour traiter des maladies telles que l'encéphalopathie hépatique (cirrhose du foie) (Abidi, 2008).

A partir du lactose, il peut également y avoir obtention d'acide succinique ($C_4H_6O_4$). Il est actuellement majoritairement produit par l'industrie pétrochimique mais il est plus en plus produit par des procédés biotechnologiques, notamment par la fermentation bactérienne du lactose. Actuellement, les deux meilleures souches bactériennes productrices d'acide succinique sont *Actinobacillus succinogenes* et *Mannheimia succiniciproducen*. Le procédé peut être séparé en plusieurs étapes, tout d'abord ; la fermentation en elle-même puis la récupération de la molécule d'intérêt, sa concentration et sa purification. Pour cela, il existe plusieurs méthodes telles que l'électrodialyse (séparation des molécules par une membrane échangeuse d'ions), la précipitation sous forme de sels (suivi d'une filtration) et l'extraction à base d'amines tertiaires hydrophobes. L'acide succinique est utilisé particulièrement dans l'industrie chimique (pour la production de polymères biodégradables, de solvants verts, de surfactants et de détergents), dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, additifs pour stimuler la croissance des animaux et plante. Dans l'industrie pharmaceutique, il est utilisé comme excipient et donc comme un stabilisateur tout comme le lactose. Il entre également dans la fabrication de certains antibiotiques, acides aminés et vitamines alimentaire (Abidi, 2008).

Il est possible de synthétiser l'acide lactobionique en oxydant le lactose. Cet acide dérivé du lactose est utilisé en cosmétique en tant qu'antioxydant, mais aussi en tant qu'excipient car il donne la texture et les propriétés physico-chimiques des produits cosmétiques. Il est également possible de synthétiser des esters de l'acide propionique servant à la fabrication de composant de parfum ou d'arôme. L'acide propionique est également employé dans la synthèse de médicaments, comme CALSIDOSE, vitamine D3 (Abidi, 2008).

7.2. A partir des protéines

Les isolats de protéines sont particulièrement riches en immunoglobulines qui jouent le rôle d'anticorps et ont pour effet de stimuler le système immunitaire. Cet effet thérapeutique a également été observé chez l' α -lactalbumine, en effet son hydrolyse libérerait certains di et tri-peptides capables d'amplifier la réponse immunitaire en augmentant le nombre de lymphocytes sanguins. Des résultats similaires ont été observés avec la lactoferrine. De manière générale, des essais ont montrés que l'ingestion de quelques grammes d'isolat de lactosérum chaque jour chez des patients immunodéficients avait des résultats positifs sur les fonctions immunitaire ; particulièrement chez des personnes atteintes du SIDA et de l'hépatite B. En effet, l' α -LA, la β -LG et la LF possèdent toutes des propriétés antivirales remarquables.

C'est le plus souvent une forme modifiée de ces protéines qui est la plus efficace. Dans le cas de l' α -LA, alors que sa forme naturelle n'a aucun effet, sa forme succinylée a une grande affinité pour la protéine gp120 du HIV-1 ce qui permet d'inhiber l'infection des cellules. La β -LG modifiée a également des capacités d'inhibition de l'infection par le VIH importantes. La protéine du lactosérum ayant le plus d'activité antivirale reste la LF; puisqu'elle inhibe plusieurs virus tels que le VIH, l'hépatite C, l'herpès et le cytomegalovirus humain (**Bardy et al., 2016**).

Des propriétés antibactériennes ont également été révélées chez les protéines du lactosérum. C'est en générale, l'hydrolyse de ces protéines par des endopeptidases qui libère des peptides aux propriétés bactéricides ou bactériostatiques. Grâce à sa capacité de liaison au fer, la LF peut faire baisser le niveau de fer d'un milieu et ainsi inhiber la croissance des bactéries le métabolisant. Elle jouerait aussi un rôle sur la modification des membranes bactériennes, ce qui lui confère des propriétés bactériostatiques. L'utilisation de la LF est donc courante dans les dentifrices ou les bains de bouches puisqu'elle empêche l'adhésion de certaines bactéries sur la plaque dentaire (**Bardy et al., 2016**).

Enfin, les protéines de lactosérum attirent l'attention de par leur effet sur le cancer. Par exemple, certaines formes de l' α -LA humaine seraient capables de provoquer l'apoptose des cellules cancéreuses. Ces propriétés anti-tumorales ont aussi été détectées chez la LF: selon des expériences menées sur des rats mâles à qui on a administré de la LF sur plusieurs semaines, cette protéine a pour effet de freiner significativement le développement du cancer du côlon et des poumons. Enfin, de récentes études se sont penchées sur l'impact des protéines de lactosérum sur la chimiothérapie ; bien que les données restent insuffisantes pour le moment, les premiers résultats tendent à montrer que l'isolat de lactosérum augmente l'efficacité du traitement. Ainsi, certaines protéines en concentration suffisante, auraient pour effet de sensibiliser les cellules atteintes à la chimiothérapie ; ce qui constitue une piste prometteuse (**Bardy et al., 2016**).

7.3. A partir des sels minéraux

Dans le domaine pharmaceutique, ils interviennent notamment dans les contrôles du pH, de l'équilibre hydrique et participent à la catalyse de réactions lors du métabolisme de l'organisme. On les retrouve aussi comme constituants des os, dents. Enfin, ils sont des composants majeurs des enzymes et des hormones. Le domaine pharmacologique les intègre donc dans des compléments alimentaires ou des traitements. Il y a également un intérêt à les incorporer dans la préparation de dentifrices. Actuellement, le calcium utilisé dans le dentifrice est issu d'os d'animaux ou de chaux. Il serait donc intéressant de pouvoir réutiliser

un déchet des transformations laitières pour permettre une valorisation au niveau de sa teneur en calcium (**Bardy et al., 2016**).

8. Valorisation énergétique

8.1. Les biocarburants

8.1.1. Ethanol

Plusieurs distilleries utilisant le lactosérum pour la production d'éthanol sont en activité en Irlande, aux Etats Unis et en Nouvelles Zélande. Les rendements obtenus avec du lactosérum non concentré sont faibles et une augmentation de la concentration en lactose est nécessaire afin d'obtenir un taux de conversion acceptable. Une production d'éthanol supérieur à 15g/L x h peut être obtenue lorsque les levures sont immobilisées, qu'un système de fermentation en continu est utilisé et que la concentration de lactose dans le lactosérum est augmentée. Dans ces conditions, plus de 90% du lactose initial est utilisé (**Pilote, 2002**).

8.1.2. La Méthanisation

La méthanisation est un procédé de traitement par digestion anaérobie qui transforme la matière organique en méthane et gaz carbonique. La méthanisation permet d'éliminer la pollution organique tout en consommant peu d'énergie et en générant une énergie renouvelable : le biogaz ou CH₄ (**Trivino Arevalo, 2017**). Cette dégradation produit deux résidus : le biogaz constitué de 60% de méthane, de dioxyde de carbone et d'eau ; et le digestat composé de la matière organique non dégradée et des minéraux.

En raison de sa faible teneur en constituants du lait (environ 6-7% du résidu sec). Le lactosérum est considéré comme un rejet. Il présente une forte demande biochimique en oxygène (DBO) et une forte demande chimique en oxygène (DCO) (environ 50 g.L⁻¹ et 80g.L⁻¹ respectivement) (**Bentahar, 2018**). Les eaux blanches (eaux de nettoyage) possèdent une DCO de 2 à 3 g/L. La DCO représente ce qui est susceptible de consommer de l'oxygène dans de l'eau comme la matière organique et les sels minéraux : elle caractérise la charge polluante. Ainsi, la méthanisation, par transformation de la matière organique permet de réduire la DCO en rendant l'effluent moins polluant et moins nocif pour l'environnement (**Bardy et al., 2016**).

Dans le cas du lactosérum et des eaux blanches, la méthanisation doit être effectuée après un prétraitement : l'aéroflotation, comme indiqué sur la figure 7.

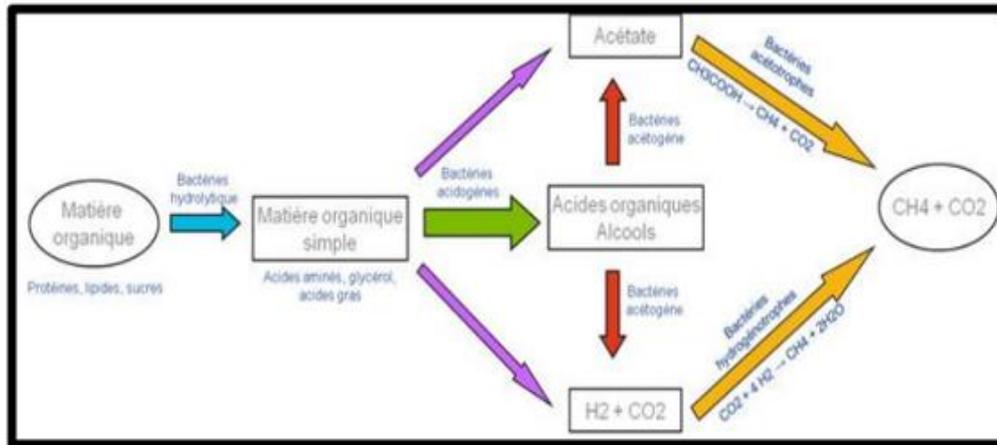


Figure 07 : Production de méthane à partir de matière organique.

Elle permet d'éliminer les matières en suspension et les graisses par microbullage. Ensuite, l'effluent arrive à la méthanisation. Celle-ci peut se faire sous deux températures différentes : entre 30 et 40°C (mésophile) ou entre 50 et 60°C (thermophile). Dans le deuxième cas, la digestion sera plus rapide mais plus difficile à mettre en place (**Bardy et al., 2016**).

En 2001, **Ergüder et al.**, ont obtenu 23 litres de méthane par litre de lactosérum à 35°C. Au Québec, presque 200 000 m³ de biogaz par année ont été produits à partir de lactosérum. Selon **Fernández-Gutiérrez et al. (2017)** les microorganismes de l'espèce *Methano bacterium* fermentent le lactose afin de produire du biogaz avec 50-70% (v/v) de méthane, 30-40% (v/v) de dioxyde de carbone et 1-10% (v/v) d'hydrogène (**Trivino Arevalo, 2017**).

La méthanisation se déroule en trois parties, comme illustré sur la figure 8. La première, l'hydrolyse est l'acidogénèse, les bactéries hydrolytiques transforment la matière organique complexe (protéines, lipides, polysaccharides) en acides gras volatils ou alcools et en libérant du gaz composé de H₂ et CO₂.

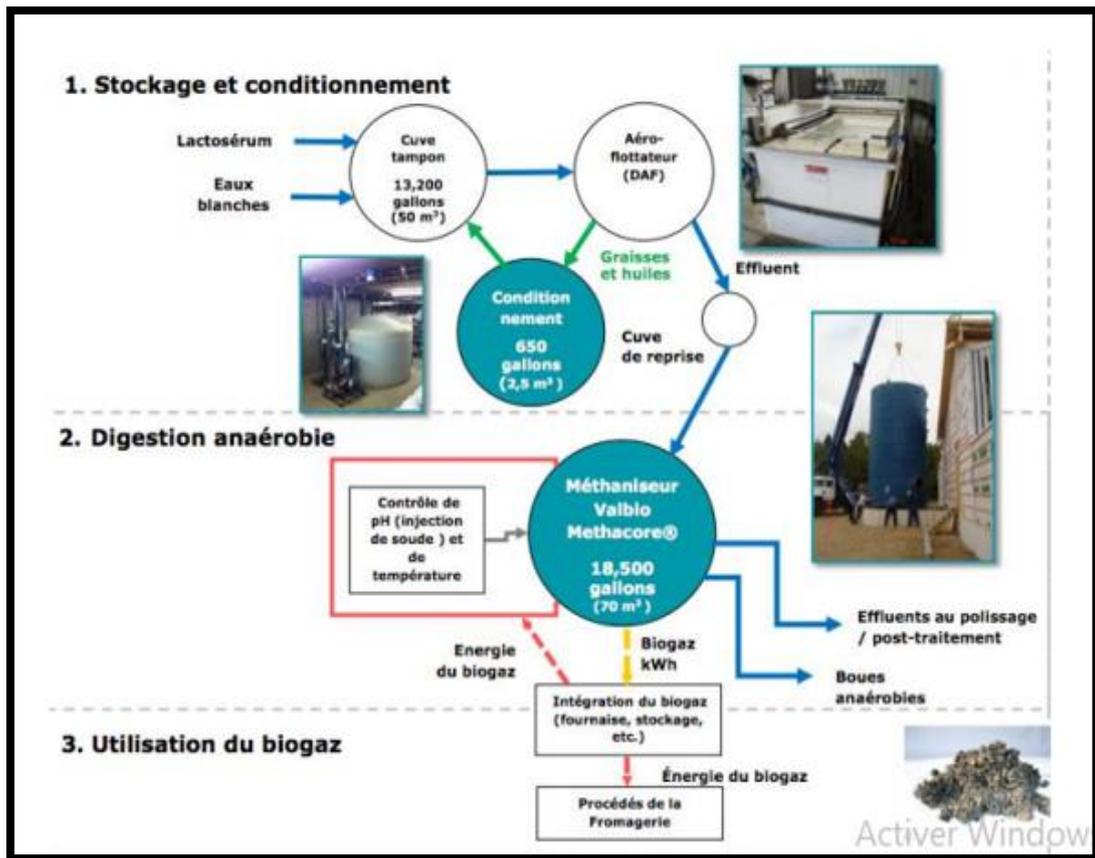


Figure 08 : Processus pour la fromagerie Charlevoix par l'entreprise.

Deuxièmement, l'acétogénèse permet la transformation des composés issus de l'étape précédente par des bactéries acétogènes en précurseurs direct du méthane : l'acétate, le dioxyde de carbone et de l'hydrogène. Lors de la dernière étape, la méthanogénèse, il y a production de méthane par des micro-organismes anaérobies stricts. Les espèces hydrogénotrophes utilisent l'hydrogène et le dioxyde de carbone alors que les acétotrophes utilisent l'acétate. Le méthane, biogaz, peut alors être transformé en électricité ou en chaleur (Bardy et al., 2016).

La méthanisation lactosérum est une alternative intéressante au procédé de traitements les plus utilisés. En plus de l'aspect épuratoire, elle permet de valoriser sa matière organique en énergie renouvelable, par la production de biogaz. Il est considéré que pour 1 m³ de lactosérum, 265 kW de biogaz peuvent être obtenus ou 100 kWh d'électricité et 100 kW de chaleur.

CHAPITRE 3

Les effets thérapeutiques des protéines du lactosérum sur la santé humaine

1. Les protéines laitières

Les protéines bioactives du lait sont représentées par trois grandes familles : les caséines (α S1 et α S2, β et κ), les protéines solubles (α -lactalbumine, β -lactoglobuline, lactoferrine, lysozyme et immunoglobulines) et les facteurs de croissance (prolactine, TGF ou *Transforming Growth Factor*, IGF ou *Insuline-like Growth Factor...*) (Gryson *et al*, 2008).

1.1. Principales fonctionnalités des protéines et peptides bioactifs du lait

Les travaux de recherche sur les protéines de lait indiquent que certaines sont actives par elles-mêmes. Désormais, l'attention est également portée sur les différents peptides issus de la digestion des protéines de lait (Gryson *et al*, 2008). La digestion de la β -lactoglobuline, de l' α -lactalbumine et de la lactoferrine libère en effet des peptides présentant des séquences d'acides aminés susceptibles d'intervenir dans la régulation de diverses fonctions de l'organisme. En effet, que ce soit suite à leur passage dans la circulation sanguine ou par l'intermédiaire de récepteurs situés au niveau de l'intestin, ces peptides exerceraient aussi des activités plus périphériques : comme agonistes ou antagonistes des opiacés, agents anti-thrombose ou antihypertension artérielle, comme régulateurs de l'immunité, antibactériens, antiviraux... (figure 9) (Gryson *et al*, 2008).

Système cardiovasculaire	Système nerveux	Système digestif	Système immunitaire
Hypocholestérolémiant		Agoniste opiacés	
Anti-thrombotique		Antagoniste opiacés	
Hypotenseur		Antimicrobien	
		Antiviral	
		Chélateur de minéraux	Immunomodulant

Figure 09 : Cibles d'actions potentielles des peptides bioactifs du lait.

1.2. Peptides bioactifs du lactosérum et leur profil d'activité

1.2.1. Activité anti-hypertensive

La pression artérielle est sous le contrôle du système rénine-angiotensine et kallikreine-bradykinine dans lequel l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) a un rôle régulateur clé. L'inhibition de cette enzyme a pour effet de diminuer la pression artérielle. Le clivage par l'ACE du di-peptide terminal de l'angiotensine I permet sa conversion en angiotensine II, puissant vasoconstricteur (figure 10) (Gryson *et al*, 2008).

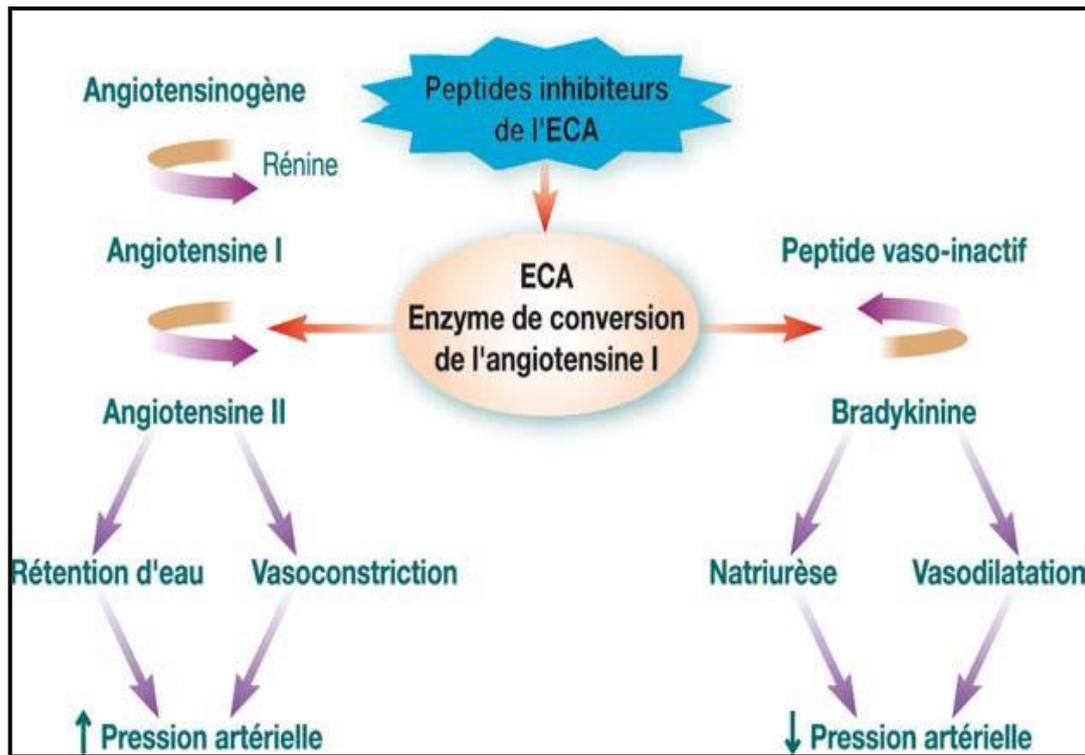


Figure 10 : Système rénine-angiotensine.

Plus d'une centaine de peptides à activité anti-hypertensive ont été identifiées dans les protéines lactières (Léonil, 2013). Ainsi, les peptides générés à la fois par α -LA et β -LG possèdent des propriétés inhibitrices de l'ECA (Brandelli *et al.*, 2015). Il a été démontré que la β -LG non hydrolysée a une très faible activité inhibitrice vis-à-vis de l'ECA, mais l'hydrolyse (utilisant de la pepsine, de la trypsine, de la chymotrypsine et/ou d'autres protéases) a entraîné des niveaux élevés d'inhibition de l'ECA (73-90%) (Brandelli *et al.*, 2015). Les peptides bioactifs inhibiteurs de l'ECA sont généralement inférieurs à 1 kDa et contiennent 38 % de la teneur totale en protéines dans l'hydrolysat de protéines de lactosérum (Shayanti et Sanjeev, 2020).

Les peptides de lactosérum qui proviennent de la β -lactoglobuline, tels que Ala-Leu Pro-Met-His-Ile-Arg, possèdent de fortes activités antihypertensives (Patel, 2015). Les peptides Tyr-Leu (f102-103) et Ala-Leu-Pro Met-His-Ile-Arg (f142-148) dérivés de la β -lactoglobuline, appelés lactokinines, sont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE), et représentent des nutraceutiques/ingrédients alimentaires fonctionnels potentiels pour la prévention et/ou le traitement de l'hypertension artérielle (Krissansen, 2007). Aussi, la β -lactorphine (f102-105), un peptide dérivé de la β -lactoglobuline avec une activité inhibitrice de l'ECA, a amélioré la relaxation vasculaire chez les rats spontanément hypertendus, et est également un agoniste des récepteurs opioïdes

suggérant qu'il peut moduler les processus d'absorption dans le tractus intestinal. Inversement, la β -lactotensine (His-Ile-Arg-Leu) (f146 -149) dérivé de la β -lactoglobuline, qui présente une activité hypertensive, est un peptide contracteur de l'iléon. C'est un ligand naturel des récepteurs de la neurotensine NT2, a un effet anti-stress, réduit la sensibilité aux stimuli douloureux et consolide la mémoire. Il est capable de réduire le taux de cholestérol sanguin, mais uniquement lorsqu'il est administré par voie parentérale et non par voie orale (**Krissansen, 2007**).

Plusieurs peptides dérivés de l' α -lactalbumine, dont l' α -lactorphine (Tyr-Gly-Leu-Phe) (f50 -53) et Tyr-Gly ont une activité inhibitrice de l'ECA et peuvent aussi abaisser la tension artérielle chez les rats spontanément hypertendus. L' α -lactorphine est également un agoniste opioïde (**Krissansen, 2007**). De plus, Les hydrolysats de protéines de lactosérum (WPH) contenant des peptides dérivés de la fraction alpha-lactalbumine (f 99-110) ont démontré une activité inhibitrice de l'ECA, en particulier dans les séquences (f 99-108), (f 104-108) et (f 105-110) (**Shayanti et Sanjeev, 2020**).

Concernant la lactoferine, des recherches *in vivo* mené par Kajikawa *et al.* (1994) les ont amenés à émettre l'hypothèse que celle-ci pourrait agir comme un agent anti-athérogène, Cette protéine peut en outre survivre à la digestion gastrique chez l'adulte, et ne présente aucune toxicité lorsqu'elle est administré par voie orale à des rats ; ces deux raisons expliquent son utilisation régulière comme ingrédient bioactif pour l'administration thérapeutique (**Madureira et al., 2007**).

Pour les immunoglobulines, le lait « immunitaire » a été suggéré pour être capable d'abaisser la tension artérielle. Dans une étude d'essai clinique impliquant des sujets humains hyper-cholestérolémiques, les effets sur la réduction du cholestérol plasmatique et de la pression artérielle par du lait immun produit par des vaches laitières ont été évalués. Les patients ont consommé 90 g de lait « immunitaire » quotidiennement, par rapport au lait ordinaire ; le premier était un complément utile dans la gestion diététique de l'hypercholestérolémie (**Madureira et al., 2007**).

1.2.2. Effet satiétogène

Par leurs actions sur des hormones digestives, ces peptides pourraient être utiles pour la prévention et la prise en charge du surpoids et de l'obésité. Le tractus gastro-intestinal (TGI) est peuplé de très nombreux récepteurs qui sont activés lors de l'ingestion des aliments. Ils participent à la régulation de la prise alimentaire et potentialisent la sécrétion de l'insuline. La présence de nutriments dans le TGI stimule la sécrétion de plusieurs hormones, en particulier la sécrétion de la cholécystokinine (CCK), d'incrétines (tel que le *glucagon-like*

peptide (GLP-1), et du polypeptide YY (PYY 3-36) dont les effets sur le rassasiement sont partiellement médiés par le nerf vague. Un grand nombre d'autres peptides sont produits au moment du repas par l'estomac, l'intestin ou le pancréas : la bombésine (GRP), le glucagon, le polypeptide pancréatique, l'amyline, l'apolipoprotéine A-IV, l'entérostatine, la somatostatine et le glucose insulino-peptide (GIP) (Léonil, 2013).

Aussi, le glycomacropéptide a un effet inhibiteur sur les sécrétions gastriques acides et modifie la concentration sanguine en peptides régulateurs digestifs. Il a été proposé d'induire la satiété, du fait qu'il induit la libération de cholécystokinine. Ces effets ont été démontrés chez l'animal (Krissansen, 2007). Ce glyco-macropéptide a fait l'objet de 3 essais cliniques qui n'ont pas pu confirmer cet effet chez l'homme. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'échec des essais chez l'homme. Parmi les raisons majeures, la diversité des molécules testées car le GMP est un mélange très hétérogène d'espèces moléculaires plus ou moins glycosylées, facile à extraire car libéré dans le lactosérum au cours de la fabrication fromagère mais difficile à purifier car ces extraits sont souvent contaminés par d'autres peptides issus des autres caséines (Léonil, 2013).

1.2.3. Effets anti-oxydants

Les protéines du lait sont des précurseurs de peptides à activité anti-oxydante grâce à leur richesse en certains acides aminés comme l'histidine ou en acides aminés hydrophobes. Les peptides dérivés de ces protéines sont capables d'inhiber la peroxydation des lipides en piègeant les radicaux libres. Quelques rares études ont confirmé ces effets *in vivo* chez des rats et lors d'une étude chez 21 sujets sains ayant ingéré des produits laitiers fermentés (Léonil, 2013).

Ainsi, l' α -lactalbumine chélate les métaux lourds, réduit donc le stress oxydatif et, lorsqu'elle est administrée par voie orale, protège contre les lésions de la muqueuse gastrique induites par l'éthanol et le stress chez le rat, suggérant qu'elle peut être utile comme agent de prévention des ulcères (Krissansen, 2007). Aussi, plusieurs études, ont fourni des preuves tangibles de la valeur thérapeutique de la lactoferrine dans le traitement de types distincts de cancer à savoir le cancer du côlon. En effet, la capacité de fixation du fer par la lactoferrine a été avancée comme la justification moléculaire d'une telle activité biologique ; le fer libre peut agir comme un promoteur mutagène, en induisant des dommages oxydatifs à la structure de l'acide nucléique ; par conséquent, lorsque la lactoferrine se lie au fer dans les tissus, il réduit le risque de carcinomes induits par les oxydants et d'adénocarcinomes du côlon (Madureira *et al.*, 2007).

Certains auteurs rapportent que l'activité antioxydante des hydrolysats de protéines du lactosérum correspond à des fractions de faible masse moléculaire, tandis que d'autres ont associé cette activité à des fractions de masse moléculaire élevée suggérant que les peptides provenant des principales protéines de lactosérum (α -LA et β -LG) étaient probablement responsables (**Brandelli et al., 2015**). Les peptides antioxydants sont généralement constitués de 5 à 11 acides aminés, parmi lesquelles on trouve les acides aminés hydrophobes, la proline, l'histidine, la tyrosine et/ou le tryptophane. L'activité antioxydante des peptides, générés par l'hydrolyse enzymatique des protéines du lactosérum, est liée à la présence de groupements ionisables et également à l'exposition de groupements hydrophobes (**Brandelli et al., 2015**).

Ainsi, les fragments β -LG LQKW f(58–61), LDTDYKK f(95–101) et FNPTQ f(151–155) contiennent les acides aminés Tyr (Y) et Trp (W), qui ont été décrits par différents auteurs comme étant principalement responsables de l'activité antioxydante des peptides, indiquant leur contribution importante sur les propriétés antioxydantes des perméats de WPC hydrolysés par la thermolysine (**Brandelli et al., 2015**). La corolase s'est révélée être l'enzyme la plus appropriée pour produire de petits peptides antioxydants à partir de l'hydrolysat d' α -LA. Les cinq peptides α -LA identifiés comme ayant des activités antioxydantes les plus efficaces contenaient tous au moins un résidu Tyr ou Trp, situé à l'une des extrémités de la séquence. En particulier, les térapeptides 101INYW104 et 115LDQW118 possédaient une remarquable capacité de piégeage des radicaux, avec un IC50 qui est 10 fois inférieur à celui de Trolox et environ 5 fois inférieur à celui de l'acide gallique (**Sadat et al., 2011**).

1.2.4. Peptides bioactifs et santé du tractus digestif

Au cours de la digestion, les protéines sont dégradées en acides aminés et peptides par un système protéolytique endogène avant d'atteindre, au travers de l'épithélium, la circulation sanguine pour se distribuer dans les différents compartiments de l'organisme. Dans ce processus, l'épithélium intestinal a deux fonctions majeures : la première est d'assurer l'absorption, la reconnaissance et le métabolisme des nutriments, la seconde est de constituer une barrière biologique et physique contre les composés toxiques et les pathogènes. L'épithélium intestinal est la cible d'un certain nombre de peptides bioactifs qui jouent sur ces deux fonctions (**Léonil, 2013**).

La β -Lactoglobuline se lie souvent à de petits ligands hydrophobes, tels que le rétinol, les acides gras, la protoporphyrine IX, les triacylglycérols, les alcanes, les cétones aliphatiques, les composés aromatiques, la vitamine D, le cholestérol, l'acide palmitique et le calcium (à pH 5,0). Plus précisément, cette protéine se lie aux acides gras libres au fur et à mesure qu'ils sont libérés par les lipases prégastriques, afin de faciliter la digestion des

matières grasses du lait (**Madureira et al., 2007**) et améliore leur absorption intestinale chez les veaux préruminants (**Krissansen, 2007**).

1.2.5. Peptides bioactifs et action sur le système immunitaire

1.2.5.1. Peptides antimicrobiens

De nombreuses protéines solubles du lait, telles que les immunoglobulines, la lactoperoxydase, le lysozyme et la lactoferrine, sont reconnues pour leur activité antibactérienne. L'activité antibactérienne de la lactoferrine a principalement été étudiée (**Gryson et al., 2008**). Son activité contre les bactéries Gram négatives (G-) et Gram positives (G+) se base sur deux mécanismes différents. Son action est à la fois bactériostatique et bactéricide. Le principal mécanisme par lequel elle exerce son action bactériostatique est la privation en fer (**Vandeputte, 2019**). Sécrétée dans les fluides biologiques sous une forme non saturée (apo-Lf), elle inhibe la croissance des bactéries par compétition avec les sidérophores bactériens pour la séquestration du fer libre. (**Pierce et al., 2009**). Celui-ci étant nécessaire au métabolisme, à la croissance et à la production des facteurs de virulence des bactéries (**Vandeputte, 2019**). Ce mécanisme d'action est surtout efficace contre des bactéries grandes consommatrices de fer comme les staphylocoques et les colibacilles.

À côté de cette activité bactériostatique, la Lf exerce aussi une activité bactéricide indépendante de sa fonction de chélateur du fer. Par sa capacité à se fixer directement aux LPS, aux acides lipoteichoïques (molécules de la paroi bactérienne) ou aux porines, la Lf déstabilise la membrane des bactéries, provoque leur fragilisation et augmente leur perméabilité (**Pierce et al., 2009**). Ces bactéries deviennent alors plus sensibles à l'action du lysozyme et d'autres facteurs antimicrobiens. (**Vandeputte, 2019**). L'activité bactéricide de la Lf passe également par l'inhibition de l'attachement des bactéries aux cellules hôtes. Ainsi, en se fixant aux GAG et intégrines de l'hôte, la Lf neutralise ces pathogènes dès les premiers stades de l'infection (**Pierce et al., 2009**). Des études in vivo, englobant des modèles animaux, ont prouvé que la lactoferrine aide à éliminer les endotoxines d'*Escherichia coli*, lorsque le colostrum bovin est administré dans l'intestin dans des conditions de choc septique (**Madureira et al., 2007**).

L'activité bactéricide de la Lf est concentrée dans la région amino-terminale fortement basique (**Gryson et al., 2008**). Elle est liée à la présence, au sein de la séquence peptidique, de résidus chargés positivement et d'une région hydrophobe contenant du tryptophane (**Gryson et al., 2008**). Cette portion de la protéine peut être libérée sous l'action de la pepsine lors de la

digestion. Le peptide antimicrobien produit est appelé lactoferricine (Lfcine). Son activité bactériolytique à large spectre est supérieure à celle de la Lf native. En effet, la Lfcine d'origine bovine (LfcineB) étant la plus active. Ainsi, la Lf, en sacrifiant la majeure partie de sa chaîne polypeptidique, produit une arme antibactérienne beaucoup plus puissante qu'elle-même. L'efficacité des Lfcines fait que de nouveaux peptides antimicrobiens ont été élaborés et testés, notamment la lactoferrampine (Lfampine) (**Pierce et al., 2009**).

Par contre, l' α -LA ne présente aucune activité antimicrobienne. Seuls des fragments peptidiques modifiés issus de l' α -LA et de la β -LG présentent une activité bactéricide et uniquement envers les bactéries Gram+ (**Gryson et al., 2008**). El Zahar et al. (2004) ont démontré que les hydrolysats peptiques de α -LA et β -LG ovins inhibaient *E. coli* HB101, *E. coli* Cip812, *B. subtilis* Cip5265 et *S. aureus* 9973. Cependant, aucune activité antimicrobienne n'a été observée contre *Salmonella enterica* Cip5858, *L. innocua* R1007 et *S. mutans* Cip103220T. Les résultats de la chromatographie en phase inverse des hydrolysats de β -LG ont indiqué que la présence de peptides hydrophiles et hydrophobes était nécessaire pour l'observation des effets antimicrobiens (**Brandelli et al., 2015**).

Concernant les immunoglobulines, il a été observé que la gastrite infantile causée par *H. pylori* est bien combattue via un régime comprenant du lait « immunitaire » contenant des anti-H spécifiques *pylori*. D'autres études ont été menées contre des infections chez les veaux causées par *Escherichia coli* entérotoxigène, et même des infections chez l'homme causées par des entéropathogènes (**Madureira et al., 2007**). Pour le GMP, il se lie aux entérotoxines du choléra et d'*Escherichia coli* et inhibe l'adhésion bactérienne et virale (**Krissansen, 2007**).

La Lactoperoxydase est une partie importante du système de défense naturelle des mammifères contre les microorganismes. Ses propriétés antimicrobiennes sont aussi efficaces contre les microorganismes à Gram-positif que Gram négatif. Le mécanisme d'action de la Lp a été expliqué en détails dans la littérature (**Rocafi, 2008**). Elle possède une activité antibactérienne en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et de thiocyanate (SCN⁻) via la production de composés intermédiaires toxiques qui inhibent le métabolisme bactérien. Ce système à 3 composants exerce une action bactériostatique sur les bactéries G⁺ et une action bactéricide sur les bactéries G⁻ (**Vandeputte, 2019**). L'anion thiocyanate, est nécessaire à l'expression de l'activité antibactérienne de la LP. Les réactions catalysées par la LP produisent des produits d'oxydation intermédiaires à courte durée de vie du SCN⁻, qui sont responsables de son activité antibactérienne. Le principal produit d'oxydation intermédiaire, à pH physiologique, est l'hypothiocyanate (OSCN). Il est fort probable que l'anion OSC médie

la destruction bactérienne, car il est perméable aux cellules et peut inhiber la glycolyse, ainsi que les réactions dépendantes du nicotinamide adénine dinucléotide (NADH)/nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) chez les bactéries (**Madureira et al., 2007**).

Le lysozyme possède une action anti-bactérienne en lysant les liaisons β 1-4 du peptidoglycane de la paroi des bactéries G⁺ et peut aussi agir sur les bactéries G⁻ mais en présence de la LF qui découvre le peptidoglycane en endommageant la paroi externe (**Vandeputte, 2019**).

1.2.5.2. Activité Antiviral

La Lf exerce cette activité contre des virus à ADN et à ARN, en particulier ceux de l'hépatite, de l'herpès et du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) (**Pierce et al., 2009**). Le principe de l'activité antivirale de la lactoferrine repose sur sa capacité à se fixer à la surface des cellules hôtes au niveau des sites de fixation des virus ou directement au niveau des particules virales, empêchant ainsi leur fixation au niveau des cellules de l'organisme ciblées (**Gryson et al., 2008**). En effet la lactoferine bovine prévient la transmission du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 à médiation par les cellules dendritiques en bloquant l'interaction DC-SIGN-gp120 et est capable de bloquer la réplication du VIH-1 dans les cellules T. La lactoferrine bovine administrée par voie orale inhibe la virémie du virus de l'hépatite C chez les patients atteints d'hépatite C chronique avec des charges virales élevées. La lactoferrine bovine présente une efficacité bien supérieure à celle de la lactoferrine humaine contre les infections virales (**Gryson et al., 2008**).

Par contre, concernant les principales protéines solubles du lait, α -LA et β -LG, seuls des dérivés peptidiques modifiés chimiquement (acylation) présentent une activité antivirale. D'autres protéines et peptides bioactifs du lait tels que le glycomacropéptide, résidu issu de la κ -caséine, interviennent également au niveau de l'infection engendrée par certains virus (**Gryson et al., 2008**). A noter toutefois que la consommation de protéines solubles de lait a déjà démontré son efficacité à améliorer l'état de santé de patients séropositifs pour le virus du VIH, probablement du fait de l'amélioration du statut en glutathion (**Gryson et al., 2008**).

Concernant les immunoglobulines il a été démontré que les concentrés d'anticorps dérivés du colostrum et du lait immunisés provenant de vaches immunisées avec le rotavirus humain inactivé (HRV) sérotypes 1 (Wa) et 2 (S2), ainsi que le rotavirus simien de sérotype 3 (SA11) se sont avérés posséder des caractéristiques préventives (ou thérapeutiques). Cette activité antivirale concerne les maladies entériques causées par les dits virus chez les porcelets, et dans la thérapeutique des infections infantiles causées par ces derniers (**Madureira et al., 2007**). **Okhuysen et al. (1998)** ont abordé l'utilisation du colostrum bovin

immun dans le traitement des patients infectés par le VIH porteurs d'infections causées par *Cryptosporidium parvum*. Il existe également des preuves d'une protection par des anticorps bovins contre les caries dentaires causées par des streptocoques cariogènes (**Madureira et al., 2007**).

1.2.5.3. Peptides immunomodulateurs

Les peptides à activité immunomodulatrice doivent leur nom à leur capacité d'interaction avec des cibles moléculaires et cellulaires liées au système immunitaire (**Léonil, 2013**). Plusieurs études ont révélé que des peptides d'origine alimentaire pouvaient moduler à la fois le système immunitaire spécifique et non spécifique (réponse immune humorale et à médiation cellulaire) (**Gryson et al., 2008**).

A l'échelle cellulaire, les peptides bioactifs peuvent stimuler la phagocytose par les macrophages, moduler la synthèse et la prolifération lymphocytaire ou encore réprimer la production de cytokines pro-inflammatoires (**Léonil, 2013**). Le GMP exerce à la fois des propriétés immunosuppressives et immunostimulantes. A titre d'exemple, le GMP inhibe *in vitro* la réponse cellulaire suite à l'activation du système immunitaire par les lipopolysaccharides ou la phytohémagglutinine (**Léonil, 2013**). Les GMP bovines ont significativement amélioré la prolifération et les activités phagocytaires des lignées cellulaires de macrophages humains en culture de manière dépendante de l'acide sialique (**Krissansen, 2007**).

Une protéine du lait particulièrement active sur le système immunitaire est la lactoferrine. Elle est un puissant modulateur de la réponse immunitaire et inflammatoire et participe à la protection de l'organisme vis à vis des agressions de pathogènes et de pathologies inflammatoires (**Léonil, 2013**). La Lf joue un rôle immunomodulateur à travers différents mécanismes. Elle influence l'expression de gènes responsables de la production de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le "*tumor necrosis factor alpha*" (TNF- α) et l'interleukine 1 β (IL-1 β) et elle capte les endotoxines mises en circulation lors de la lyse bactérienne avant qu'elles n'entrent en contact avec les cellules inflammatoires.

Ce rôle immunomodulateur fait aussi intervenir des récepteurs membranaires spécifiques présents sur différents tissus comme la bordure en brosse intestinale et les tissus adjacents aux plaques de Peyer. Une liaison spécifique de la Lf au niveau des lymphocytes B, des macrophages et des monocytes a aussi été rapportée, suggérant que la Lf exerce son rôle immunomodulateur en augmentant la capacité de présentation d'antigènes de ces cellules. Finalement, la Lf exerce un effet modulateur spécifique sur la croissance et la maturation des

cellules épithéliales intestinales, influençant ainsi la croissance de différentes portions intestinales telles que le jéjunum, l'iléon et le colon (**Vandeputte, 2019**).

De nombreuses études chez l'animal montrent qu'une prise orale de Lf protège efficacement contre des doses létales de LPS. La Lf, en diminuant l'environnement proinflammatoire, protège également contre certaines maladies : arthrite rhumatoïde, inflammation chronique de l'intestin, maladies neurodégénératives et allergie cutanée (**Pierce et al., 2009**). De façon remarquable, un bon nombre de ces activités est conservé par toute une famille de peptides appelés lactoferricines couvrant la séquence 17-41 de la protéine. Ils présentent également des activités cytotoxiques sur de nombreuses cultures de cellules tumorales incluant leucémies, fibrosarcomes, divers carcinomes et neuroblastomes (**Madureira et al., 2007**).

Les β -LG est l'allergène majeur du lait de vache, responsable de l'allergie au lait. La β -LG a été conjuguée à des oligosaccharides acides pour réduire son antigénicité. L'immunisation des souris avec les conjugués a entraîné une réduction de la réponse des lymphocytes T qui est devenue principalement médiée par Th1, suggérant que les conjugués peuvent en fait avoir une utilité dans la prévention des allergies médiées par Th2. L'administration orale de *Lactococcus lactis* recombinant exprimant la β -lactoglobuline bovine a induit une réponse Th1 spécifique, suggérant que les probiotiques exprimant la -lactoglobuline pourraient être utiles dans la gestion des allergies alimentaires (**Krissansen, 2007**).

L' α -LA est un immunostimulant, les lactoimmunopeptides Tyr-Gly (f50 –51, f18 –19) et Tyr-Gly-Gly (f18 –20) de l'extrémité N-terminale de la α -LA stimulent la prolifération des lymphocytes du sang humain en culture. Gly-Leu-Phe (f51-53), un peptide immunostimulant dérivé de la α -LA bovine, se lie à des sites spécifiques sur les neutrophiles et les monocytes humains, stimule la production d'anions superoxydes par les neutrophiles, et l'adhérence et la phagocytose des monocytes humains aux macrophages des globules rouges sénescents humains (**Krissansen, 2007**).

Les peptides dérivés de lactoglobuline hydrolysés avec des peptidases de *Lactobacillus paracasei* réprimaient la stimulation des lymphocytes, régulaient positivement la production d'IL-10 et régulaient négativement la sécrétion d'IFN et d'IL-4 (**Krissansen, 2007**).

1.2.6. Activités anti cancers

L' α -LA contribue à réduire le risque d'incidence de certains cancers, car il limite la division cellulaire lorsqu'il est incubé dans des lignées cellulaires intestinales de mammifères

distinctes. Il peut également être un puissant agent d'élévation du Ca^{2+} et d'induction de l'apoptose (**Madureira et al., 2007**). Il a également été démontré que cette protéine possède des effets antiprolifératifs dans les lignées cellulaires d'adénocarcinomes du côlon (retardant l'initiation de l'apoptose cellulaire, après 4 jours de croissance avec de faibles concentrations 10-25 $\mu\text{g/ml}$ de cette protéine) (**Madureira et al., 2007**).

L'ingestion orale de Lf bovine qui a été saturée en fer désignée Lf+, semble présenter une activité anti-tumorale améliorée en combinaison avec la chimiothérapie, la combinaison étant capable d'éradiquer complètement les tumeurs qui sont autrement totalement insensibles à la chimiothérapie (**Krissansen, 2007**).

1.2.7. Activité opiacée

Certains peptides issus des caséines et des protéines solubles du lait sont appelés exorphines, en référence à leurs homologues endogènes, les endorphines. Ces exorphines présentent des profils d'activités opiacées similaires à ceux des opiacés exogènes comme la morphine et des opiacés endogènes comme les enképhalines : aptitude à moduler le transit et les mouvements électrolytiques intestinaux d'une part, capacité d'interagir avec les fonctions neurologiques du système nerveux central et périphérique d'autre part (propriétés analgésiques et modulation de diverses hormones). Les peptides opiacés issus des protéines solubles du lait sont appelés lactorphines (**Gryson et al., 2008**). Des activités antagonistes des opiacés sont également imputables aux lactoferroxines issues de la lactoferrine (**Gryson et al., 2008**).

Les fractions de protéines du lactosérum bovin contiennent certains peptides qui exercent une activité opioïde comme l'alpha lactalbumine (f 50-53) et la B-lactoglobuline (f 102-105). Ces peptides sont appelés α - et β -lactorphines (**Shayanti et Sanjeev, 2020**). Ces peptides ont une affinité envers le récepteur opiacé, inhibé par la naloxone. L'extrémité N-terminal de ces peptides est composé par quatre acides aminés dont la séquence est la suivante : Tyr-Gly-Gly-Phe. La présence de résidu tyrosine en N-terminal et les acides aminés aromatiques aux autres positions jouent un rôle important dans la structure peptidique et la formation d'un motif qui se lie parfaitement aux récepteurs opiacés (**Shayanti et Sanjeev, 2020**).

Conclusion

Conclusion

Le lactosérum est un sous-produit issu de la fabrication du fromage. En général, il est défini comme la partie du liquide ou du sérum de lait résiduel qui reste après la coagulation du lait et la séparation du caillé (**Trivino Areval, 2017**). Selon la procédure utilisée pour la précipitation des caséines, deux catégories de lactosérums peuvent être distinguées, les lactosérums acides (pH <5) et les lactosérums doux (pH 6-7) (**Bentahar, 2018**). Le type le plus souvent connu de lactosérum provient de la fabrication de fromages où la transformation est basée sur la coagulation de la caséine par la présure. Le liquide produit pendant le traitement enzymatique est désigné comme lactosérum doux. Le second type de lactosérum est du lactosérum acide, qui est généré grâce à des acides organiques ou de chymosine afin de coaguler la caséine (**Trivino Areval, 2017**).

Du fait de sa richesse en élément nutritif tels que lactose, protéine solubles, vitamines hydrosolubles, matières grasses et les éléments minéraux, (**Khodja et Yousfi, 2020**); le lactosérum est considéré comme la substance la plus polluante issue de la fabrication de fromage dû à son haut contenu de matière organique (**Trivino Areval, 2017**). Un déversement direct du lactosérum dans les cours d'eau (rivières, fleuves, etc.) génère une diminution du contenu en oxygène dissous. Puisque sa charge organique est très élevée et sa BDO (demande biologique en oxygène) oscille aux environs de 40 g.L⁻¹ (**Bentahar, 2018**).

Aussi, différentes technologies et procédés ont été développés afin de diminuer l'impact environnemental de la gestion du lactosérum en produisant des sous-produits à valeur ajoutée (**Trivino Areval, 2017**). Le lactosérum non modifié est communément utilisé pour l'alimentation du bétail et la production de boissons. De plus, la valorisation du lactosérum réalisée à partir de technologies diverses permet d'obtenir de nombreux produits. Le lactosérum est transformé en poudre de lactosérum ou en ses variantes déminéralisées, déprotéinées ou délactosées. Également, il peut être valorisé sous forme de concentrés protéiques, d'isolat de protéines sériques, du lactose ou d'autres fractions (**Trivino Areval, 2017**).

Les travaux de recherche sur les protéines de lait indiquent que certaines sont actives par elles-mêmes. Désormais, l'attention est également portée sur les différents peptides issus de la digestion des protéines de lait (**Gryson et al, 2008**). Les protéines majeures présentes dans le lactosérum sont la β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine. D'autres protéines comme les

immunoglobulines, l'albumine bovine, la lactoferrine sont présentes à des niveaux inférieurs (**Pilote, 2002**). L'hydrolyse des protéines de lactosérum peut générer des peptides bioactifs, qui sont décrits pour exercer des effets physiologiques in vivo (**Brandelli et al., 2015**).

La digestion de la β -lactoglobuline, de l' α -lactalbumine et de la lactoferrine libère en effet des peptides présentant des séquences d'acides aminés susceptibles d'intervenir dans la régulation de diverses fonctions de l'organisme. En effet, que ce soit suite à leur passage dans la circulation sanguine ou par l'intermédiaire de récepteurs situés au niveau de l'intestin, ces peptides exerceraient aussi des activités plus périphériques : comme agonistes ou antagonistes des opiacés, agents anti-thrombose ou anti hypertension artérielle, comme régulateurs de l'immunité, antibactériens, antiviraux... (**Gryson et al., 2008**).

Références bibliographiques

Et webographies

- **A**bd El-Salam M H; El-Shibiny S; & Salem A, (2009). *Factors Affecting the Functional Properties of Whey Protein Products: A Review. Food Reviews International*, 25(3), 251-270.
- **Abidi N**; (2008). Valorisation du lactose et du lactosérum en acide succinique par fermentation bactérienne.
- **Adrian J; Legrand G et Frangen R**, (1991). Dictionnaire de biochimie alimentaire et de nutrition. Tec et doc. Lavoisier. 3ème édition : 116p.
- **Aït Kaki A**, 2004. Isolement de la moisissure *Rhizopus oryzae* et optimisation d'un milieu à base de lactosérum pour la production de l -amylase. Thèse de Magistère. Université Mentouri Constantine.
- **Alais C**, (1975). Principes des techniques laitières, sciences du lait. 3ème édition. Masson. Paris.
- **Alais C; Linden G; Micloul**, 2003. Biochimie alimentaire. 5e édition. Paris : Dunod,. 250 p.
- **Auliffe M-K. W; Scotter D-R; Macgregor A-N; Earl K-W**, (1982). *Casein whey waste water effects on soil permeability*. Journal of Environmental Quality, 11: 31 -34.

- **B**ardy S; Bentz M; Bussiere T; Chatras J; Fontaine L; Gaugler M; Lechat A; **Lefranc A et Lengronne O**, (2016). Rapport de projet; valorization du lactosérum. Univ de LORRAINE, P 19-36.
- **Benaissa M**, (2018). Valorisation Du Lactosérum Par Les Bactéries Lactiques. Université D'Oran Ahmed Ben Bella Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie département De Biotechnologie thèse De doctorat En sciences spécialité: Biotechnologie option Ecosystèmes Microbiens Complexes.
- **Benaouida K**, (2008). Etude de l'alpha amylase de levures isolées d'un écosystème extrême et cultivées sur un milieu à base de lactosérum. Mém. Microb. Appliquée, Univ. Mentouri Constantine. 104p.
- **Bergel A B; Quinquis P; Renault A; Sorokin S D; Ehrlich S; Kulakauskas A; Lapidus E; Goltsman M; Mazur G D; Pusch M; Fonstein R; Overbeek N; Kyprides B; Purnelle D; Prozzi K; Ngui D; Masuy F; Hancy S; Burteau M; Boutry J; Delcour A; Goffeau et**

Hols P, (2004). *Compleat sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium Streptococcus thermophilus.* Nat. Biotechnol. 22: 1554-1558.

- **Berry D, (2000).** *Ingredients foods. Dairy Foods.* 101 (4) : 32p

- **Bentahar, J; (2018).** Utilisation et valorisation du perméat de lactosérum acide par la micro algue *Scenedesmus obliquus* pour la production d'enzyme de type β -galactosidase. Mémoire de maitrise en sciences Appliquées. Université du Québec à Rimousk.

- **BLANC, (1982).** Les protéines du lait à activité enzymatique et hormonale. Lait, 62, 350-395.

- **Boudier J F; Luquet F M; Perre C, (1976).** Utilisations des lactosérums en alimentation humaine et animale, Technique et Documentation, Paris, 1-113.

- **Boudjema K.-A; Fazouane-Naimi F; Hellal A. & Mechakra A, (2009).** Optimisation et modèle de production d'acide lactique par *Streptococcus thermophilus* sur lactosérum. Sci. Technol. 29:80-90.

- **Brandelli A; Daroit D J; Folmer Corrêa A P, (2015).** *Whey as a source of peptides with remarkable biological activities.* Food Research International. 73, 149-161.

- **Brew K; Grobler J A, (1992).** α -Lactalbumine. In: *Advanced dain chernisuy - 1.* P.F. Fox (ed). Elsevier .Ipllyed Science, London and Sew York., chap. 3, pp. 191-223.

- **Bylund, G. (1995).** *The chemistry of milk.* In T. AB (Ed.), *Dairy Processing handbook* (pp. 13-36). Lund, Suède: Tetra Pak Processing Systems AB.

- **Cheftel J C; Cu J L; Lorient D, (1985).** Protéines alimentaires, biochimie- propriétés Fonctionnelles. Valeur nutritionnelle- modification chimique. Tech et Doc. Lavoisier, pp 295.

-**Chemistry P F. Fox (ed), Elsevier Science Publ., London and New York, chap 7, pp. 285-322.**

- **Cheryan M, (1998).** *Ultrafiltration and microfiltration handbook; thechnomic publishing Company: Lancaster, PA.*

- **Christiansen K F; Vegarug G; Langsrud T; Ellekjaer M R, (2004).** *stabilizers in High pressure processed depressing, food hydrocolloid* 18, 757.

- **Creamer L K; MacGibbon A K H, (1996).** *Some recent advances in the basic chemistry of milk proteins and lipids. Int. Dairy J. 6(6): 539-568*

- **D**amodaran S, (1997). *protein stabilized foams and emulsions, in Damodaran. & Paraf, (Eds), food proteins and their application, New York, USA: Marcel Dekker Inc, pp 57- 110.*

- **De wit J N, (1981).** *Structure and functional behavior of whey proteins Netherlands milk and Dairy journal, 35, 47- 64*

- **De wit J N, (1989).** *Functional properties of whey proteins. In : Développement in Dairy*

- **De wit J N, (1998).** *Nutritional and functional characteristics of whey proteins in food products. J. Dairy Sci., 81 (3): 597-608.*

- **De Witt J N, (2001).** Manuel de l'Enseignant sur le Lactosérum et les Produits de Lactosérum, 1ère édition. *European Whey Products Association, Bruxelles, Belgique*

- **De wit J N, (2009).** *Thermal behaviour of bovine β -lactoglobulin at temperatures up to 150°C. a review. Trends in Food Science & Technology, 20(1), 27-34.*

- **De Le Fuente M A; Hemar Y; Tamehana M; Munro P A et Singh H, (2002).** *Process Induced changes in whey proteins during the manufacture of whey protein Concentrates. International dairy journal 12, pp361-369.*

- **Dibley G, (1997).** *Harnessing the nutritional power of milk. Proc. Nutr. Soc. NZ., 22(20): 1501 59.*

- **Dryer J, 2001.** La grande diversité du lactosérum. *Dairy foods .102 (5) : 35-41p*

- **E**igel W N; Butter J E; Ernstron C A; Forrell H M et Harwalkar V R, (1984). *Epicier Avril, biscuits sucrés. P:15.*

- **Emond C, (2014).** Développement de particules de lactosérum aux propriétés contrôlées par injection de vapeur. Mémoire, de maîtrise en sciences et technologie des aliments. Université LAVAL, Quebec.

- **Eugenia Lucena M; Alvarez S; Menendez C et Francisco A, (2006).** Riera, Alvarez
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie, Département des sciences
de la nature et de la vie. Alimentation et nutrition. pp : 25-38.

- **FAO (1995).** Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine, Vol 28, Col FAO,
alimentation et nutrition. P: 271.

- **Firebaugh J D; Daubert C R (2005).** *Emulsifying and foaming properties of a derivatized
Whey protein ingredient, Int. j. food. Prop.*

- **Gana S & Touzi A, (2001).** Valorisation du lactosérum par la production de levures
lactiques avec les procédés de fermentation discontinue et continue. Rev. Energ. Ren
Production et valorisation -Biomasse : 51-58.

- **Geoffrey W; Smithers, (2008).** *Whey and whey proteins-from 'gutter-to-gold' international
Dairy Journal 695– 704.*

- **Got R (1997).** Les enzymes du lait. Ann Nutr Alim, A291-A311.

- **Gryson C; Walrand S; Guillet C; Boirie Y (2008).** Protéines fonctionnelles : le nouvel «
Eldorado » des aliments santé, Médecine des maladies Métaboliques. Vol. 2 - N°4.

- **Guidini M; Papillon D; Raphalen D et Bariore B, (1984).** Contribution à la valorisation
du lactosérum. Utilisation actuelle et potentielles. Bul. Soc. Sci. Bretagne Vol 56. p77-88.

- **Gumpen S; Hegg P O and Martens M, (1979).** *Thermal stabilization of fatty acid- serum
Albumin complexes studied by differential scanning calorimetry, biochim. Biophys. Acta, 574,
189.*

- **Hambraeus L, (1992).** *Nutritional aspects of milk proteins. Advanced Dairy Chemistry
P.F. Fox (ed), Elsevier Appl. Sci., London & NY, Vol. 1, chap. 11, pp. 470-478.*

- **Harmbling S G; Mcalpine A S; Sawyer L;(1992).** *B-lactoglobulin. In: Advanced Dairy
Chemistry - 1. P.F. Fox (ed), Elsevier Applied Science, London and New York, chap. 4, pp.
141-179.*[https:// www .topsante .com / nutrition et recettes / bien -choisir-ses aliments
/nutrition –tout-savoir –sur –laprésure –des –fromages -73065](https://www.topsante.com/nutrition-et-recettes/bien-choisir-ses-aliments/nutrition-tout-savoir-sur-laprésure-des-fromages-73065)

Références bibliographiques

- **Heslot H, (1996)**. L'ingénierie des protéines et ses applications. Lavoisier Tec et Doc : 424-432.
- **Jouan P, (2002)**. Lactoprotéines et lactopeptides: propriétés biologiques. Ed. Quae. INA. 127p.
- **Kennedy J F et Cabral M S, (1985)**. *In immobilized enzymes and cells*. J Woodward (Ed) p 19-37 I.R.L Press Oxford, U.K.
- **Kinsella J E et Whitehead D M, (1989)**. *Proteins in Whey: Chemical, Physical, and Functional Properties. Advances in Food and Nutrition Research, 33, 343-438*.
- **Khodja Z et Yousfi N, (2020)**. Etude de différentes voies de valorisation du lactosérum dans l'industrie agroalimentaire. Mémoire de master en Nutrition et sciences des aliments. Université Mohamed Boudiaf – M'sila.
- **Knopp T K, (1988)**. *Whey utilisation in cheese. Cultured Dairy products journal Mai 1988*.
- **Lafite Dupont, A (1987)**. Les différents laits et leur complexité. les protéines du lait de vache : aspect nutritionnel et allergie alimentaire. Thèse doctorat en pharmacie. Université de Limoges.
- **Laplanche J, (2004)**. Système d'épuration du lactosérum d'alpage par culture fixée sur lit de compost. Revue suisse Agric., 36(5), p: 220-224.
- **Laplanche J; Ducognon V; Trevisan D, (2006)**. Traitement du lactosérum par filtration Sur compostensemencé de vers, épuration of lactosérum in a compost filterwith worms, syndicat des apagistes, fruits communs et vendeur direct de Savoie, Maison De l'agriculture-73/90 SAUT BALDOPH.
- **Lapointe C et Vignola, (2002)**. Science et technologie du lait: transformation du lait. Ed. Presses inter Polytechnique. Fondation de technologie laitière, Québec. 600 p.
- **Leghlimi H, (2004)**. Optimisation de la production de la cellulase d'*Aspergillus niger* ATCC 16 404 cultivé sur un milieu à base de lactosérum : étude comparative entre

Aspergillus niger ATCC 16 404 et Aspergillus niger O.Z isolée localement. Thèse de Magistère. Université Mentouri. Constantine.

- **Lin V J et Koenig J, (1976).** *Studies of bovine serum albumin, biopolymers, p: 15, 203.*

- **Linden G, (1987).** Les enzymes. In : CEPIL. Le lait matière première de l'industrie laitière. CEPIL-INRA, Paris. 121-127.

-**Linden G et Lorient D (1994).** biochimie agro industrielle; valorisation alimentaire de la Production agricole. Masson Paris Milan Barcelone.

- **Longhi L G S; Luvizetto D J; Ferreira L S; Rech R; Ayub M A Z; Secchi A R, (2004).** *A growth kinetic model of Kluyveromyces marxianus cultures on cheese whey as substrate. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 31: 35-40.*

- **Lowisfert S, (1994).** Recyclage du lactosérum issu de la transformation fromagère dans l'alimentation animale. Belletin technique UC AAB. 2 : 11-17p.

- **Luquet F M et Boudier J F, (1984).** Utilisation des lactosérums en alimentation humaine et animale. Apria., 21, p : 1-7, 66, 83-90

- **Luquet F M et François M, (1990).** Lait et les produits laitiers, vache, brebis, chèvre. Tome II.

- **Mahieu, (1985).** Collecte du lait. In : Luquet FM. Lait et produits laitiers. Lavoisier, Paris, tome 1.

- **Marshall A D; Munro P A (1993).** *The effect of proteins fouling in MF And UF on permeate flux, protein retention and selectivity. A literature review, Desalination, pp 65-108.*

- **Martinez M J; Farías M E et Pilosof A M R, (2010).** *The dynamics of heat gelation of casein glycomacropptide – β -lactoglobulin mixtures as affected by interactions in the aqueous phase. International Dairy Journal, 20(9), 580-588.*

- **Marwaha S et Kennedy J (1988).** "Whey—pollution problem and potential utilization." *International journal of food science & technology 23(4): 323-336.*

- **Mathieu J, (1999).** Initiation à la physicochimie du lait, Tec et Doc, Lavoisier, Paris: 3-190 (220 pages).

- **McAuliffe K et Scotter D,(1982).** "Casein whey wastewater effects on soil permeability." *Journal of Environmental Quality* 11(1): 31-34.
- McIntoch G H, (1998).** *Whey proteins as functional food ingredients. Dairy J. 8: 425-434p.*
- **Mechakra A; Auberger B; Remeuf F; Lenoir J, (1999).** Optimisation d'un milieu de culture pour la production d'enzymes protéolytiques acides par *Penicillium camemberti*. *Sci. aliments.* 19: 663-675.
- **Mehaia M A; Cheryan M, (1986).** *Lactic acid from acid whey permeate in a membrane recycle bioreactor. Enzyme Microb. Technol. 8: 289-292.*
- **Meyer C et Duteurtre G, (1998).** Equivalents lait et rendements en produits laitiers: modes de calculs et utilisation. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 51(3), 247-257.
- **Moletta R (2002).** Gestion des problèmes environnementaux dans les IAA. Paris: Tech et Doc 2002Xx -600p.
- **Morr C V, (1989).** *Whey proteins: manufacture. In: Development in Dairy Chemistry - 4 P.F. Fox (ed), Elsevier Science Publ., London and New York, chap 6, pp. 245-283.*
- **Morr C V et Hae Y W (1993).** *Whey protein concentrates and isolates: processing and Functional properties. Critical reviews in food science and nutrition, pp431- 476.*
- **Muller A; Bernard C; Uzierin; Georges D, (2003).** *Prepurification of alpha actalbumine with UF ceramic membranes from acid casein whey: study of operating conditions .lait 83, 111129. Netherlands Journal of the Society of Dairy Technology, 38, 4: 105 - 109.*
- **Mulvihill D M et Fox P F, (1989).** *Physico-chemical and functional properties of milk proteins. Adv. Dairy Chem. Vol. I. Fox PF (ed.). Elsevier Appl. Sci., London, 131-172.*
- **Patel S, (2015).** *Functional food relevance of whey protein: A review of recent findings and scopes ahead. Journal of Functional Foods. 308-319.*
- **Perraudin J P, (1991).** Protéines à activités biologiques : lactoferrine et lactoperoxydase. Connaissances récemment acquises et technologies d'obtention. *Le Lait. INRA Editions., 1991, 71 (2), pp.191-211.*

- **Pierce A; Legrand D et Mazurier J, (2009).** La lactoferrine: une protéine multi fonctionnelle. Médecine/Sciences. 361-9.
- **Pilote D, (2002).** Optimisation des conditions de fermentation de la souche ES R2C2 pour la valorisation du lactosérum. Mémoire de maîtrise en sciences en microbiologie appliquée. INRS-Institut Armand - Frapier. Université Québec.
- **Ratté, G, (2013).** Interaction entre un peptide de β -lactoglobuline bovine (β -lg f1-8) et les protéines du lactosérum Le cas de l' α -lactalbumine. Mémoire, Maîtrise en sciences et technologie des aliments. Université LAVAL, Quebec.
- **Rocafi, A, (2008).** Optimisation de la précipitation des facteurs de croissance à partir de lactosérum natif obtenu par acidification du lait. Mémoire de maîtrise en sciences et technologie des aliments. Université Laval, Quebec.
- **Roufik S; Sylvie F; Gauthier Sylvie L; Turgeon, (2007).** *Physico-chemical characterization and in vitro digestibility of β -LG F142-148 complexes. Inter dairy journal 17, pp471- 480*
- **Saboundji, (2013).** Essai de culture et de production de l'hypomycète sur le lactosérum, 45p.
- **Saulnier F; Calco M; Humbert G et Linden G, (1996).** Composition minérale et organique de différents lactosérums acides industriels, analysée par électrophorèse capillaire. Le Lait, 76(5), 423-432.
- **Shayanti M et Sanjeev A, (2002).** *Whey Proteins and Its Derivatives : Bioactivity Functionality, and Current Applications. Dairy review. 1, 233–258.*
- **Sienkiewicz T et Riedel C L, (1990).** *Whey and whey utilization: possibilities for utilization in agriculture and circhen-Buer, Gennany. 379*
- **Siso M G, (1996).** *"The biotechnological utilization of cheese whey: a review." Bioresource technology 57(1): 1-11..*
- **Sottiez P, (1990).** Produit dérivés des fabrications fromagères, lait et produits laitiers, vache, brebis, chèvre. Ed ; Lavoisier, Paris. (1990), pp 357- 392.

- **Su R; Qi W; He Z; Zhang Y et Jin F, (2008).** *Multilevel structural nature and interactions of bovine serum albumin during heat-induced aggregation process. Food Hydrocolloids, 22(6), 995-1005.*

- **T rivino Areval A, (2017).** Étude environnementale comparative des procédés de valorisation du lactosérum. Mémoire de Maîtrise en génie agroalimentaire. Université Laval, Quebec.

- **V andeputte S, (2019).** Contributions à l'amélioration du diagnostic et de la gestion du transfert de l'immunité colostrale chez les veaux viandeux sur le terrain. Thèse de doctorat en Sciences vétérinaires. Université de Liège.

- **Violleau V, (1999).** Valorisation du lactosérum par électrodialyse. Thèse de doctorat. Montpellier 1999.

- **Visser R A; Nan Den Bos M J et Ferguson W P, (1988).** *Lactose and its chemical Derivates. bults of I.D.F, n°233, pp: 33-44.*

- **Wal J M, (2002).** Cow's milk proteins/Allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89 (Suppl), 3-10.

- **Wal J M, (2011).** Allergénicité des protéines lactières. *Innovations Agronomiques. INRAE, 2011, 13, pp.25-43.*

- **Woo A, (2002).** La grande diversité du lactosérum. *Agriculture et agroalimentaire, Canada, p3-13.*

- **Yang S Y; Jones J H; Olsen F J; Peterson J, (1980).** *Soil as a medium for dairy liquid waste disposal. Journal of Environmental Quality. (9) : 370 - 372.*

- **Zeikus J G; Jain M K et Elankovan P, (1999).** *Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industrial products. Appl. Environ. Microbiol. 51: 545-552*

- Webographie :

- https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwirwZuJ1rHyAhW6RUEAHf8SCLcQFnoECB0QAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.cprac.org%2Fdocs%2F__Media_pdfs_lac_fr.pdf&usg=AOvVaw2ds1Fy70EYKKh1753Az7q0
- <https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BIOCH/L3%20Biochimie%20cours%20Bioch%20appl.%20Chapt%20Lactos%C3%A9ruLm>

Résumé

Le lactosérum est défini comme la partie du liquide ou du sérum de lait résiduel qui reste après la coagulation du lait et la séparation du caillé. Selon la procédure utilisée pour la précipitation des caséines, deux catégories de lactosérums peuvent être distinguées, les lactosérums acides (pH <5) et les lactosérums doux (pH 6-7). Du fait de sa richesse en éléments nutritifs tels que lactose, protéines solubles, vitamines hydrosolubles, matières grasses et les éléments minéraux ; le lactosérum est considéré comme la substance la plus polluante issue de la fabrication de fromage dû à son haut contenu de matière organique. Différentes technologies et procédés ont été développés afin de diminuer l'impact environnemental de la gestion du lactosérum en produisant des sous-produits à valeur ajoutée. Parmi ces produits les hydrolysats de protéines du lactosérum qui ont un bénéfice majeur sur la santé humaine. Les protéines majeures présentes dans le lactosérum sont la β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine. D'autres protéines comme les immunoglobulines, l'albumine bovine, la lactoferine sont présentes à des niveaux inférieurs. L'hydrolyse des protéines de lactosérum peut générer des peptides bioactifs, qui sont décrits pour exercer des effets physiologiques *in vivo* tels que des activités antioxydantes, antimicrobiennes, antihypertensives et antidiabétiques. Des peptides bioactifs dérivés de protéines de lactosérum ont également été associés à des activités immunomodulatrices, anticancéreuses, opioïdes et hypocholestérolémiantes.

Mots clés

Lactosérum, protéines du lactosérum, valorisation, peptides bioactifs