

# Les Effets Antioxydants, Anti-inflammatoires et Immunomodulateurs du Lait de Chamelle

[Sepide Behrouz](#),<sup>1</sup> [Saeideh Saadat](#),<sup>2,3</sup> [Arghavan Memarzia](#),<sup>4</sup> [Hadi Sarir](#),<sup>1</sup> [Gert Folkerts](#),<sup>5</sup> and [Mohammad Hossein Boskabady](#)<sup>3,4,\*</sup>

## Résumé

Le Lait de Chamelle (LC) a été découvert pour avoir plusieurs bienfaits pour la santé, notamment des activités antivirales, antibactériennes, anti-tumorales, antifongiques, antioxydantes, hypoglycémiques et anti-cancer. De plus, le LC peut contrer les signes du vieillissement et pourrait être un traitement naturopathique utile pour les maladies auto-immunes. La composition du LC varie en fonction de l'origine géographique, des conditions d'alimentation, des changements saisonniers et physiologiques, de la génétique et de l'état de santé de la chamelle. Dans la présente revue, nous compilons la diversité de la littérature scientifique étudiant les effets antioxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs du LC et de ses composés bioactifs. Les bases de données Scopus, PubMed et Web of Science ont été consultées jusqu'à la fin de septembre 2021 en utilisant les mots-clés : Lait de Chamelle, antioxydant, anti-inflammatoire, immunomodulateur. Le mécanisme anti-inflammatoire du LC dans divers troubles inflammatoires a été régulièrement rapporté comme étant dû à la modulation des cellules et médiateurs inflammatoires. Les composants bioactifs anti-inflammatoires communs du LC semblent être la lactoferrine. Les effets antioxydants de l' $\alpha$ -lactalbumine, des  $\beta$ -caséines et de la vitamine C du LC agissent en réduisant ou en inhibant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), de radicaux hydroxyle, d'oxyde nitrique (NO), d'anions superoxyde et de radicaux peroxyde, atténuant ainsi probablement le stress oxydatif. Des niveaux plus élevés de protéines protectrices telles que la lysozyme, les IgG et l'IgA sécrétoire par rapport au lait de vache, ainsi que l'activité de protéine de type insuline des cellules  $\beta$  du LC, semblent être responsables des propriétés immunomodulatrices du LC. Les preuves indiquent que le LC et ses composés bioactifs ont le potentiel d'avoir une valeur thérapeutique pour les maladies causées par l'inflammation, le stress oxydatif et/ou la dysrégulation immunitaire.

**Mots-clés : anti-inflammatoire, antioxydant, Lait de Chamelle, immunomodulateur, traitement**

## Introduction

Les chamelles sont capables de produire de 4 à 30 litres de lait par jour dans des conditions défavorables telles que des températures extrêmes, un manque de pâturages et un manque d'eau (1). Leur période de lactation est de 9 à 11 mois avec une lactation maximale de 2 à 3 mois. Ainsi, dans de nombreuses régions arides et semi-arides du monde, les chamelles sont une source principale de lait et de viande (1). En fait, le Lait de Chamelle (LC) est l'un des composants les plus essentiels de l'alimentation humaine dans ces zones (1).

À travers leur consommation de LC, les habitants des régions arides sont conscients des bienfaits pour la santé (2), ainsi que des avantages nutritionnels du LC, et désignent souvent le LC comme l'or blanc du désert. Le LC est utilisé pour traiter diverses infections, la jaunisse, l'asthme et l'hypertension artérielle (3), et est également connu pour réguler positivement les niveaux de sucre dans le sang (4), y compris chez les patients diabétiques (5).

De plus, il est reconnu que le LC a des activités antivirales, antibactériennes, anti-tumorales, antifongiques, antioxydantes, hypoglycémiques et anti-cancer, prévient les effets du vieillissement sur la santé et réduit les symptômes des maladies auto-immunes (6, 7). Le LC affecte également de nombreuses activités biologiques telles que les réponses métaboliques pour absorber les nutriments, la digestion, la croissance et le développement d'organes spécifiques et la résistance aux maladies (8). Les protéines protectrices dans le LC sont essentielles pour renforcer les mécanismes de défense immunitaire du corps, en particulier l'activité antibactérienne et antivirale (9). Par exemple, l'activité antimicrobienne du LC est liée à des niveaux élevés de protéines protectrices telles que la lactoferrine (Lf), l'immunoglobuline (Ig) IgG, la lactoperoxydase, le lysozyme, la protéine de reconnaissance du peptidoglycane-1 (PGRP-1) et d'autres enzymes (9, 10).

Bien qu'il existe un corpus de recherche significatif sur les avantages potentiels pour la santé du LC, une revue approfondie des mécanismes biologiques des effets thérapeutiques du LC n'a pas été publiée. Ici, nous décrivons en détail la composition du LC, puis discutons des résultats de la recherche sur les effets anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs du LC.

## **Méthodes**

Les bases de données Scopus, PubMed et Web of Science ont été consultées en utilisant les mots-clés : Lait de Chamelle, antioxydant, anti-inflammatoire et immunomodulateur, incluant les études jusqu'à la fin de septembre 2021.

Pour l'inclusion des articles dans la présente revue, les critères d'éligibilité étaient (1) : les essais *in vitro*, animaux et cliniques ayant étudié (2) la supplémentation en LC et son dosage (3), le traitement du LC seul ou en combinaison avec d'autres composés et (4) les effets antioxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs du LC.

Les critères d'exclusion dans cette revue étaient (1) : l'absence de supplémentation en LC seule ou en combinaison avec d'autres composés ou des

études ayant étudié (2) d'autres avantages pour la santé du LC en dehors de ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Les articles dans une langue autre que l'anglais ont également été exclus.

Au total, 175 articles ont été sélectionnés et 96 (16 revues, 2 chapitres de livre et 78 articles originaux) ont été inclus dans cette revue car 79 articles étaient des doublons. Le schéma de recherche des articles est présenté dans la Figure 1.

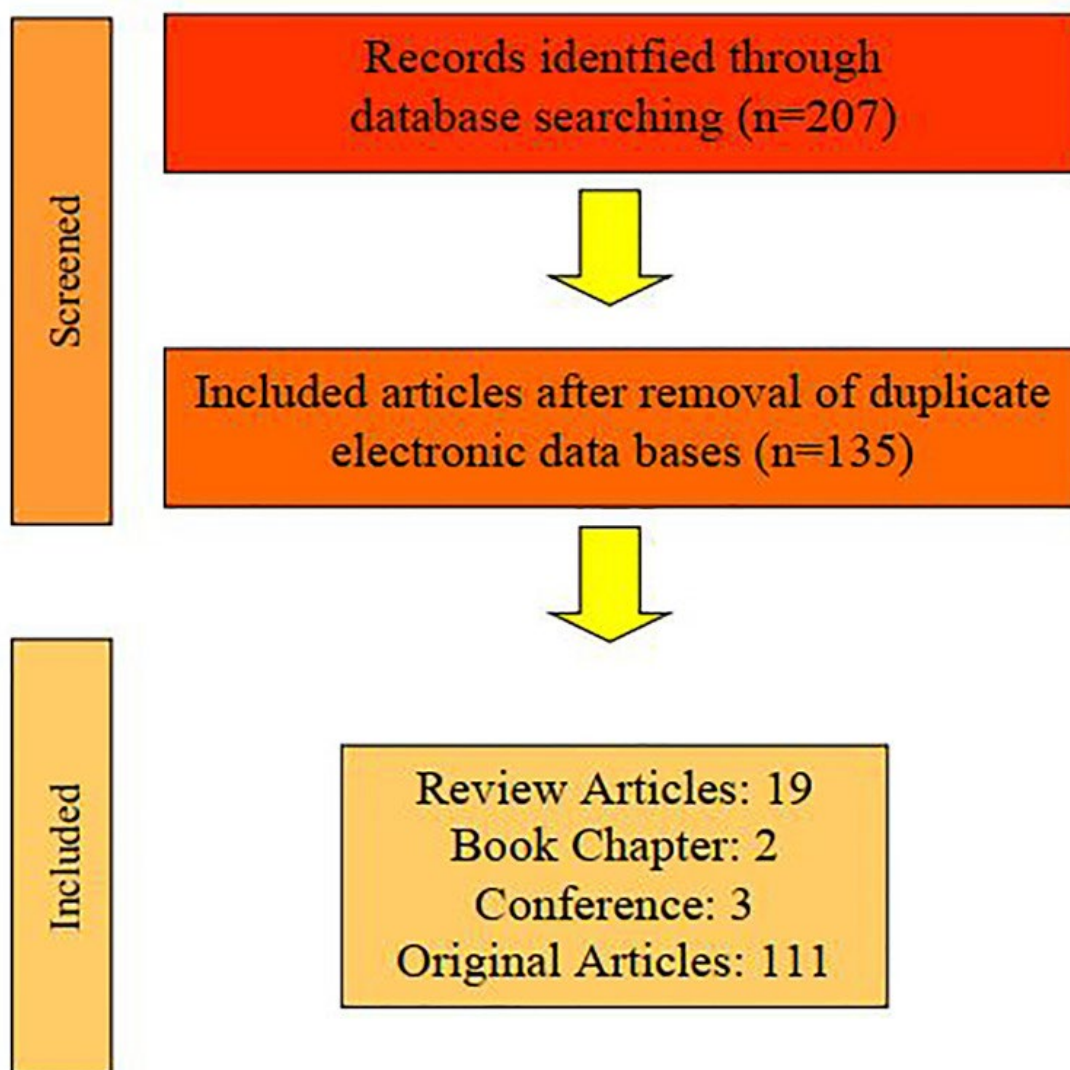


Figure 1

Organigramme de recherche et de sélection des articles pour la présente revue.

### La Composition Du LC

Le LC a tendance à avoir une couleur blanche mate, est doux au goût, bien que parfois salé, et a une odeur forte (11). Le goût salé du LC est dû aux niveaux élevés de chlorure et à la quantité importante de fer, de cuivre et de phosphore (12). La composition du LC varie en fonction des lieux géographiques et d'autres facteurs

tels que le stade post-partum, les conditions d'alimentation, les changements saisonniers et physiologiques, la génétique individuelle et l'état de santé. Néanmoins, la macro-composition du LC est de 86,3 à 88,5 % d'eau, 2,9 à 5,5 % de matières grasses, 2,5 à 4,5 % de protéines, 8,9 à 14,3 % de matières solides du lait, 0,35 à 0,95 % de cendres et 2,9 à 5,8 % de lactose (13). La composition du lait dans différentes espèces (%) est présentée dans le Tableau 1.

## Tableau 1

### Compositions du Lait de Chamelle (%) (14).

Espèce	Gras	Protéine	Lactose	Cendres	Matières Solides
Chamelle	4.9	3.7	5.1	0.7	14.4
Vache	4.5	3.8	4.9	0.72	13.9
Bufflon	7.6	3.8	4.9	0.78	17
Brebis	5.3	5.5	4.6	0.9	16.3
Chèvre	3.5	3.1	4.6	0.79	12
Jument	1.6	2.7	6.1	0.51	11
Ânesse	1.2	1.7	6.9	0.45	10.2
Renard	18	11	1.5	–	33
Éléphant	15.1	4.9	3.4	0.76	26.9
Lait maternel de femme	4.5	1.1	6.8	0.2	12.6

La maintenance de la qualité du LC est associée aux enzymes aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), gamma glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT), phosphatase acide (ACP), phosphatase alcaline (ALP) et lactate déshydrogénase (LDH). De plus, les protéines lysozymes du LC, y compris la lactoferrine (Lf), la lactoperoxydase et la protéine de reconnaissance du peptidoglycane (PGRP), augmentent la demi-vie du LC.

### Protéines

Les protéines sont un composant important du LC et contribuent significativement à sa valeur nutritionnelle. Les protéines présentes dans le LC sont diverses et diffèrent à la fois en composition et en propriétés thérapeutiques (15). Le LC contient de 3,73 % à 3,89 % de protéines totales, qui sont un mélange de caséine et de protéines de lactosérum (16). Le groupe de protéines le plus important dans le LC est la caséine (52 à 87 % des protéines totales), qui se compose de quatre principaux sous-types : caséine  $\alpha$ 1 (22 %), caséine  $\alpha$ 2 (9,5 %), caséine  $\beta$  (65 %) et caséine  $\kappa$  (3,5 %) (12, 17). Le complexe de caséine  $\alpha$ 1 (absent dans le lait humain) est une cause majeure d'allergies aux protéines du lait et est beaucoup plus abondant dans le lait de vache et de bufflon (18) par rapport au LC.

Les protéines de lactosérum représentent de 20 à 25 % de la protéine totale du LC (19) et comprennent l' $\alpha$ -lactalbumine ( $\alpha$ -La), l'albumine sérique, le lysozyme, la Lf, les protéines de détection de peptide glycan, la lactoperoxydase et les Ig. La

$\beta$ -lactoglobuline ( $\beta$ -Lg) est la principale protéine de lactosérum (55 %) et l' $\alpha$ -La est la deuxième protéine la plus abondante (20 %) dans le lait de vache. Dans le Lait de Chamelle et le lait humain, l' $\alpha$ -La est le composant majeur des protéines de lactosérum (20). De plus, comme le lait humain, le LC ne contient pas de  $\beta$ -Lg, qui est l'une des protéines les plus cruciales derrière les allergies au lait. Tout comme le lait de vache, la principale protéine de lactosérum dans le lait de buffle, de brebis et de chèvre est la  $\beta$ -Lg (20).

Le LC contient également des protéines de type insuline qui régulent l'activité des cellules  $\beta$  de la réponse immunitaire, ainsi qu'un effet thérapeutique sur la glycémie.

### **Protéines Bioactives Naturelles**

Diverses immunoglobulines, dont IgM, IgG, IgA et même IgD, sont présentes dans le LC (21). Les immunoglobulines protègent contre les infections bactériennes et virales, y compris la tuberculose (22). Les immunoglobulines impliquées dans la lutte contre les infections font partie des protéines naturelles du LC, mais ne sont pas abondamment présentes dans le lait d'autres espèces mammaliennes telles que les chèvres, les buffles, les bovins, les brebis et les humains. Le LC contient le plus haut niveau d'IgG (1,64 mg/ml) (23). Les immunoglobulines du LC ont une taille dix fois plus petite que les anticorps humains et sont facilement absorbées depuis l'intestin dans la circulation générale. Par conséquent, les immunoglobulines du LC peuvent atteindre les tissus et les cellules que les immunoglobulines humaines ne peuvent pas atteindre (24).

L'une des glycoprotéines du LC est la Lf (0,22 mg/ml), qui est beaucoup plus élevée comparée au lait de chèvre, de brebis, de buffle et de vache (25). Il a été démontré que la Lf a des propriétés antioxydantes et est également utilisée pour transporter et stocker le fer. Les niveaux de Lf diminuent pendant la période de traite (26) et les niveaux les plus élevés sont observés 2 jours après la mise bas. La Lf est une protéine protectrice du LC car elle empêche la prolifération des agents pathogènes et des microbes (27).

### **LIPIDES**

La teneur en matières grasses du LC est de 2,6 à 3,2 % (28). La couleur blanche du LC est due à une concentration plus faible de carotène dans les matières grasses (29). Les matières grasses du LC contiennent des concentrations plus faibles d'acides gras à chaîne courte (30) et des concentrations plus élevées d'acides gras à chaîne longue (31) par rapport au lait de vache, ce qui élève également le point de fusion et de congélation. Le LC contient également plus de cholestérol (34,5 mg/100 g) que le lait de vache (25,63 mg/100 g) (32).

La principale source d'énergie dans le lait est la matière grasse, et les molécules de graisse varient en taille de 0,1 à 18 micromètres de diamètre (33). Les lipides

comprennent les phospholipides (25 %), les cérébrosides (3 %) et le cholestérol (2 %), et représentent 30 % de la membrane cellulaire. Les protéines constituent 70 % de la membrane restante. Chaque unité de graisse est constituée d'un noyau de triglycérides et d'une membrane biologique naturelle contenant du cholestérol, des enzymes, des glycoprotéines et des glycolipides (34).

Le LC contient de l'acide linoléique conjugué (CLA) qui améliore le ratio LDH/cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) dans le plasma en réduisant les taux de triglycérides. Dans les tissus osseux, la production de cytokines anti-inflammatoires et les changements de concentration du facteur de croissance semblable à l'insuline peuvent être stimulés par le CLA et entraînent la formation osseuse (35), une augmentation de la masse musculaire (36, 37) et une diminution de la graisse sous-cutanée (38).

### **Minéraux et Vitamines**

Le calcium, le phosphore, le sodium, le potassium, le chlore, l'iode, le magnésium et une petite quantité de fer font partie des minéraux présents dans le LC (15, 39), exprimés en cendres totales (0,82-0,85 %) (24). La teneur en fer, en zinc et en cuivre dans le LC est supérieure à celle du lait de vache (40).

Des facteurs tels que la race, l'alimentation, la consommation d'eau et les méthodes analytiques peuvent modifier la teneur en minéraux du LC (41, 42). Les chameaux se nourrissent généralement de plantes halophiles riches en chlorure telles que l'Atriplex, la Salosa et l'Acacia (12) pour répondre à leurs besoins physiologiques en sel (43).

Les vitamines hydrosolubles et liposolubles sont présentes dans le LC. Le LC contient les vitamines C, A, E, D et du groupe B (41, 44). La concentration de vitamine C dans le LC (34,16 mg/L) est 2 à 3 fois plus élevée que dans le lait de vache (44) et 6 fois plus élevée que dans le lait humain (15). La teneur en vitamine C du LC provoque un faible pH et, par conséquent, rend le lait stable et peut être conservée plus longtemps. La vitamine C a une forte activité antioxydante dans le LC (45). Le colostrum du LC contient plus de vitamines A, E et B1 que le LC adulte (29). La composition du Lait de Chamelle est résumée dans le Tableau 1.

### **Effets Anti-Inflammatoires**

Les activités antimicrobiennes, antioxydantes, antihypertensives, anti-inflammatoires et modulatrices du système immunitaire du LC sont liées à ses composants bioactifs (46) tels que les vitamines C, A et B2. Le LC a des effets anti-inflammatoires (46) dans certaines maladies infectieuses, y compris les infections induites par le virus de l'hépatite C (46).

Les principaux composants du LC, tels que le lysozyme, la Lf et la lactoperoxydase, sont importants dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, notamment l'hépatite, les allergies, l'intolérance au lactose et les lésions hépatiques causées par l'alcool dans certaines régions du monde. De plus,

les bienfaits thérapeutiques du LC dans les maladies inflammatoires peuvent être liés aux anticorps du LC qui régulent le système immunitaire (47). La Lf dans le LC a une activité antimicrobienne et anti-inflammatoire puissante, notamment l'amélioration de la maturation et de la fonction des lymphocytes (27). L'une des cytokines immuno-modulatrices les plus importantes est le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), qui renforce la réponse inflammatoire en stimulant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de métabolites de l'acide arachidonique, de protéases et de certaines cytokines (48). Lorsque les cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) sont activées, elles créent un stress oxydatif en produisant des ROS tels que les anions superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles (48). La consommation de LC réduit le stress oxydatif produit par la réponse anti-inflammatoire du système immunitaire. Cette section fournit des détails sur les principales études animales et cliniques des propriétés anti-inflammatoires et des mécanismes du LC. Les effets anti-inflammatoires du LC sont présentés dans le Tableau 2.

## Tableau 2

### Effets anti-inflammatoires du Lait de Chamelle.

Agent	Effets	Modèle d'étude	Doses	Réf.
LC	Inhibition du volume de l'œdème	Rats, œdème de la patte	33 ml/kg	(49)
LC	Réduction de l'indice de l'arthrose, de l'œdème de la patte et du score de la démarche, augmentation du taux d'IL-10 sérique	Rats, AR	10 ml/kg par voie orale, 3 semaines	(50)
LC	Réduction de l'angiogenèse inflammatoire, du dépôt de collagène et des taux de VEGF	Souris albinos suisses	25-100 mg/kg/jour, 14 jours	(51)
LC	Réduction de TGF- $\beta$ 1	Rats, DT2	35 ml/rat/jour	(52)
Lipides totaux et acides gras	Réduction de IL-1 $\beta$ /18, régulation de l'expression des	Inflammation diabétique in vitro	–	(53)

	sous-unités p50/p65 NF-κB			
<b>Protéine de petit-lait C</b>	Réduction de l'apoptose, distribution des cellules T et B (rate et thymus), augmentation de la phosphorylation d'AKT et d'IκB-α	Diabète de type 1, souris	100 mg/kg à 250 µl/jour, 1 mois	(54)
<b>Protéines de petit-lait non dénaturées</b>	Réduction d'IFN-γ et augmentation d'IL-2	Rats DT1	100 mg/kg/jour, 5 semaines	(55)
<b>Protéine de petit-lait C</b>	Réduction de IL-6, IL8, selles sanglantes, diarrhée, poids et inflammation du gros intestin	Souris Balb/c atteintes de cancer du côlon	–	(56)
<b>LC</b>	Amélioration de l'infestation leucocytaire, des changements pathologiques, des activités MPO et caspases-3	Rats atteints de colite induite par le TNBS	10 ml/kg	(57)
<b>LC</b>	Réduction des cellules T CD8+, augmentation des cellules T CD4+ et CD44+ CD4+	Model de souris de l'ACC	2 g/kg/jour en 200 µL	(58)
<b>LC</b>	Réduction du nombre d'ulcères, de la longueur des ulcères, de l'indice des ulcères et du volume de jus gastrique	Rats, ulcères gastriques	5 ml/kg	(59)
<b>LC</b>	Réduction de IL-1β, augmentation d'IL-10	Souris C57BL/6J	0,4 ml/jour, 14 jours	(60)



<b>LC fermenté</b>	Réduction de CRP et IL-1 $\beta$	Alimentation riche en graisses induite ... chez les rats	–	(61)
<b>LC</b>	Réduction de l'expression d'IL-6	Lésion hépatique, rats	100 ml/jour	(62)
<b>Bactéries lactiques</b>	Réduction d'IL-6	Lésion hépatique aiguë, souris	pendant 7 semaines	(63)
<b>LC</b>	Augmentation d'IL-10, DOPA et AChE, amélioration de la fonction sensorimotrice et de la mémoire	Névoxicité induite par le FNP chez les rats	2 ml/rat/jour	(64)
<b>LC</b>	Réduction d'IL-1 $\beta$ dans les tissus pulmonaires et infiltration de neutrophiles	Rats, SDRA	10 mL/kg	(65)
<b>LC</b>	Inhibition de MPO, IL-1 $\beta$ , IL-18 et MCP-1	Modèle de toxicité rénale chez les rats	10 ml/kg p.o.	(66)
<b>LC</b>	Réduction de l'inflammation rénale	Lésion rénale induite par la cyclosporine chez les rats	10 ml/kg, 3 semaines	(67)
<b>LC</b>	Inhibition de la protéine chimiotactique à une seule cellule, des niveaux sériques d'acide hyaluronique et TGF- $\beta$ 1	Patients infectés par l'hépatite C	5 L/semaine, 2 mois	(68)
<b>LC</b>	Réduction de IL-4, augmentation de IFN- $\gamma$	Patients atteints d'hépatite chronique	–	(69)
<b>LC</b>	Réduction du TARC sérique	Étude en double aveugle chez les patients autistes	500 ml/jour	(70)

ACC, Colite aiguë et chronique ; AChE, Acétylcholinestérase ; AKT, Protéine kinase B ; SDRA, Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; LC, Lait de Chamelle ; CRP, Protéine C réactive ; DOPA, Dopamine ; FNP, Fenpropathrine ; IFN- $\gamma$ , Interféron gamma ;  $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ , Inhibiteur-alpha du facteur nucléaire kappa de la lumière polypeptidique dans les cellules B ; IL, Interleukine ; MCP-1, Protéine chimiotactique pour les monocytes-1 ; MPO, Myéloperoxydase ; NF- $\kappa\text{B}$ , Facteur nucléaire-kappa B ; RA, Arthrite rhumatoïde ; TARC, Chimiokine régulée par le thymus et l'activation ; TGF- $\beta$ 1, Facteur de croissance transformant bêta-1 ; TNBS, Acide trinitrobenzène sulfonique ; DT1, Diabète de type 1 ; DT2, Diabète de type 2 ; VEGF, Facteur de croissance endothélial vasculaire ; HFD, Régime riche en graisses ; RI, Lésion rénale.

## **Effets anti-inflammatoires du Lait de Chamelle - Études sur les animaux**

L'administration de LC (33 ml/kg) à des rats a inhibé l'inflammation et l'œdème de la patte provoqués par l'injection d'acide acétique. Dans un modèle de rat atteint d'arthrite rhumatoïde (AR), l'effet inhibiteur anti-inflammatoire du LC a été démontré après l'administration de LC (10 ml/kg par voie orale pendant 3 semaines), ce qui s'est traduit par une réduction de l'indice de l'arthrose, de l'œdème de la patte et du score de la démarche, ainsi que par la migration de cellules inflammatoires vers le sac dorsal et une augmentation de l'interleukine (IL)-10 dans le sérum des rats (50). Cette étude montre le potentiel du LC en tant que complément dans la gestion de l'AR (50).

L'effet anti-inflammatoire du LC (25, 50 et 100 mg/kg/jour pendant 14 jours) dans un modèle de souris d'angiogenèse a été démontré par une réduction du dépôt de collagène, des niveaux réduits de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une réduction de la vascularisation (contenu en Hb) et de la capture des macrophages (activité NAG) ainsi que des niveaux réduits d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et d'IL-17 (51). Par conséquent, l'angiogenèse inflammatoire a été inhibée par la régulation à la baisse des cytokines pro-angiogéniques et pro-inflammatoires lorsque les souris étaient traitées au LC. Le LC a réduit les activités MPO et NAG. De plus, le LC a réduit le poids humide de l'implant en réduisant la densité du tissu fibrovasculaire induit par la matrice éponge et en réduisant le nombre de fibroblastes et de cellules mononucléaires accompagnés d'une moindre présence d'artères (51).

Le traitement de rats diabétiques de type 2 induits par une injection intrapéritonéale (i.p.) de streptozotocine (STZ) avec du LC (35 ml/rat/jour) a réduit le taux de facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- $\beta$ 1), ce qui indique des activités anti-inflammatoires. La production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ) et l'augmentation du rapport IL-1 $\beta$ /18 dans l'inflammation diabétique dans les cellules ThP1 différenciées ont été considérablement réduites par l'application de lipides totaux (TL) et d'acides gras totaux (TFA) dérivés du LC. L'expression des sous-unités p50/p65 du NF- $\kappa\text{B}$  et du domaine de la famille récepteur de la pyrine contenant un domaine pyrine liant les nucléotides-3 (NLRP3) a été régulée, mais l'expression des cytokines régulatrices IL-10 et de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) et le déplacement des cellules CD163 vers un phénotype de macrophage M2 ont été

augmentés par TL. Ces résultats indiquent que le LC peut moduler l'expression de régulateurs inflammatoires de manière à réduire l'inflammation (53).

Le traitement avec de la protéine de petit-lait de chameau (PPC, 100 mg/kg à 250 µl/jour pendant 1 mois) de souris atteintes de diabète de type 1 (DT1) a diminué l'apoptose et la distribution des cellules T et B dans la rate et le thymus, mais la phosphorylation de la protéine kinase B (AKT) et d'IκB-α a été augmentée par la PPC. Le traitement avec des protéines de petit-lait de chameau dénaturées (PPCD, 100 mg/kg pendant cinq semaines) chez des rats atteints de DT1 induits par STZ a diminué les expressions d'ARNm de l'interféron gamma (IFN-γ) mais a augmenté les niveaux d'IL-2 et leurs niveaux protéiques (55).

Chez des souris Balb/c atteintes de cancer du côlon, le traitement avec PPC a réduit l'expression des cytokines inflammatoires, les gènes d'IL-6 et d'IL-8 dans les tissus du côlon, réduit les selles sanglantes et la diarrhée, augmenté le poids et réduit l'inflammation du gros intestin, réduisant ainsi les symptômes des stades précoces du cancer colorectal (CRC). La prolifération et la différenciation des cellules pro-inflammatoires sont réduites par le LC, et le LC régule le nombre de cellules anti-inflammatoires dans le côlon des rats, réduisant ainsi les symptômes de la colite (52). De plus, la colite induite par des stimuli chimiques a également été réduite par la PPC. Le LC de petit-lait a augmenté la régulation du gène IL-10, ce qui peut conduire à une réduction significative du nombre de masses et des symptômes de la colite (56). De plus, le prétraitement au LC (10 ml/kg, par voie orale) de rats atteints de colite induite par l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS) a supprimé la gravité des lésions intestinales, amélioré le rapport poids/longueur du gros intestin, l'infestation des leucocytes, les dommages macroscopiques, les changements histopathologiques, l'activité de la myéloperoxydase et l'activité du marqueur apoptotique (caspases-3) (57).

Prétraitement avec le LC (100 ml/jour) de rats présentant une lésion hépatique induite par *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), avant l'injection d'*E. coli* et de *S. aureus*, a réduit l'expression d'IL-6, la peroxydation lipidique, l'activité du système de défense antioxydant et des cytokines immunitaires (62). L'administration de six souches de bactéries lactiques (LAB) provenant du LC pendant 7 semaines chez des animaux présentant une lésion hépatique aiguë causée par LPS/D-galactosamine (D-GalN) a significativement réduit les niveaux d'IL-6 par rapport aux témoins. Dans cette étude, 107 souches de LAB ont été identifiées et isolées à partir de produits de LC mongols. Trente-six bactéries *Lactococcus* appartenant à 8 espèces différentes et 71 bactéries *Lactobacillus* appartenant à 9 espèces différentes ont été identifiées, et six souches de LAB ont été étudiées. Les espèces bactériennes étudiées étaient WXD5 (*Lactobacillus* (*L.*) *paracasei* subsp. *paracasei*), WXD30 (*L. casei*), WXD55 (*L. plantarum* subsp. *argenteratenis*), WXD100 (*L. plantarum* subsp. *argenteratenis*), WXD101 (*L. plantarum* subsp. *argenteratenis*), WXD106 (*L. plantarum* subsp. *argenteratenis*) (63).

L'activité anti-inflammatoire du LC a également été efficace dans un modèle de neurotoxine avec du fenpropathrin (FNP) chez les rats. Dans cette étude, le traitement avec le LC (2 ml/rat/jour) a augmenté l'IL-10, amélioré la fonction

sensorimotrice, altéré la mémoire et l'exploration, et augmenté les niveaux de dopamine (DOPA) et d'acétylcholinestérase (AChE) (64). En protégeant les zones du cerveau contre les dommages induits par le FNP, le LC a amélioré la fonction sensorimotrice (80). La présence de fortes quantités de cuivre, de zinc, de magnésium, de vitamines E et C (81) a conduit au rôle bénéfique du LC dans le maintien de l'équilibre sensori-moteur (82, 83).

Chez les rats atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) induit par le lipopolysaccharide (LPS), le LC (10 ml/kg de poids corporel) a montré des effets anti-inflammatoires en réduisant la quantité de cytokines pro-inflammatoires, d'IL-10 et d'IL-1 $\beta$  dans le tissu pulmonaire, les voies de signalisation des protéines kinases activées par les mitogènes, l'épaisseur de la paroi alvéolaire, les scores de lésion pulmonaire, l'œdème interstitiel et intra-alvéolaire. De plus, l'augmentation induite par le LPS de l'infiltration des neutrophiles a été significativement réduite chez les animaux traités au LC par rapport aux témoins (84).

De manière intéressante, l'effet inhibiteur du LC sur la cancérogénicité est principalement dû à ses exosomes dérivés. De plus, dans les tissus tumoraux, le LC et en particulier ses exosomes ont réduit les gènes associés à l'inflammation, y compris IL1 $\beta$  et NF $\kappa$ B, exprimant ainsi les effets anti-inflammatoires du LC et de ses exosomes (85).

Dans un modèle de rat présentant une toxicité rénale, l'administration de LC (10 ml/kg, p.o.) a supprimé l'inflammation rénale en inhibant la myéloperoxydase (MPO), IL-1 $\beta$ , IL-18 et la protéine 1 chimiokine monocyttaire (MCP-1) (66). De plus, l'administration de LC (10 ml/kg/jour de LC pendant 3 semaines) chez des rats atteints d'une lésion rénale induite par la cyclosporine a réduit considérablement les lésions, indiquée par l'amélioration des niveaux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin (BUN), ainsi que de la molécule 1 des lésions rénales (KIM-1). En conséquence, le LC a réduit l'inflammation rénale par la voie anti-inflammatoire p38/extracellular signal-regulated kinases (ERK)/c-Jun N-terminal kinases (JNK) et mitogen-activated protein kinases (MAPK) (67).

### **Effets Anti-Inflammatoires du LC, Études Cliniques**

De manière intéressante, le traitement des patients atteints du virus de l'hépatite C avec 5 litres de LC frais par semaine pendant 2 mois a réduit les niveaux sériques de marqueurs pro-inflammatoires, notamment la protéine chimiotactique monocellulaire, l'acide hyaluronique, MCP-1 et le TGF- $\beta$ 1. Ces résultats ont indiqué l'effet thérapeutique du LC sur l'état naturopathique (68).

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle (ECA), l'effet du LC (cru, bouilli, 500 ml/jour) sur des patients atteints d'autisme a été évalué (70). Les niveaux sériques de thymus et de chimiokine activée par l'activation (TARC) ont significativement diminué ( $P = 0,004$ ) dans le groupe LC bouilli et dans le groupe LC cru ( $P = 0,001$ ). De plus, le score d'évaluation de l'autisme chez l'enfant

(CARS) s'est amélioré de manière significative ( $P = 0,04$ ) uniquement dans le groupe LC cru (70).

### Effets Antioxydants

Pour maintenir l'homéostasie cellulaire, les systèmes biologiques produisent des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui médient la synthèse de diverses substances, notamment des radicaux hydroxyle, des radicaux NO, des anions superoxyde et des radicaux peroxyde (86). Alors que la production excessive de radicaux libres peut entraîner des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN), aux protéines et aux lipides (87), le système antioxydant naturel du corps est capable d'éliminer ces radicaux libres (88). La propriété antioxydante exogène du LC a été démontrée dans plusieurs études en réduisant le stress oxydatif (27, 89, 90). Il est proposé que l'activité antioxydante plus élevée du LC soit probablement due aux 6,7 fois plus de vitamine C dans le LC frais que dans le lait de vache frais, et en plus de la présence d'autres composants antioxydants tels que les caséines, les bactéries lactiques, les peptides bioactifs, les protéines de lactosérum et surtout la lactoferrine (91, 92). Les effets antioxydants du LC sont présentés dans le Tableau 3.

**Tableau 3**

#### Effets antioxydants du Lait de Chamelle.

Agent	Effets	Modèle d'étude	Doses	Référence
LC	Augmentation de l'activité inhibitrice de l'ECA	TEAC	–	(93)
Caséine de LC	Inhibition des activités ABTS, DPPH et FRAP	Méthode ABTS, DPPH et FRAP	–	(94)
Poudre de LC non grasse	Augmentation de l'activité antioxydante	Méthode ABTS, DPPH et FRAP	–	(95)
LC	Augmentation des SOD et CAT dans les homogénats hépatiques	Leucopénie induite par le CYP chez les souris	2 ml/jour pendant 10 jours	(96)
LC	Réduction des peroxydes lipidiques et du NO, augmentation du GSH et du TAC dans le sérum	Modèle de RA chez le rat	10 ml/kg, 3 semaines	(50)

<b>LC fermenté</b>	Amélioration des activités de SOD, CAT, GPx	Tissu cardiaque de souris exposé au CCl <sub>4</sub>	100 mg/kg	(10)
<b>LC et ses exosomes</b>	Réduction des MDA et iNOS, augmentation des activités SOD, CAT et GPx	Rats et cellules cancéreuses du sein MCF7	1 ml/rat, par voie orale	(85)
<b>Hydrolysats de protéines de LC</b>	Réduction des MDA et GSH, amélioration de l'activité SOD	Rats diabétiques	100-1000 mg/kg, 8 semaines	(97)
<b>Peptide de LC</b>	Augmentation des SOD, CAT et GSH, diminution des MDA	Rats diabétiques	25 mg/kg, 7 jours	(74)
<b>LC</b>	Réduction des MDA, augmentation des SOD et CAT	Modèle de lapin du diabète	7 ml/kg, 4 semaines	(98)
<b>LC</b>	Diminution des MDA, augmentation des CAT, GR et SOD	Modèle de rat du diabète	–	(47)
<b>LC</b>	Augmentation des SOD, CAT et GSH	Modèle de STZ-DM chez les rats	50 ml/jour, 8 semaines	(99)
<b>Protéine de LC</b>	Diminution des ROS et de l'expression d'ATF-3	Modèle de souris de T1D	100 mg/kg à 250 µl/jour, 1 mois	(54)
<b>LC</b>	Réduction des MDA, augmentation des GST et SOD	Modèle de rat de maladie hépatique	100 ml/jour	(62)
<b>LC</b>	Inhibition des MDA et de la MPO, restructuration des activités de SOD et de GST	Dommages au foie induits par le GM chez les rats	5 mL/rat/jour	(100)
<b>LC fermenté</b>	Augmentation des activités de SOD, GPx, CAT et GSH dans le foie, diminution des MDA	Dommages au foie par le CCl <sub>4</sub> chez les souris	–	(101)
<b>LC</b>	Réduction du MDA hépatique et augmentation du TAC	Hépatotoxicité induite par l'alcool chez les rats	2 ml/jour	(102)
<b>LC</b>	Augmentation du GSH et du CAT, diminution du MDA	Rats atteints de NAFLD	50 ml/jour, pendant 8 semaines	(103)

<b>Lactoferrine de LC</b>	Diminution du NO	Cellules HCT-116 du cancer du côlon	–	(27)
<b>LC</b>	Réduction des peroxydes lipidiques et du NO	Modèle de rats de la MII	20 ml/kg/jour par gavage	(57)
<b>LC</b>	Augmentation des activités SOD et GSH, diminution des MDA	Souris C57BL/6J	0,4 ml/jour, 14 jours	(60)
<b>LC</b>	Réduction du NO, des MDA, de la MPO et de la caspase-3	Modèle de neurotoxicité induite par le FNP chez les rats	2 ml/jour	(64)
<b>LC</b>	Réduction du MDA, de la MPO et du TAC dans les tissus pulmonaires	Modèle de rats de l'ARDS	10 mL/kg/jour	(65)
<b>LC</b>	Suppression du stress oxydatif, amélioration du GSH, de la SOD, du GPx et du TAC	Toxicité rénale induite par 5-FU chez les rats	10 ml/kg p.o.	(66)
<b>LC</b>	Réduction de l'activité de la MPO	Domm		

Effets Antioxydants du Lait de Chamelle, Études Animales L'activité antioxydante du Lait de Chamelle a été évaluée en utilisant l'échelle de capacité antioxydante équivalente à la trolox (TEAC). L'activité antioxydante et inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) de la caséine totale de chamelle et des  $\beta$ -caseines de chamelle a augmenté après l'hydrolyse enzymatique. En fait, les peptides produits commencent à agir comme des antioxydants naturels et des inhibiteurs de l'ECA lorsque le Lait de Chamelle est consommé et digéré. Le Lait de Chamelle possède également une activité antioxydante et protectrice en prévenant les dommages cutanés (sécheresse et rides) en ralentissant la production de radicaux libres (93). De plus, l'activité antioxydante des hydrolysats de caséine du Lait de Chamelle présente une activité inhibitrice significative dans les essais ABTS, 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle-hydrate (DPPH) et pouvoir antioxydant réducteur du fer (FRAP) (94). Les conditions d'hydrolyse et les enzymes utilisées affectent l'activité de piégeage des radicaux DPPH de l'hydrolysat de protéines de petit-lait (95). L'activité antioxydante de la poudre de Lait de Chamelle non grasse (NFCM) utilisant les méthodes ABTS, DPPH et FRAP a montré une activité antioxydante remarquable (96).

De plus, chez les souris atteintes de leucopénie induite par le cyclophosphamide (CYP), le Lait de Chamelle (1 ml, deux fois par jour pendant 10 jours) a augmenté les niveaux de superoxyde dismutase (SOD) et de catalase (CAT) dans les homogénats hépatiques, agissant comme un stimulant du système immunitaire

(107). De manière intéressante, la fonction neutrophile a été améliorée chez les souris plus âgées par les protéines du Lait de Chamelle (108). Dans un modèle de rat atteint d'arthrite rhumatoïde, le Lait de Chamelle (10 ml/kg par voie orale pendant 3 semaines) a diminué la peroxydation lipidique et la production de NO et a augmenté les taux sériques de glutathion (GSH) et de TACH (50).

Le potentiel cardio-protecteur du LC fermenté par *Lactococcus lactis* subsp *cremoris* (FCM-LLC, 100 mg/kg/jour, pendant 15 jours) contre les effets toxiques de l'exposition aiguë de tissus cardiaques de souris au tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) a amélioré les activités de SOD, CAT et GPx, le stress oxydatif et atténué la toxicité cardiaque (109). En raison de la présence de quantités élevées de composés antioxydants, y compris les oligosaccharides, les vitamines, les peptides bioactifs et l'acide linoléique conjugué, le Lait de Chamelle fermenté a montré des effets antioxydants sur les tissus cardiaques (110). De plus, les niveaux élevés de magnésium dans le Lait de Chamelle fermenté (111) jouent un rôle important dans la biosynthèse du GSH (112) et réduisent donc le stress oxydatif. De plus, la vitamine C empêche les dommages cellulaires en piégeant les radicaux libres (113).

Une étude *in vitro* et *in vivo* sur les cellules cancéreuses du sein MCF7 induites chez le rat a montré que le traitement au Lait de Chamelle réduisait les niveaux de malondialdéhyde (MDA) et l'expression du gène de la synthase de l'oxyde nitrique inductible (iNOS). De plus, les activités de SOD, CAT et GPX ont été augmentées (85), ce qui a conduit à une inhibition significative du stress oxydatif.

De plus, l'effet du traitement par l'hydrolysate de protéines du Lait de Chamelle (CMPH, 100, 500 et 1000 mg/kg de poids corporel, pendant 8 semaines) chez les rats diabétiques induits par le STZ était associé à l'inhibition du stress oxydatif en réduisant la teneur en MDA et les niveaux de GSH et une amélioration significative de l'activité de SOD (97). L'effet antioxydant des peptides extraits du Lait de Chamelle (CMP, 25 mg/kg de poids corporel pendant 7 jours) sur les rats diabétiques a significativement augmenté les taux de SOD, CAT et GSH mais a diminué le niveau d'oxydation lipidique. Le potentiel antioxydant du CMP a été prouvé en fonction de sa capacité à restaurer l'état naturel du redox avec une seule dose, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour soutenir cette affirmation (74). L'administration de Lait de Chamelle (7 ml/kg pendant quatre semaines) comparativement à un traitement à l'insuline chez les lapins diabétiques, a significativement réduit les niveaux sériques de MDA par rapport au groupe sous insuline. De plus, les taux de SOD et de CAT dans le groupe traité au Lait de Chamelle étaient significativement plus élevés que dans le groupe non traité (98). Les taux élevés de vitamine C et de minéraux, y compris le cuivre, le potassium, le sodium, le zinc, le fer et le magnésium dans le Lait de Chamelle, ont entraîné des effets antioxydants puissants du Lait de Chamelle dans la lutte contre les radicaux libres (114, 115). De plus, dans un modèle de rat diabétique, le traitement au Lait de Chamelle pendant deux mois a diminué les niveaux de MDA et augmenté les niveaux de CAT, de la glutathion réductase (GR) et de SOD, ce qui indique l'activité antioxydante du Lait de Chamelle (47). La désactivation des espèces réactives de l'oxygène par la caséine de Lait de Chamelle a été observée par piégeage des radicaux libres (116). Chez les rats atteints de néphropathie



diabétique induite par le STZ, le traitement au Lait de Chamelle (50 ml/jour, pendant 8 semaines) a augmenté l'expression de la SOD et de la CAT, l'activité de la CAT et les niveaux de GSH, tout en réduisant la peroxydation des graisses. Par conséquent, le Lait de Chamelle a montré des effets protecteurs contre la néphropathie diabétique par ses effets antioxydants (99). L'administration de CWP à des souris atteintes de T1D (100 mg/kg de poids corporel à 250 µl/jour pendant 1 mois) a diminué les ROS et l'expression de l'ATF-3 (54).

Chez les rats atteints de maladie hépatique due à une infection expérimentale par *E. coli* et *Staphylococcus aureus*, le traitement par le Lait de Chamelle (100 ml/jour) a réduit les niveaux de MDA mais a augmenté l'expression de GST et de SOD (62). De même, dans les lésions hépatiques induites par la gentamicine (GM) chez les rats, l'administration de Lait de Chamelle (5 ml/rat/jour) a inhibé la formation de MDA et l'activité de la MPO, et a reconstitué les activités de SOD et de glutathion transférase (GST). Ces résultats ont montré un effet protecteur du Lait de Chamelle contre les dommages hépatiques induits par la GM en inhibant le stress oxydatif (100). L'effet protecteur du LC fermenté sur les lésions hépatiques induites par le CCL4 a été observé par une augmentation des taux de SOD, de la glutathion peroxydase (GPx), de la CAT et du GSH dans le foie, tandis que les taux de MDA diminuaient (101). L'administration de Lait de Chamelle (2 ml par jour) dans l'hépatotoxicité induite par l'alcool chez les rats mâles a significativement réduit le MDA hépatique et augmenté la capacité antioxydante totale (TAC). Par conséquent, les propriétés antioxydantes et les possibles effets chélateurs sur les radicaux libres du Lait de Chamelle ont contré certaines des lésions physiologiques causées par l'hépatotoxicité induite par l'éthanol (102). Le traitement au Lait de Chamelle (50 ml/jour, pendant huit semaines) de rats mâles Wistar atteints de la maladie hépatique non alcoolique (NAFLD) a augmenté les taux de GSH et l'activité de la CAT, mais a diminué les taux de MDA (103).

Application de la Lf de chamelle aux cellules cancéreuses du côlon HCT-116 a entraîné la plus faible quantité de FRAP, l'effet inhibiteur le moins marqué sur les radicaux DPPH et une augmentation significative de l'inhibition de la capacité NO, le tout de manière dose-dépendante (27). Dans la colite induite par TNBS chez les rats, l'administration de Lait de Chamelle (10 ml/kg par gavage) a réduit les niveaux sériques de NO et de MDA et augmenté les taux de GSH et de TAC, renforçant ainsi le système de défense antioxydante (57). L'administration de Lait de Chamelle (20 ml/kg/jour par gavage oral) chez les rats atteints de DII a supprimé les lésions intestinales et réduit les taux de cytokines, TNF- $\alpha$  et IL-10 dans le gros intestin. De plus, le Lait de Chamelle a renforcé la défense antioxydante en augmentant le GSH du côlon et en supprimant le stress oxydatif en réduisant les peroxydes lipidiques et le NO (57). De plus, les souris atteintes de lésions intestinales induites par les radiations avaient des taux augmentés de SOD et de GSH et des taux réduits de MDA dans le sérum lorsqu'elles étaient traitées avec du Lait de Chamelle (60). Les propriétés antioxydantes du Lait de Chamelle sont dues à la forte teneur en vitamines C et E ainsi qu'en sélénium, zinc et autres oligo-éléments (106, 117).

Les effets du Lait de Chamelle (2 ml/jour) sur la neurotoxicité induite par le FNP chez les rats ont amélioré les taux de DOPA et d'AChE, diminué les niveaux de

NO, de MDA, de MPO, de caspase-3 et de TNF- $\alpha$ , mais augmenté les taux d'IL-10, de TAC et de Bcl-2. Les changements neurodégénératifs dans l'hippocampe induits par le FNP ont également été améliorés par le Lait de Chamelle (64). Le magnésium du Lait de Chamelle réduit le stress oxydatif et augmente l'absorption des vitamines E et C. Ainsi, le Lait de Chamelle a une activité antioxydante (65). Le traitement au Lait de Chamelle (10 ml/kg) dans l'ARDS induite par le LPS chez les rats a réduit la quantité de MD, de MPO et de TAC dans les tissus pulmonaires (84).

Chez les rats présentant une toxicité rénale induite par le 5-FU, l'administration de Lait de Chamelle (10 ml/kg par voie orale) a supprimé le stress oxydatif en améliorant le GSH, la SOD, la GPx et le TAC. Par conséquent, le Lait de Chamelle a montré un effet protecteur contre la toxicité rénale en inhibant l'activité des ROS (66). Le traitement au Lait de Chamelle (10 ml/kg/jour; pendant 3 semaines par gavage) chez les rats mâles Wistar présentant des lésions rénales induites par la cyclosporine a réduit l'activité de la MPO mais a augmenté le rapport réduit/oxydé du GSH et du TAC (67). De plus, chez les rats albinos blancs présentant une toxicité induite par le chlorure de cadmium, la consommation quotidienne de Lait de Chamelle (2 ml de Lait de Chamelle frais pendant 21 jours) a augmenté les activités de SOD et de CAT, indiquant un effet protecteur du Lait de Chamelle contre la toxicité causée par le chlorure de cadmium (104). De même, chez les rats présentant une HMiA induite par CdCl<sub>2</sub>, le Lait de Chamelle a augmenté les activités de SOD et de CAT ainsi que la concentration de GSH. De plus, la production de radicaux libres a été réduite, révélant l'effet protecteur du Lait de Chamelle contre le stress oxydatif (105). Chez les rats mâles présentant un stress oxydatif induit par le chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) et une peroxydation lipidique dans les testicules, le traitement au Lait de Chamelle (1 ml de Lait de Chamelle frais pendant 30 jours) a significativement réduit les biomarqueurs de peroxydation lipidique (TBARS et HP) et augmenté les activités de GSH, de SOD et de CAT dans les testicules (106).

Effets Antioxydants du Lait de Chamelle, Études Cliniques Dans un ECR, l'effet du Lait de Chamelle (en moyenne 500 ml par jour pendant 2 semaines) chez 60 sujets atteints de trouble du spectre de l'autisme (TSA) a provoqué une augmentation significative des taux sériques de GST et de SOD, mais une diminution de la MPO. Par conséquent, le Lait de Chamelle en tant que régulateur des enzymes antioxydantes a montré une réduction du stress oxydatif dans le TSA (118).

### **Effets Immunomodulateurs**

La principale fonction du système immunitaire est de protéger contre les agents pathogènes, y compris les bactéries, les virus, les champignons et les toxines. Parmi les cellules impliquées dans le système de défense se trouvent les neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les lymphocytes. Le système immunitaire acquis est capable d'augmenter la réponse immunitaire en créant

une mémoire immunologique lors de rencontres ultérieures avec des agents pathogènes (119).

Le Lait de Chamelle présente des niveaux élevés de protéines protectrices telles que le lysozyme, les IgG et les IgA sécrétoires par rapport au lait de vache (19). Une activité semblable à celle de l'insuline a également été observée dans le Lait de Chamelle, qui agit en régulant et en modulant les fonctions des cellules  $\beta$ . Par conséquent, le Lait de Chamelle a montré des effets immunomodulateurs dans divers troubles immunitaires. Les effets immunomodulateurs du Lait de Chamelle sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4**

**Effets immunomodulateurs du Lait de Chamelle.**

Agent	Effets	Modèle d'étude	Doses	Référence
LC	Réduction de TNF- $\alpha$	Modèle de rat mâle issu de femelles enceintes induit par le VPA	2 ml/p.o	(14)
LC	Réduction de TNF- $\alpha$ dans le sérum	Rats, arthrite induite par l'adjuvant	10 ml/kg, 3 semaines	(50)
LC	Réduction de TNF- $\alpha$	Hépatotoxicité induite par l'alcool chez les rats mâles	2 ml	(102)
LC	Réduction de TNF- $\alpha$ et TGF- $\beta$	Modèle d'angiogenèse chez la souris	25-100 mg/kg/jour, 14 jours	(51)
LC	Réduction de TNF- $\alpha$	Modèle de rat T2D	35 ml/jour	(52)
Lipides totaux et acides gras	Diminution de TNF- $\alpha$	Inflammation diabétique in vitro	–	(53)
Protéine C du lactosérum	Diminution de IL-1 $\beta$ , IL-6, augmentation de IL-4	Modèle de souris T1D	100 mg/kg P.C. à 250 $\mu$ l/jour, 1 mois	(54)
Protéines de lactosérum	Augmentation des cellules B, de la prolifération	Modèle de souris T1D,	100 mg/kg à 250 $\mu$ l/jour, 5 semaines	(55)

<b>non dénaturées</b>	lymphocytaire stimulée par les mitogènes, diminution des cellules T et de TNF- $\alpha$			
<b>LC fermenté</b>	Réduction de TNF- $\alpha$	Régime alimentaire riche en matières grasses chez vingt-huit rats albinos	1 ml	(61)
<b>Bactéries de l'acide lactique</b>	Réduction de TNF- $\alpha$	LPS/D-GalN chez les souris	–	(63)
<b>LC</b>	Réduction de TNF- $\alpha$ dans le côlon	Colite induite par le TNBS chez les rats	10 ml/kg, gavage	(57)
<b>LC</b>	Réduction de TNF-a	DSS induit par ACC chez les souris	–	(58)
<b>Protéine C du lactosérum</b>	Diminution de IFN- $\gamma$ et IL8 dans le tissu du côlon	Souris CRC Balb/c	–	(56)
<b>LC</b>	Réduction de TNF- $\alpha$	Dommages intestinaux induits par les radiations chez les souris	0,2 ml, 14 jours	(60)
<b>LC</b>	Réduction de TNF- $\alpha$	Neurotoxicité induite par FNP chez les rats	2 ml/jour	(64)
<b>LC</b>	Réduction de TNF- $\alpha$	Rats ARDS	10 ml/kg	(65)
<b>LC</b>	Inhibition de TNF- $\alpha$	Toxicité rénale chez les rats	–	(66)
<b>LC</b>	Réduction de TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ et IL-18	Lésions rénales induites par la cyclosporine, rats	10 ml/kg/jour, 3 semaines	(67)
<b>LC</b>	Réduction de TNF-a	Étude clinique, 25 patients	5 L/semaine, 2 mois	(68)

ACC, Colite aiguë et chronique ; LC, Lait de Chamelle ; DSS, Sulfate de dextran de sodium ; IFN- $\gamma$ , Interféron gamma ; IL, Interleukine ; MCP-1, Protéine de chimiokine monocyttaire-1 ; T1D, Diabète de type 1 ; T2D, Diabète de type 2 ; TGF-

$\beta_1$ , Facteur de croissance transformant bêta1 ; TNF- $\alpha$ , Facteur de nécrose tumorale alpha ; VPA, Acide valproïque.

Effets immunomodulateurs du Lait de Chamelle, Études animales Plusieurs études expérimentales ont démontré les effets immunomodulateurs du Lait de Chamelle. Dans des modèles d'arthrite induite par un adjuvant et d'œdème de sac aérien chez les rats, le traitement avec 10 ml/kg de Lait de Chamelle pendant trois semaines a réduit les niveaux sériques de TNF- $\alpha$ , l'œdème des griffes et l'indice d'ostéoarthrite (50). Le zinc module la réponse immunitaire en inhibant les interleukines, les prostaglandines et d'autres cytokines inflammatoires (120, 121). Le Lait de Chamelle contient des quantités plus élevées de zinc que le lait d'autres espèces (73), et la présence d'Ig dans le Lait de Chamelle régule l'immunité innée, ce qui contribue tous deux à l'effet immunomodulateur du Lait de Chamelle (49). Le traitement avec le Lait de Chamelle en cas d'hépatotoxicité induite par l'alcool chez les rats mâles a entraîné une réduction significative de TNF- $\gamma$  hépatique, démontrant un possible effet protecteur du Lait de Chamelle sur les tissus hépatiques endommagés par la toxicité de l'alcool (103). Dans un modèle d'angiogenèse par implantation d'éponge chez les souris albinos Swiss, l'administration de Lait de Chamelle (25, 50 et 100 mg/kg/jour pendant 14 jours) a réduit les niveaux sériques de TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$  (51).

Chez les rats atteints de diabète de type 2, induit par la STZ (40 mg/kg/jour pendant quatre jours), l'administration de Lait de Chamelle (35 ml/jour) a réduit les niveaux de TNF- $\alpha$ , indiquant l'effet anti-diabétique du Lait de Chamelle par son activité immunomodulatrice (52). De plus, l'application de TL et TFA, dans un modèle d'inflammation diabétique dans les macrophages, a diminué les niveaux de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$ /18. De plus, l'expression des cytokines régulatrices IL-10 et de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) a été augmentée par TL, suggérant que les lipides du Lait de Chamelle régulent la fonction immunitaire (53). Chez les souris atteintes de diabète de type 1, le traitement par CWP a diminué les niveaux de cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6, mais a augmenté les niveaux d'IL-4 (54). Chez les souris atteintes de diabète de type 1 induit par la STZ, le traitement avec DMWP (100 mg/dissous dans 250  $\mu$ l/jour pendant cinq semaines) a considérablement augmenté le nombre de cellules B dans les organes lymphoïdes périphériques. Le traitement a également réduit les cellules T dans toutes les zones, en particulier dans les gaines lymphoïdes périartériolaires (GLAP) des sections de la rate des rats diabétiques. De plus, les souris traitées par DMWP avaient une prolifération lymphocytaire stimulée par les mitogènes (Con A ou LPS) augmentée dans leurs follicules spléniques. Les protéines cellulaires de l'hôte interagissent largement avec les Ig du Lait de Chamelle et affaiblissent ainsi le système immunitaire, sauvant les cellules  $\beta$  par une augmentation des cellules régulatrices (122). Le traitement par DMWP a diminué l'expression de l'ARNm de TNF- $\alpha$ . Dans l'ensemble, le DMWP améliore la fonction auto-immune en régulant le TNF- $\alpha$  et le récepteur de mort cellulaire programmée (Fas), en supprimant les cellules T auto-activées et en améliorant la

fonction pancréatique. La suppression de l'activation des cellules T et la promotion de la survie cellulaire par une régulation à la hausse de l'expression de Cdc42 est confirmée, maintenant ainsi l'homéostasie simple des cellules T. Par conséquent, l'amélioration de l'état des cellules  $\beta$  pancréatiques suit l'homéostasie des cellules T (55).

Des effets similaires sur le TNF- $\alpha$  par le Lait de Chamelle ont également été rapportés dans d'autres modèles de maladies et de tissus. Par exemple, la consommation d'un régime riche en matières grasses peut induire une inflammation, mais le traitement par le Lait de Chamelle réduit les niveaux de TNF- $\alpha$ , ce qui entraîne une réduction de l'inflammation (61). Le traitement par WP a entraîné des niveaux plus élevés d'expression de CD28 et une récupération subséquente de niveaux plus élevés d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$  ainsi que de capacité de réplication (55). L'effet protecteur de six souches de LAB du Lait de Chamelle chez les souris souffrant de lésions hépatiques aiguës induites par LPS/D-GalN a été démontré par une réduction significative des niveaux de TNF- $\alpha$  (63). Le traitement par le Lait de Chamelle chez les rats atteints de colite induite par le TNBS a également entraîné une réduction des niveaux de TNF- $\alpha$  et d'IL-10 coliques. La gravité des lésions intestinales a été supprimée par le Lait de Chamelle et les lésions macroscopiques, les altérations histopathologiques, l'influx de leucocytes, le rapport poids/longueur du côlon et l'activité de la myéloperoxydase ont été améliorés (57). La lactoferrine (un composant protéique anti-inflammatoire du Lait de Chamelle) peut inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 en réponse à l'activation du lipopolysaccharide. De plus, l'inhibition de l'activation de NF- $\kappa$ B suite à l'internalisation de la lactoferrine dans les monocytes pourrait mécaniquement inhiber la production de cytokines pro

-inflammatoires (50). De même, les souris atteintes de colite aiguë et chronique induite par DSS ont réduit le TNF- $\alpha$ , ainsi que les réponses de prolifération Th1 et Th17 inhibées, lorsqu'elles étaient traitées avec le Lait de Chamelle. De plus, les protéines CM Lf et lysozymes attaquaient les agents pathogènes, inhibant ainsi l'infection grâce à l'amélioration de la réponse Th1 locale et à la fonction du régulateur immunitaire (58). Les résultats ont montré que le Lait de Chamelle réduisait la migration des cellules inflammatoires vers le tractus intestinal et l'indice d'arthrite en réduisant la concentration de TNF- $\alpha$  (123). Dans un modèle de colite chez les souris CRC Balb/c, le traitement concomitant avec le lactosérum de Lait de Chamelle a réduit l'IFN- $\gamma$  dans le tissu colique (56). Enfin, le traitement par le Lait de Chamelle (0,2 ml pendant 14 jours) sur les lésions intestinales induites par les radiations chez les souris a réduit les niveaux de TNF- $\alpha$  (60).

Traitement par le Lait de Chamelle (2 ml/jour) de FNP chez les rats a réduit le TNF- $\alpha$ . Par conséquent, le Lait de Chamelle peut être considéré comme un agent protecteur biologique contre les troubles comportementaux et neurologiques causés par le FNP grâce à son effet sur le système immunitaire (64). Dans les

comportements autistiques des descendants mâles du modèle de rat femelle enceinte induit par l'acide valproïque (VPA), le traitement par le Lait de Chamelle (2 ml par voie orale) a considérablement réduit l'expression du TNF- $\alpha$ . Par conséquent, le Lait de Chamelle pourrait être considéré comme un traitement potentiel pour l'autisme en régulant les voies immunomodulatrices (69).

Dans les cas de SDRA induits par le LPS chez les rats, l'administration de 10 ml/kg de Lait de Chamelle a considérablement réduit les niveaux de TNF- $\alpha$  dans les tissus pulmonaires et a régulé à la baisse les voies de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes, ce qui indique l'effet thérapeutique du Lait de Chamelle en tant que supplément pour traiter le SDRA (84). Les effets du Lait de Chamelle sur la réduction de la toxicité rénale induite par le 5-FU chez les rats ont inhibé le TNF- $\alpha$  et ont ainsi supprimé l'inflammation rénale (66). Les effets du Lait de Chamelle sur les lésions rénales induites par la ciclosporine ont révélé que l'administration par voie orale de 10 ml/kg/jour de Lait de Chamelle a entraîné une réduction significative des niveaux de TNF- $\alpha$ , de MCP-1, d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18 (67).

Effets immunomodulateurs du Lait de Chamelle, Études cliniques La réduction des niveaux de TNF- $\alpha$  par le Lait de Chamelle a également été rapportée dans des essais cliniques sur l'homme. L'administration de 5 litres de Lait de Chamelle frais par semaine pendant 2 mois (à boire) chez des patients atteints du VHC, présentant des complications parenchymateuses légères à modérées et une cirrhose légère, a réduit le niveau de TNF- $\alpha$  (68). Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, la consommation de Lait de Chamelle pendant un an a augmenté le niveau de la cytokine IFN- $\gamma$  et des cellules Th1 et a diminué les niveaux d'IL-4 et de cellules Th2. Par conséquent, le Lait de Chamelle renforce la réponse immunitaire en régulant l'expression des cytokines Th1/Th2 (14).

Les Effets du Peptide Bioactif du Lait de Chamelle Le Lait de Chamelle est plus digestible en raison de la chymotrypsine et de l'enzyme trypsine que le lait de vache. Les taux plus élevés de résidus d'acides aminés dans l' $\alpha$ -lactalbumine du Lait de Chamelle ont un potentiel antioxydant plus élevé que le lait de vache (124). Les protéines du Lait de Chamelle ont été hydrolysées à l'aide de la pepsine et de la pancréatine, et trois peptides ont été obtenus avec les séquences LEEQQQTEDEQQDQL, YLEELHRLNAGY et RGLHPVPQ, dont les propriétés antioxydantes ont été étudiées. Les résultats ont montré une activité inhibitrice de ces trois peptides sur les radicaux libres. De plus, le peptide YY-11 a augmenté l'expression des gènes de la superoxyde dismutase et de la catalase dans les cellules HepG2 (125). Les peptides de la protéine caséine (CCP) et de la protéine de petit-Lait de Chamelle (CWP) ont été hydrolysés avec la pepsine et leurs propriétés antioxydantes ont été étudiées. Les peptides P-CCP et P-CWP ont significativement augmenté la tolérance des cellules de levure au stress oxydatif par le peroxyde. Par conséquent, les peptides bioactifs des caséines et des

protéines de petit-Lait de Chamelle ont une activité antioxydante significative (126). En utilisant un protocole de laboratoire simulant la digestion gastro-intestinale, le Lait de Chamelle, le colostrum et les protéines de petit-lait de colostrum ont été hydrolysés par la pepsine et la pancréatine, et leurs propriétés antioxydantes ont été étudiées. Les résultats ont montré que les composants bioactifs du Lait de Chamelle et des protéines de colostrum augmentaient l'activité antioxydante et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) (127).

Le potentiel antioxydant de CMPH a été étudié *in vitro* et dans des systèmes modèles d'aliments réels. Des enzymes protéolytiques telles que l'alkalase, la bromélaïne et la papaïne ont été utilisées pour l'hydrolyse. La CMPH a augmenté l'inhibition radicale de DPPH et ses propriétés antioxydantes. Par conséquent, la décomposition des protéines du lait pour produire des peptides plus actifs ayant un potentiel antioxydant a augmenté l'activité d'inhibition radicale de DPPH dans le Lait de Chamelle après hydrolyse (128). Chez les rats infectés par *Schistosoma mansoni*, l'administration de colostrum et de Lait de Chamelle a induit une activité immunomodulatrice en induisant la GST et les IgG avant et après l'infection, ainsi qu'en stimulant des réponses immunitaires spécifiques (124).

La diminution de la glutathion due à l'utilisation excessive de paracétamol (PCM) et d'acétaminophène entraîne une hépatotoxicité. Cette hépatotoxicité a augmenté le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif. De plus, à mesure que l'hépatotoxicité augmente, les enzymes transaminases glutamiques exolastiques (GOT) et la transaminase pyruvique (GPT) du sérum entrent dans la circulation sanguine. Le traitement par le Lait de Chamelle a réduit les niveaux d'enzymes sériques et a ainsi maintenu l'intégrité de la membrane cellulaire du foie contre la toxicité induite par le paracétamol (124). L'activité antioxydante et l'inhibition de l'ACE hydrolysé de la caséine entière du Lait de Chamelle et de la  $\beta$ -CN ont été évaluées à l'aide du TEAC. Les résultats ont montré que les fractions peptidiques obtenues de l'hydrolyse de la caséine entière du Lait de Chamelle et de la  $\beta$ -CN ont augmenté les activités antioxydantes et inhibitrices de l'ACE (93).

Une étude *in vitro* de l'hydrolyse des protéines de petit-Lait de Chamelle et de vache a montré une activité antioxydante significativement plus élevée des protéines de petit-Lait de Chamelle et de leur hydrolyse que les protéines de petit-lait de vache et leur hydrolyse. Cela peut être dû à des différences dans les quantités de résidus d'acides aminés antioxydants dans leurs structures primaires. La capacité de chélater les cations métalliques (Glu, Asp, Lys, Arg et His), la capacité de donner des protons aux radicaux libres (Trp, Phe, Tyr, His et Cys) ainsi que le transfert de l'activité antioxydante des résidus d'acides aminés aux protéines. Des différences significatives dans l'activité antioxydante des protéines de petit-Lait de Chamelle/leur hydrolyse et des protéines de petit-lait



de vache/leur hydrolyse ont été signalées (129). Les effets des peptides bioactifs du Lait de Chamelle sont présentés dans le tableau 5.

[Tableau 5]

## **Conclusion**

Les effets anti-inflammatoires du Lait de Chamelle (LC) ont été démontrés dans plusieurs études portant sur différentes conditions inflammatoires telles que l'œdème de la patte, l'angiogenèse, les troubles inflammatoires diabétiques, les troubles inflammatoires gastro-intestinaux, y compris la maladie inflammatoire de l'intestin (MII), l'inflammation gastro-intestinale induite par les radiations, l'infection intestinale, les ulcères gastriques et le cancer du côlon, l'inflammation neurotoxique et les troubles inflammatoires rénaux, l'arthrite, les MII, les troubles inflammatoires respiratoires, notamment l'asthme, et les lésions pulmonaires induites par des agents nocifs tels que le LPS. Les propriétés anti-inflammatoires du LC et de ses composés bioactifs ont été obtenues grâce à leur effet sur diverses cellules et médiateurs inflammatoires. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les effets anti-inflammatoires du LC améliorent les symptômes. Dans des études cliniques, le LC a montré des effets anti-inflammatoires en inhibant les niveaux sériques de marqueurs pro-inflammatoires, notamment la protéine chimiotactique monocellulaire, l'acide hyaluronique, MCP-1, TGF- $\beta$ 1 et les chimiokines chez les patients atteints du virus de l'hépatite C et de l'autisme.

De nombreuses études indiquent les effets antioxydants du LC en inhibant ABTS, DPPH et FRAP. De plus, le LC est capable d'augmenter les niveaux d'ACE, de GSH, de SOD, de GPx, de TAC et de CAT. Le niveau de peroxydes lipidiques, de NO, de MDA, de MPO, de caspase-3 et l'expression du gène iNOS ont également été réduits par le LC. Les propriétés antioxydantes du LC et de ses dérivés ont été démontrées dans divers troubles de stress oxydatif, notamment les troubles cutanés, la leucopénie, la polyarthrite rhumatoïde, le stress oxydatif des tissus cardiaques, les cellules cancéreuses du sein, le diabète, les maladies du foie, la colite, la MII, les lésions intestinales induites par les radiations, la neurotoxicité, le SDRA et les lésions rénales. Les études cliniques ont également montré l'effet antioxydant du LC chez les patients atteints de TSA en augmentant les niveaux sériques de GST et de SOD, mais en diminuant les niveaux de MPO.

Les activités immunomodulatrices du LC et de ses dérivés dans les troubles immunitaires de différentes parties du corps dans plusieurs études expérimentales ont été démontrées, telles que l'arthrite, les maladies du foie, le diabète, les lésions intestinales, la colite aiguë et chronique, la neurotoxicité, le

SDRA induit par le LPS et les troubles rénaux. Les propriétés immunomodulatrices du LC et de ses composés ont été démontrées par leur effet sur diverses cytokines et cellules immunitaires telles que les Th1 et Th2. Les effets immunomodulateurs du LC et de ses composants ont également été démontrés dans des études cliniques sur l'hépatite B chronique et les patients atteints de HCV en augmentant le niveau d'IFN- $\gamma$  et de Th1, mais en diminuant les niveaux d'IL-4 et de Th2, ainsi que le niveau de TNF- $\alpha$ .

Il existe une quantité importante de recherches sur les bienfaits du LC et de ses dérivés pour la santé. Ici, nous avons discuté collectivement des conclusions et révélé un schéma clair de preuves montrant que le LC améliore les effets physiologiques des maladies inflammatoires, du stress oxydatif et des troubles du système immunitaire en augmentant les niveaux de GSH, de SOD, de GPx, de TAC et de CAT, et en réduisant les niveaux de TNF- $\alpha$ , d'IL-17 et de TGF- $\beta$ . Cependant, des études cliniques plus approfondies devraient être menées sur les effets immunomodulateurs, anti-inflammatoires et antioxydants du LC afin de mieux comprendre leurs impacts sur la santé humaine. Les différents mécanismes des effets anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs du Lait de Chamelle sont présentés dans la Figure 2.

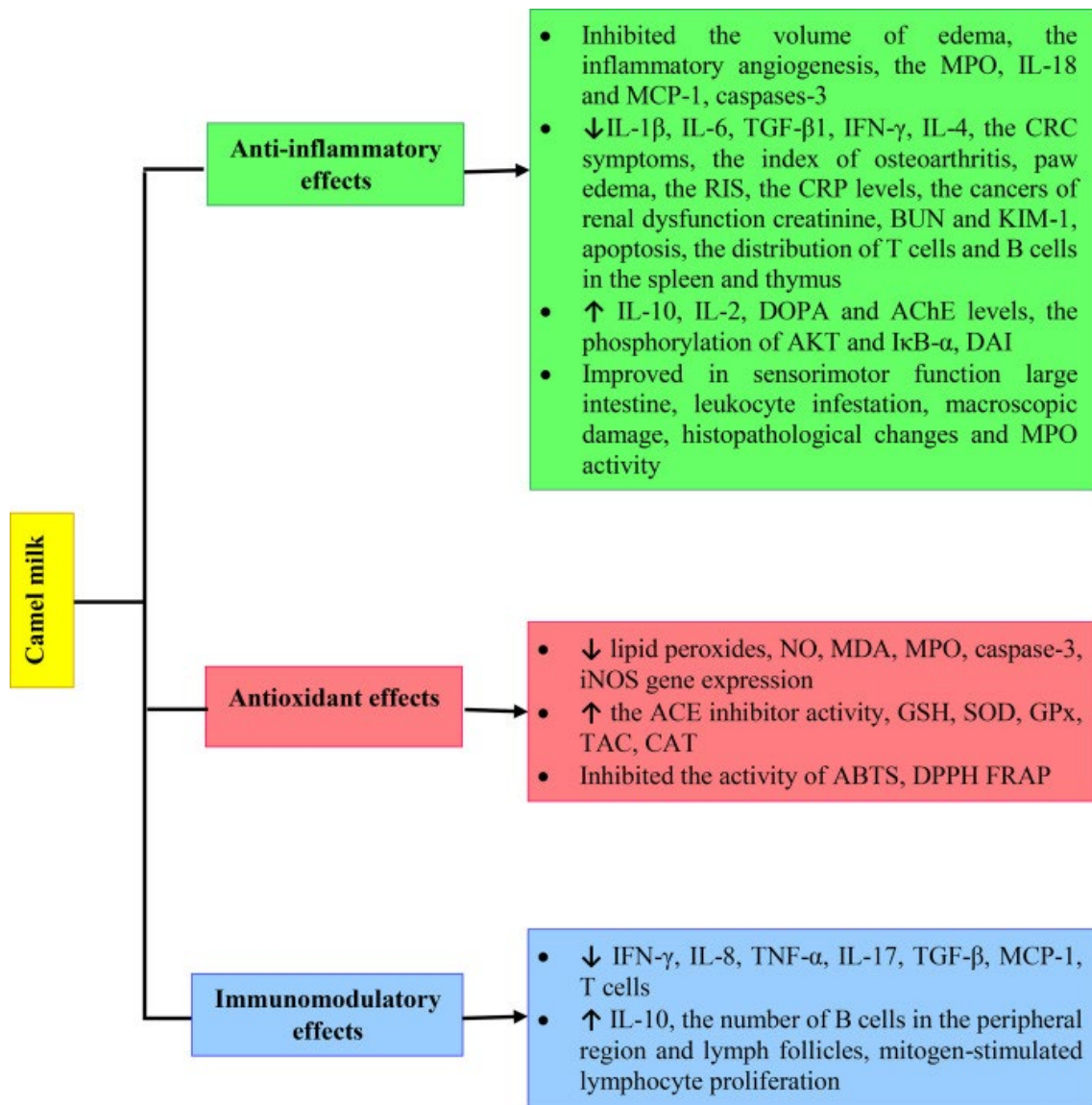


Figure 2

Divers mécanismes des effets anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs du Lait de Chamelle.

### Contributions des auteurs

SB, AM et SS ont rédigé l'article et effectué la recherche documentaire. MB a proposé l'idée de l'article et a révisé le travail de manière critique. HS et GF ont examiné et édité l'article. Tous les auteurs ont contribué à l'article et ont approuvé la version soumise.

### Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel.

## **Note de l'éditeur**

Toutes les affirmations exprimées dans cet article sont uniquement celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles de leurs organisations affiliées, ni celles de l'éditeur, des rédacteurs en chef et des évaluateurs. Tout produit qui pourrait être évalué dans cet article, ou toute revendication qui pourrait être formulée par son fabricant, n'est pas garanti ou endossé par l'éditeur.

## **Remerciements**

L'auteur remercie tous les auteurs dont les travaux ont été utilisés dans cette revue.

## **Glossaire**

ABTS	Acide 3-éthylbenzthiazoline-6-sulfonique
ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
AChE	Acétylcholinestérase
ACP	Phosphatase acide
AKT	Protéine kinase B
ALP	Phosphatase alcaline
ALT	Alanine aminotransférase
ARDS	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
$\alpha$ -La	Alpha-lactalbumine
ASD	Trouble du spectre autistique
AST	Aminotransférase aspartique
$\beta$ -CN	Bêta-Caseines
$\beta$ -Lg	Bêta-lactoglobuline
BUN	Azote uréique sanguin
CAT	catalase
CLA	Acide linoléique conjugué
CM	Lait de Chamelle
CMPH	Hydrolyse des protéines de Lait de Chamelle
CRC	Cancer colorectal
CRP	Protéine C-réactive
CWP	Protéines de petit-Lait de Chamelle
CYP	Cyclophosphamide

DAI	Indice d'activité de la maladie
DMWP	Protéines de lactosérum non dénaturées
DN	Néphropathie diabétique
DNA	Acide désoxyribonucléique
DOPA	Dopamine
DPPH	2;2-diphényl-1-picryl-hydrazyl-hydrate
DSS	Sulfate de dextran de sodium
ERK	Cinases régulées par les signaux extracellulaires
Fas	Récepteur de la mort cellulaire programmée
FCM	Lait de Chamelle fermenté
FNP	Fenpropathrine
FRAP	Pouvoir antioxydant réducteur du fer
GPx	Glutathion peroxydase
GR	Réductase de glutathion
GSH	Glutathion
GST	Enzyme de transfert du glutathion
$\gamma$ -GT	Gamma-glutamyl transférase
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HP	Hydroperoxyde
IBD	Maladie inflammatoire de l'intestin
IFN- $\gamma$	Interféron gamma
Ig	Immunoglobuline
$\kappa$ B- $\alpha$	Inhibiteur de la kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells
IL	Interleukine
iNOS	Oxyde nitrique synthase inductible
JNK	Cinases N-terminales c-Jun
KIM-1	Molécule-1 de lésion rénale
LAB	Bactéries lactiques
LDH	Lactate déshydrogénase
Lf	Lactoferrine
LPS	Lipopolysaccharide
MAPK	Cinases activées par les mitogènes
MCP-1	Protéine chimiokine monocytaire-1
MDA	malondialdéhyde
MPO	Myéloperoxydase
NAFLD	Maladie hépatique grasse non alcoolique
NF- $\kappa$ B	Facteur nucléaire kappa B

NO	Oxyde nitrique
NOX-1	Oxydase de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
PALS	Gaines lymphoïdes périartérielles
PGRP-1	Protéine de reconnaissance du peptidoglycane-1
RA	Arthrite rhumatoïde
RIS	Indice de lésion par rayonnement
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SOD	Superoxyde dismutase
TAC	Capacité antioxydante totale
T1D	Diabète de type 1
T2D	Diabète de type 2
TFA	Acides gras totaux
TGF- $\beta$ 1	Facteur de croissance transformant beta 1
Th	Cellule auxiliaire T
TL	Lipides totaux
TLR	Récepteur de type Toll
TNBS	Acide trinitrobenzène sulfonique
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale alpha
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
VPA	Acide valproïque

## Références

1. Farah Z. Effect of Heat Treatment on Whey Proteins of Camel Milk. *Milchwissenschaft* (1986) 41(12):763–5. [Google Scholar]
2. Konuspayeva G, Faye B, Loiseau G. The Composition of Camel Milk: A Meta-Analysis of the Literature Data. *J Food Compos Anal* (2009) 22(2):95–101. doi: 10.1016/j.jfca.2008.09.008 [CrossRef] [Google Scholar]
3. Yadav AK, Kumar R, Priyadarshini L, Singh J. Composition and Medicinal Properties of Camel Milk: A Review. *Asian J Dairy Food Res* (2015) 34(2):83–91. doi: 10.5958/0976-0563.2015.00018.4 [CrossRef] [Google Scholar]
4. Abrhaley A, Leta S. Medicinal Value of Camel Milk and Meat. *J Appl Anim Res* (2018) 46(1):552–8. doi: 10.1080/09712119.2017.1357562 [CrossRef] [Google Scholar]
5. Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, Yagil R. Camel Milk for Food Allergies in Children. *IMAJ-RAMAT GAN* (2005) 7(12):796. [PubMed] [Google Scholar]
6. Al-Juboori A, Mohammed M, Rashid J, Kurian J, El Refaey S. Nutritional and Medicinal Value of Camel (*Camelus Dromedarius*) Milk. *WIT Trans Ecol Environ* (2013) 170:221–32. doi: 10.2495/FENV130201 [CrossRef] [Google Scholar]
7. Sharma C, Singh C. Therapeutic Value of Camel Milk—a Review. *Int J Pharm Life Sci* (2014) 2(3):7–13. [Google Scholar]
8. Salwa MQ, Lina AK. Antigenotoxic and Anticytotoxic Effect of Camel Milk in Mice Treated With Cisplatin. *Saudi J Biol Sci* (2010) 17(2):159–66. doi: 10.1016/j.sjbs.2010.02.010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. El Sayed I, Ruppanner R, Ismail A, Champagne CP, Assaf R. Antibacterial and Antiviral Activity of Camel Milk Protective Proteins. *J Dairy Res* (1992) 59(2):169–75. doi: 10.1017/S0022029900030417 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Konuspayeva G, Serikbayeva A, Loiseau G, Narmuratova M, Faye B. Lactoferrin of Camel Milk of Kazakhstan. Desertification Combat Food Safety: Added Value Camel Producers (2005) 362:158–67. [Google Scholar]

11. Abbas S, Ashraf H, Nazir A, Sarfraz L. Physico-Chemical Analysis and Composition of Camel Milk. *Int J Res* (2013) 2(2):85–98. [Google Scholar]
12. Khaskheli M, Arain M, Chaudhry S, Soomro A, Qureshi T. Physico-Chemical Quality of Camel Milk. *J Agric Soc Sci* (2005) 2:164–6. [Google Scholar]
13. Ali W, Akyol E, Ceyhan A, Dilawar S, Firdous A, Qasim MZul, et al.. Milk Production and Composition in Camel and its Beneficial Uses: A Review. *Turk J Food Agric Sci* (2019) 7(12):2142–7. [Google Scholar]
14. Khan BB, Iqbal A, Riaz M, Yaqoob M, Younas M. *Livestock Management Manual*. Faisalabad: Dept Livestock Management Univ Agric (2004). [Google Scholar]
15. Gizachew A, Teha J, Birhanu T, Nekemte E. Review on Medicinal and Nutritional Values of Camel Milk. *Nat Sci* (2014) 12(12):35–41. [Google Scholar]
16. Kalla K, Manthani V, Keerthi S. Camel Milk a White Gold of Dessert: A Review. *Inter Arch App Sci Technol* (2017) 8(3):74–83. doi: 10.15515/iaast.0976-4828.8.3.7483 [CrossRef] [Google Scholar]
17. Barłowska J, Litwińczuk Z, Kedzierska-Matyssek M, Litwińczuk A. Polymorphism of Caprine Milk Alphas<sub>1</sub>-Casein in Relation to Performance of Four Polish Goat Breeds. *Pol J Vet Sci* (2007) 10(3):159–64. [PubMed] [Google Scholar]
18. Zicarelli L. Buffalo Milk: Its Properties, Dairy Yield and Mozzarella Production. *Vet Res Commun* (2004) 28:127. doi: 10.1023/B:VERC.0000045390.81982.4d [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Jilo K, Tegegne D. Chemical Composition and Medicinal Values of Camel Milk. *Int J Res Stud Biosci* (2016) 4(4):13–25. [Google Scholar]
20. El-Agamy E. Milk Allergy. In: Fuquay JW, Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Encyclopedia of Dairy Science*. London: Elsevier Academic Press; (2011). p. 1041–5. [Google Scholar]
21. Abu-Lehia I. Composition of Camel Milk. *Milchwissenschaft* (1987) 42(6):368–71. [Google Scholar]
22. Galali Y, Al-Dmoor H. Miraculous Properties of Camel Milk and Perspective of Modern Science. *J Fam Med Dis Prev* (2019) 5(1):1–7. [Google Scholar]
23. El-Agamy EI, Nawar M, Shamsia SM, Awad S, Haenlein GF. Are Camel Milk Proteins Convenient to the Nutrition of Cow Milk Allergic Children? *Small Rumin Res* (2009) 82(1):1–6. doi: 10.1016/j.smallrumres.2008.12.016 [CrossRef] [Google Scholar]
24. Abdel Galil M AG, Abdulqader AA. The Unique Medicinal Properties of Camel Products: A Review of the Scientific Evidence. *Sci Evid* (2016) 11(2):98–103. doi: 10.1016/j.jtumed.2015.12.007 [CrossRef] [Google Scholar]
25. El-Agamy E, Abou-Shloue Z, Abdel-Kader Y. eds. (1997). A Comparative Study of Milk Proteins From Different Species. II. Electrophoretic Patterns, Molecular Characterization, Amino Acid Composition and Immunological Relationships. In: *Proceedings 3rd Conference Alex J Food Sci Tech*, Alexandria, Egypt. [Google Scholar]
26. El-Agamy E. ed. (1994). Camel Colostrum. II. Antimicrobial Factors. In: *Proceedings of the Workshop on Camels and Dromedaries as Dairy Animal*, Nouakshott, Mauritania. [Google Scholar]
27. Habib HM, Ibrahim WH, Schneider-Stock R, Hassan HM. Camel Milk Lactoferrin Reduces the Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Exerts Antioxidant and DNA Damage Inhibitory Activities. *Food Chem* (2013) 141(1):148–52. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.03.039 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Mal G, Sena DS, Sahani M. Milk Production Potential and Keeping Quality of Camel Milk. *J Camel Pract Res* (2006) 13(2):175–8. [Google Scholar]
29. Stahl T, Sallmann H-P, Duehlmeier R, Wernery U. Selected Vitamins and Fatty Acid Patterns in Dromedary Milk and Colostrum. *J Camel Pract Res* (2006) 13(1):53–7. [Google Scholar]
30. Abu-Lehia IH. Physical and Chemical Characteristics of Camel Milkfat and its Fractions. *Food Chem* (1989) 34(4):261–71. doi: 10.1016/0308-8146(89)90103-9 [CrossRef] [Google Scholar]
31. Konuspayeva G, Lemarie É, Faye B, Loiseau G, Montet D. Fatty Acid and Cholesterol Composition of Camel's (Camelus Bactrianus, Camelus Dromedarius and Hybrids) Milk in Kazakhstan. *Dairy Sci Technol* (2008) 88(3):327–40. doi: 10.1051/dst:2008005 [CrossRef] [Google Scholar]
32. Gorban AM, Izzeldin OM. Study on Cholesteryl Ester Fatty Acids in Camel and Cow Milk Lipid. *Int J Food Sci Technol* (1999) 34(3):229–34. doi: 10.1046/j.1365-2621.1999.00254.x [CrossRef] [Google Scholar]
33. El-Zeini HM. Microstructure, Rheological and Geometrical Properties of Fat Globules of Milk From Different Animal Species. *Polish J Food Nutr Sci* (2006) 56(2):147–54. [Google Scholar]
34. Fauquant C, Briard-Bion V, Leconte N, Guichardant M, Michalski MC. Membrane Phospholipids and Sterols in Microfiltered Milk Fat Globules. *Eur J Lipid Sci Technol* (2007) 109(12):1167–73. doi: 10.1002/ejlt.200700119 [CrossRef] [Google Scholar]

35. Li Y, Watkins BA. Conjugated Linoleic Acids Alter Bone Fatty Acid Composition and Reduce Ex Vivo Prostaglandin E<sub>2</sub> Biosynthesis in Rats Fed N-6 or N-3 Fatty Acids. *Lipids* (1998) 33(4):417–25. doi: 10.1007/s11745-998-0223-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Miller C, Park Y, Pariza M, Cook M. Feeding Conjugated Linoleic Acid to Animals Partially Overcomes Catabolic Responses Due to Endotoxin Injection. *Biochem Biophys Res Commun* (1994) 198(3):1107–12. doi: 10.1006/bbrc.1994.1157 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of Conjugated Linoleic Acid on Body Composition in Mice. *Lipids* (1997) 32(8):853–8. doi: 10.1007/s11745-997-0109-x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Dugan M, Aalhus J, Schaefer A, Kramer J. The Effect of Conjugated Linoleic Acid on Fat to Lean Repartitioning and Feed Conversion in Pigs. *Can J Anim Sci* (1997) 77(4):723–5. doi: 10.4141/A97-084 [CrossRef] [Google Scholar]
39. Shamsia S. Nutritional and Therapeutic Properties of Camel and Human Milks. *Int J Genet Mol Biol* (2009) 1(4):052–8. doi: 10.5897/IJGMB.9000048 [CrossRef] [Google Scholar]
40. Singh R, Ghorui S, Sahani M. Camel Milk: Properties and Processing Potential. *Indian Natl Res Cent camel Bikaner* (2006), 59–73. [Google Scholar]
41. Haddadin MS, Gammoh SI, Robinson RK. Seasonal Variations in the Chemical Composition of Camel Milk in Jordan. *J Dairy Res* (2008) 75(1):8–12. doi: 10.1017/S0022029907002750 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Mehaia MA, Hablas MA, Abdel-Rahman KM, El-Mougy SA. Milk Composition of Majaheim, Wadah and Hamra Camels in Saudi Arabia. *Food Chem* (1995) 52(2):115–22. doi: 10.1016/0308-8146(94)P4189-M [CrossRef] [Google Scholar]
43. Oselu S, Ebere R, Arimi JM. Camels, Camel Milk, and Camel Milk Product Situation in Kenya in Relation to the World. *Int J Food Sci* (2022) 1237423. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Farah Z, Rettenmaier R, Atkins D. Vitamin Content of Camel Milk. *Int J Vitam Nutr Res* (1992) 62(1):30–3. [PubMed] [Google Scholar]
45. Mal G, Sena DS, Sahani M. Changes in Chemical and Macro-Minerals Content of Dromedary Milk During Lactation. *J Camel Pract Res* (2007) 14(2):195–7. [Google Scholar]
46. Mati A, Senoussi-Ghezali C, Zennia SSA, Almi-Sebbane D, El-Hatmi H, Girardet J-M. Dromedary Camel Milk Proteins, a Source of Peptides Having Biological Activities—A Review. *Int Dairy J* (2017) 73:25–37. doi: 10.1016/j.idairyj.2016.12.001 [CrossRef] [Google Scholar]
47. Mansour AA, Nassan MA, Saleh OM, Soliman MM. Protective Effect of Camel Milk as Anti-Diabetic Supplement: Biochemical, Molecular and Immunohistochemical Study. *Afr J Tradit Complement Altern Med* (2017) 14(4):108–19. doi: 10.21010/ajtcam.v14i4.13 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterol* (1998) 115(1):182–205. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70381-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Khatoon H, Ikram R, Anser H, Naeem S, Khan SS, Fatima S, et al.. Investigation of Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Camel Milk in Animal Models. *Pak J Pharm Sci* (2019) 32(4(4 (Supplementary):1879–83. [PubMed] [Google Scholar]
50. Arab HH, Salama SA, Abdelghany TM, Omar HA, Arafa E-SA, Alrobaian MM, et al.. Camel Milk Attenuates Rheumatoid Arthritis via Inhibition of Mitogen Activated Protein Kinase Pathway. *Cell Physiol Biochem* (2017) 43(2):540–52. doi: 10.1159/000480527 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Alhaider AA, Abdel Gader AGM, Almeshaal N, Saraswati S. Camel Milk Inhibits Inflammatory Angiogenesis via Downregulation of Proangiogenic and Proinflammatory Cytokines in Mice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* (2014) 122(7):599–607. doi: 10.1111/apm.12199 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Korish A. The Antidiabetic Action of Camel Milk in Experimental Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview on the Changes in Incretin Hormones, Insulin Resistance, and Inflammatory Cytokines. *Horm Metab Res* (2014) 46(06):404–11. doi: 10.1055/s-0034-1368711 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Al-Nasseri RH, Al-Ruqashi H, Al-Sabahi J, Al-Harrasi A, Kenekanian A, Banerjee Y, et al.. Lipids Derived From Camel Milk Regulate NLRP3 Inflammasome-Dependent Inflammatory Responses in Human Macrophages. *Funct Food Health Dis* (2019) 9(4):224–40. doi: 10.31989/ffhd.v9i4.567 [CrossRef] [Google Scholar]
54. Badr G, Sayed LH, Omar HE-DM, Abd El-Rahim AM, Ahmed EA, Mahmoud MH. Camel Whey Protein Protects B and T Cells From Apoptosis by Suppressing Activating Transcription Factor-3 (ATF-3)-Mediated Oxidative Stress and Enhancing Phosphorylation of AKT and I $\kappa$ B- $\alpha$  in Type I Diabetic Mice. *Cell Physiol Biochem* (2017) 41(1):41–54. doi: 10.1159/000455935 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Ebaid H. Promotion of Immune and Glycaemic Functions in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Treated With Un-Denatured Camel Milk Whey Proteins. *Nutr Metab* (2014) 11(1):1–13. doi: 10.1186/1743-7075-11-31 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



56. Al-Omari MM, Al-Ghariebeh RB, Alhaija AAA, Al-Zoubi H, Al-Qaoud KM. Camel Milk Whey Inhibits Inflammatory Colorectal Cancer Development via Down Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines in Induced AOM/DSS Mouse Model. *Emir J Food Agric* (2019) 8:256–62. doi: 10.9755/ejfa.2019.v31.i4.1935 [CrossRef] [Google Scholar]
57. Arab HH, Salama SA, Eid AH, Omar HA, Arafa E-SA, Maghrabi IA. Camel's Milk Ameliorates TNBS-Induced Colitis in Rats via Downregulation of Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress. *Food Chem Toxicol* (2014) 69:294–302. doi: 10.1016/j.fct.2014.04.032 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Cui C, Lu Y, Yue Y, Wu S, Wang S, Yu M, et al.. Camel Milk Regulates T-Cell Proliferation to Alleviate Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis in Mice. *Int J Food Sci Technol* (2020) 55(4):1648–60. doi: 10.1111/ijfs.14434 [CrossRef] [Google Scholar]
59. Al-wabel NA, Hassan A, Abbas H, Muosa H. Antiulcerogenic Effect of Camel Milk Against Ethanol Induced Gastric Ulcers in Rats. *WebmedCentral Vet Med* (2012) 3(3):WMC002804. [Google Scholar]
60. Chen Y-Z, Li C, Gu J, Lv S-c, Song J-y, Tang Z-b, et al.. Anti-Oxidative and Immuno-Protective Effect of Camel Milk on Radiation-Induced Intestinal Injury in C57BL/6 J Mice. Dose-Response (2021) 19(1):1–8. doi: 10.1177/15593258211003798 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Badkook MM. Fermented Camel Milk Reduces Inflammation in Rats Fed a High-Fat Diet. *Int J Health Sci Res* (2013) 3:7–17. [Google Scholar]
62. Soliman MM, Hassan MY, Mostafa SAH, Ali HAM, Saleh OM. Protective Effects of Camel Milk Against Pathogenicity Induced by *Escherichia Coli* and *Staphylococcus Aureus* in Wistar Rats. *Mol Med Rep* (2015) 12(6):8306–12. doi: 10.3892/mmr.2015.4486 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Xu R, Xiu L, Zhang Y, Du R, Wang X. Probiotic and Hepatoprotective Activity of *Lactobacillus* Isolated From Mongolian Camel Milk Products. *Benef Microbes* (2019) 10(6):699–710. doi: 10.3920/BM2018.0131 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Abd-Elhakim YM, El-Sharkawy NI, Mohammed HH, Ebraheim LL, Shalaby MA. Camel Milk Rescues Neurotoxic Impairments Induced by Fenpropathrin via Regulating Oxidative Stress, Apoptotic, and Inflammatory Events in the Brain of Rats. *Food Chem Toxicol* (2020) 135:111055. doi: 10.1016/j.fct.2019.111055 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Zhu W-W, Kong G-Q, Ma M-M, Li Y, Huang X, Wang L-P, et al.. Camel Milk Ameliorates Inflammatory Responses and Oxidative Stress and Downregulates Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways in Lipopolysaccharide-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome in Rats. *J Dairy Sci* (2016) 99(1):53–6. doi: 10.3168/jds.2015-10005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Arab HH, Salama SA, Maghrabi IA. Camel Milk Ameliorates 5-Fluorouracil-Induced Renal Injury in Rats: Targeting MAPKs, NF- $\kappa$ b and PI3K/Akt/eNOS Pathways. *Cell Physiol Biochem* (2018) 46(4):1628–42. doi: 10.1159/000489210 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Arab HH, Ashour AM, Alqarni AM, Arafa E-SA, Kabel AM. Camel Milk Mitigates Cyclosporine-Induced Renal Damage in Rats: Targeting P38/ERK/JNK MAPKs, NF- $\kappa$ b, and Matrix Metalloproteinases. *Biology* (2021) 10(5):442. doi: 10.3390/biology10050442 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Mohamed WA, Schaalán MF, El-Abhar HS. Camel Milk: Potential Utility as an Adjunctive Therapy to Peg-IFN/RBV in HCV-4 Infected Patients in Egypt. *Nutr Cancer* (2015) 67(8):1307–15. doi: 10.1080/01635581.2015.1087041 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Saltanat H, Li H, Xu Y, Wang J, Liu F, Geng X. The Influences of Camel Milk on the Immune Response of Chronic Hepatitis B Patients. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi= CHI J Cell Mol Immunol* (2009) 25(5):431–3. [PubMed] [Google Scholar]
70. Bashir S, Al-Ayadhi LY. Effect of Camel Milk on Thymus and Activation-Regulated Chemokine in Autistic Children: Double-Blind Study. *Pediatr Res* (2014) 75(4):559–63. doi: 10.1038/pr.2013.248 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Martín AR, Villegas I, Sánchez-Hidalgo M, de la Lastra CA. The Effects of Resveratrol, a Phytoalexin Derived From Red Wines, on Chronic Inflammation Induced in an Experimentally Induced Colitis Model. *Br J Pharmacol* (2006) 147(8):873–85. doi: 10.1038/sj.bjp.0706469 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Tanida S, Mizoshita T, Mizushima T, Sasaki M, Shimura T, Kamiya T, et al.. Involvement of Oxidative Stress and Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1) in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Biochem Nutr* (2011) 48(2):112–6. doi: 10.3164/jcbn.10-41 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. FM AL-AWADI, Srikumar T. Trace Elements and Their Distribution in Protein Fractions of Camel Milk in Comparison to Other Commonly Consumed Milks. *J Dairy Res* (2001) 68(3):463–9. [PubMed] [Google Scholar]
74. Ebaid H, Abdel-Salam B, Hassan I, Al-Tamimi J, Metwalli A, Alhazza I. Camel Milk Peptide Improves Wound Healing in Diabetic Rats by Orchestrating the Redox Status and Immune Response. *Lipids Health Dis* (2015) 14(1):1–10. doi: 10.1186/s12944-015-0136-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Ebaid H, Ahmed OM, Mahmoud AM, Ahmed RR. Limiting Prolonged Inflammation During Proliferation and Remodeling Phases of Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Supplemented With Camel Udenatured Whey Protein. *BMC Immunol* (2013) 14(1):1–13. doi: 10.1186/1471-2172-14-31 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Yu Y, Tang D, Kang R. Oxidative Stress-Mediated HMGB1 Biology. *Front Physiol* (2015) 6:93. doi: 10.3389/fphys.2015.00093 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Štros M. HMGB Proteins: Interactions With DNA and Chromatin. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Gene Regul Mechanisms* (2010) 1799(1-2):101–13. [PubMed] [Google Scholar]
78. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 and S100 Proteins: Dual-Function Alarmins. *Cell Mol Immunol* (2017) 14(1):43–64. doi: 10.1038/cmi.2016.34 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Li LC, Gao J, Li J. Emerging Role of HMGB 1 in Fibrotic Diseases. *J Cell Mol Med* (2014) 18(12):2331–9. doi: 10.1111/jcmm.12419 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Khatoon H, Najam R, Mirza T, Sikandar B, Ishaq H, Anser H. Evaluation of Anticonvulsant and Neuroprotective Effects of Camel Milk in Strychnine-Induced Seizure Model. *Asian Pac J Trop Dis* (2015) 5(10):817–20. doi: 10.1016/S2222-1808(15)60937-9 [CrossRef] [Google Scholar]
81. Akbar N. Science of Camel and Yak Milks: Human Nutrition and Health Perspectives. *Food Nutr Sci* (2011) 2:667–73. [Google Scholar]
82. Ambali SF, Idris SB, Onukak C, Mu S, Ayo JO. Ameliorative Effects of Vitamin C on Short-Term Sensorimotor and Cognitive Changes Induced by Acute Chlorpyrifos Exposure in Wistar Rats. *Toxicol Ind Health* (2010) 26(9):547–58. doi: 10.1177/0748233710373086 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Ralevic V, Hoyle C, Goss-Sampson M, Milla P, Burnstock G. Effect of Chronic Vitamin E Deficiency on Sympathetic and Sensorimotor Function in Rat Mesenteric Arteries. *J Physiol* (1996) 490(1):181–9. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021134 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Al-Hashem F, Mohammad D, Bashir N, Mohammad A, Riyadh E, Mohammad K, et al.. Camel's Milk Protects Against Cadmium Chloride Induced Toxicity in White Albino Rats. *Am J Pharmacol Toxicol* (2009) 4(3):107–17. doi: 10.3923/jpt.2009.107.116 [CrossRef] [Google Scholar]
85. Badawy AA, El-Magd MA, AlSadrah SA. Therapeutic Effect of Camel Milk and its Exosomes on MCF7 Cells In Vitro and In Vivo . *Integr Cancer Ther* (2018) 17(4):1235–46. doi: 10.1177/1534735418786000 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Yang H, Villani RM, Wang H, Simpson MJ, Roberts MS, Tang M, et al.. The Role of Cellular Reactive Oxygen Species in Cancer Chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* (2018) 37(1):1–10. doi: 10.1186/s13046-018-0909-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Brieger K, Schiavone S, Miller F, Krause K-H. Reactive Oxygen Species: From Health to Disease. *Swiss Med Wkly* (2012) 142:w13659. doi: 10.4414/sm.w.2012.13659 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Kurutas EB. The Importance of Antioxidants Which Play the Role in Cellular Response Against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State. *Nutr J* (2015) 15(1):1–22. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Almahdy O, El-Fakharany EM, Ehab E-D, Ng TB, Redwan EM. Examination of the Activity of Camel Milk Casein Against Hepatitis C Virus (Genotype-4a) and its Apoptotic Potential in Hepatoma and Hela Cell Lines. *Hepat Mon* (2011) 11(9):724. doi: 10.5812/kowsar.1735143X.722 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Krishnankutty R, Iskandarani A, Therachiyil L, Uddin S, Azizi F, Kulinski M, et al.. Anticancer Activity of Camel Milk via Induction of Autophagic Death in Human Colorectal and Breast Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev* (2018) 19(12):3501. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3501 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Faye B, Konuspayeva G, Bengoumi M. Vitamins of Camel Milk: A Comprehensive Review. *J Camelid Sci* (2019) 12:17–32. doi: 10.1007/978-3-319-95562-9\_8 [CrossRef] [Google Scholar]
92. Khan MZ, Xiao J, Ma Y, Ma J, Liu S, Khan A, et al.. Research Development on Anti-Microbial and Antioxidant Properties of Camel Milk and Its Role as an Anti-Cancer and Anti-Hepatitis Agent. *Antioxidants* (2021) 10(5):788. doi: 10.3390/antiox10050788 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Salami M, Moosavi-Movahedi AA, Moosavi-Movahedi F, Ehsani MR, Yousefi R, Farhadi M, et al.. Biological Activity of Camel Milk Casein Following Enzymatic Digestion. *J Dairy Res* (2011) 78(4):471. doi: 10.1017/S0022029911000628 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Kumar D, Chatli MK, Singh R, Mehta N, Kumar P. Antioxidant and Antimicrobial Activity of Camel Milk Casein Hydrolysates and its Fractions. *Small Rumin Res* (2016) 139:20–5. doi: 10.1016/j.smallrumres.2016.05.002 [CrossRef] [Google Scholar]

95. Kamau SM, Lu R. The Effect of Enzymes and Hydrolysis Conditions on Degree of Hydrolysis and DPPH Radical Scavenging Activity of Whey Protein Hydrolysates. *Curr Res Dairy Sci* (2011) 3:25–35. doi: 10.3923/crds.2011.25.35 [CrossRef] [Google Scholar]
96. Kumar D, Chatli MK, Singh R, Mehta N, Kumar P. Enzymatic Hydrolysis of Camel Milk Proteins and its Antioxidant Properties. *J Camel Pract Res* (2016) 23(1):33–40. doi: 10.5958/2277-8934.2016.00005.9 [CrossRef] [Google Scholar]
97. Kilari BP, Mudgil P, Azimullah S, Bansal N, Ojha S, Maqsood S. Effect of Camel Milk Protein Hydrolysates Against Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Associated Oxidative Stress in Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats. *J Dairy Sci* (2021) 104(2):1304–17. doi: 10.3168/jds.2020-19412 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. El Said ESES, El Sayed GR, Tantawy E. Effect of Camel Milk on Oxidative Stresses in Experimentally Induced Diabetic Rabbits. *Vet Res Forum* (2010) 1:30–4. [Google Scholar]
99. Korish AA, Gader AGA, Korashy HM, Al-Drees AM, Alhaider AA, Arafah MM. Camel Milk Attenuates the Biochemical and Morphological Features of Diabetic Nephropathy: Inhibition of Smad1 and Collagen Type IV Synthesis. *Chem Biol Interact* (2015) 229:100–8. doi: 10.1016/j.cbi.2015.01.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Al-Asmari AK, Abbasmanthiri R, Al-Elawi AM, Al-Omani S, Al-Asmari S, Al-Asmari SA. Camel Milk Beneficial Effects on Treating Gentamicin Induced Alterations in Rats. *J Toxicol* (2014) 2014:7. doi: 10.1155/2014/917608 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Hamed H, El Feki A, Gargouri A. Evaluation of the Hepatoprotective Effect of Combination Between Fermented Camel Milk and Rosmarinus Officinalis Leaves Extract Against CCl<sub>4</sub> Induced Liver Toxicity in Mice. *J Food Sci Technol* (2019) 56(2):824–34. doi: 10.1007/s13197-018-3542-y [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Darwish HA, Abd Raboh NR, Mahdy A. Camel's Milk Alleviates Alcohol-Induced Liver Injury in Rats. *Food Chem Toxicol* (2012) 50(5):1377–83. doi: 10.1016/j.fct.2012.01.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Korish AA, Arafah MM. Camel Milk Ameliorates Steatohepatitis, Insulin Resistance and Lipid Peroxidation in Experimental Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Complement Altern Med* (2013) 13(1):1–12. doi: 10.1186/1472-6882-13-264 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Dallak M. Camel's Milk Protects Against Cadmium Chloride-Induced Hypochromic Microcytic Anemia and Oxidative Stress in Red Blood Cells of White Albino Rats. *Am J Pharmacol Toxicol* (2009) 4(4):134–41. [Google Scholar]
105. Al-hashem F. Camel's Milk Alleviates Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Induced by Chronic Aluminum Chloride Exposure in. *Am J Appl Sci* (2009) 6(11):1868–75. [Google Scholar]
106. Al-Ayadhi LY, Elamin NE. Camel Milk as a Potential Therapy as an Antioxidant in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Evid Based Complement Alternat Med* (2013) 2013:8. doi: 10.1155/2013/602834 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Khan MA. Immune Potentiating and Antitoxic Effects of Camel Milk Against Cyclophosphamide-Induced Toxicity in BALB/C Mice. *Int J Health Sci* (2017) 11(4):18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
108. Ebaid H. Neutrophil Depletion in the Early Inflammatory Phase Delayed Cutaneous Wound Healing in Older Rats: Improvements Due to the Use of Un-Denatured Camel Whey Protein. *Diagn Pathol* (2014) 9(1):1–12. doi: 10.1186/1746-1596-9-46 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Hamed H, Chaari F, Ghannoudi Z, ElFeki A, Ellouz SC, Gargouri A. Beneficial Effects of Fermented Camel Milk by *Lactococcus Lactis* Subsp *Cremoris* on Cardiotoxicity Induced by Carbon Tetrachloride in Mice. *BioMed Pharmacother* (2018) 97:107–14. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.057 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Fernández M, Hudson JA, Korpela R, de los Reyes-Gavilán CG. Impact on Human Health of Microorganisms Present in Fermented Dairy Products: An Overview. *BioMed Res Int* (2015) 2015:13. doi: 10.1155/2015/412714 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Ali A, Bahobail A, Abdallah A. Effect of Fermentation Process on the Improvement of Nutrition Value of Camel Milk. *Int J Multidiscip Res Dev* (2014) 2:78–81. [Google Scholar]
112. Ewis SA, Abdel-Rahman MS. Effect of Metformin on Glutathione and Magnesium in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Appl Toxicol* (1995) 15(5):387–90. doi: 10.1002/jat.2550150508 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. May JM. How Does Ascorbic Acid Prevent Endothelial Dysfunction? *Free Radic Biol Med* (2000) 28(9):1421–9. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00269-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Knoess K. Milk Production of the Dromedary. Workshop camels Khartoum Sudan *Int Found Sci* (1979) 201–14. [Google Scholar]
115. Yagil R, Van Creveld C, Yaaran A, Glickman A, Ziv G. Disposition Kinetics of Oxytetracycline in Normal and Dehydrated Camels. *Int congress Vet Pharmacol Toxicol* (1994). Edinburgh, UK. [Google Scholar]

116. Jrad Z, Girardet J-M, Adt I, Oulahal N, Degraeve P, Khorchani T, et al.. Antioxidant Activity of Camel Milk Casein Before and After In Vitro Simulated Enzymatic Digestion. *Mljekarstvo: časopis za unaprjeđenje proizvodnje i prerade mlijeka* (2014) 64(4):287–94. doi: 10.15567/mljekarstvo.2014.0408 [CrossRef] [Google Scholar]
117. Ozturk A, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E, Sivrikaya A, Kurtoglu E, et al.. Effects of Zinc Deficiency and Supplementation on Malondialdehyde and Glutathione Levels in Blood and Tissues of Rats Performing Swimming Exercise. *Biol Trace Elem Res* (2003) 94(2):157–66. doi: 10.1385/BTER:94:2:157 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Håversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LÅ, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin Down-Regulates the LPS-Induced Cytokine Production in Monocytic Cells via NF- $\kappa$ b. *Cell Immunol* (2002) 220(2):83–95. doi: 10.1016/S0008-8749(03)00006-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Oüzek G, Schepetkin IA, Utegenova GA, Kirpotina LN, Andrei SR, Oüzek T, et al.. Chemical Composition and Phagocyte Immunomodulatory Activity of *Ferula Iliensis* Essential Oils. *J Leukoc Biol* (2017) 101(6):1361–71. doi: 10.1189/jlb.3A1216-518RR [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its Role in Immunity and Inflammation. *Autoimmun Rev* (2015) 14(4):277–85. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-Suppressed Inflammatory Cytokines by Induction of A20-Mediated Inhibition of Nuclear Factor- $\kappa$ b. *Nutr* (2011) 27(7-8):816–23. doi: 10.1016/j.nut.2010.08.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Agrawal RP, Saran S, Sharma P, Gupta RP, Kochar DK, Sahani MS. Effect of Camel Milk on Residual  $\beta$ -Cell Function in Recent Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Res . Clin Pract* (2007) 3(77):494–5. doi: 10.1016/j.diabres.2007.01.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Hamzawy MA, El-Ghandour YB, Abdel-Aziem SH, Ali ZH. Leptin and Camel Milk Abate Oxidative Stress Status, Genotoxicity Induced in Valproic Acid Rat Model of Autism. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2018) 32:1–11. doi: 10.1177/2058738418785514 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Sakandar HA, Ahmad S, Perveen R, Aslam HK, Shakeel A, Sadiq FA, et al.. Camel Milk and its Allied Health Claims: A Review. *Prog Nutr* (2018) 20:15–29. [Google Scholar]
125. Homayouni-Tabrizi M, Asoodeh A, Soltani M. Cytotoxic and Antioxidant Capacity of Camel Milk Peptides: Effects of Isolated Peptide on Superoxide Dismutase and Catalase Gene Expression. *J Food Drug Anal* (2017) 25(3):567–75. doi: 10.1016/j.jfda.2016.10.014 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Ibrahim HR, Isono H, Miyata T. Potential Antioxidant Bioactive Peptides From Camel Milk Proteins. *Anim Nutr* (2018) 4(3):273–80. doi: 10.1016/j.aninu.2018.05.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Jrad Z, El Hatmi H, Adt I, Girardet JM, Cakir-Kiefer C, Jardin J, et al.. Effect of Digestive Enzymes on Antimicrobial, Radical Scavenging and Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Activities of Camel Colostrum and Milk Proteins. *Dairy Sci Technol* (2014) 94(3):205–24. doi: 10.1007/s13594-013-0154-1 [CrossRef] [Google Scholar]
128. Al-Shamsi KA, Mudgil P, Hassan HM, Maqsood S. Camel Milk Protein Hydrolysates With Improved Technofunctional Properties and Enhanced Antioxidant Potential in In Vitro and in Food Model Systems. *J Dairy Sci* (2018) 101(1):47–60. doi: 10.3168/jds.2017-13194 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

129. Salami M, Moosavi-Movahedi AA, Ehsani MR, Yousefi R, Haertlé T, Chobert JM, et al.. Improvement of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Camel and Bovine Whey Proteins by Limited Proteolysis. *J Agric Food Chem* (2010) 58(6):3297–302. doi: 10.1021/jf9033283 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]