



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Les principaux risques non microbiens liés à la consommation du
lait chez l'Homme
-Synthèse bibliographique-**

Présenté par
KENOUI MERIEM RADJA

Soutenu le 01/07/2019

Devant le jury :

Président(e) :	BELABBES R.	MCB	U. Blida 1
Examineur :	MSELA A.	MAA	U. Blida 1
Promoteur :	KHALED H.	MCB	U. Blida 1

Année : 2018-2019



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Les principaux risques non microbiens liés à la consommation du
lait chez l'Homme
-Synthèse bibliographique-**

Présenté par
KENOUI MERIEM RADJA

Soutenu le 01/07/2019

Devant le jury :

Président(e) :	BELABBES R.	MCB	U. Blida 1
Examineur :	MSELA A.	MAA	U. Blida 1
Promoteur :	KHALED H.	MCB	U. Blida 1

Année : 2018-2019

Remerciements

En guise de reconnaissance, je veux remercier toutes les personnes qui, par leurs conseils, leur collaboration ou leur soutien moral et leur amitié, ont contribué à la réalisation et à l'achèvement de ce travail.

Je remercie tout d'abord mon encadreur Dr. Khaled qui a bien voulu accepter de suivre mon travail et me diriger, afin que je puisse ramener ce projet à terme.

Je tiens à remercier les membres du jury :

Dr BELABBES R qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Dr MSEL.A qui a accepté d'examiner ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A l'être le plus cher à mon cœur, à celle qui m'a guidée pour faire mes premiers pas et qui m'a appris mon premier mot, à celle qui fut toujours à mes côtés, qui a tout sacrifié pour nous, qui a illuminé mes nuits sombres et a ensoleillé mes jours avec son inépuisable affection, à ma mère à qui je voue tous mes sentiments.

A ma très chère grand-mère Boussadi zoulikha que j'aime plus que tout dans ce monde.

A ma sœur : Cerine et mon frère : Mohamed que j'aime trop.

A Sid Ahmed l'être le plus cher à mon cœur qui était avec moi à chaque étape.

A ma tante que je considère ma grande sœur Boussadi Kaouther pour son énergie positive qui rayonne notre entourage.

A mon amie Labeled Farah l'amie espiègle avec qui j'ai tout partagé ces deux dernières années et Larbi Aicha Ihcene que j'aurais aimée connaître dès le début de mon cursus.

A mes amis que j'aime trop.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

A la mémoire de Abderahmane zobiri l'ange qui nous a quitté après une longue bataille avec sa maladie.

A Tous les enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon parcours éducatif.

Résumé

Le lait est une source de nombreux débats et d'une réelle controverse dans le domaine de la santé car les résultats scientifiques divergent sur les bénéfices et les risques de sa consommation régulière.

Entre allergie et intolérance au lait de vache, diabète type 1, l'ostéoporose, la sclérose en plaque, l'acidose et surtout les hormones de croissances et leurs éventuelles implications avec plusieurs types de cancer, cancer de la prostate, seins, colorectal ,endomètre ; ainsi que le rôle important de la caséine dans la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate, l'apport excessif en calcium et son effet inhibiteur sur la forme la plus active de la vitamine D3, des études approfondies sont menés jusqu'à l'heure actuelle pour conclure ce débat.

Mots clés : lait, risque, non microbien, cancer.

ملخص

يعتبر الحليب مصدرًا للكثير من النقاشات والجدل الحقيقي في مجال الصحة لأن النتائج العلمية تتباين حول فوائد ومخاطر الاستهلاك المنتظم.

بين الحساسية والتعصب في حليب البقر ومرض السكري من النوع الأول وهشاشة العظام والتصلب المتعدد والحماض وخاصة هرمونات النمو وآثارها المحتملة مع عدة أنواع من السرطان وسرطان البروستاتا والثديين والقولون والمستقيم، بطانة الرحم. بالإضافة إلى الدور الهام للكازين في تكاثر خلايا سرطان البروستاتا، والإفراط في تناول الكالسيوم وتأثيره المثبط على أكثر أشكال فيتامين دي 3 نشاطًا، تُجرى دراسات مستفيضة حتى الساعة لاختتام هذا النقاش.

الكلمات المفتاحية: الحليب، خطر، غير جرثومي، سرطان.

Abstract

Milk is a source of many debates and a real controversy in the field of health because the scientific results diverge on the benefits and the risks of its regular consumption.

Between allergy and intolerance to cow's milk, type 1 diabetes, osteoporosis, multiple sclerosis, acidosis and especially growth hormones and their possible implications with several types of cancer, prostate cancer, breasts, colorectal, endometrium; as well as the important role of casein in the proliferation of prostate cancer cells, the excessive intake of calcium and its inhibitory effect on the most active form of vitamin D3, extensive studies are conducted until the hour to conclude this debate.

Keywords: milk, risk, non-microbial, cancer

Sommaire

Titre	Page
Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur le lait	2
1.1. Définition	2
1.2. La composition du lait	2
1.2.1. Eau	3
1.2.2. Matière grasse	3
1.2.3. Protéines	4
1.2.4. Lactose	5
1.2.5. Minéraux	6
1.2.6. Vitamines	7
1.2.7. Matières azotées non protéiques (ANP)	7
1.2.8. Enzymes	8
1.3. La Lactation	8
1.3.1. Le lait et le colostrum	8
1.3.2. Mécanismes de sécrétion	9
1.3.3. Contrôle hormonal de la lactation	9
1.4. La diversité de lait chez les espèces	10
1.4.1. Le lait de vache	10
1.4.2. Le lait de brebis	10
1.4.3. Le lait de chèvre	10
1.4.4. Le lait équin	10
1.4.5. Le lait de chamelle	11
1.4.6. Le lait de bufflonne	11
1.4.7. Le lait de yak	11
1.5. Production et consommation du lait dans le monde	12
Chapitre 2 : « Effets néfastes non microbien de la consommation du lait»	15
2.1. Controverse sur la consommation du lait	15
2.2. Désordre métabolique	15
2.2.1. L'intolérance au lactose	15
2.2.1.1. Historique de la tolérance	15
2.2.1.2. Définition	16
2.2.2. Lié à la caséine	17
2.2.3. Lié à l'hormone de croissance	19
2.2.3.1. Définition des facteurs de croissance (IGFs)	19
2.2.3.2. Effets biologiques	19
2.2.3.3. Implication en physiopathologie	20
2.2.3.4. Variabilité physiologique	20
2.2.3.5. Nature et teneurs des facteurs de croissance des laits et de leurs dérivés	21
2.2.3.6. Caractéristiques structurales des facteurs de croissance présents dans le lait IGF-1 et IGF-2	22
2.2.3.7. Teneurs en facteurs de croissance des laits de vache, de chèvre, de brebis	22

2.2.3.8. Effets des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance des laits et dérivés laitiers	23
2.2.3.8.1. Effets sur les teneurs en IGF-1	23
2.2.3.8.2. Données provenant d'études réalisées chez l'Homme	23
2.2.3.9. Les liens entre concentrations sanguines des facteurs de croissance, consommation de lait, de produits laitiers	24
2.2.3.9.1. Études d'observation	24
2.2.3.9.2. Concernant le lait	25
2.2.3.9.3. Concernant les produits laitiers	25
2.2.3.10. Utilisation d'antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance dans le traitement de certains cancers	26
2.2.3.11. Concentrations sanguines de facteurs de croissance et cancers	27
2.2.3.11.1. Cancer de la prostate	28
2.2.3.11.2. Cancer du sein	29
2.2.3.11.3. Cancer colorectal	31
2.2.3.11.4. Endomètre	31
2.2.4. Calcium	32
2.2.4.1. A propos du Calcium	32
2.2.4.2. Calcium et protéines	33
2.2.4.3. Calcium et cancer de la prostate	33
2.2.5. Ostéoporose	34
2.2.5.1. Le remodelage et la résorption osseuse	34
2.2.5.2. Laitages et ostéoporose	35
2.2.5.3. Os 1729-1852	36
2.2.5.4. Les os des suédoises	36
2.2.5.5. Les pays buveurs de lait ont plus de fractures	38
2.2.6. Diabète de type 1	39
2.2.6.1. Définition	39
2.2.6.2. Laitages et diabète de type 1	39
2.2.6.3. Le système immunitaire à l'insuline bovine	40
2.2.6.4. Une théorie : Le lait pourrait favoriser le diabète	40
2.2.7. Le pH	41
2.2.7.1. Définition	41
2.2.7.2. Ph et les laitages	41
2.2.8. La sclérose en plaque	42
2.2.8.1. Définition	42
2.2.8.2. La géographie de la sclérose en plaque	42
2.2.8.3. Hypothèse	42
Chapitre 3 : Allergie aux protéines du lait de vache	44
3.1. Allergie et intolérance	44
3.1.1. L'intolérance	44
3.1.2. L'allergie	44
3.2 Définition	44
3.3 Allergènes et mécanismes de l'allergie	44
Conclusion	46
Références bibliographiques	47

Liste des tableaux

Titre	Page
Tableau 1 : composition typique du lait de vache	3
Tableau 2 : Composition lipidique du lait	4
Tableau 3 : Classification des protéines	5
Tableau 4 : Composition minérale du lait de vache	6
Tableau 5 : Composition vitaminique moyenne du lait cru	7
Tableau 6 : Caractéristiques des principaux enzymes du lait	8
Tableau 7 : Composition du lait chez divers mammifères	12

Liste des figures

Titre	Page
Figure 1 : La production laitière et la consommation de lait dans le monde (Millions de tonnes)	13
Figure 2 : La consommation individuelle de produits laitiers (Kg par habitant et par an)	14
Figure 3 : Concentration sanguine d'IGF-1 en fonction de l'âge	21
Figure 4 : Incidence des fractures du col du fémur en fonction de la consommation de lait	37
Figure 5 : Incidence du diabète de type 1 dans différents pays en fonction de la consommation de lait d'après T. Colin Campbell : The China Study	40

Liste des abréviations

AESA : Agence européenne de la sécurité aérienne

Afssa Agence française de sécurité sanitaire des aliments devenu ANSES

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation de l'Environnement et du travail

APLV : allergie aux protéines de lait de vache

BMD: Bone Mineral Density

BMU: *basic multicellular unit*

Ca: calcium

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

g:gramme

HEK293: Human Embryonic Kidney Cell Line 293

GT : groupe de travail

DT1 : diabète de Type 1

EGF : epidermalgrowth factor

ENVAÉcole Nationale Vétérinaire d'Alfort

FAO Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

FGF: Fibroblast Growth Factor

IC: Intervalle de confiance

IgE: Immunoglobulin E

IGF-1: insulin-like growth factor-1

IGF: insulin growth factor

IGFBP: insulin growth factor binding protein

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

KDa : kilodalton, unité de mesure de masse moléculaire

Kg:kilogramme

L:litre

LNCaP: Lymph Node Carcinoma of the Prostate

mg: milligramme

mL: millilitre

MSC: Mesenchymal stem cells

NIH: National Institutes of Health, l'Inserm américain

ng: Nanogrammes

NGF: Nerve Growth Factor

OCDE Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odds-ratio

PC3 Prostate Cancer Cell Line

PDGF: Platelet-derived Growth Factor

Ph: potentiel hydrogène

PNNS: Programme National Nutrition Santé

PTH: parathormone

s: seconde

SEP : sclérose en plaque

TGF: transforming growth factor

T:Tonne

TGF: transforming growth factor

UHT : ultra haute température (simplification du terme stérilisation à haute température)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

µg : microgramme

Introduction

Le lait est le premier aliment de l'homme, il est le seul à pouvoir revendiquer en tout temps et tous lieux le statut d'aliment universel, au moins pour la première partie de la vie de l'être humain (Vignola, 2002).

C'est un élément de base dans la nutrition humaine et fut dans des époques associement au pain un repas quotidien et pour certaine catégorie une source fondamentale d'énergie et presque l'unique repas de l'homme. L'exploitation du lait des moutons, chèvres et bovins aurait débuté il y a 12 500 ans aussi il y a longtemps été admis que l'exploitation du lait datait de 4000 ans avant Jésus Christ, mais les chercheurs viennent de démontrer qu'il s'agissait d'une pratique beaucoup plus ancienne. L'élevage faisait partie des premières sociétés néolithiques en Europe en -8900 avant JC (Flandrin et Montanari, 1996).

D'une question de bon sens, le lait de vache est fait pour être digéré par les enzymes bovines, l'humain est la seule espèce à s'alimenter avec le lait d'une autre espèce et donc la seule espèce à continuer de consommer du lait maternel après la période de sevrage (Michalski, 2007).

Tantôt accusé d'être dangereux pour la santé par ses détracteurs, tantôt défendu par les spécialistes : le lait fait de nombreux débats et l'objet de nombreuses controverses dans le domaine de la santé car les résultats scientifiques divergent sur les bénéfices et les risques de sa consommation régulière (Gordona et *al.*, 2015).

Ce Projet de Fin d'Etude présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur Vétérinaire a pour objectif principal de présenter les principaux effets néfastes, ainsi que les risques non microbiens liés à la consommation du lait et ses dérivés à travers une synthèse bibliographique.

Chapitre 1. Généralités sur le lait

1.1 Définition

Le lait destiné à l'alimentation humaine a été défini en 1908, lors du premier congrès international pour la répression des fraudes alimentaires, comme « produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée. Il doit être recueilli, proprement et ne pas contenir de colostrum » (Larpent, 1997).

Le Codex Alimentarius en 1999, le définit comme étant la sécrétion mammaire normale d'animaux de traite obtenue à partir d'une ou plusieurs traites, sans rien y ajouter ou en soustraire, destiné à la consommation comme lait liquide ou à un traitement ultérieur.

Le lait cru est un lait qui n'a subi aucun traitement de conservation sauf la réfrigération à la ferme. La date limite de vente correspond au lendemain du jour de la traite. Le lait cru doit être porté à l'ébullition avant consommation (car il contient des germes pathogènes). Il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24h (Fredot, 2006).

La dénomination "lait" sans indication de l'espèce animale de provenance, est réservée au lait de vache. Tout lait provenant d'une femelle laitière autre que la vache doit être désignée par la dénomination "lait" suivie de l'indication de l'espèce animale dont il provient : "lait de chèvre", "lait de brebis", "lait d'ânesse"(Arrêté Interministériel, 1993).

1.2 La composition du lait

Le lait contient des nutriments essentiels et est une source importante d'énergie alimentaire, de protéines de haute qualité et de matières grasses. Le lait peut apporter une contribution significative aux besoins nutritionnels recommandés en calcium, magnésium, sélénium, riboflavine, vitamine B12 et acide pantothénique. Le lait et les produits laitiers sont des aliments nutritifs et leur consommation permet de diversifier les régimes à base de plantes. Le lait d'origine animal peut jouer un rôle important dans l'alimentation des enfants dans les populations ne bénéficiant que d'un très faible apport en lipides et ayant un accès limité aux autres aliments d'origine animale (FAO, 2017).

Les principaux constituants du lait par ordre croissant selon Pougheon et Goursaud (2001) sont :

- *L'eau, très majoritaire,
- *Les glucides principalement représentés par le lactose,
- *Les lipides, essentiellement des triglycérides rassemblés en globules gras,
- *Les sels minéraux à l'état ionique et moléculaire,
- *Les protéines, caséines rassemblées en micelles, albumines et globulines solubles,

*Les éléments à l'état de trace mais au rôle biologique important, enzymes, vitamines et oligoéléments.

Tableau 1 : composition typique du lait de vache (Alais et Liden, 1987)

Constituant	Concentration g/l
Eau	905
Glucides : lactose	49
Lipides	35
Matière grasse proprement dite	34
Lécithine (phospholipides)	0,5
Partie insaponifiable (stérois, carotène, tocophérols)	0,5
Protides	34
Caséines	27
Protéines solubles (globulines, albumines)	5,5
Substances azotés non protéiques	1,5
Sels	9
De l'acide citrique	2
De l'acide phosphorique	2,6
De l'acide chlorhydriques (Na Cl)	1,7
Vitamines, enzymes, gaz dessous	traces
Extrait sec total	127
Extrait sec non dégraissé	92

1.2.1. L'eau

C'est un élément quantitativement le plus important, elle représente environ 9/10 (81 à 87 %) du lait. Le lait est riche en eau : ½ litre de lait (2 grands verres) apporte 450 ml d'eau Il participe donc à la couverture des besoins hydriques de l'organisme (Fredot, 2005).

1.2.2. Les matières grasses

Les matières grasses du lait se compose principalement de triglycérides, de phospholipides et d'une fraction insaponifiable constituée en grande partie de cholestérol et de β – carotène. Le

tableau 2 indique les proportions des différents constituants de la fraction lipidique du lait (Grappin et Pochet, 1999).

Les matières grasses du lait ont la forme de petits globules sphériques qui sont invisibles à l'œil nu. La dimension des globules de matière grasse est d'environ 0.1 à 20 μm ($1\mu\text{m} = 0.001 \text{ mm}$). Il est bon de noter que la dimension des globules de matière grasse varie selon l'espèce (les globules sont plus petits dans le lait de chèvre) ; selon la race (les globules sont plus petits chez la race Holstein que chez les Ayrshire et les Jersey) et selon la période de lactation (la dimension des globules diminue vers la fin de la lactation). Le diamètre moyen des globules étant de 3 à 4 μm , on estime qu'il y a environ de 3 à 4 milliards de globules de gras par millilitre de lait entier (Grappin et Pochet, 1999).

Tableau 02 : Composition lipidique du lait (Grappin et Pochet, 1999).

Constituants	Proportions de lipides du lait (%)
Triglycérides	98
Phospholipides	1
Fraction insaponifiables	1

1.2.3. Les protéines

Les protéines constituent avec les sels la partie la plus complexe du lait. Leur importance tient à plusieurs raisons : quatrième groupe de substances par son abondance après l'eau, le lactose et les matières grasses (Mathieu, 1998). On distingue deux grands groupes de protéines dans le lait : les caséines et les protéines (Pougheon et *al.*, 2001)

Selon JEANTET et al. (2007), le lait de vache contient 3.2 à 3.5% de protéines réparties en deux fractions distinctes : • Les caséines qui précipitent à pH 4.6, représentent 80% des protéines totales, • Les protéines sériques solubles à pH 4.6, représentent 20% des protéines totales. La classification des protéines est illustrée dans le tableau 3.

- Les caséines ont une teneur de 27 g/l ; elles se répartissent sous forme micellaire de phosphocaséinate de calcium et elles sont facilement dégradées par toutes protéolytique.
- Les protéines solubles du lactosérum se répartissent entre (LUQUET, 1985) : – Les albumines : β lactoglobuline : 3 g Lactalbumine : 1,2 g Sérum albumine : 0,4 g – Les globulines : Immunoglobulines : 0,7 g Lacto-transferrine : 0,3 g – les enzymes : Lipase, protéase, phosphatase alcaline, Xanthine-oxydase, lactoperoxydase

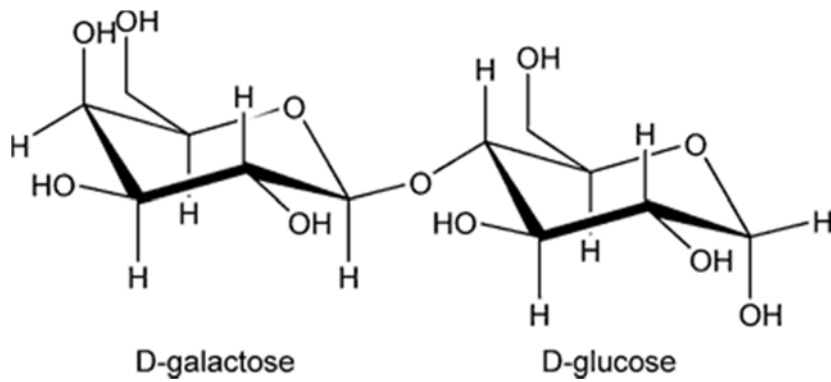
La majeure partie des protéines du lait est naturellement synthétisée dans les cellules sécrétoires de la glande mammaire. Cependant certaines proviennent de plasmocytes spécialisés, d'autres du sang (Ribadeau-Dumas et *al.*, 1989).

Tableau 3 : Classification des protéines (Brunner, 1981 cité par Pougheon, 2001)

NOMS	% des protéines	Nombre d 'AA
CASEINES	75-85	
Caséine α 1	39-46	199
Caséine α 2	8-11	207
Caséine	25-35	209
Caséine k	8-15	169
Caséine g	3-7	
PROTEINES D U LACTOSERUM	15-22	
β Lactoglobuline	7-12	162
α Lactalbumine	2-5	123
Sérum-album ine	0.7-13	582
Immunoglobulines (G 1, G2, A, M)	1.9-3.3	-
Protéoses-peptones	2,00- 4,00	-

1.2.4. Lactose

Mathieu(1998) évoque que le lait contient des glucides essentiellement représentés par le lactose, son constituant le plus abondant après l'eau. Sa molécule $C_{12}H_{22}O_{11}$, est constituée d'un résidu galactose uni à un résidu glucose. Le lactose est synthétisé dans les cellules des acini à partir du glucose sanguin. Celui-ci est en grande partie produit par le foie. Le lactose est quasiment le seul glucide du lait de vache et représente 99% des glucides du lait de monogastriques. Sa teneur est très stable entre 48 et 50 g/l dans le lait de vache. Cette teneur présente de faibles variations dans le sens inverse des variations du taux butyreux. Le lactose est un sucre spécifique du lait (Hoden et Coulon, 1991).



Dans le corps du jeune animal, on trouve la lactase, une protéine permettant de digérer (métaboliser) le lactose (mais pas saccharase, ni maltase, ni amylase). Chez l'Homme, cette lactase peut disparaître avec l'âge, d'où certains problèmes de digestions liés au lait. En mangeant des produits laitiers régulièrement, on entretient la fabrication de lactase dans notre corps. Pour ceux qui ne digèrent pas le lactose, on peut trouver des laits appauvris en lactose (Hoden et Coulon, 1991).

1.2.5. Minéraux

La quantité des minéraux contenus dans le lait après incinération varie de 0,60 à 0,90%. Ils prennent plusieurs formes ; ce sont le plus souvent des sels, des bases, des acides (Juillard et *al.*, 1996).

Tableau 4 : Composition minérale du lait de vache (Jeantet et *al.*, 2007).

Eléments minéraux	concentration (mg-kg ⁻¹)
calcium	1043-1283
magnésium	97-146
phosphate inorganique	1805-2185
citrate	1323-2079
sodium	391-644
potassium	1212-1681
chlorure	772-1207

1.2.6. Vitamines

Les vitamines sont des substances biologiquement indispensables à la vie puisqu'elles participent comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques et dans les échanges à l'échelle des membranes cellulaires. L'organisme humain n'est pas capable de les synthétiser. On les retrouve en très petite quantité dans les aliments. Le lait figure parmi les aliments qui contiennent la plus grande variété de vitamines, toutefois, les teneurs sont souvent assez faibles (Juillard et *al.*, 1996).

Tableau 5 : Composition vitaminique moyenne du lait cru (Amiot et *al.*, 2002).

Vitamines	Teneur moyenne
Vitamines liposolubles	
Vitamine A (+carotènes)	40µG/100 ml
Vitamine D	2,4µG/100 ml
Vitamine E	100 µg/ 100 ml
Vitamine K	5 µg/100 ml
Vitamines hydrosolubles	
Vitamine C (acides ascorbique)	2 mg/ 100 ml
Vitamine B1 (Thiamine)	45 µg/100 ml
Vitamine B2 (riboflavine)	175 µg/100 ml
Vitamine B6 (pyridoxine)	50 µg/ 100 ml
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	0,45 µg/100 ml
Niacine et niacinamide	90 µg/100 ml
Acide pantothénique	350 µg/ 100 ml
Acidefolique	5,5 µg / 100 ml
Vitamine H (biotine)	3,5 µg /100 ml

1.2.7. Matières azotées non protéiques (ANP) :

Il représente chez la vache 5% de l'azote total du lait. Il est essentiellement constitué par l'urée (33 à 79% de l'azote non protéique du lait). On y trouve également et par ordre d'importance les acides aminés, l'acide urique, l'ammoniac, la créatinine. Il y a une corrélation étroite entre la teneur en urée du lait et celle du sang (Hanzen, 1999).

1.2.8. Enzymes

POUGHEON(2001) définit les enzymes comme des substances organiques de nature protidique, produites par des cellules ou des organismes vivants, agissant comme catalyseurs dans les réactions biochimiques. Environ 60 enzymes principales ont été répertoriées dans le lait dont 20 sont des constituants natifs. Une grande partie se retrouve dans la membrane des globules gras mais le lait contient de nombreuses cellules (leucocytes, bactéries) qui élaborent des enzymes.

Tableau 6 : Caractéristiques des principaux enzymes du lait (Vignola, 2002)

Groupe d'enzyme	Classes d'enzymes	PH	Température (°C)	Substrats
Hydrolases	Estérases			
	Lipases	8,5	37	Triglycérides
	Phosphatase alcaline	9-10	37	Esterphosphoriques
	Phosphatase acide	4,0-5,2	37	Esters phosphoriques
	Protéases			
	Lysozyme	7,5	37	Parois cellulaire microbienne
	Plasmine	8	7	Caséines
Déshydrogénases ou oxydase	Sulfhydryle oxydase	7	37	Protéines. Peptides
	Xanthine oxydase	8,3	37	Bases puriques
Oxygénases	Lactoperoxydase	6,8	20	Composés réducteurs+ H ₂ O ₂
	Catalase	7,0	20	H ₂ O ₂

1.3. La Lactation

1.3.1 Le lait et le colostrum

À la naissance du jeune, la glande est fonctionnelle mais sa capacité de la synthèse est faible ; elle devient très rapidement considérable après la première tétée. Ce phénomène se traduit par une hyperplasie importante de la cellule épithéliale mammaire. Chaque cellule épithéliale s'enrichit en organites pour atteindre une activité synthétique et sécrétoire maximale. La production laitière est liée au nombre de cellules sécrétoires. (GAYRARD, V., 2007). Le lait est

synthétisé par l'acinus mammaire à partir d'éléments simples provenant du sang. La sécrétion dans la lumière de l'acinus des produits synthétisés, ou transférés directement du sang, se fait au niveau des villosités apicales. En moyenne, la glande mammaire produit 50 à 120 ml/kg de poids vif par jour.

Le colostrum est sécrété pendant un ou deux jours après la naissance. Il fournit au jeune les anticorps de la mère avant que ses défenses immunitaires soient fonctionnelles ; c'est le cas pour les espèces à placentation épithéliochoriales (ruminants, suidés) pour lesquelles le transfert de l'immunité ne se fait pas durant la gestation. (Gayrard, 2007)

1.3.2 Mécanismes de sécrétion

La cellule épithéliale de l'alvéole mammaire est polarisée. Les cellules alvéolaires sont liées entre elles par des jonctions qui créent une séparation étanche entre le milieu intérieur et la lumière de l'acinus. La structure interne de la cellule traduit une activité synthétique élevée : mitochondries très développées, appareil de Golgi très abondant. La sécrétion du lactose, des autres sucres et des sels se fait par l'intermédiaire des vésicules de sécrétion qui transportent les protéines du lait (Gayrard, 2007).

1.3.3. Contrôle hormonal de la lactation

La tétée ou la traite sont à l'origine de stimulations des récepteurs sensoriels du mamelon ou du trayon, ce qui provoque, d'une part la libération des hormones hypothalamiques hypophysiotropes puis d'hormones hypophysaires (réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation) et, d'autre part, la libération d'hormones hypothalamo-neurohypophysaires (réflexe neuro-endocrinien d'éjection du lait) (Gayrard, 2007).

Les 2 réflexes bien qu'empruntant une voie nerveuse ascendante probablement commune et de nature imparfaitement connue, s'expriment indépendamment. De nombreuses substances peuvent faciliter ou inhiber le réflexe d'éjection du lait :

*Les antagonistes des récepteurs cholinergiques, nicotiques et muscariniques interrompent le réflexe d'éjection du lait (un des éléments du réseau de neurones afférents d'origine mammaire est cholinergique).

*La noradrénaline exerce une double contrôle (activation via les récepteurs (1- adrénergiques et inhibition via récepteurs (-adrénergiques).

*La dopamine augmente les quantités d'ocytocine libérée.

Les neurones sérotoninergiques contrôlent la rythmicité des activations neurosécrétrices

*L'ocytocine présente dans les espaces extracellulaires des noyaux magnocellulaires contrôle l'activité des neurones ocytocinergiques pendant la tétée et la parturition (l'ocytocine ne passe pas à travers la barrière hématoencéphalique) (Gayrard, 2007).

1.4. La diversité de lait chez les espèces

D'après la FAO(2017) le lait de vache représente plus de 83% de la production mondiale de lait.

1.4.1. Le lait de vache

Les matières grasses constituent environ 3 à 4 pour cent des solides du lait de vache, les protéines environ 3,5 pour cent et le lactose 5 pour cent, mais la composition chimique brute du lait de vache varie en fonction de la race. Par exemple, la teneur en matière grasse est généralement plus élevée chez les bovins *Bos indicus* que chez *B. taurus*. La teneur en matière grasse du lait de bovin *B. indicus* peut atteindre 5,5 pour cent.

1.4.2. Le lait de brebis

Il contient plus de matières grasses et de protéines que les laits de vache et de chèvre ; seuls les laits de bufflonne et de yak contiennent plus de matières grasses. Le lait de brebis possède aussi généralement une teneur plus élevée en lactose que les laits de vache, de bufflonne et de chèvre. Grâce à sa haute teneur en protéines et à l'ensemble de ses constituants solides, le lait de brebis est particulièrement approprié pour la fabrication de fromage et de yaourt. Le lait de brebis tient un rôle important dans la région méditerranéenne, où la plus grande partie de la production est transformée en fromages comme le pecorino, le caciocavallo et la feta.

1.4.3. Le lait de chèvre

Il a une composition semblable au lait de vache. Dans les pays méditerranéens et en Amérique latine, le lait de chèvre est généralement transformé en fromage ; en Afrique et en Asie du Sud, il est généralement consommé cru ou acidifié.

1.4.4. Le lait équin

Les laits de jument et d'ânesse ont des compositions très similaires. Le lait équin, comme le lait humain, est relativement faible en protéines (caséines en particulier) et en cendres et riche en lactose. Comparée à celui des autres espèces laitières, le lait équin contient de faibles teneurs en

lipides et en protéines. Le lait équin est la plupart du temps consommé sous forme fermentée et il n'est pas adapté à la fabrication de fromage.

1.4.5. Le lait de chamelle

A une composition semblable à celle du lait de vache, mais est légèrement plus salé. Le lait de chamelle peut être trois fois plus riche en vitamine C que le lait de vache et représente une source vitale de cette vitamine pour les personnes vivant dans les zones arides et semi-arides, qui ne peuvent souvent pas obtenir de vitamine C par la consommation de fruits et de légumes. Le lait de chamelle est également riche en acides gras insaturés et en vitamine B. Le lait du chameau de Bactriane a un pourcentage plus élevé de matières grasses que le lait de dromadaire, mais les niveaux de protéines et de lactose sont similaires. En général, le lait de chamelle est consommé cru ou fermenté.

1.4.6. Le lait de bufflonne

Sa teneur très élevée en matières grasses, qui est en moyenne deux fois plus élevée que celle du lait de vache. Le rapport matière grasse sur protéine dans le lait de bufflonne est d'environ 2/1. En comparaison avec le lait de vache, le lait de bufflonne a également un rapport caséine sur protéine plus élevé. La forte teneur en calcium de la caséine facilite la fabrication du fromage.

1.4.7. Le lait de yak

Le lait de yak a un goût sucré et une odeur douceâtre et parfumée. Le lait de yak contient entre 15 et 18 pour cent de matières solides, 5,5 à 9 pour cent de matières grasses et 4 à 5,9 pour cent de protéines. Il a donc des teneurs en matières solides, lipides et protéines supérieures à celles du lait de chèvre et de vache, et ressemble au lait de bufflonne. Le lait cru est principalement utilisé par les bergers et leurs familles pour le rajouter dans leur thé. Le lait de yak peut être transformé en une variété de produits laitiers, y compris le beurre, le fromage et les produits laitiers fermentés.

Tableau 7 : Composition du lait chez divers mammifères (Schmack et al., 2010)

	Composition moyenne du lait en grammes par litre							
	Eau	Extrait sec dont :	Matière grasse	Protéines			Glucide : lactose	Matières minérales
				Totales	caséine	albumine		
Humain								
Femme	905	117	35	12-14	10-12	4-6	65-70	3
Equidés								
Jument	925	100	10-15	40-44	20-22	9-13	40-45	6-9
Anesse	925	100	10-15	40-44	20-22	9-13	40-45	6-9
Ruminants								
Vache	900	130	35-40	30-35	27-30	3-4	45-50	8-10
Chèvre	900	120	40-45	35-40	30-35	6-8	40-45	5-8
Brebis	860	190	70-75	55-60	45-50	8-10	45-50	10-12
Bufflonne	850	180	70-75	45-50	35-40	8-10	45-50	8-10
Suidés								
Truie	850	185	65-65	55-60	25-30	25-30	50-55	12-15
Carnivores								
Chienne	800	250	90-100	100-110	45-50	50-55	30-50	12-14
Chatte	850	200	40-50	90-100	30-35	60-70	40-50	10-13

1.5. Production et consommation du lait dans le monde

Le rapport de la FAO et de l'OCDE indique une Hausse globale de la consommation de produits laitiers.

Dans les pays développés, les consommateurs privilégient de nouveau le beurre et les matières grasses laitières plutôt que les produits de substitution à base d'huile végétale.

Dans les pays en développement, l'accroissement des revenus et l'augmentation de la population tirera la consommation de produits laitiers à la hausse.

La consommation de produits laitiers par habitant devrait ainsi passer de 20,2 kg (extrait sec du lait) en 2014-2016 à 21,4 kg en 2026 dans les pays développés, et de 10,9 kg à 13,2 kg dans les pays en développement.

La production de lait devrait augmenter de 178 millions de tonnes, soit 22 % à l'horizon de 2026 par rapport à la période de référence 2014-2016. La part des pays développés dans cette production diminue, passant de 49 % en 2014-2016 à 44 % en 2026.

L'essentiel de la hausse de la production devrait être réalisé par les pays en développement (77 %). Le Pakistan et l'Inde devraient représenter 29 % de la production totale de lait d'ici à 2026, contre 24 % sur la période de 2014 à 2016 (FAO, 2016).

La production laitière et la consommation de lait dans le monde (Millions de tonnes)

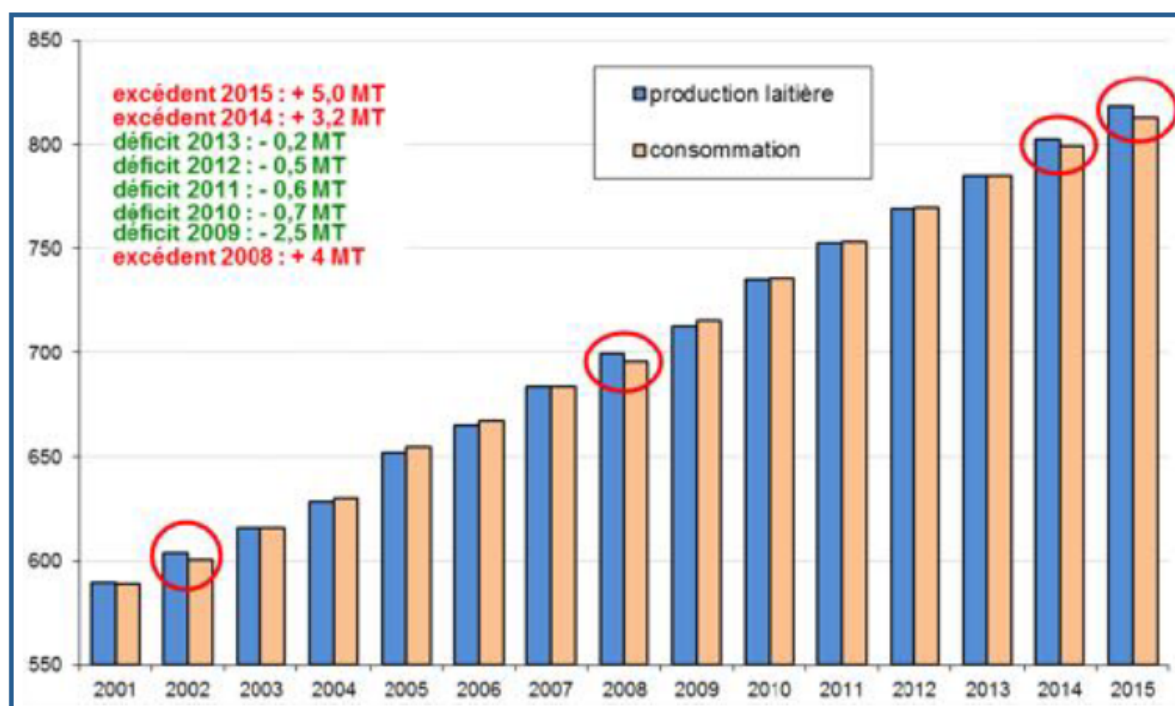


Figure 1 : La production laitière et la consommation de lait dans le monde (Millions de tonnes) (Chatellier, 2017).

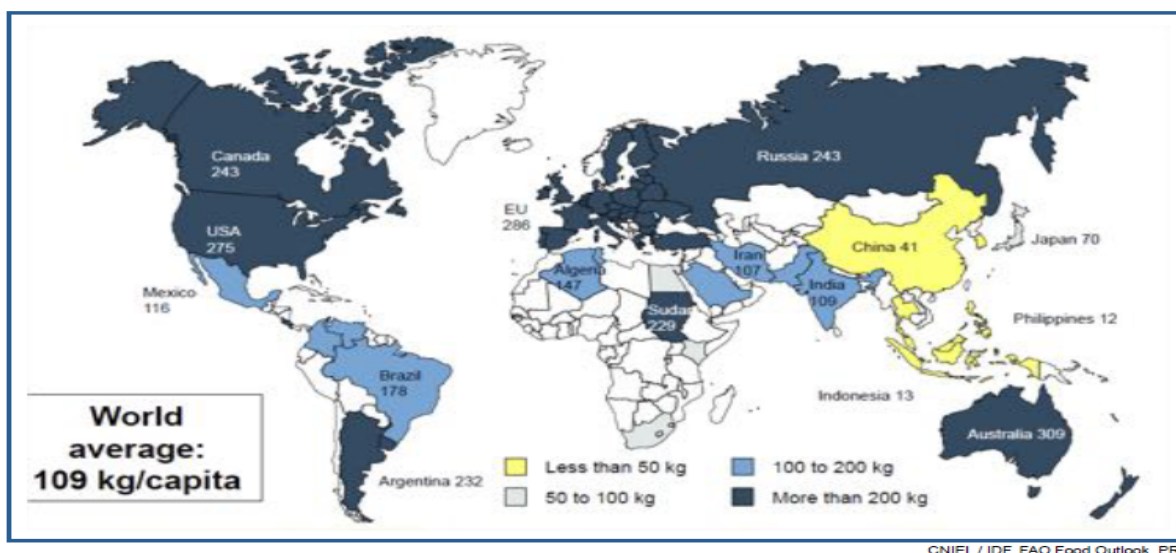


Figure 2 : La consommation individuelle de produits laitiers (Kg par habitant et par an) (Chatellier, 2017).

Chapitre 2 : Effets néfastes non microbien de la consommation du lait

2.1 Controverse sur la consommation du lait

Le débat sur les effets de la consommation de lait de vache sur la santé est un sujet actuel, le lait est devenu récemment l'un des aliments suscitant le plus de controverses dans des livres grand public, notamment en raison de sa valeur symbolique.

Mis en exergue par les cas d'intolérance au lactose en étant aussi suspecté d'augmenter le risque de certaines maladies ischémiques et cardiaques et ainsi que l'allergie aux protéines de lait de vache (Gordana et *al*, 2015).

Ces dernières années, quelques auteurs se sont singularisés dans le débat sur les effets du lait de vache sur la santé, en particulier Thierry Souccar (lait, mensonge et propagande)(Souccar, 2008), le D^r Nicolas Le Berre en défaveur du lait(Berre, 2000), et le D^r Jean-Marie Bourre (*Les arguments des détracteurs du lait et des produits laitiers: un monument d'erreurs*) en faveur du lait (Bourre,2010).

D'autres intervenants ou sources d'information générique et objective sont en France des institutions gouvernementales comme l'INRA, l'Académie de Médecine, l'Afssa (devenue Anses), le PNNS (Programme National Nutrition Santé), les écoles d'ingénieur telles que l'AgroParisTech et l'ENVA, ainsi que les Universités. Des structures identiques ou similaires existent dans la plupart des pays développés, au niveau européen (AESA) ou mondial (Soudjay, 1998).

2.2 : Désordre métabolique

2.2.1. Intolérance au lactose

2.2.1.1. Historique de la tolérance

La tolérance au lactose est observée dans les populations ayant une longue tradition (25 % de la population terrestre), celle dont les ancêtres vivaient surtout en Europe du Nord et dans la région de l'Oural. Ainsi, en Europe du Nord, plus de 80 % de la population conserve une lactase active à l'âge adulte (59 % en France). Plus on se rapproche de la méditerranée, plus cette activité baisse. Aux États-Unis, la lactase reste active chez plus de 90 % de la population d'origine nord-européenne, mais seulement 12 % des Noirs américains. Contre 0 % de la population en Asie du Sud-Est. Il faut souligner que même chez les habitants du Nord de l'Europe, une partie de la population ne digère pas le lait (Vonk, 2000).

La lactase reste active chez moins de 10 % de la population orientale (Somalie), alors que c'est le cas de 49 % des Marocains et de 63 % des nomades ou même de 70 % d'une tribu soudanaise qui vit à l'est de Khartoum au Soudan (Souccar, 2007).

Selon certains chercheurs, la tolérance au lactose n'est pas due à une mutation génétique parce que le taux de mutation récurrente nécessaire en l'espace de 200 à 300 générations serait anormalement élevé. Ils évoquent plutôt ce qu'on appelle en génétique un « effet fondateur (Brines, 2004) ». Lorsqu'une petite partie d'une population s'implante ailleurs, ou lorsque la population se trouve réduite, les gènes des « fondateurs » de cette nouvelle société humaine sont disproportionnellement plus fréquents dans la nouvelle population.

Lorsqu'un adulte boit du lait, le lactose contenu dans cet aliment est pris en charge dans l'intestin grêle par la lactase. Celle-ci transforme le lactose en deux sucres plus simples, le galactose et le glucose, qui rejoignent ensuite la circulation sanguine (Souccar, 2007).

2.2.1.2. Définition

Une véritable intolérance au lactose (symptômes liés à la malabsorption du lactose) est l'une des causes possibles de l'intolérance au lait de vache. Il est de plus en plus évident que la bêta-caséine A1, une protéine produite par une proportion importante de bovins d'origine européenne, mais non par des bovins de race pure, d'origine asiatique ou africaine, est également associée à une intolérance au lait de vache. Chez l'homme, la digestion de la bêta-caséine A1 bovine, mais pas de la bêta-caséine A2, libère la bêta-casomorphine-7, qui active les récepteurs μ -opioïdes exprimés dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal et du corps. Des études chez les rongeurs ont montré que le lait contenant de la bêta-caséine A1 augmentait considérablement le temps de transit gastro-intestinal, la production de dipeptidyl peptidase-4 et du marqueur inflammatoire myéloperoxydase par rapport au lait contenant de la bêta-caséine A2. La co-administration de la naloxone, un antagoniste des récepteurs aux opioïdes, bloque les effets de la myéloperoxydase et de la motilité gastro-intestinale, ce qui indique une implication de la voie de signalisation des opioïdes. Chez l'homme, une étude croisée randomisée à double insu a montré que les participants consommant du lait de vache de type A1 bêta-caséine présentaient des valeurs de selles de Bristol significativement plus élevées que ceux recevant du lait de bêta-caséine A2. De plus, une association positive statistiquement significative entre la douleur abdominale et la consistance des selles a été observée chez les participants consommant le régime A1 mais pas le régime A2. D'autres études sur le rôle de la bêta-caséine A1 dans l'intolérance au lait sont nécessaires (Pal et *al.*, 2015).

Dans les quelques études expérimentales conduites sur ce sujet une bonne partie de celles et ceux qui n'expriment plus de lactase peuvent avaler de petites quantités de lactose (de l'ordre de 10 à 12 g par jour soit l'équivalent d'un verre de lait) sans souffrir de troubles particuliers. Cependant le seuil d'acceptabilité du lactose varie d'une personne à l'autre : certains tolèrent un verre de lait, d'autres sont indisposés par les quelques grammes que contient un chocolat au lait. Dans une étude, près de la moitié des personnes se plaignant de diarrhées chroniques étaient intolérantes au lactose (Singh, 1985).

Lorsqu'une personne qui n'exprime plus de lactase, ou très peu, consomme une quantité appréciable de produits laitiers contenant du lactose, celui-ci est métabolisé par les bactéries intestinales en l'absence de lactase. Ces bactéries utilisent le lactose pour donner naissance à de l'hydrogène et à d'autres produits de dégradation parmi lesquels des produits de fermentation et agents toxiques: acétaldéhyde, acétoïne, butan-2,3-diol, diméthyl-glyoxal (diacétyl), éthanol, acide formique, méthane, propane-1,3-diol, indoles, acides gras à chaînes courtes, toxines diverses. Le lactose lui-même peut être considéré comme une toxine s'il se retrouve dans le sang. Ces toxines peuvent agir sur le système nerveux, le système cardiovasculaire, les muscles et le système immunitaire selon un mécanisme analogue à celui du choléra et d'autres entérotoxines responsables de gastro-entérites comme *Escherichia coli* ou *Clostridium perfringens* (Matthews, 2005).

Les effets du lactose dessinent en effet le tableau d'une intoxication généralisée : maux de tête, sensations de vertiges, difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, fatigue intense, douleurs musculaires et articulaires, allergies, arythmie, ulcères de la bouche, maux de gorge (Grimbacher et al., 1997; Matthews et al., 2000; Treuder et al., 2003; Matthews et al., 2004).

2.2.2 Lié à la caséine

Les protéines du lait contiennent 80% de caséine et 20% de lactosérum. La caséine a quatre sous-types : la caséine α_1 -, α_2 -, β et κ . La α -caséine, un mélange de caséines α_1 et α_2 , constitue la principale fraction des protéines du lait (Jenness, 1979).

Le Dr T. Colin Campbell, auteur de The China Study, affirme que, grâce à ses études, il a découvert que la caséine était le promoteur du cancer le plus pertinent jamais découvert. Parce que la caséine digère si lentement, les substances naturelles analogues à la morphine, appelées casomorphines, agissent comme des opiacés dans le corps lorsqu'elles entrent dans le sang. Quelques minutes après avoir consommé un aliment à base de produits laitiers, la protéine de caséine commence à se décomposer. Cela libère les casomorphines, qui ressemblent à des

médicaments, qui se fixent aux récepteurs opiacés dans le cerveau et provoquent une forte dépendance aux produits laitiers (d'où la raison pour laquelle les gens reviennent plus longtemps). La caséine déclenche une réaction de dépendance telle qu'elle a été comparée à l'héroïne. En termes de leur force à provoquer des dépendances alimentaires et des troubles de l'humeur. Selon le Dr Lipman, les symptômes courants de la sensibilité des produits laitiers dus à la caséine sont les suivants : production excessive de mucus, problèmes respiratoires et problèmes digestifs tels que constipation, flatulences, ballonnements et / ou diarrhée (McClees, 2018).

La caséine, favorise la prolifération de cellules cancéreuses de la prostate, la plupart des études épidémiologiques ont rapporté un effet défavorable du lait sur le risque de cancer de la prostate (Chan *et al.*, 2001; Tsenget *al.*, 2005; Park *et al.*, 2007; Raimondi *et al.*, 2010; Pettersson *et al.*, 2012).

Des études récentes ont révélé que les protéines du lait jouent un rôle clé dans le développement et la modulation de la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate telles que PC3 et LNCaP. (Prostate cancer cells LNCaP and PC3) (Tate *et al.*, 2011; Nielsen *et al.*, 2012; Pettersson *et al.* 2012).

Une étude a été financée par l'Institut de recherche sur la convergence des sciences et de la technologie biomédicales de l'Hôpital Yangsan de l'Université nationale de Pusan, à Yangsan, en Corée (Park *et al.*, 2014). Sur Des cellules cancéreuses de la prostate (LNCaP et PC3), des cellules cancéreuses du poumon (A459), des cellules cancéreuses de l'estomac (SNU484), des cellules cancéreuses du sein (MCF7), des cellules rénales embryonnaires humaines immortalisées (HEK293) et des cellules prostatiques normales immortalisées (RWPE1) ont été traitées avec 0,1 ou 1 mg / mL de α -caséine et de caséine totale extraite du lait de vache.

Les résultats : La caséine α et la caséine totale n'ont pas affecté les proliférations des cellules RWPE1, HEK293, A459, SNU484, MCF7, HEK293 ou RWPE1. Cependant, les cellules PC3 traitées avec 1 mg / mL d' α -caséine et de caséine présentaient une prolifération accrue (228% et 166%, respectivement) et la prolifération de cellules LNCaP était également accrue de 134% et 142%, respectivement. Le mécanisme de prolifération de la α -caséine dans les cellules PC3 et LNCaP ne semble pas être lié à l'induction du facteur de croissance insulino-like-1 (IGF-1), car le taux d'IGF-1 n'a pas changé lors de la supplémentation en caséine (Park *et al.*, 2014).

Conclusion : La protéine du lait, la caséine, favorise la prolifération de cellules cancéreuses de la prostate telles que PC3 et LNCaP (Park *et al.*, 2014).

2.2.3. Lié à l'hormone de croissance

2.2.3.1 Définition des facteurs de croissance (IGFs)

Les IGFs sont à la fois des facteurs de croissance et des « hormones », divisés en sept grandes familles selon l'action physiologique ou cellulaire qui a permis initialement leur caractérisation : EpidermalGrowth Factor (EGF), FibroblastGrowth Factor (FGF), Nerve Growth Factor (NGF), Platelet-derivedGrowth Factor (PDGF), TransformingGrowth Factor (TGF),VascularEndothelialGrowth Factor (VEGF), et Insulin-likeGrowth Factor (IGF) (Thissen, 2007). Leur production est ubiquitaire et ils passent dans la circulation générale. Leur action est à la fois « générale » endocrine et « locale » autocrine/paracrine.

La principale source endogène d'IGF-1 est le foie (75 %). Cette production est stimulée essentiellement par l'hormone de croissance et l'insuline (avec en retour un rétrocontrôle négatif de l'IGF-1 sur les concentrations sanguines d'hormone de croissance et d'insuline). Les hormones thyroïdiennes, les cytokines (ex : interleukine IL-1) et les facteurs alimentaires constituent également des facteurs de régulation de la production d'IGF-1. Il existe par ailleurs une production locale d'IGF-1 par de nombreux autres tissus. Cette production est également régulée par l'hormone de croissance et surtout par des hormones spécifiques de chaque tissu (hormone parathyroïdienne (PTH) dans l'os, hormone folliculostimulante (FSH) dans l'ovaire, érythropoïétine (EPO) dans les globules rouges, etc.)(Thissen, 2007).

L'IGF-1 est une protéine de masse moléculaire de 7,65 kDa, constituée d'une seule chaîne de 70 acidesaminés qui contient 3 ponts disulfure. L'IGF-2 est constitué d'une seule chaîne de 67 acides aminés, d'unemasse moléculaire de 7,53 kDa. Dans le sang, les IGF-1 et IGF-2 circulant sont associés à plus de 99 % à des protéines de liaison appelées IGFBPs (Insulin-likeGrowth Factor BindingProteins, IGFBP-1 à 6).IGFBP-3 en particulier et IGFBP-5 ont les teneurs les plus élevées. Ces IGFBPs, qui ont une fonction de transport, permettent une augmentation de la demi-vie des IGF, un accès des IGF à l'espace extravasculaire, ainsi que leur ciblage et leur distribution tissulaire (Clemmons, 1997; Annunziataetal, 2011).

2.2.3.2 Effets biologiques

Les IGF-1 et 2 sont impliqués dans :

- Le développement et la croissance staturo-pondérale. L'IGF-2 joue un rôle prépondérant au cours du développement fœtal car une délétion du récepteur de type 2 entraîne la mort des souris vers 15 jours de vie fœtale (Podolsky, 1994). L'action de l'hormone de croissance sur la croissance staturo-pondérale passe principalement par l'IGF-1.

- La différenciation, la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose.
- Le métabolisme : l'IGF-1 exerce un effet anabolique protéique et lipogénique. L'injection sous cutanée d'IGF-1 chez l'Homme induit de nombreux effets métaboliques : action hypoglycémiante (Guler et *al.*, 1987), amélioration de la balance azotée et de la fonction rénale (Guler et *al.*, 1989) et diminution du cholestérol sérique (Miell et *al.*, 1992).

2.2.3.3. Implication en physiopathologie

Les études expérimentales montrent que l'IGF-1 a des actions mitogéniques et anti-apoptotiques sur les cellules cancéreuses colorectales en culture. Pour de nombreux cancers (estomac, poumon, endomètre), il a été rapporté une surexpression de l'IGF-R1, des altérations structurales de l'IGF-R2 (altérant la clairance d'IGF-2) et une surexpression d'IGF-2. Ces modifications entraînent une biodisponibilité accrue d'IGF-2 pour le récepteur de type 1 (Le Bouc 2005). Par ailleurs, l'étude des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme de l'IGF a mis en évidence des associations significatives entre les variants du gène codant pour l'IGF-1 et le risque de cancer du pancréas, ce qui suggère l'implication de ce système dans la cancérogenèse pancréatique (Suzuki et *al.*, 2008).

2.2.3.4 Variabilité physiologique

Les concentrations sanguines d'IGF-1 atteignent un pic à la puberté (en moyenne : 400ng/mL, puis diminuent lentement au fil des années, jusqu'à atteindre des valeurs proches de celles de l'enfance chez les sujets âgés (> 80 ans, en moyenne : ≤ 100 ng/mL. Après 80 ans, la concentration habituelle d'IGF-1 représente 50 % de celle observée à l'âge de 20 ans (Frystyk et *al.*, 2010).

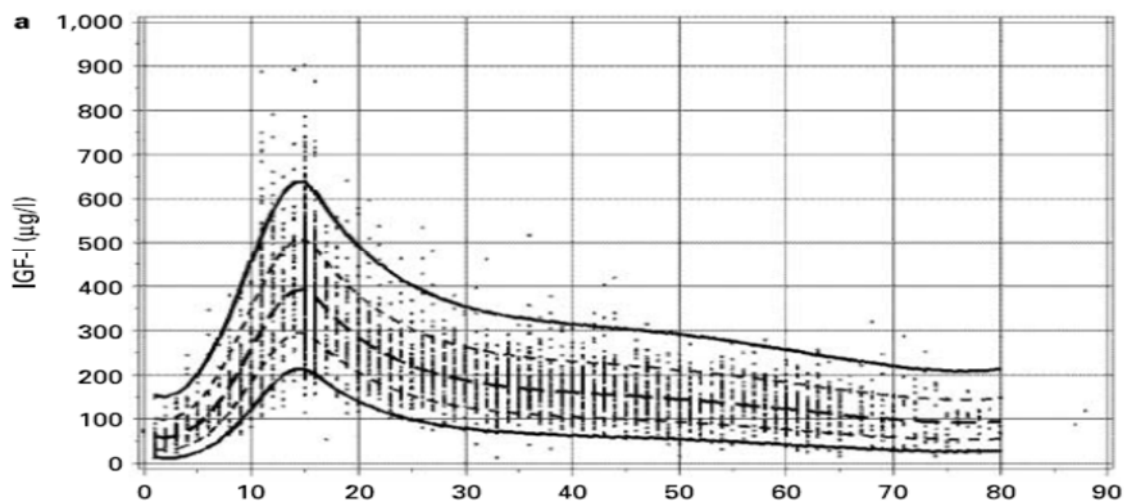


Figure 3 : Concentration sanguine d'IGF-1 en fonction de l'âge. Valeurs individuelles de 3 961 sujets (2201 hommes, et 1760 femmes) et courbes de moyenne, moyenne \pm 1 ou 2 écarts-types (Brabant *et al.*, 2003).

2.2.3.5. Nature et teneurs des facteurs de croissance des laits et de leurs dérivés

Les facteurs de croissance sont des protéines contenues dans le lait. Les protéines laitières (présentes à hauteur d'environ 30-32 g/L de lait bovin) peuvent être classées en deux familles : les caséines (environ 80 % des protéines) et les protéines du lactosérum dites protéines solubles du lait (environ 20 %). Hormis ces deux classes de protéines, le lait contient une fraction mineure de composants d'origine protéique à l'état de trace (<0.01% des protéines totales du lait), parmi lesquels les facteurs de croissance (Anses, 2012).

Du fait de leur rôle essentiel dans la régulation et la différenciation de nombreux types cellulaires, la présence de facteurs de croissance dans le lait répond aux besoins à la fois d'immaturité physiologique de plusieurs organes à la naissance et de leur régulation au cours de la vie post-natale. Les premières études relatives à la détermination et à la quantification des facteurs de croissance dans le lait ont pu être réalisées dans le courant des années 80 grâce au développement de l'immunochimie moderne. Les facteurs de croissance déterminés dans le lait des mammifères sont l'EGF, les IGF-1 et -2, les TGF- β 1 et TGF- β 2 (Parafetal, 1991). La présence d'autres facteurs de croissance à de faibles concentrations a été décrite en particulier les FGFs (FGF-1 et -2) ainsi que le PDGF (Gauthier *et al.*, 2006), mais les données concernant ces facteurs de croissance sont moins nombreuses.

Du fait de leur rôle essentiel dans la régulation et la différenciation de nombreux types cellulaires, la présence de facteurs de croissance dans le lait répond aux besoins à la fois d'immaturité

physiologique de plusieurs organes à la naissance et de leur régulation au cours de la vie post-natale. Les premières études relatives à la détermination et à la quantification des facteurs de croissance dans le lait ont pu être réalisées dans le courant des années 80 grâce au développement de l'immunochimie moderne. Les facteurs de croissance déterminés dans le lait des mammifères sont l'EGF, les IGF-1 et -2, les TGF- β 1 et TGF- β 2 (Parafetal, 1991). La présence d'autres facteurs de croissance à de faibles concentrations a été décrite en particulier les FGFs (FGF-1 et -2) ainsi que le PDGF (Gauthier *et al.*, 2006).

2.2.3.6. Caractéristiques structurales des facteurs de croissance présents dans le lait IGF-1 et IGF-2

Le taux d'homologie entre l'IGF-1 bovin et humain est de 100 %. De ce fait, ces deux protéines ne peuvent être différenciées par les méthodes d'analyse biochimiques courantes car elles ont les mêmes propriétés physico-chimiques (masse moléculaire, point isoélectrique) et la même immunoréactivité (Honegger *et al.*, 1986). La majeure partie de l'IGF-1 dans le lait (85 à 90 %) est liée à des protéines sous la forme d'un complexe ternaire constitué de l'IGFBP (IGF bindingprotein) et d'une protéine ALS (acid labile subunit). Le reste est distribué sous forme libre ou sous forme d'un complexe binaire, IGF-IGFBP (Elfstrand *et al.*, 2002).

Quant à l'IGF-2 du lait bovin, son taux d'homologie avec l'IGF-2 humain de 95 % est lié à une substitution de trois acides aminés. De ce fait, l'IGF-2 bovin présente moins de 10 % de réactivité croisée avec l'IGF-2 humaine c'est-à-dire que moins de 10 % des déterminants antigéniques de la forme bovine sont capables de se combiner avec les anticorps de la forme humaine. Néanmoins l'IGF-2 bovin se fixe quand même sur le récepteur humain de l'IGF-2 avec une affinité à peu près équivalente. Il y a 67 % d'identité de séquence entre IGF-1 et IGF-2 pour ce qui concerne les formes humaines (Brzozowski *et al.*, 2002) et environ 60% entre les formes bovines.

2.2.3.7. Teneurs en facteurs de croissance des laits de vache, de chèvre, de brebis.

En effet, les teneurs en facteurs de croissance sont élevées au cours des premières heures de lactation et diminuent par la suite (Gauthier *et al.*, 2006). Par ailleurs, des teneurs en facteurs de croissance plus élevées ont été rapportées dans le lait des vaches multipares par rapport au lait des vaches primipares (Collier *et al.*, 1991 ; Gauthier *et al.*, 2006).

Le colostrum des animaux domestiques est peu consommé par l'Homme, à l'état liquide, sauf dans plusieurs régions méditerranéennes, la production de colostrum bovin sous forme de poudre est en forte croissance (production mondiale estimée à 600 T/an en 2001 (Scammell,

2001) en raison de son utilisation dans des produits destinés aux enfants immuno-déprimés ou aux athlètes de haut niveau (Scammell, 2001; Piot *et al.*, 2004).

Teneur en Facteurs de croissance IGF-1 varie $< 2 - 75 \mu\text{g/L} \sim 75$ (1 sem) (Oda *et al.*, 1989) < 2 (> 1 sem)(Sejrsen *et al.*, 2001) .

2.2.3.8. Effets des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance des laits et dérivés laitiers

2.2.3.8.1. Effets sur les teneurs en IGF-1

Ce facteur de croissance n'est pas dénaturé par les traitements de pasteurisation HTST (high temperature short time) ($72^\circ\text{C} - 20$ s) ou de pasteurisation basse ($63^\circ\text{C} - 30$ min). Cette stabilité thermique pourrait trouver son origine dans la rigidité moléculaire découlant du nombre de ponts disulfure (3 pour IGF-1) de la molécule. (Yun *et al.*, 2007) montrent qu'un traitement thermique à 90°C pendant 90 minutes dénature 90 % des IGF-1 présents dans le lait. Par ailleurs, l'IGF-1 n'est pas détecté (limite de détection : $\leq 1 \text{ ng.mL}^{-1}$) dans le lait UHT ($145^\circ\text{C} - 4$ s) et dans les préparations pour nourrissons (Collier *et al.*, 1991; Kang *et al.*, 2006; Yun *et al.*, 2007). Kang *et al.* (2006) ont également étudié l'effet du traitement thermique inhérent à la déshydratation en tour d'atomisation sur cette molécule. Les déterminations sont réalisées sur le lait cru entier mis en œuvre, le concentré par évaporation et la poudre finale reconstituée. Les teneurs dans ces produits sont respectivement de $47,2 \text{ ng.mL}^{-1}$, $69,5 \text{ ng.mL}^{-1}$ et $42,5 \text{ ng.mL}^{-1}$.

2.2.3.8.2. Données provenant d'études réalisées chez l'Homme

Dans une étude contrôlée chez le jeune adulte sportif (Mero *et al.*, 2002), 19 participants ont reçu du colostrum bovin et 11 participants (témoins) ont reçu des maltodextrines. Les résultats montrent que :

- l'administration orale de colostrum bovin (20 g/j en 4 prises contenant au total $74 \mu\text{g}$ d'IGF-1) pendant 14 jours fait augmenter les concentrations sériques d'IGF-1 (+ 17 %).
- l'administration orale d'IGF-1 recombinante marquée à l'iode 123 (quantité d'IGF-1 non précisée dans l'étude) entraîne une radioactivité plasmatique maximale à 60 minutes. Néanmoins seul un petit pic (4 % de la radioactivité totale) est noté dans des fragments de masse moléculaire de 40 à 90 kDa, la majeure partie (96 %) de la radioactivité se retrouvant dans des fragments de faible masse moléculaire ($< 1 \text{ kDa}$).

Il faut prendre en considération : l'IGF-1 est un polypeptide de 7,5 kDa et une grande partie de l'IGF-1 sanguin circule sous la forme d'un complexe protéique ternaire de 150 kDa (IGF-1 + IGFBP-3 + ALS) ou binaire (IGF-1 + IGFBP).

Par ailleurs, la concentration sanguine d'IGF-1 totale n'est pas modifiée par l'administration orale d'IGF-1 radiomarqué. Ainsi, ces résultats suggèrent fortement que la très grande majorité de l'IGF-1 exogène est dégradée dans la lumière digestive et que seule une minime partie (estimée à moins de 4 %) passe de façon intacte la barrière intestinale et le foie.

Ces résultats sont en cohérence avec l'approche de la FAO (1998) qui estime que la plupart des hormones contenues dans le lait est détruite dans le tube digestif chez l'Homme ; leur activité biologique est considérée comme nulle (FAO, 1998).

2.2.3.9. Les liens entre concentrations sanguines des facteurs de croissance, consommation de lait, de produits laitiers

2.2.3.9.1. Études d'observation

L'IGF-1 constitue le facteur de croissance le plus étudié (IGF-1 et IGFBP essentiellement). Les autres facteurs de croissance sont très marginalement étudiés.

Les associations entre concentration sanguine d'IGF-1 et consommation de lait et de produits laitiers ont été analysées dans 18 études (Ma et *al.*, 2001; Mucci et *al.*, 2001; Allen et *al.*, 2002; Holmes et *al.*, 2002; Giovannucci et *al.*, 2003; Gunnell et *al.*, 2003; DeLellis et *al.*, 2004; Hoppe et *al.*, 2004; Colangelo et *al.*, 2005; Larsson et *al.*, 2005; Morimoto et *al.*, 2005; Rogers et *al.*, 2005; Rogers et *al.*, 2006; Takata et *al.*, 2006; Budek et *al.*, 2007; McGreevy et *al.*, 2007; Norat et *al.*, 2007; Esterle et *al.*, 2009; Maruyama et *al.*, 2009).

Concernant le lait, on constate qu'une majorité d'études met en évidence une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 (Ma et *al.*, 2001; Holmes et *al.*, 2002; Giovannucci et *al.*, 2003; Gunnell et *al.*, 2003; Hoppe et *al.*, 2004; Morimoto et *al.*, 2005; Colangelo et *al.*, 2005 (chez les afro-américains); Rogers et *al.*, 2006 (chez les garçons); McGreevy et *al.*, 2007; Norat et *al.*, 2007; Budek et *al.*, 2007; Esterle et *al.*, 2009 (chez les filles après la ménarche); Maruyama et *al.*, 2009). Pour plusieurs études, des analyses distinctes ont été réalisées en distinguant les sujets selon le sexe, l'origine ethnique, le statut ménopausique, etc. Les populations étudiées sont très hétérogènes, notamment en termes d'âge, de sexe, de statut hormonal (femmes ménopausées ou non), d'origine ethnique, de modes de vie et notamment d'habitudes alimentaires et de niveau d'activité physique. L'étude de Maruyama et *al.* (2009), sur 10 346 sujets, et l'étude européenne de Norat et *al.* (2007), sur 2109 sujets, sont

les études d'observation présentant le plus grand effectif. Treize études concernent des adultes, les 5 autres des enfants et adolescents, et toutes, sauf l'étude de Ma et al. (2001), concernent des sujets sains. En effet, cette dernière étude concerne des sujets porteurs de cancer colorectal et des non cas, des résultats similaires étant observés dans les deux groupes.

2.2.3.9.2. Concernant le lait

On constate qu'une majorité d'études met en évidence une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 (Ma et al., 2001; Holmes et al., 2002; Giovannucci et al., 2003; Gunnell et al., 2003; Hoppe et al., 2004; Morimoto et al., 2005; Colangelo et al., 2005 (chez les afro-américains); Rogers et al., 2006 (chez les garçons); McGreevy et al., 2007; Norat et al., 2007; Budeket al., 2007; Esterle et al., 2009 (chez les filles après la ménarche) ; Maruyama et al., 2009). A l'inverse, d'autres études ne mettent pas en évidence d'association significative (Allen et al., 2002; DeLellis et al., 2004; Colangelo et al., 2005 (chez les caucasiens); Larsson et al., 2005; Rogers et al., 2006 (chez les filles); Esterle et al., 2009 (chez les filles avant la ménarche). Les associations observées ne semblent pas spécifiques d'une population donnée. Par ailleurs, après ajustement sur l'apport protéique, réalisé dans 2 études (Giovannucci et al., 2003; Rogers et al., 2006), l'association n'est plus statistiquement significative. Parmi les études mettant en évidence une association positive, une consommation quotidienne supplémentaire de 100 g de lait ou de produits laitiers est associée à une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 de 2 % dans l'étude de Rogers et al. (2006). Dans l'étude de Morimoto et al. (2005), on observe une différence de 21 % de la concentration sanguine d'IGF-1 entre les sujets consommant plus de 7 portions de lait par semaine et les sujets n'en consommant pas. On n'observe pas de différence statistiquement significative entre les groupes en deçà de 7 portions de lait/semaine. Dans l'étude de Gunnell et al. (2003), une différence d'environ 19 % est mise en évidence au niveau de la concentration sanguine d'IGF-1 entre les sujets consommant moins de 250 mL de lait/jour et les sujets en consommant plus de 500 mL.

2.2.3.9.3. Concernant les produits laitiers

Considérés dans leur ensemble, 6 études ont été identifiées. La plupart ne mettent pas en évidence d'associations significatives (Rogers et al., 2006 (chez les filles) ; McGreevy et al., 2007 (chez les caucasiens); Colangelo et al., 2005; Takata et al., 2006; DeLellis et al., 2004; Gunnell et al., 2003; Mucci et al., 2001), tandis que 3 montrent une association positive entre

consommation de produits laitiers et concentration sanguine d'IGF-1 (Rogers et *al.*, 2006 (chez les garçons) ; McGreevy et *al.*, 2007 (chez les afro-américains); Holmes et *al.*, 2002). Toutefois, les produits inclus dans le groupe « produits laitiers » ne sont pas spécifiés dans les études. De plus, il est nécessaire de rappeler que ces produits constituent un groupe alimentaire très hétérogène en termes de composition.

Du fait du rôle central de l'insuline dans la régulation de la production d'IGF-1 et de sa biodisponibilité, certains auteurs estiment que l'effet de l'alimentation, dont le lait et les produits laitiers, sur la concentration sanguine d'IGF-1, pourraient être médié par des mécanismes impliquant l'insuline (Kaaks et *al.*, 2001 ; Melnik, 2009).

En résumé

- Une majorité d'études d'observation sur les liens entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1, rapporte une association positive, les arguments en faveur d'une association entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 reposent davantage sur les études d'observation.

La seule méta-analyse disponible rapporte une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les groupes supplémentés en lait (Anses/2012).

En 1997, des chercheurs japonais ont l'idée de faire avaler de l'IGF-1 à leurs souris. Près de 10 % de cet IGF-1 est retrouvé dans la circulation sanguine. C'est la preuve que ce facteur de croissance n'est pas complètement détruit par la digestion. Des expériences récentes ont d'ailleurs confirmé que l'IGF-1 est bien absorbé oralement. Et que les organes des rats qui en consomment se développent bien plus que ceux des rats nourris normalement (Philipps et *al.*, 1997).

2.2.3.10. Utilisation d'antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance dans le traitement de certains cancers

La question du rôle des facteurs de croissance apportés par le lait et les produits laitiers dans le risque de développer un cancer semble être renforcée par l'existence de nouveaux traitements contre le cancer utilisant des « anti-facteurs de croissance ». Cette partie permet de réaliser un point sur l'intérêt de ces molécules dans le traitement de certains cancers (Anses, 2012).

L'utilisation de ces molécules repose sur l'existence, dans de nombreux types de tumeurs malignes, de multiples anomalies des systèmes de facteurs de croissance, en particulier au niveau des récepteurs de l'EGF (Le Bouc, 2005; Thissen, 2007). Il est important de noter ici que le terme

« d'anti-facteurs de croissance » n'est pas approprié, puisque les molécules utilisées sont en fait des antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance.

Concernant l'axe IGF, des antagonistes des récepteurs d'IGF-1 (anticorps monoclonaux) et des inhibiteurs de la voie tyrosine kinase notamment ont été utilisés expérimentalement chez l'Homme dans des essais cliniques de phase 1 et 2. Des études de phase 3 sont en cours (Heidegger et *al.*, 2011).

Par ailleurs, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la voie de signalisation du TGF- β est actuellement une voie de recherche pour le traitement du carcinome hépato-cellulaire (Giannelli et *al.*, 2011).

Ainsi, l'utilisation de ces différents traitements vise à inhiber les voies d'action de certains facteurs de croissance, du fait de leurs dérégulations majeures dans de nombreuses tumeurs. Ces éléments ne permettent toutefois pas de répondre à la question de l'implication des facteurs de croissance dans la survenue des cancers, qui est traitée dans la partie suivante, à partir des données prospectives disponibles.

2.2.3.11. Concentrations sanguines de facteurs de croissance et cancers

Lorsqu'on met des cellules humaines au contact d'échantillons de lait de vache, leur croissance s'accélère (Purup, 2006). L'IGF-1 fait se multiplier les cellules, mais pas seulement les cellules saines. Il donne un coup d'accélérateur aux cellules précancéreuses ou cancéreuses. Plusieurs études ont trouvé que les personnes qui avaient les taux d'IGF-1 les plus élevés dans le sang avaient un risque augmenté de cancer du sein avant 50 ans (HOPPE, 2004 ; PURUP, 2006), mais aussi de cancers de la prostate (Chan et *al.*, 1998; Wolk et *al.*, 1998; Harman et *al.*, 2000) et du poumon.

Les études disponibles montrent que le lait fait grimper les taux plasmatiques d'IGF-1 à tous les âges de la croissance, aussi bien à 9 mois (Hoppe, 2004) qu'à 7–8 ans (Rogers, 2006) ou 12 ans (Cadogan, 1997).

Chez l'adulte, le niveau d'IGF-1 dépend de nombreux facteurs. Il baisse avec l'âge, il est plus élevé chez les personnes en surpoids. Les femmes qui à la ménopause suivent un traitement hormonal substitutif ont moins d'IGF-1. Mais l'alimentation module aussi le niveau d'IGF-1 dans le sang. Cet aliment est lait (Morimoto, 1996).

2.2.3.11.1. Cancer de la prostate

Dès 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a analysé la consommation de lait par habitant et la mortalité par cancer de la prostate dans 59 pays. Les pays où l'on consomme le plus de lait sont ceux dans lesquels la mortalité est la plus élevée (Souccar, 2007).

En 2004, plus de six études épidémiologiques dites « *cas-contrôles* », au cours lesquelles, des malades et des personnes du même âge en bonne santé ont été interrogés sur leur mode de vie. Les consommateurs de laitages ont un risque de cancer de la prostate augmenté de 50 à 250%. Les études prospectives suivent l'évolution de l'état de santé d'un groupe de personnes pendant plusieurs années. Au moins dix études de ce type avaient été conduites en 2004 sur les relations entre alimentation et cancer de la prostate (Snowdon, 1984; Lemarchand, 1994; Giovannucci, 1998; Schuurman, 1999; Chan et *al.*, 2001)

Ainsi, l'étude des Professionnels de santé, qui suit 48000 Américains, a trouvé que le risque de cancer avancé était multiplié par 3 et le risque de cancer avec métastases par 4,5 chez les hommes qui consommaient plus de 2 g de calcium par jour par rapport à ceux qui en consommaient moins de 500 mg (Giovannucci, 1998).

En 2004, des chercheurs japonais publient une étude au titre sans équivoque : « La consommation de lait est un facteur de risque pour le cancer de la prostate. (QIN, 2004)».

En mars 2005, des chercheurs de l'université Tufts (Boston) publient une méta-analyse restreinte à 12 études prospectives, c'est-à-dire qu'ils ont cherché à dégager une tendance générale de ces études. Conclusion : les hommes qui ont consommé le plus de laitages et de calcium ont un risque modérément plus élevé de cancer de la prostate que ceux qui en consomment le moins. Pour les cancers avancés, le risque est augmenté d'un tiers chez les plus gros consommateurs de laitages et de 46 % chez les gros consommateurs de calcium (Gao, 2005).

En mai 2005, des chercheurs des NIH (National Institutes of Health, l'Inserm américain) ont suivi 3612 hommes de 1982– 1984 à 1992. Par rapport aux personnes qui ne consommaient pas de laitages ou en consommaient le moins, les personnes qui consommaient le plus de laitages avaient un risque de cancer de la prostate multiplié par 2,2. Dans cette étude, le calcium alimentaire est également associé à un risque de cancer multiplié par 2,2. (Tseng, 2005).

Les résultats de l'étude européenne EPIC, une enquête prospective monumentale sur 142 251 Européens de sexe masculin qui ont été suivis pendant près de 9 ans. Les auteurs de cette étude ont trouvé que par rapport aux hommes qui consomment peu de laitages ceux qui en consomment le plus ont un risque de cancer de la prostate augmenté de 22 %. Ils calculent ainsi que chaque fois qu'on mange chaque jour 35 g de protéines laitières en plus, on augmente son

risque de cancer de 32 %. Parmi toutes les sources de calcium, seul le calcium laitier est associé au risque de cancer (Allen, 2008).

Six méta-analyses (Shiet *al.*, 2001; Renehanet *al.*, 2004; Morris et *al.*, 2006; Roddamet *al.*, 2008; Chen et *al.*, 2009; Rowlands et *al.*, 2009) ayant évalué les relations entre concentrations sanguines des facteurs de croissance et risques de cancer de la prostate ont été identifiées par la recherche bibliographique. De plus, deux études épidémiologiques récentes non incluses dans les méta-analyses ont été analysées (Gill et *al.*, 2010 ; Mucciet *al.*, 2010).

Chen et al. (2009), ont réalisé une méta-analyse sur 13 études prospectives et 8 études transversales incluant au total 5482 cas et 9415 témoins, sans estimations séparées entre études prospectives et transversales. Ils concluent à une association positive entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer de la prostate (OR = 1,24 entre les catégories extrêmes ; IC 95 % = 1,01-1,53 ; p = 0,049 ; test d'hétérogénéité : p = 0,001).

Roddamet al. (2008) ont combiné les données issues de 12 études prospectives (dont 6 communes avec la méta-analyse de Morris et al. (2006), Une sur la même cohorte et 2 nouvelles publications) ayant évalué les relations entre concentration sanguine de facteurs de croissance et risque de cancer de la prostate dans une étude regroupant et analysant les données individuelles issues des 12 études originales. 3700 hommes avec un cancer de la prostate et 5200 témoins ont donc été inclus dans cette méta-analyse. Les résultats montrent que le risque de présenter un cancer de la prostate est plus élevé chez les patients se situant dans le quintile le plus élevé de concentration sanguine d'IGF-1 par rapport aux patients se situant dans le quintile le moins élevé (OR = 1,38 ; IC 95 % = 1,19-1,60, test d'hétérogénéité : p = 0,36 ; $i^2 = 0,08$). Par contre, les concentrations sanguines d'IGF-2 et d'IGFBP-2 ne sont pas associées au risque de cancer de la prostate.

2.2.3.11.2. Cancer du sein

Il est reconnu que l'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants de cancer du sein en situation de post-ménopause ; en pré-ménopause, ce lien n'est pas retrouvé et à *contrario*, l'effet observé serait plutôt protecteur (WCRF/AICR 2007).

Parmi les mécanismes physiopathologiques hypothétiques, potentiellement mutagènes et anti-apoptotiques, pouvant contribuer à la relation entre excès pondéral et risque de cancer, les perturbations hormonales associées à l'obésité pourraient être en cause : hyperinsulémie, augmentation des concentrations circulantes d'IGF-1, hyper-leptinémie et hypo-adiponectinémie, hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromataseadipocytaire. L'existence

d'un état inflammatoire associé à l'obésité ainsi que la production accrue d'espèces réactives oxygénées consécutive à l'excès d'apport énergétique sont également susceptibles de favoriser la cancérogenèse.

Trois méta-analyses sur les associations entre les concentrations sanguines des protéines du système IGF (IGF-1 et IGFBP-3) et le cancer du sein ont été publiées simultanément en 2004.

La méta-analyse de Renehan et *al.* (2004) incluant 4 études (1998-2002)

La méta-analyse de Sugumar et *al.* (2004) incluant 7 études (1998-2002)

Shi R et *al.* (2004) 16 études sur la période 1993-2003

Les conclusions de ces trois méta-analyses sont cohérentes : en situation de pré-ménopause, on observe une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein (association à la limite de la significativité pour la méta-analyse de Sugumar et *al.* (2004); en situation de postménopause, les données ne mettent pas en évidence d'associations entre les concentrations circulantes d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein.

En 2006, Rinaldi et *al.* à partir de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), décrivent, en opposition avec les données précédentes, une association quoique modeste entre les concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein chez les femmes développant un cancer après l'âge de 50 ans.

« The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group » publie en 2010 une analyse réalisée à partir des données individuelles (4790 cas, 9428 témoins) issues des 17 principales études prospectives impliquant 12 pays différents (The endogenous hormones and breast cancer collaborative group 2010). Les appariements initiaux des cas et des témoins dans chaque étude ont été conservés, ce qui limite les problèmes éventuels d'hétérogénéité des méthodes de dosage des concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3. Les femmes présentant en pré-diagnostic la concentration circulante la plus élevée d'IGF-1 (Q5 vs Q1) ont un risque de cancer du sein plus élevé (OR = 1,28 ; IC 95 % = 1,14-1,44, $p < 0,0001$), même après ajustement sur la concentration d'IGFBP-3. Concernant le statut ménopausique, les auteurs ont pu analyser les données issues de 11 études en pré-ménopause et de 15 études en post-ménopauses. Il est important de préciser que le statut ménopausique concerne le statut au moment du prélèvement sanguin et non celui au moment du cancer. L'association entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du sein ne varie pas de façon significative selon le statut ménopausique. En revanche, l'association est différente selon l'expression des récepteurs aux estrogènes (ER) des tumeurs (Rinaldi et *al.*, 2006).

Le groupe de travail (Anses ,2012) étaye ses conclusions surtout sur l'étude la plus récente, qui s'appuie sur des études prospectives uniquement et qui rassemble le plus grand nombre de sujets ; il retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein ER+, indépendamment du statut ménopausique. D'après cette étude, une femme dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus élevés de la distribution aurait un risque augmenté de 38 % de développer un cancer du sein ER+ par rapport aux femmes dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus bas (Anses, 2012).

2.2.3.11.3. Cancer colorectal

Quatre méta-analyses ont porté sur l'étude des liens directs entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal.

La méta-analyse de Renehan et al. (2004), (Giovannucci et al., 2000), La méta-analyse de Morris et al. (2006).

La méta-analyse publiée par Chen et al. (2009), a porté sur 11 études prospectives et a inclus 1909 cas et 3783 témoins. Elle conclut à une association positive entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal (OR = 1,28 ; IC 95 % =1,02-1,61 ; test d'hétérogénéité : p = 0,33).

dans l'acromégalie, caractérisée par un excès de production d'hormone de croissance et secondairement d'IGF-1, on note une forte prévalence (de 45 %) des polypes coliques et un odds ratio de cancer colique entre 2 et 4 (Chanson, 2007; Rokkas et al., 2008).

Sur la base des données disponibles, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer colorectal. La comparaison des catégories extrêmes permet d'estimer une augmentation du risque de 28 à 58 % entre les faibles et les fortes concentrations d'IGF-1.

2.2.3.11.4. Endomètre

Les études prospectives évaluant la relation entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et risque de cancer de l'endomètre sont peu nombreuses. Elles montrent que des concentrations élevées d'IGF-1 et de ses protéines de liaison ne sont pas associées à un risque accru du cancer de l'endomètre. L'étude de Gunter et al. (2008), portant sur 250 sujets, semble être en faveur d'une relation inverse entre la concentration d'IGF-1 libre et le risque de cancer de l'endomètre. Il s'agit toutefois de la seule étude rapportant des résultats relatifs à l'IGF-1 libre.

2.2.4 Calcium

2.2.4.1. A propos du Calcium

Pendant sept millions d'années et jusqu'à aujourd'hui pour la majorité des habitants de la planète, l'homme n'a pas consommé de laitages sans jamais manquer de calcium.

L'Américain Boyd Eaton, un spécialiste de l'alimentation paléolithique estime que celle-ci, sans l'appui du moindre laitage, fournissait probablement 1 500 mg de Ca par jour, une majorité provenant des végétaux (Eaton et *al.*, 1991). Les fruits, les feuilles, les fleurs, les graines consommés pendant des millions d'années par nos ancêtres contiennent en effet du calcium. L'analyse de l'alimentation de singes du Guatemala, qui portait sur 26 espèces de fruits, 2 de feuilles, 4 de graines et 1 de fleurs a trouvé qu'en moyenne, ces aliments contiennent 90 mg de Ca pour 100 g (Coelho, 1976). Tout ce calcium végétal n'était pas assimilé, car il y a dans les plantes des substances (acide phytique, acide oxalique) qui limitent son absorption. Malgré tout, cela montre bien qu'une alimentation sans laitages répond aux besoins physiologiques en calcium.

Les fruits et les légumes contribuent à des apports intéressants en calcium. Les légumes les plus intéressants sont les crucifères (toutes les variétés de choux, les brocolis) car leur calcium est particulièrement bien assimilé, dans des proportions qui vont de 40 à 60 %. En revanche le calcium des épinards est peu disponible (5 à 10 %) en raison de leur teneur en acide oxalique. Bien que le soja contienne des substances qui freinent l'absorption du calcium, celui-ci est bien absorbé. Les fruits renferment 40 à 200 mg pour 100 g, ce qui en fait également une source intéressante.

Les aliments d'origine animale apportent peu de calcium, entre 15 et 20 mg pour 100g. L'eau est aussi un bon vecteur de Ca. Le calcium des eaux minérales est aussi bien absorbé que celui du lait, parfois même mieux (Heaney, 2006).

Un enfant américain de 8 ans reçoit environ 900 mg de calcium par jour. Des analyses poussées ont permis d'établir que 28 % de ce calcium était effectivement absorbé, soit 246 mg/j (LEE et *al.*, 1994) À comparer avec le statut d'un petit Chinois du même âge dont l'alimentation apporte 360 mg de calcium par jour.

Les mêmes techniques d'analyse permettent de constater que 63 % de ce calcium est absorbé, soit 226 mg. Une valeur très proche de celle observée chez un petit Américain (Abrams et Stuff, 1994).

En fait, le calcium alimentaire était un peu mieux absorbé par l'organisme au cours du régime végétarien que pendant le régime lacto-végétarien (Kohlenberg, 2003). L'École de santé publique

de Harvard qui conseille simplement de « se procurer une à deux bonnessources de calcium par jour » qu'il s'agisse de légume, fruit, eau, sardine ou même laitage (Souccar, 2007).

2.2.4.2. Calcium et protéines

Un régime riche en protéines augmente les pertes de calcium, et donc les besoins en Ca alimentaire : chaque gramme de protéine supplémentaire nécessiterait d'absorber 5 à 6 mg de calcium en plus pour compenser les pertes. C'est surtout le cas des protéines de la viande et des laitages, mais aussi des protéines céréalieres car ces protéines renferment des quantités significatives d'acides aminés riches en soufre, à l'origine d'une acidification de l'organisme. Les protéines végétales non céréalieres contiennent moins d'acides aminés soufrés, à l'exception des noix et graines (Souccar, 2007).

2.2.4.3. Calcium et cancer de la prostate

La consommation de calcium, facteur alimentaire modifiable, a récemment été proposée comme facteur de risque du cancer de la prostate. Des études in vitro et animales suggèrent que des niveaux plus élevés de calcium augmentent le risque, car ils suppriment la 1,25-dihydroxyvitamine D3, la forme la plus active de la vitamine D3, qui inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate et favorise leur différenciation (Schwartz et *al*, 1997; Giovannucci, 1998). Cependant, des études pertinentes ont donné des résultats incohérents (Gao et *al.*, 2005), bien que peu d'études aient pris en compte l'apport provenant de la supplémentation en calcium, pouvant donner des doses plus élevées que l'apport alimentaire. Étant donné l'importance du calcium dans la prévention de maladies telles que l'ostéoporose.

Des taux élevés de calcium dans la circulation suppriment la 1,25-dihydroxyvitamine D3, la forme la plus active de la vitamine D. In vitro, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 inhibe la croissance des cellules épithéliales de la prostate cancéreuses et favorise leur différenciation (Schwartz et *al*, 1995, 1997). ; Giovannucci, 1998). Des études chez l'animal ont également montré que l'administration de 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou de ses analogues réduisait la croissance des tumeurs de la prostate (Lucia et *al*, 1995). En outre, des apports plus élevés en lait et en calcium peuvent augmenter le facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1) (Gunnell et *al*, 2003), ce qui peut être associé à un risque accru de cancer de la prostate (Renehan et *al*, 2004).

2.2.5. Ostéoporose

2.2.5.1. Le remodelage et la résorption osseuse

L'os est un organe dynamique, en régénération permanente, le remodelage, fait que le squelette d'un adulte est complètement régénéré tous les 10 ans.

Le but du remodelage est donc essentiellement d'empêcher qu'un matériau osseux trop vieux s'accumule dans le squelette. La résorption osseuse est une tâche qui revient aux ostéoclastes. La formation d'os neuf revient aux ostéoblastes. Dans l'os ostéoblastes et ostéoclastes appartiennent à une structure commune temporaire, qu'on appelle l'unité multicellulaire basique ou BMU (pour basic multicellular unit). Le BMU se déplace vers une région de l'os qui doit être remplacée.

Le remodelage osseux doit être finement régulé tout au long de la vie, au risque de conduire à l'ostéoporose. Il existe deux types d'ostéoporose, l'ostéoporose de type 1, qui survient après 50 ans, et l'ostéoporose liée à l'âge ou ostéoporose de type 2 qui survient plus tard qui est la principale responsable des fractures du col du fémur.

Dans l'ostéoporose de la ménopause, le remodelage osseux est considérablement accéléré : des ostéoblastes, comme des ostéoclastes, sont recrutés en quantité excessive. Finalement, s'installe un déséquilibre en faveur de la résorption osseuse. Dans l'ostéoporose liée à l'âge, ou de type 2, le remodelage osseux n'est pas augmenté mais il n'y a pas assez d'ostéoblastes pour former de l'os nouveau (Bonyadim, 2003).

Les ostéoblastes sont « fabriqués » par des cellules souches de la moelle osseuse appelées cellules souches mésenchymales (MSC). La capacité des cellules MSC à engendrer des ostéoblastes est limitée (Di Gregorio, 2001). Avec l'âge, le nombre de MSC diminue (Tokalov, 2007) tout comme diminue leur aptitude à engendrer des ostéoblastes (Jestesén et *al.*, 2001; Stenderup et *al.*, 2004; Conboy et *al.*, 2005) même si ce dernier point est contesté par quelques auteurs (Tokalov, 2007). Ce déclin des MSC et de leur capacité à proliférer a été observé dans toutes les espèces animales étudiées : cochon d'Inde, souris, rat, homme (Lebedinskaia, 2004). Que ces cellules ne peuvent pas indéfiniment approvisionner l'os en ostéoblastes. Leur stock finit par décliner (Jilka, 2002). Pour résumer, les deux formes d'ostéoporose sont marquées par un déclin des ostéoblastes par suite de la diminution des cellules MSC, et de leur capacité à se diviser.

L'une des raisons pour lesquelles la production d'ostéoblastes décline avec l'âge est que les cellules MSC peuvent aussi donner naissance à des adipocytes plus d'adipocytes et moins

d'ostéoblastes. Le nombre d'adipocytes dans la moelle osseuse augmente, ce qui explique que la moelle des animaux âgés soit si grasse. Chez l'homme, la cavité fémorale est majoritairement occupée par de la graisse dans le dernier tiers de la vie (Bonyadi, 2003).

2.2.5.2. Laitages et ostéoporose

Le calcium laitier lui-même semble activer le remodelage osseux, ce qui n'est pas observé avec d'autres formes de calcium (Bronner, 1998). L'IGF-1 augmente fortement le remodelage osseux et stimule les ostéoblastes. La plupart des laitages sont acidifiants. Les aliments acidifiants stimulent les ostéoclastes et la destruction du tissu osseux parce que le carbonate de calcium des os est utilisé par l'organisme pour « tamponner » l'excès d'acide. Mais en stimulant l'activité des ostéoclastes, les aliments acidifiants augmentent aussi secondairement celle des ostéoblastes par effet de couple qui lie mécaniquement la formation osseuse à sa résorption. Donc les aliments acidifiants favorisent le remodelage osseux (Olney, 2003).

Il apparaît clairement que les laitages sont les aliments les plus puissants pour stimuler la croissance osseuse ou activer le remodelage osseux. Consommés dès le plus jeune âge, ils adressent aux cellules souches de l'enfant le signal de proliférer pour donner naissance à des ostéoblastes. Si la consommation de laitages se poursuit à l'âge adulte, les mêmes signaux ont les mêmes effets : prolifération d'ostéoblastes et augmentation de la densité minérale osseuse, celle-là même qu'on observe dans les populations qui consomment beaucoup de laitages.

Chez la personne plus âgée, l'intérêt des laitages est douteux. L'ostéoporose de type 2 est caractérisée par un déficit en ostéoblastes, parce que les cellules MSC en fabriquent moins, au bénéfice des cellules grasses. Or, les laitages, lorsqu'ils ne sont pas écrémés, sont riches en matières grasses. Il s'agit surtout de graisses saturées, mais aussi monoinsaturées et polyinsaturées. Parmi ces dernières, celles de la famille oméga-6 dominant. Dans les expériences, les graisses du type de celles trouvées dans le lait, les yaourts et les fromages encouragent la formation d'adipocytes à partir des cellules souches MSC, au détriment des ostéoblastes. Un régime à base de laitages ne semble donc pas adapté à la physiologie de l'os âgé (Lecka-Czernik, 2002).

2.2.5.3. Os 1729-1852

En Angleterre, des archéologues qui travaillaient à la restauration d'une ancienne église ont exhumé des squelettes de femmes mortes et enterrées entre 1729 et 1852. Ces découvertes ont donné au Pr John Stevenson, un spécialiste de l'ostéoporose à l'Institut Wynn pour la recherche métabolique (Londres) l'occasion unique de comparer la densité minérale osseuse des femmes des XVIIIe et XIXe siècles, et celle des femmes d'aujourd'hui. Les résultats de l'étude, publiés dans le Lancet, prouvent que l'ostéoporose était rare : nos aïeules perdaient infiniment moins de masse osseuse au cours de leur vie, que les femmes aujourd'hui (Lees et *al.*, 1993).

2.2.5.4 Les os des suédoises

C'est donc en Suède, Norvège, États-Unis, Allemagne, Irlande, Royaume-Uni, Finlande, Australie et Nouvelle-Zélande que l'on consomme le plus de lait par personne et par an. C'est aussi dans ces pays que le nombre annuel de fractures du col du fémur (pour un âge donné) est le plus élevé. Les Suédois détiennent deux records mondiaux : celui de la consommation de laitages et celui des fractures du col du fémur. Les Australiens, les Néo-zélandais, les Américains avalent trois fois plus de lait que les Japonais. L'incidence des fractures du col du fémur est dans ces pays deux fois et demie à trois fois plus élevée qu'au Japon (Fujita, 1993). Aux États-Unis, l'ostéoporose ne touche pas toute la population de manière uniforme. Les Mexicains-Américains et les Afro-Américains, qui consomment moins de laitages que les Blancs ont deux fois moins de fractures du col du fémur (Bauer, 1988; Kessenich, 2000).

En Chine continentale où malgré l'offensive de l'agrobusiness laitier, l'on consomme encore très peu de lait (autour de 10 kg par personne et par an), la fréquence des fractures du col du fémur est l'une des plus faibles au monde, 5 à 6 fois plus basse qu'aux États-Unis où chaque Américain avale plus de 250 kg de lait par an. Au Togo, l'ostéoporose est extrêmement rare : on y consomme annuellement ment moins de 10 kg de lait par personne (Mijiyawa, 1991). Au Cambodge, au Laos, au Libéria, en République démocratique du Congo, en Nouvelle- Guinée, la consommation annuelle de lait par personne ne dépasse pas 5 kg : l'ostéoporose y est considérée comme une « non-épidémie (Barss, 1985)».

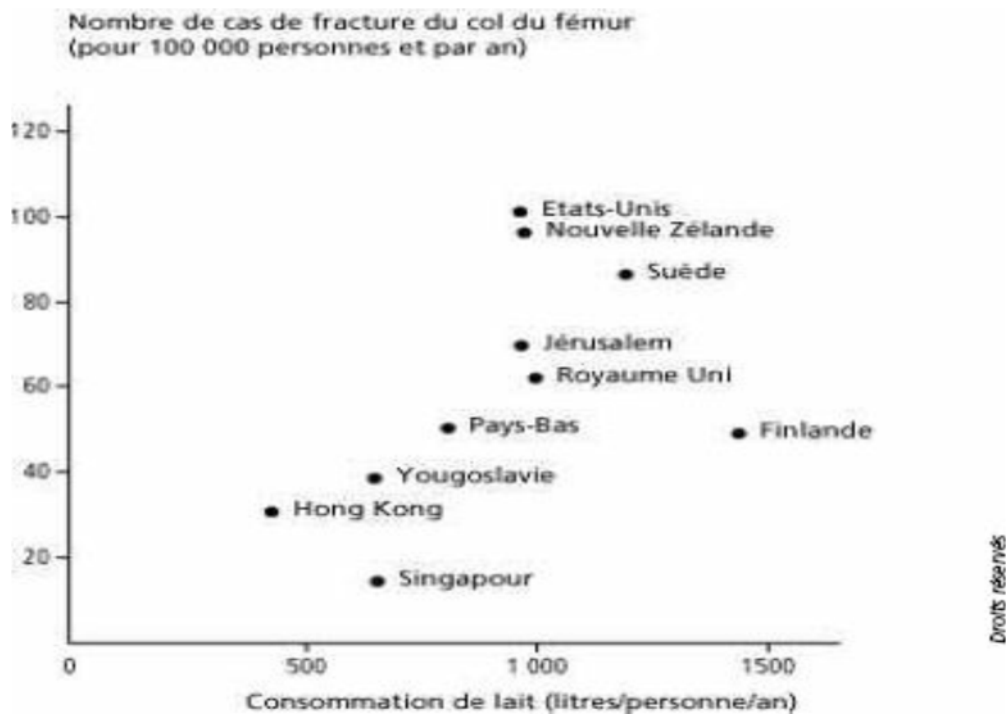


Figure 4 : Incidence des fractures du col du fémur en fonction de la consommation de lait d'après T. Colin Campbell : The China Study. BenBella Books (Dallas, 2005).

Pour résumer, ces études de populations nous transmettent un message clair et simple : moins, dans un pays, on consomme de lait et de protéines animales, plus on a des os en bonne santé. Au Nigéria où l'on boit très peu de lait, le ratio entre protéines animales et protéines végétales est dix fois plus faible que celui relevé en Allemagne. L'incidence de fractures du col du fémur y est plus basse de 99 % (Frassetto, 2000).

L'épidémie d'ostéoporose qui affecte Hong-Kong alors qu'elle a jusqu'ici épargné la Chine continentale ne peut pas s'expliquer par des différences génétiques, de longueur du col du fémur, de position du centre de gravité ou de niveau de vitamine D. Elle est étroitement liée à l'adoption d'une alimentation occidentalisée qui est caractérisée par la montée des laitages, des viandes, du sel et des boissons sucrées. Nous verrons plus loin comment ce cocktail affecte la santé des os (Souccar, 2007).

Autres exemples que les gènes n'ont pas grand-chose à voir dans l'épidémie d'ostéoporose qui touche les pays occidentaux et les populations qui s'occidentalisent, les voici.

Les femmes d'origine asiatique qui vivent aux États-Unis consomment plus de protéines animales et de laitages que leurs parents restés en Asie. Elles ont aussi des taux d'ostéoporose bien supérieurs (Nih, 2002).

En Grèce, la consommation de lait a doublé entre 1961 et 1977 et encore progressé depuis. Des chercheurs ont mesuré l'évolution de l'incidence des fractures du col du fémur (ajustée à l'âge) entre 1977 et 1992. Si le lait protège les os, la Grèce aurait dû enregistrer moins de fractures. Elles ont pratiquement doublé (Paspati, 1998).

En Asie, l'ostéoporose est 5 fois moins fréquente qu'aux États-Unis et en Europe. Pourtant, les Asiatiques devraient, comme les Scandinaves, être perclus d'ostéoporose. En effet, non seulement leur densité osseuse est plus basse que celle des personnes de souche européenne – un facteur de risque reconnu – mais en plus ils consomment peu de calcium.

2.2.5.5 Les pays buveurs de lait ont plus de fractures

La consommation tout au long de la vie durant de quantités massives de calcium laitier est une anomalie dans l'histoire de l'évolution, comme le soulignent des centaines de chercheurs en nutrition et en paléanthropologie. Cet afflux de calcium laitier épuise en quelques décennies la capacité de l'os à se renouveler conduisant à l'ostéoporose (Klompmarker, 2005).

De nombreux chercheurs ont déjà dit leur malaise face à l'utilisation de la mesure de la densité osseuse (BMD pour bone mineral density) comme marqueur de la santé des os. La théorie veut que plus les os d'une femme sont denses, plus le risque d'ostéoporose est faible. En réalité, à l'échelon d'une population, la BMD n'est pas forcément un signe de bonne santé osseuse. Les Japonaises ont une BMD plus basse que les Européennes, mais les fractures du col du fémur sont moins fréquentes au Japon qu'en Europe (Dennison et *al.*, 1998). Cette différence n'est pas due à des facteurs génétiques, puisque les Japonaises nées aux États-Unis ont une densité osseuse équivalente à celle des Américaines (KIN et *al.*, 1993). Les Chinoises ont aussi une densité osseuse plus faible que les Européennes ou que les Américaines et moins de fractures du col du fémur (Ling et *al.*, 2000). Là encore cette différence n'est pas génétique puisque les Chinoises qui sont venues s'installer 12 ans plus tôt dans un pays européen ont la même densité osseuse que les habitantes de ce pays. C'est-à-dire que l'environnement nutritionnel fait s'élever la densité osseuse de ces femmes immigrées (Wang et *al.*, 1996). Les Gambiennes, ont des os moins denses que les Britanniques. Mais lorsqu'elles émigrent en Grande-Bretagne, leur densité osseuse rejoint celle des autochtones (Dibba et *al.*, 1999).

2.2.6. Diabète de type 1

2.2.6.1 Définition

Le diabète se déclare souvent entre 8 et 16 ans. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus touchés. Dans 15 % des cas, les patients diabétiques souffrent d'autres maladies auto-immunes : de la thyroïde (maladie de Hashimoto), de l'estomac (gastrite atrophique), de la peau (vitiligo), des surrénales (maladie d'Addison) ou d'autres organes. Comme dans la plupart des maladies, il existe des prédispositions génétiques, mais les gènes n'ont guère changé alors que la maladie progresse. En réalité, le diabète de type 1 est directement lié à des comportements alimentaires (Onkamo et *al.*, 1999).

2.2.6.2 Laitages et diabète de type 1

Tout d'abord, les protéines du lait de vache sont l'un des antigènes les plus puissants de l'alimentation humaine, elles déclenchent la réponse la plus marquée du système immunitaire (Nentwich, 2004).

Les pays dans lesquels on consomme le plus de lait de vache sont les plus touchés par l'épidémie (Scott, 1990; Dahl-Jorgensen et *al.*, 1991 ; Fava, 1994).

Dans la plupart des études, les enfants qui avaient développé le diabète avaient été allaités moins longtemps et exposés plus tôt à des protéines de lait de vache (Mayer, 1988; Virtanen et *al.*, 1991; Kostraba et *al.*, 1992; Kostraba et *al.*, 1993; Virtanen et *al.*, 1993; Borch et *al.*, 1994; Gerstein, 1994; Johansson et *al.*, 1994; Norris et *al.*, 1996; Perez et *al.*, 1996; Gimeno et *al.*, 1997; Akerblom et *al.*, 1998).

Les données disponibles en Norvège et en Suède expliquent bien l'augmentation considérable des cas de diabète de type 1 par la baisse de l'allaitement (Borch et *al.*, 1994) Malgré tout, quelques études n'ont pas trouvé que les cas de diabète sont moins nombreux chez les enfants qui ont été allaités longtemps et un petit nombre d'études a mis en cause d'autres aliments que le lait de vache: les céréales, les légumes.

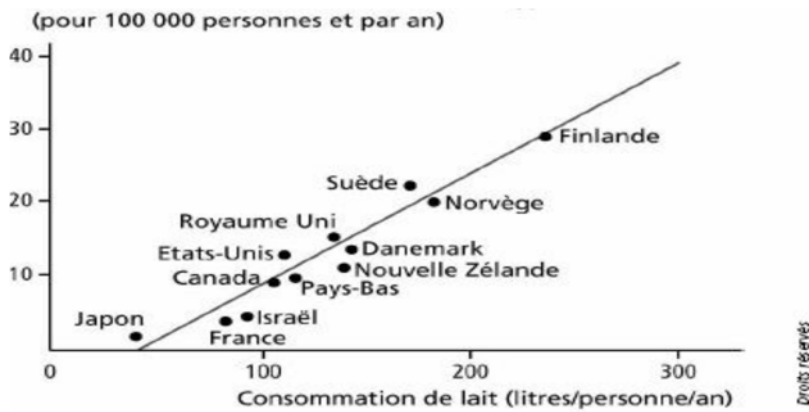


Figure 5 : Incidence du diabète de type 1 dans différents pays en fonction de la consommation de lait d'après T. Colin Campbell : *The China Study*. BenBella Books (Dallas), 2005.

Dans une étude pilote, des chercheurs finlandais ont montré que lorsqu'on donne à des enfants à haut risque de DT1, un lait dont les protéines ont été démantelées, ils développent moins d'auto-anticorps impliqués dans le diabète (Akerblom et *al.*, 2005).

En 1992 des chercheurs finlandais ont publié une étude dans le *New England Journal of Medicine*. Ils ont prélevé un peu de sang sur des enfants diabétiques, puis ils ont mesuré le niveau des anticorps dirigés par l'organisme contre l'albumine bovine. Ils ont fait de même avec des enfants en bonne santé et ont comparé les deux groupes. Les 142 enfants diabétiques avaient tous un niveau d'anticorps élevé. Les 79 enfants en bonne santé avaient tous un niveau d'anticorps bas. Conclusion des chercheurs : « le diabète de type 1 pourrait bien être dû à des anticorps dirigés contre des protéines du lait », ce lait que les enfants avaient consommé (Karjalainen, 1992).

2.2.6.3 Le système immunitaire à l'insuline bovine

La réaction du système immunitaire à l'insuline bovine que contient le lait représente la réponse physiologique à un nouvel antigène de l'alimentation. Le problème, c'est que si l'insuline bovine est différente de l'insuline humaine, elle ne l'est pas de beaucoup : trois acides aminés. Donc la réponse immunitaire dirigée contre l'insuline bovine peut s'étendre à l'insuline humaine, c'est-à-dire la propre hormone de l'enfant (Vaalara, 2004).

2.2.6.4. Une théorie : Le lait pourrait favoriser le diabète

Pour expliquer l'augmentation du diabète de type 1 : dans chaque pays, des centaines de milliers de bébés ont été exposés trop tôt, depuis des décennies, à des protéines alimentaires. Une majorité d'enfants a digéré complètement ces protéines, mais une partie, probablement pour

des raisons génétiques en a été incapable. Ces fragments de protéines mal digérés sont passés dans le sang. Le système immunitaire les a identifiés comme indésirables et s'est mobilisé pour les détruire. Comme certains de ces fragments ressemblent aux cellules du pancréas qui synthétisent l'insuline, le système immunitaire a dérapé et détruit ces cellules du pancréas, précipitant l'enfant dans un diabète de type 1 puisqu'il est désormais incapable de produire l'insuline. Plusieurs aliments peuvent fournir ce type de protéines « étrangères » Les céréales ont été récemment incriminées (Norris, 2003) mais c'est surtout sur le lait de vache que se concentrent depuis de longues années les soupçons des chercheurs (Akerblom, 1998).

Des chercheurs ont montré que la réponse immunitaire d'un enfant aux protéines du lait était non seulement liée à l'âge auquel ce lait de vache avait été introduit (Virtanen et al., 1994), mais aussi à la consommation de lait plus tard dans l'enfance (Virtanen et al., 1994; Virtanen et al., 1998).

Dans une étude, les enfants qui consommaient plus de trois verres de lait par jour avaient quatre fois plus d'auto-anticorps que ceux qui en consommaient moins de trois verres (Virtanen et al., 1998).

2.2.7. PH

2.2.7.1. Définition

Le pH, pour potentiel Hydrogène, permet de mesurer l'activité de l'ion hydrogène dans une solution. Le sang est normalement légèrement basique, avec un pH compris entre 7,35 et 7,45 (Sorensen, 1909).

2.2.7.2. PH et les laitages

Des chercheurs britanniques ont mesuré l'équilibre acidebase chez 111 garçons et 101 filles âgés de 16 à 18 ans. Ils ont constaté que les adolescents chez lesquels cet équilibre est le plus perturbé du fait d'un excès acide (au détriment de la qualité osseuse) sont ceux qui consomment le plus de lait, de fromage, de viande et de céréales. Comme les laitages renferment de grandes quantités de calcium, les adolescents qui consomment moins de calcium ont l'équilibre acide-base le mieux préservé. Les auteurs notent que leurs résultats «remettent en question certaines des idées reçues sur ce qu'est un régime alimentaire optimal pour la promotion de la santé osseuse des adolescents (Prynne, 2004).

Si notre alimentation est trop acidifiante, le corps puise dans les os des substances alcalinisantes pour neutraliser cette charge acide. Les os contiennent en effet des citrates et des bicarbonates,

connus pour leur effet tampon (diminuent l'acidité de l'organisme). Problème : dans nos os, ces substances se trouvent sous la forme de citrate de calcium ou de bicarbonate de calcium. En puisant ces éléments basifiants, l'organisme « pompe » le calcium de nos os. Résultat : la densité osseuse diminue, les os se fragilisent, c'est l'ostéoporose. Ceci pourrait expliquer pourquoi, dans les études, les personnes qui mangent le plus de sel et de protéines animales ont un risque de fracture osseuse plus élevé que les autres. On sait aussi que lorsqu'on multiplie par deux la consommation de protéines animales (de 35 à 78 g/j), le calcium éliminé dans les urines augmente de 50 %. L'acidose chronique tend ainsi à «dissoudre » les os par élimination du contenu minéral osseux, mais elle fait aussi fondre les muscles et abîme les reins (Frassetto et *al.*, 2018).

2.2.8. La sclérose en plaque

2.2.8.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie des pays tempérés occidentaux qui est diagnostiquée le plus souvent entre 20 et 40 ans et touche trois fois plus souvent les femmes que les hommes la gaine de myéline – est détruite par une réaction auto-immune (Denic et *al.*, 2013).

2.2.8.2. La géographie de la sclérose en plaque

La géographie de la sclérose en plaques évoque de manière troublante celle du diabète de type 1 et de l'ostéoporose. Tous les pays affectés par la SEP sont comme pour le diabète de type 1, de gros consommateurs de laitages en Europe, les pays scandinaves, les Pays-Bas, les îles britanniques, l'Allemagne ont tous des taux de SEP très élevés (Butcher, 1986).

2.2.8.3. Hypothèse

L'hypothèse d'une origine alimentaire de la SEP a été envisagée dès la fin de la Deuxième Guerre mondiale par Roy Swank, un neurologue qu'il a dirigé le service de neurologie faculté de médecine de l'université de l'Oregon. Swank s'est intéressé aux facteurs alimentaires de la SEP lorsqu'il a appris que la maladie était plus répandue dans les pays du nord.

Alors que certains spécialistes évoquaient le rôle des champs magnétiques, il a formulé l'hypothèse qu'elle était liée à la consommation d'aliments d'origine animale – en particulier les laitages (Swank, 1953).

Depuis les premiers travaux de Swank, de nombreuses études ont confirmé son intuition et l'ont précisée, jusqu'à mettre en cause le lait de vache en 1976. L'épidémiologie montre bien que les

populations qui consomment le plus de lait de vache sont plus touchées que les autres par la SEP (Butcher, 1976).

En 2001, Michael Dosch, un chercheur de l'Hôpital pour enfants malades de Toronto, a trouvé que les patients diabétiques (type 1) ont des réactions d'auto-immunité identiques à celles que l'on trouve chez des malades atteints de sclérose en plaques. Dans cette étude, les lymphocytes T des diabétiques – des globules blancs du système immunitaire spécialisés dans la destruction des cellules étrangères – s'attaquaient aux protéines de la myéline, dans le système nerveux et les lymphocytes T des patients atteints de SEP s'en prenaient aux protéines du pancréas. « Nous avons été surpris de découvrir que dans un tube à essai, il est impossible de distinguer les deux maladies », nous a dit Michael Dosch. En plus, son équipe a montré que les personnes atteintes de SEP réagissent de manière anormale au lait de vache (Winer et *al.*, 2001).

Chapitre 3 : Allergie aux protéines du lait de vache

3.1. Allergie et intolérance

3.1.1. L'intolérance atteste de l'absence totale ou partielle de l'enzyme (dans ce cas la lactase) assurant soit le processus de digestion d'un nutriment, soit sa métabolisation (assimilation du lactose). L'intolérance ne suscite pas de réaction du système immunitaire (Ingram et *al.*, 2009).

3.1.2. L'allergie, par contre, est caractérisée par une réaction immunitaire face à un allergène alimentaire ou « trophallergène », le plus souvent une protéine (dans ce cas, les protéines du lait dont les plus importantes sont : caséine, alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline). Une allergie au lait est bien plus grave qu'une intolérance au lactose (Lifschitz et Szajewska, 2015).

3.2. Définition

L'APLV est une réaction clinique adverse, reproductible en l'occurrence des protéines lactées bovine principalement caséine, alpha lactalbumine et Bêta-lactoglobuline Cette prédisposition est amplifiée par l'immaturation digestive et immunologique du nourrisson qui aura plus de risque de devenir allergique aux protéines du lait de vache (Rancé et *al.*, 2008).

L'APLV correspond à l'absence ou la perte de la tolérance orale pour le lait, ce que la distingue des autres réactions d'intolérance telle que l'intolérance au lactose (Vandenplas et *al.*, 2007). Les symptômes cliniques sont principalement gastro-intestinaux, mais également cutanés et respiratoires. Elle peut aussi se révéler par un choc anaphylactique et par un syndrome dit de « rescapé de mort subite » (Rancé, 2004).

L'allergie au lait de vache concerne au maximum 7,5% des enfants le plus souvent chez le nourrisson âgé de moins d'un an. Elle apparaît dans les 3 premiers mois de vie et guérit souvent avant l'âge de 3 ans.

Cette réaction est liée à une hypersensibilité immunologique, caractérisés avec deux types : les réactions IgE médiées et les réactions non IgE médiées liées principalement à l'action de cellules (Walker, 2003).

3.3. Allergènes et mécanismes de l'allergie

Les allergènes en cause : les trois allergènes principaux sont l' α -lactalbumine, la β -lactoglobuline et la caséine. Environ 85% des personnes atteintes d'APLV réagissent à une de ces trois protéines et 75% sont allergiques à plusieurs protéines à la fois (Monoret et *al.*, 2001).

La caséine résulte de l'association de quatre chaînes protéiques codées par des gènes différents (α_1 , α_2 , β et κ), et représentent 80% des PLV. La β -lactoglobuline, absente du lait maternel, représente 9% des protéines totales. L' α -lactalbumine, présente dans le lait maternel, représente 4% des protéines totales. Les autres protéines lactées présentes dans le lactosérum sont les immunoglobulines (2%), le sérum albumine bovine (1%) et la lactoferrine (traces). On estime que le pourcentage de nourrissons atteints d'APLV est respectivement de

- 66% pour ceux porteurs d'anticorps dirigés contre la caséine
- 68% pour ceux porteurs d'anticorps dirigés contre la β -lactoglobuline - 58% pour ceux porteurs d'anticorps dirigés contre l' α -lactalbumine.

Sur le plan physico-chimique, la caséine, contrairement à l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline, est beaucoup plus sensible aux traitements enzymatiques par protéases et exopeptidases qu'aux dégradations thermiques. La pasteurisation n'altère pas les propriétés allergisantes du lait de vache (Pham et *al.*, 2014).

Le pronostic de l'allergie aux protéines du lait de vache est bon puisque finalement plus de 90% guériront à l'âge de 15 ans. Néanmoins, ces enfants pourront développer d'autres manifestations atopiques. Classiquement, les allergiques au lait de vache développeront d'autres allergies alimentaires (18 % des cas), un asthme (41 % des cas) et une rhinite allergique (31 % des cas) (Wandalsen, 2003).

L'ALPV fait partie des allergies les plus fréquentes chez le nourrisson, il faut renforcer la promotion de l'allaitement maternel et différer l'introduction de laits artificiels (Lauener, 2003).

Conclusion

La controverse autour du lait est donc loin d'être terminée, le verdict n'est pas encore rendu pour le lait. Il va falloir plus d'études à long terme avant d'avoir la réponse finale. Mais l'idée que nous devons consommer de grandes quantités pour notre santé n'est absolument pas prouvée. En attendant, il serait préférable d'être un peu prudent et de ne pas se sentir obligé de boire trois ou quatre fois du lait ou de ses dérivés par jour.

Concernant les qualités intrinsèques du lait de vache, la controverse porte principalement sur une éventuelle influence épigénétique du lait, donc sur les événements cellulaires, génomiques et protéomiques. On reproche alors au lait d'avoir chez tout ou partie des adultes des effets inflammatoires, métaboliques, oxydatifs voire indirects sur la fonction neurocognitive du sujet âgé.

Le choix de la consommation ou non de lait à l'âge adulte est individuel selon la tolérance de chacun. Sachant que se passer totalement de produits laitiers nécessite une connaissance accrue des besoins corporels et des sources des nutriments afin de ne pas créer de carence.

A l'inverse, une consommation importante de lait peut aussi amener des effets néfastes.

Parmi ceux-ci, les cancers hormono-dépendants (prostate, sein, utérus) et les conséquences lors d'intolérance au lactose (troubles digestifs mais aussi selon certains auteurs : eczéma, douleurs, allergies...) sont assez unanimement reconnus par la communauté scientifique.

Ces inconvénients apparaissent souvent dans les études à partir de 3 à 4 portions journalières de produits laitiers, c'est pourquoi les recommandations actuelles tendent à conseiller 1 à 2 portions par jour au maximum, tous produits laitiers confondus à partir de l'âge adulte.

Il apparaît que l'influence des facteurs alimentaires et nutritionnels sur le risque de cancer par l'intermédiaire d'une modulation de la synthèse endogène des facteurs de croissance est un vaste sujet de recherche pertinent et d'actualité, qui doit être étendu à d'autres facteurs alimentaires dont la consommation pourrait être associée au risque de cancer, et pouvant impliquer d'autres voies mécanistiques.

Liste des références

Abrams,S.A.,Stuff,J.E.,1994. Calcium metabolism in girls, current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *Am J Clin Nutr*60,739–43.

Allen,N.E.,Key,T.J.,Appleby,P.N.,Travis,R.C.,Roddam,A.W.,Tjnneland,A.,Johnsen,N.F.,Overvad,K., Linseisen ,J., Rohrmann,S. et al., 2008..Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*.Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford, UK.

Akerblom,H.K.,Knip,M.,1998.Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes metabolism reviews* 14,31–67.

Akerblom,H.K.,1998.Putative environmental factors and type diabetes. *Diabetes Metabolism Reviews* 14,31–67.

Akerblom,H.K.,Virtanen,S.M.,Ilonen,J.,Savilhti,E.,Vaarala,O.,Reunanen,A.,Teramo,K., Hamalainen,A.M.,Paronen,J.,Riikjarv,M.A. et al.,2005. NatonalTrigr Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes, a pilot study. *Diabetologia*48, 829–37.

Allen,N.E.,Appleby,P.N.,Davey,G.K.,Kaaks.R.,Rinaldi,S.,Key,T.J.,2002. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer EpidemiologyBiomarkers and Prevention*11, 1441-1448.

Aamiot,J.,Fournier,S.,Lebeuf,Y.,Paquin,P.,Simpson,R.,Turgeon,H., 2002.Composition, propriétés physicochimiques, valeur nutritive, qualité technologique et techniques d'analyse du lait In VIGNOLA C.L, Science et technologie du lait – Transformation du lait, École polytechnique de Montréal, ISBN 3, 25-29 (600 pages).

Annunziata,M.,Granata,R.,Ghigo,E., 2011. The IGF system. *ActaDiabetologica*48, 1-9.

Anonyme, 2002.NIH, Osteoporosis in Asian-American women. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases.

Anonyme, Arrêté interministériel du 29 Safar 1414 correspondant au 18 août 1993 : relatif aux spécifications et à la présentation de certains laits de consommation.

Anses., 2012. Avis de l'Anses Saisine n° 2009-SA-0261 Anses. Rapport d'expertise collective Saisine 2009-SA-0261 « Facteurs de croissance ».

Barricarte,A.,Larranaga,N.,Quiros,J.R.,Bingham,S.,Khaw,K.T.,Key,T.,Allen,N.E.,Lukanova,A.,Slimani,N.,Saracci,R., et al., 2006. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine Related cancer*13,593-605.

Barss,P., 1985. Fractured hips in rural Melanesians: a no epidemic. *Trop Geogr*37,156–159.

Bauer,R.L., 1998. Ethnic differences in hip fracture, a reduced incidence in Mexican Americans. *American journal of epidemiology* 127,145–149.

Bonyadi,M.,Waldman,S.D.,Liu,D.,Aubin,E.,Grynpas,M.D.,Stanford,W.L., 2003 Mesenchymal progenitor self-renewal deficiency leads to age dependent osteoporosis in Sca-1/Ly-6A null mice. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA* 100, 5840–5.

Borch-Johnsen,K.,Joner,G.,Mandrup-Poulsen,T.,Christy,M.,Zachaud,B.,Kastrup,K.,Nerup,J., 1994. Relation between breast-feeding and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet II*: 1083–1086.

Boucher,B.J., 2012.*Dermatoendocrinol* 4, 212-24.

Bourre,J., 2010.Le lait vrais et faux dangers. Jean-Marie Bourre. Les Arguments des détracteurs du lait et des produits laitiers : un monument d'erreurs », *Cholé-doc*, Centre de recherche et d'information nutritionnelles (CERIN), no 119.

Bourre,J., 2010. *Le Lait : vrais et faux dangers*, Odile Jacob.

Brabant,G.,Von,A.,Wuster,C.,Ranke,M.B.,Kratzsch,J.,Kiess,W.,Ketelslegers,J.M.,Wilhelmsen,L,Hu lthen,L., Saller,B., et al., 2003. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Hormone Research* 60, 53-60.

Bratt,O.,Carlsson,S.,Holmberg,E.,Holmberg,L.,Johansson,E.,Josefsson,A.,Nilsson,A.,Nyberg,M,Ro binsson, D., Sandberg,J., et al., 2013. The Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS): a randomized study comparing two different follow-up schedules for active surveillance of low-risk prostate cancer. *Scandinavian journal of urology* 47, 347-55.

Brines,J., 2004. Adult Lactose Tolerance Is Not an Advantageous Evolutionary Trait. *Pediatrics*114, 1372–1372.

Bronner,F., 1998. Development and regulation of calcium metabolism in healthy girls. *The journal of nutrition* 128, 1474–1480.

Brunner,J., 1981. Cow milk proteins: twenty-five years of progress. *J dairySci* 1038-1054.

Brzozowski,A.M.,Dodson,E.J.,Dodson,G.G.,Murshudov,G.N.,Verma,C.,Turkenburg,J.P.,Bree,F.M., Dauter,Z., 2002. Structural origins of the functional divergence of human insulin-like growth factor-I and insulin. *Biochemistry* 41, 9389-9397.

Butcher,P.J.,1986. Milk consumption and multiple sclerosis—an etiological hypothesis. *Med Hypotheses* 19,169–178.

Butcher,P.J.,1976. The distribution of multiple sclerosis in relation to the dairy industry and milk consumption. *NZ Med*83, 427–430.

Budek,A.Z.,Hoppe,C.,Michaelsen,K.F.,Bugel,S.,Molgaard,C., 2007. Associations of total, dairy, and meat protein with markers for bone turnover in healthy, prepubertal boys. *The journal of nutrition*, 137, 930-934.

- Cadogan,J.,Eastell,R.,Jones,N.,Barker,M.E., 1997. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ (clinical research ed)* 315,1255-1260.
- Chan,J.M., 2001. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*74, 549–54.
- Chan,J.M.,Stampfer,M.J.,Ma,J.,Gann,P.H.,Gaziano,J.M.,Giovannucci,E.L.,Am,J., 2001. *Clin Nutr*.74, 549-54.
- Chanson,P.,Young,J., 2007. Acromégalie. *Traité d'endocrinologie. Médecine Science Flammarion* 3, 918-928.
- Chatellier,V., 2017. INRA, SMART-LERECO (France) Les grandes tendances du marché mondial du lait,, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II Rabat (Maroc).
- Coelho,A.M., 1976. Resource bioavailability and population density in primates. *Primates*, 17,63–80.
- Codex Alimentarius., 1999. Norme générale pour l'utilisation de termes de laiterie CODEX STAN 206. pp: 1-4.
- Chen,W.,Wang,S.,Tian,T.,Bai,J.,Hu,Z.,Xu,Y.,Dong,J.,Chen,F.,Wang,X.,Shen,H.,2009. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *European journal of human genetics*17, 1668-1675.
- Clemmons,D.R., 1997. Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Cytokine Growth Factor Rev* 8, 45-62.
- Colangelo,L.A.,Chiu,B.C.,Liu,K.,Kopp,P.A.,Gann,P.H.,Gapstur,S.M., 2005. IGF-1, IGFBP-3, and nutritional factors in young black and white men: the CARDIA Male Hormone Study. *Nutr Cancer* 53, 57-64.

Collier,R.J.,Miller,M.A.,Hildebrandt,J.R.,Torkelson,A.R.,White,T.C.,Madsen,K.S.,Vicini,J.L., Eppard,P.J.,Lanza,G.M., 1991. Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J DairySci* 74, 2905-2911.

Conboy,I.M.,Conboy,M.J.,Wagers,A.J.,Girma,E.R.,Weissman,I.L., 2005 .Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment.*Nature* 443, 760–764.

Dahl,J.,Joner,G.,Hanssen,K.F., 1991. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 14,1081–1083.

DeLellis,K.,Rinaldi,S.,Kaaks,R.J.,Kolonel,L.N.,Henderson,B.,LeMarchand,L., 2004. Dietary and lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3): the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*13, 1444-1451.

Dennison,E.,Yoshimura,N.,Hashimoto,T.,Cooper,C., 1998. Bone loss in Great Britain and Japan:a comparative longitudinal study. *Bone* 23, 379–82.

Denic ,A.,Wootla,B.,Rodriguez,M., 2013. *Expert Opin Ther Targets Review*, 17, 1053-66.

Dibba,B.,Prentice,A.,Laskey,M.A.,Stirling,D.M.,Cole,T.J., 1999. An investigation of ethnic differences in bone mineral, hip axis length, calcium metabolism and bone turnover between

West African and Caucasian adults living in the United Kingdom. *Ann Hum Biol* 26, 229–42.

Digregorio,G.B., 2001. Attenuation of self-renewal of transit-amplifying osteoblast progenitors in the murine bone marrow by 17 bêta-estradiol. *J Clin Invest* 107,803–812.

Dumas,B.,Grappin, 1989. « Milk proteinanalysis » *Lait*, 416p.

Eaton,B.,Nelson,D.,1991. Calcium in evolutionary perspective. *Am J ClinNutr* 54, 281-287.

Elfstrand,L.,Lindmark-Mansson,H.,Paulsson,M.,Nyberg,L.,Akesson,B., 2002. Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *Int Dairy J* 12,879- 887.

Esterle,L.,Sabatier,J.P.,Guillon,M.,F.,Walrant-Debray,O.,Guaydier-Souquieres,G.,Jehan,F., Garabedian,M.,2009. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporosis International* 20, 567-575.

Ewings,P., 1996. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and eastDevon. *Br J Cancer* 74: 661–666.

FAO.,1998. Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine
[http://www.fao.org/docrep/T4280F/T4280F06.htm#TABLEAU 29](http://www.fao.org/docrep/T4280F/T4280F06.htm#TABLEAU_29)

FAO.,2017. La production laitière et les produits laitiers.
http://www.fao.org/agriculture/dairy-gateway/la-lait-et-les-produits-laitiers/lacomposition-du-lait/fr/#.WUD7fus1_IU. 15 mars 2017 21. 5. FAO. (2017). Le lait et produits laitiers. La composition du lait.

FAO - OCDE : Augmentation de la production laitière mondiale de 22 % à l’horizon de 2026.

Fava,D.,Leslie,R.D.G.,Pozzilli,P., 1994. Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *Diabetes Care* 17 1488–1490.

Frassetto,LA., 2000. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontology*, 55:585–592.

Frassetto,L.,Banerjee,T.,Powe,N.,Sebastian,A., 2018. *Nutriments Review*, 10,4.

Fredot,E., 2005. *Connaissance des aliments-Bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique*, Tec et Doc, Lavoisier : 10-14 (397 pages).

Fredot,E., 2006. *Connaissance des aliments-Bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique*, Tec et Doc, Lavoisier : 25 (397 pages).

Frystyk,J,Freda,P.,Clemmons,D.R., 2010. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *GrowthHorm IGF Res* 20, 8-18.

Fujita,T., 1992. Comparison of osteoporosis and calcium intake between Japan and the UnitedStates. *ProcSocExpBiol Med* 200, 149–152.

Gao,X.,LaValley,M.P.,Tucker,K.L., 2005. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *JNatl Cancer Inst*, 97, 17681777.

Gauthier,S.F.,Pouliot,Y.,JL,M., 2006. Growth factors from bovine milk and colostrum: composition, extraction and biological activities. *Lait* 86, 99-125.

G,V., 2007. *Physiologie de la reproduction des mammifères*. Ecole nationale vétérinaireToulouse. PP 191-198.

Gerstein,H., 1994. Does cow's milk cause type I diabetes mellitus? A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1, 13–19.

Giannelli,G.,Mazzocca,A.,Fransvea,E.,Lahn,M.,Antonaci,S., 2011. Inhibiting TGF-beta signaling in hepatocellular carcinoma. *BiochimBiophysActa*1815, 214-223.

Gill,J.K.,Wilkins,L.R.,Pollak,M.N.,Stanczyk,F.Z.,Kolonel,L.N., 2010. Androgens, growth factors, and risk of prostate cancer: the Multiethnic Cohort. *Prostate*70, 906-915.

Giovanucci,E., 1998. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *CancerRes* 58, 442–447.

Giovanucci,E., 1998. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 9, 567–582.

Giovanucci,E.,Pollak,M.,Liu,Y.,Platz,E.A.,Majeed,N.,Rimm,E.B.,Willett,W.C., 2003. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*12, 84-89.

Giovanucci,E.,Pollak,M.N.,Platz,E.A.,Willett,W.C.,Stampfer,M.J.,Majeed,N.,Colditz,G.A., Speizer,F.E.,Hankinson,S.E., 2000. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein- 3 and risk of colorectal neoplasia in women. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev*9, 345-349.

Gimeno,S.G.,DESouza,J.M., 1997. IDDM and milk consumption. A case-control study. *DiabetesCare*. 20, 1256-60.

Gordana,M.,Tatjana,J.,Dusan,S.,Hristina,K., 2015. Milk Consumption and Chronic Disease Risk. The Strategy or Challenge to Avoid and Eliminate “Unwanted” Compounds and Contaminants.

Gordana,M.,Tatjana,J.,Dusan,S.,Hristina,K., 2015. Milk Consumption and Chronic Disease Risk – The Strategy or Challenge to Avoid and Eliminate “Unwanted” Compounds and Contaminants ; *Journal of Agricultural Science* ISSN 1916-9752 <https://dx.doi.org/10.5539/jas.v7n5p154>

Grappin,R.,Pochet,S., 1999. Le lait, P 3 – 22.

Grimbacher,B.,Peters,T.,Peter,H.H., 1997. Lactose-intolerance may induce severe chronic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 113, 516–18.

Guler,H.P.,Schmid,C.,Zapf,J.,Froesch,E.R., 1989. Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *ProcNatlAcadSciUSA*.86, 2868-2872.

Guler,H.P.,Zapf,J.,Froesch,E.R., 1987. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med*317, 137-140.

Gunnell,D.,Oliver,S.E.,Peters,T.J.,Donovan,J.L.,Persad,R.,Maynard,M.,Gillatt,D.,Pearce,A., Hamdy,F.C.,Neal,D.E. et al., 2003. Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-I and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Br J Cancer* 88, 1682–1686.

Gunnell,D.,Oliver,S.E.,Peters,T.J.,Donovan,J.L.,Persad,R.,Maynard,M.,Gillatt,D.,Pearce,A., Hamdy,F.C.,Neal,D.E. et al., 2003. Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF

axis? A cross sectional analysis of diet, IGF-I and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Br J Cancer* 88, 1682-1686.

Gunter, M.J., Hoover, D.R., Yu, H., Wassertheil-Smoller, S., Manson, J.E., Li, J., Harris, T.G., Rohan, T.E., Xue, X., et al., 2008. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17, 921-929.

Hanzen, C.H., 1999. Pathologie de la glande mammaire de la vache laitière : Aspects individuels et d'élevage. 4ème Edition Université de Liège, 235 p.

Heaney, R.P., 2006. Absorbability and utility of calcium in mineral waters. *Am J Clin Nutr* 84, 371-374.

Heidegger, I., Pircher, A., Klocker, H., Massoner, P., 2011. Targeting the insulin-like growth factor network in cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 11, 701-707.

Hoden, P., Coulon, H., 1991. Composition chimique du lait, [http:// www.2.vet.lyon.fr](http://www.2.vet.lyon.fr).

Holmes, M.D., Pollak, M.N., Willett, W.C., Hankinson, S.E., 2002. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 852-861.

Honegger, A., Humbel, R.E., 1986. Insulin-like growth factors I and II in fetal and adult bovine serum. Purification, primary structures, and immunological cross-reactivities. *J Biol Chem* 261, 569-575.

Hoppe, C., Molgaard, C., Dalum, C., Vaag, A., Michaelsen, K.F., 2009.. -Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *Eur J Clin Nutr*, 63, 1076-83.

Hoppe, C., Molgaard, C., Thomsen, B.L., Juul, A., Michaelsen, K.F., 2004. Protein intake at 9mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-yold Danish children. *Am J Clin Nutr* 79, 494-501.

Hoppe,C.,Udam,T.R.,Lauritzen,L.,Molgaard,C.,Juul,A.,Michaelsen,K.F., 2004. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 80, 447-452.

<https://www.onegreenplanet.org/natural-health/casein-dairy-protein-and-your-health/Casein:the-Disturbing-Connection-between-This-Dairy-Protein-and-Your-Health-by-Heather-McCleescertified-nutritionist-and-dietetic-specialist>.

Ingram,C.J.,Mulcare,C.A.,Itan,Y.,Thomas,M.G.,Swallow,D.M., 2009. « Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence », *Hum Genet* 124 pp 579–591.

Flandrin,J.L.,Montanari,M., 1996. Éditions Fayard " Histoire de l'alimentation".

Jeanet,R.,Croguennec,T.,Schuck,P.,Brule,G., 2007 .in Sao Paulo, Brazil.Science des aliments-technologie des produits alimentaires tec et doc, Lavoisier : 17 (456pages).

Jenness,R., 1979 Comparative aspects of milk proteins. *J Dairy Res* 46, 197–210.

Jestesén,J.,Stenderup,K.,Ebbesen,E.N.,Mosekilde,L.,Steiniche,T., et al., 2001
Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patient
Biogerontology 2, 165-71.

Jilka,R.L., 2002. Osteoblast progenitor fate and age-related bone loss. *J MusculoskelNeuronInteract*, 2, 581–583.

Johansson,C.,Samuelsson,U.,Ludvigsson,J., 1994. A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 37, 91–94.

Juillard,V.,Richard,J., 1996 . Le lait, P 24 – 26.

Kaaks,R.,Lukanova,A., 2001. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *ProcNutrSoc* 60, 91-106.

- Kang,S.H.,Kim,J.U.,Imm,J.Y.,Oh,S.,Kim,S.H., 2006. The effects of dairy processes and storage on insulinlike growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. *J Dairy Sci*, 89, 402-409.
- Karjalainen,J., 1992. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulindependentdiabetesmellitus. *N Engl J Med*, 327, 302–307.
- Kessenich,C.R., 2000. Osteoporosis and african-american women. *Womens Health Issues* 10, 300–304.
- Kin,K.,Lee,J.H.,Kushida,K. et al., 1993. Bone density and body composition on the Pacific rim: a comparison between Japan-born and U.S.-born Japanese—American women. *J Bone Miner Res*; 8, 861–9.
- Klompaker,T.R., 2005. Lifetime high calcium intake increases osteoporotic fracture risk in old age. *Medical Hypotheses* 65, 552–8.
- Kohlengerg-Mueller,K., 2003. Calcium balance in young adults on a vegan and lactovegetarian diet. *Journal of Bone Miner Metabolism*21, 28–33.
- Kostaba,J.N.,Cruickshanks,K.J.,Lawner-Haevner,J.,Jobim,L.F.,Rewers,M.J.,Gay,E.C.,Chase,H.P.,Klingensmith,G.,Hmman,R.F., 1993. Earlyexposure to cow’s milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk ofIDDM. *Diabetes* 42, 288–295.
- Kostraba,J.N.,Dorman,J.S.,Laporte,R.E.,Scott,F.W.,Steenkiste,A.R.,Gloninger,M.,Drash,AL., 1992. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites.A matched case-control study. *Diabetes Care* 15, 626–631.
- Larsson,S.C.,Wolk,K.,Brismar,K.,Wolk,A., 2005. Association of diet with serum insulin-like growth factor I in middle-aged and elderly men. *Am J ClinNutr* 81, 1163-1167.
- Larpent J.P., 1997. *Microbiologie alimentaire. Techniques de laboratoire*. Paris. Ed. Technique et documentation. 273 p.

Lauener,R.P., 2003.Primary prevention of allergies. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 43 pp 423-426.

Lebedinskaia,O.V., 2004. Age changes in the numbers of stromal cells in the animal bone marrow. Morfologiia,Saint Petersburg Russia 126, 46–9.

Le Berre,N., 1991. Le Lait, une sacrée vacherie : observations, réflexions, expérimentations, Équilibres aujourd'hui, 125 p.

LeBerre,N.,Queinnec,H., 2000. Soyons moins lait : avec de nombreuses recettes, Terre vivante, 2000, 255 p.

Le Bouc,Y., 2005. Système IGF, carrefour de diverses pathologies. Médecine Clinique endocrinologie et diabète 21, 14-21.

Lecka-Czernik,B., 2002. Divergent effects of selective peroxisome proliferators activated receptor gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. Endocrinology 143, 2376–2384.

Lees,B.,Mollenson,T.,Arnett,T.R.,Stevenson,J.C., 1993. Differences in proximal femur bone density over two centuries. Lancet 341, 673–5.

Lee,W.T.K.,Leung,S.S.F.,Fairwathertait,S.J. et al., 1994.True fractional calcium absorption in Chinese children measured with stable isotopes (^{42}Ca and ^{44}Ca). Br J Nutr 72, 883–97.

Lemarchand,L., 1994. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. Epidemiology 5,276–282.

Lifschitz,C.,Szajewska,H., 2015. Eur J PediatrReview174, 141-50.

Ling,X.,Cummings,S.R.,Mingwei,Q. et al., 2000. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing osteoporosis project. J Bone Miner Res15, 2019–25.

Luquet,F.M., 1985. « Lait et produits laitiers : vache, brebis, chèvre». 3 volumes, Paris, Technique et documentation, Lavoisier, 150 p.

Ma,J.,Giovannucci,E.,Pollak,M.,Chan,J.M.,Gaziano,J.M.,Willett,W.,Stampfer,M.J., 2001. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 93, 1330-1336.

Maruyama,K.,Iso,H.,Ito,Y.,Watanabe,Y.,Inaba,Y.,Tajima,K.,Nakachi,K.,Tamakoshi,A., 2009. Associations of food and nutrient intakes with serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, TGF-b1, total SOD activity and sFas levels among middle-aged Japanese: the Japan Collaborative Cohort study. Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.*Asian Pacific Journal Cancer Prev* 10, 7-22.

Mathieu,J., 1998. « Initiation à la physico-chimie du lait». Edition Lavoisier, Technique et documentation, Paris, 220 p.

Matthews,S.B.,Campbell,A.K., 2004. Lactose intolerance in the young: a new perspective. *WelshPaediatric J* 20, 56–66.

Matthews,S.B.,Campbell,A.K., 2000. Neuromuscular symptoms associated with lactose intolerance. *Lancet* 356-511.

Matthews,S.B.,Campbell,A.K., 2000. When sugar is not so sweet. *Lancet* 355-1309.

Matthews,S.B., 2005.Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 81, 167–173.

Mayer,E.J.,Hamman,R.F.,Gay,E.C.,Lezotte,D.C.,Savitz,D.A.,Klingensmith,G.J., 1988. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. *Diabetes* 37, 1625–1632.

McGreevy,K.M.,Hoel,B.D.,Lipsitz,S.R.,Hoel,D.G., 2007. Impact of nutrients on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and their ratio in African American and white males. *Public Health Nutr*10, 97-105.

Melnik,B.C., 2009. Milk--the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses* 72, 631-639.

Mero,A.,Kahkonen,J.,Nykanen,T.,Parviainen,T.,Jokinen,I.,Takala,T.,Nikula,T.,Rasi,S., Leppaluoto,J., 2002. IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. *J ApplPhysiol* 93, 732-739.

Michalski,M.C., 2007. On the supposed influence of milk homogenization on the risk of CVD, diabetes and allergy. *Br. J. Nutr* 97, 598-610.

Miell,J.P.,Taylor,A.M.,Jones,J.,Buchanan,C.R.,Rennie,J.,Sherwood,R.,Leicester,R.,Ross,R.J., 1992. Administration of human recombinant insulin-like growth factor-I to patients following major gastro intestinal surgery. *ClinEndocrinolOxf*37, 542-551.

Mijiyawa,M.A., 1991. Rheumatic diseases in hospital outpatients in Lome. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaire* 58, 340–354.

Moerman,E.J.,2004. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells. *AgingCell*3, 379–389.

Moneret-Vautrin,D.A.,Hatahet,R.,Kanny,G., 2001. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Archives de pédiatrie* 8, 1348-1357.

Morimoto,L.M.,Newcomb,P.A.,White,E.,Bigler,J.,Potter,J.D., 2005. Variation in plasma insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3: personal and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 16, 917-927.

Morimoto,L.M., 2005. Variation in plasma insulin-like growth factor-I and insulin-like binding protein-3: personal and lifestyle factors. *Cancer Causes Control* 16, 917–27.

Morris,J.K.,George,L.M.,Wu,T.,Wald,N.J., 2006. Insulin-like growth factors and cancer: no role inscreening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies.Britich journal of cancer 95, 112-117.

Mucci,L.A.,Stark,J.R.,Pollak,M.N.,Li,H.,Kurth,T.,Stampfer,M.J.,Ma,J., 2010. Plasma levels of acid-labile subunit, free insulin-like growth factor-I, and prostate cancer risk: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev19, 484-91.

Mucci,L.A.,Tamimi,R.,Lagiou,P.,Trichopoulou,A.,Benetou,V.,Spanos,E.,Trichopoulos,D., 2001. Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? BJU International 87, 814-820.

Nentwich,I., 2004. Antigenicity for Humans of Cow Milk Caseins, Casein Hydrolysate and CaseinHydrolysate Fractions. Acta Vet Brno,Journal of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno, Czech Republic 73, 291–298.

Nielsen,T.S.,Höjer,A.,Gustavsson,A.M.,Hansen-Moller,J.,Purup,S.J., 2012. Proliferative effect of whey from cow’s milk varying in phyto-oestrogens in human breast and prostate cancer cells. The journal of dairy Research 79,143-9.

Norat,T.,Dossus,L.,Rinaldi,S.,Overvad,K.,Gronbaek,H.,Tjonneland,A.,Olsen,A., Clavel-Chapelon,F.,Boutron- Ruault,M.C.,Boeing,H., et al.,2007. Diet, serum insulin-like growthfactor-I and IGF-binding protein-3 in European women. Europenjournal of Clinical Nutrition 61, 91-98.

Norris,J.M.,SCOTT,F.W., 1996. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent Diabetes mellitus: do biases play a role? Epidemiology 7, 87–92.

Norris,J.M., 2003. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 290,1713–1720.

OCDE/FAO (2016), « Lait et produits laitiers », dans Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO 2016-2025, Éditions OCDE, Paris.

Oda,S.,SatoH.,Sugawara,T.,Matsunaga,N.,Kuhara,T.,Katoh,K.,Shoji,Y.,Nihei,A.,Ohta,M.,Sasaki ,Y., 1989. Insulin-like growth factor-I, GH, insulin and glucagon concentrations in bovine colostrum and in plasma of dairy cows and neonatal calves around parturition. *CompBiochemPhysiol A Comp Physiol*94, 805-808.

Olney,R.C., 2003. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med PediatrOncol*41,228-34.

Onkamo,P.,Väänänen,S.,Karvonen,M.,Tuomilehto,J., 1999. Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 42, 1395–403.

Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.Passerelle sur la production laitière et les produits laitiers.<http://www.fao.org/dairy-production-products/products/la-composition-du-lait/fr/>(consulté le 10 février 2019).

Pal,S.,Woodford,K.,Kukuljan,S.,Ho,S., 2015.Milk Intolerance, Beta Casein and Lactose. *Nutrients* 7,7285-97.

Paraf,A.,Peltre,G., 1991. Immunoassays in food and agriculture. Dordrecht, Kluwer Academic.

Park,S.W.,Kim,J.Y.,Kim,Y.S.,Lee,S.J.,Lee,S.D.,Chung,M.K., 2014. *World J Mens Health*.

Park,S.Y.,Murphy,S.P.,Wilkins,L.R.,Stram,D.O.,Henderson,B.E.,Kolonel,L.N., 2007. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 166, 1259-69.

Paspati,I., 1998. Hip fracture epidemiology in Greece during 1977–1992. *CalcifTissueInt* 62, 542–547.

Perez-Bravo,F.,Carrasco,E.,Gutierrez-Lopez,M.D.,Martinez,M.T.,Lopez,G.,DeLosRios,M.G., 1996.Genetic predisposition and environmental factorsleading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *JMol Med* 74, 105–109.

Pettersson,A.,Kasperzyk,J.L.,Kenfield,S.A.,Richman,E.L.,Chan,J.M.,Willett,W.C.,Stampfer,M.J., Mucci,L.A.,Giovannucci,E.L., 2012.Cancer EpidemiolBiomarkersPrev 21,428-36

Pham-Thi,N.,Bidat,E., 2014.Diversification alimentaire et risque allergique. Archives de pédiatrie : Organe officiel de la Société française de pédiatrie 21 ,1392-5.

Philipps,A.F.,Rao,R.,Anderson,G.G.,McCracken,D.M.,Lake,M.,Koldovsky,O., 1995. Fate of insulin-like growth factors I and II administered orogastrically to suckling rats. Pediatr Res 37, 586-592.

Piot,M.,Fauquant,J.,Madec,M.N.,Maubois,J.L., 2004. Preparation of serocolostrum by membrane microfiltration. Lait 84, 333-341.

Podolsky,D.K., 1994. Peptide growth factors in the gastrointestinal tract. Physiology of the gastrointestinaltract. J. LR. New York, RavenPress129-167.

Pougheon,S., 2007. Contribution à l'étude des variations de la composition du lait et ses conséquences en technologie laitière thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse, France : 31(102 pages).

Pougheon,S.,Goursaud,J., 2001. Le lait caractéristiques physicochimiques In DEBRY G., Lait, nutrition et santé, Tec et Doc,Paris : p6(566 pages).

Pougheon,S.,Goursaud,J., 2001. « Le lait et ses constituants caractéristiques physicochimiques», In : DEBRY, G. Lait, nutrition et santé, Tec & Doc, Paris, 342 p.

Prynne,C.J., 2004. Dietary acid-base balance and intake of bone-related nutrients in Cambridge teenagers. Eur J ClinNutr 58, 1462-1471.

Purup,S.,2006. Biological activity of bovine milk on proliferation of human intestinal cells. J DairyRes 15, 1–8.

Qin,L.Q., 2004. Milk Consumption Is a Risk Factor for Prostate Cancer: Meta-Analysis of Case-Control Studies. Nutr Cancer 48, 22–27.

Raimondi,S.,Mabrouk,J.B.,Shatenstein,B.,Maisonneuve,P.,Ghadirian,P.,2010.Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort70, 1054-65.

Rancé,F., 2008. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 19, 279-84.

Rancé,F., 2004. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 93-6.

Renehan,A.G.,Zwahlen,M.,Minder,C.,O'Dwyer,S.T.,Shalet,S.M.,Egger,M., 2004. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*363, 1346–1353.

Rinaldi,S.,Peeters,P.H.,Berrino,F.,Dossus,L.,Biessy,C.,Olsen,A.,Tjonneland,A.,Overvad,K., Clavel-Chapelon,F.,Boutron-Ruault,M.C. et al.,2006.IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).*Endocrine Related Cancer* 13, 593-605.

Roddam,A.W.,Allen,N.E.,Appleby,P.,Key,T.J.,Ferrucci,L.,Carter,H.B.,Metter,E.J.,Chen,C.,Weiss,N.S.,Fitzpatrick,A. et al., 2008. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 149, 461-471.

Rogers,I.,Emmett,P.,Gunnell,D.,Dunger,D.,Holly,J., 2006. Milk as a food for growth? The insulin-like growth factors link. *Public Health Nutr* 9, 359-368.

Rokkas,T.,Pistiolas,D.,Sechopoulos,P.,Margantinis,G.,Koukoulis.,G 2008. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14, 3484-3489.*Lancet* 363, 1346-1353.

Rowlands, M.A., Gunnell, D., Harris, R., Vatten, L.J., Holly, J.M., Martin, R.M., 2009. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124, 2416-2429.

Sorensen, S.P.L., *Biochem, Z.*, 1909. *C R Tray, Lab. Carlsberg*, 8, 1 21, 131, 201.

Scammell, A.W., 2001. Production and uses of colostrum. *The Australian journal of dairy technology* 56, 74-82.

Schuurman, A.G., 1995. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Schwartz GG, Hill CC, Oeler TA, Becich MJ, Bahnson RR. 1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 and prostate cancer cell proliferation in vivo. *Urology* 46, 365-369.

Schwartz, G.G., Wang, M.H., Zang, M., Singh, R.K., Siegal, G.P., 1997. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6, 727-732.

Scott, F.W., 1990. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Clin Nutr* 51, 489-491.

Sejrsen, K., Pedersen, L.O., Vestergaard, M., Purup, S., 2001. Biological activity of bovine milk: Contribution of IGF-I and IGF binding proteins. 70, 79-85.

Shi, R., Berkel, H.J., Yu, H., 2001. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 85, 991-996.

Shi, R., Yu, H., McLarty, J., Glass, J., 2004. IGF-I and breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 111, 418-423.

Singh, D., 1985. Lactose intolerance in health and chronic diarrhoea. *Clinician* 49, 21-25.

Snowdon,DA.,1984. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiology* 120, 244–250.

Souccar,T., 2008.Lait, mensonges et propagande.

Soulaimane,S., 1998. La FAO : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, *Alternatives rurales* p 304.

Stenderup,K.,Rosada,C.,Jestesen,J., et al., 2004. Aged human bone marrow stromal cells maintaining bone forming capacity invivo evaluated using an improved method of visualization. *Biogerontology* 5, 107–118.

Sugumar,A.,Liu,Y.C.,Xia,Q.,Koh,Y.S.,Matsuo,K., 2004. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 and the risk of premenopausal breast cancer: a meta-analysis of literature. *International journal of cancer* 111, 293-297.

Suzuki,H.,Li,Y.,Dong,X.,Hassan,M.M.,Abbruzzese,J.L.,Li,D., 2008. Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers revue* 17, 3467-3473.

Swank,R., 1953. Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet. *AMA Arch NeurolPsychoatry* 69, 91–103.

Takata,Y.,Maskarinec,G.,Rinaldi,S.,Kaaks,R.,Nagata,C., 2006. Serum insulin-like growth factor-I levels among women in Hawaii and Japan with different levels of tofu intake. *Nutr Cancer* 56, 136-142.

Tate,P.L.,Bibb,R., 2011. Milk stimulates growth of prostate cancer cells in culture*Nutr Cancer* 63,1361-1366.

Thierry Souccar ,2008 .Lait, mensonges et propagande, T. Souccar, 2ème édition, 287 p.

Thisssen,J.P., 2007. Facteurs de croissance. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. N. Cano, D. Barnaud, S.S.et al. Paris, Springer: 203-214.

Thisssen,J.P.,Beauloye,V.,Ketelslegers,J.M.,Underwood,L.E., 2005. Regulation of insulin-like growth factor- 1 by nutrition. IGF and nutrition in health and disease. M. S. Houston, J. M. P. Holly and E. L.Feldman. Totowa, New Jersey, Humana Press 358.

Thisssen,J.P.,Ketelslegers,J.M.,Underwood,L.E., 1994. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 15, 80-101.

Thomas,D.T.,Wideman,L.,Lovelady,C.A., 2011. Effects of a dairy supplement and resistance training on lean mass and insulin-like growth factor in women. *Int J Sport NutrExercMetab* 21, 181-188.

Tokalov,S.V.A., 2007. Number of bone marrow mesenchymal stem cells but neither phenotype nor differentiation capacities changes with age of rats. *Molecules andCells* 24, 255–260.

Tseng,M.,Breslow,R.A.,Graubard,B.I.,Ziegler,R.G., 2005. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Am J ClinNutr* 81, 1147-54.

Treuder,R.,Tebbe,B.,Steinhoff,M. et al., 2003. Familial aqua genicurticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am AcadDermatol* 47, 611–13.

TSENG,M., 2005.Dairy, calcium and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study Cohort. *American journal of clinical nutrition* 81, 1147–1154.

VAARALA,O., 2004. Intestinal Immunity and Type 1 Diabetes. *GastroenterolNutr* 39, 732-733.

Valérie,P.,Corbeau,J.P., 2009. « Entre pureté et souillure », Publication de la Mission Agrobiosciences.

Vandenplas,Y.,Koletzko,S.,Isolauri,E.,Hill;D.,Oranje,A.P.,Brueton,M.,Staiano,A.,Dupont,C., 2007. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 92, 902-8.

Vignola,C.L., 2002. Science et technologie du lait –Transformation du lait, École polytechnique de Montréal, ISBN pp 29-34.

Vignola,C., 2002. Science et technologie du lait, transformation de lait. Ecole Polytechnique de Montréal. Pages 599.

Virtanen,S.M.,Rasanen,L.,Aro,A.,Lindstrom,J.,Sippola,H.,Lounamaa,R.,Toivanen,L.,Tuomilehto,J.,Akeblom,H.K., 1991. Infant feeding in Finnish children less than 7yearsr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes Care 14,415–417.

Virtanen,S.M.,Rasanen,L.,Ylonen,K.,Aro,A.,Clayton,D.,Langholz,B.,Plitkaniemi,J.,Savilahti,E.,Lounamaa,R.,Tuomilehto,J. et al., 1993. And the childhood diabetes in Finlandstudy group. Childhood diabetes in Finland: early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. Diabetes 42, 1786–1790.

Virtanen,S.M.,Saukkonen,T.,Savilahti,E.,Ylonen,K.,Rasanen,L.,Aro,A.,Knip,M.,Tuomilehto,J.,Akerblom,H.K., 1994. Diet, cow's milk protein and the risk of IDDM in Finnish children. Diabetologia 37, 381–387.

Virtanen,S.M.,Hypponen,E.,Laara,E.,Vahasalo,P.,Kulmala,P.,SAVOLA,K.,Rasanen,L.,Aro,A.,Knip,M.,Akerblom,H.K., 1998. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabet Med 15, 730–738.

Vonk,R., 2000. Lactose mal digestion evaluated by the 13C-lactose digestion test. Eur J ClinInvest 30,140–146.

- Walker-Smith, J., 2003. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Annals of allergy, asthma and Immunology: official publication of the American college of allergy, asthma and Immunology* 90, 81-3.
- Wandalsen, G., 2003. The different spectra of cow's milk allergy. *Journal de pediatrie* 79, 561-562.
- Wang, Q., Ravn, P., Wang, S., Overgaard, K., Hassager, C., Christiansen, C., 1996. Bone mineral density in immigrants from southern China to Denmark. A cross-sectional study. *European journal of endocrinology* 134, 163-7.
- Wastney, M.E., 2000. Changes in Calcium Kinetics in Adolescent Girls Induced by High Calcium Intake. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85, 4470-4475.
- World cancer research fund, American institute for cancer research (WCRF, AICR), 2007. *Food, Nutrition Physical activity, and the Prevention of cancer: a Global Perspective*. Washington DC, AICR.
- Winer, S., Astsaturov, I., Cheung, R., Gunaratnam, L., Kubiak, V., Cotez, M.A., Moscarello, M., O'Connor, P.W., Mckerlie, C., Becker, D.J. et al., 2001. Type I diabetes and multiple sclerosis patients target islet plus central nervous system autoantigens; nonimmunized nonobese diabetic mice can develop autoimmune encephalitis. *J Immunol* 166, 2831-41.
- Wolk, A., Mantzoros, C.S., Andersson, S.O., Bergstrom, R., Signorello, L.B., Laggiou, P., Adami, H.O., Trichopoulos, D., 1998. Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* Volume 90, 911-915.
- Yun, Z.Y., Zhang, H.P., Cai, X.Z., Wang, A.P., Zhang, L.B., 2007. Kinetic and thermodynamic studies on the thermal denaturation of bovine milk insulin-like growth factor-I in model systems. 87, 139-148.