

Le lait et le fromage sont-ils addictifs? Que sait-on vraiment des peptides bioactifs?

La dégradation enzymatique des protéines alimentaires – et aussi des protéines du lait – libère non seulement des acides aminés, mais aussi différents peptides. Certains de ces fragments de protéines, comme les peptides opioïdes, ont des fonctions de signalisation. Il ne faut pas en déduire pour autant qu'ils provoquent automatiquement une dépendance. Les effets des peptides bioactifs sont toujours des processus physiologiques. Leur incidence sur la santé est toutefois encore en cours d'évaluation.



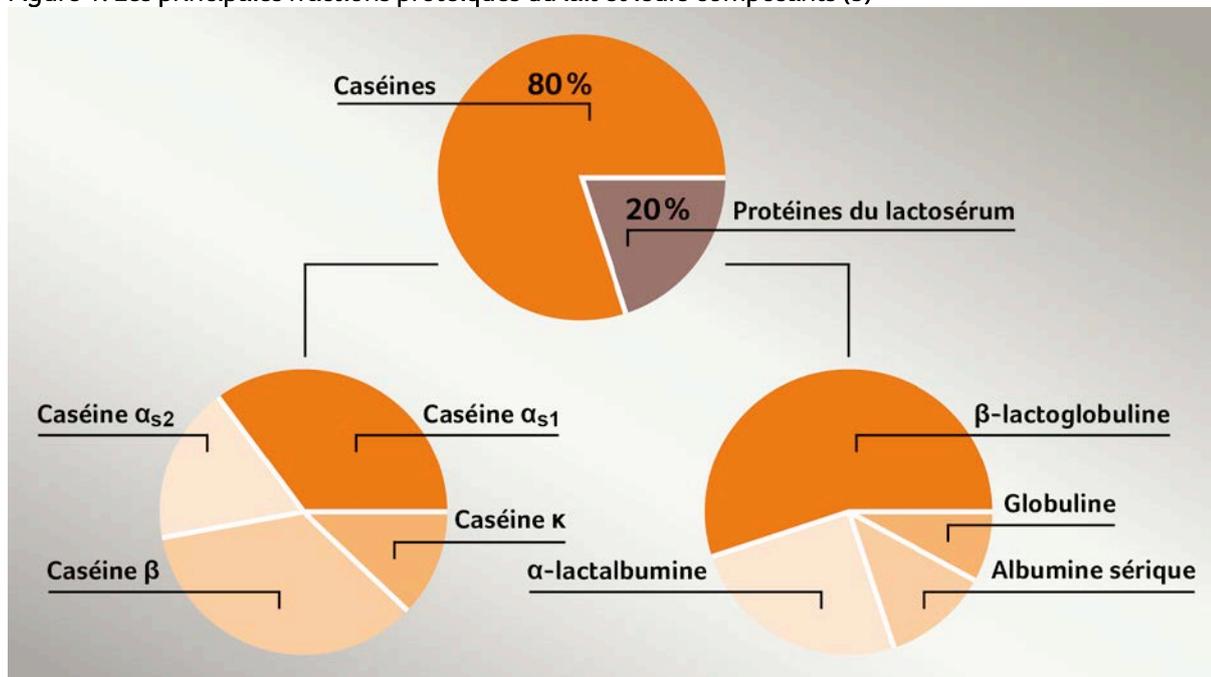
«Le fromage rend accro» et d'autres affirmations de ce genre circulent sur internet (1). Quand on y regarde de plus près, ces messages se basent le plus souvent sur des études menées sur des cellules et des animaux, et montrant que la dégradation de certaines protéines lactiques sous l'effet d'enzymes libère des peptides bioactifs qui se fixent sur les récepteurs opiacés (récepteurs opiacés μ [μ]) et peuvent déclencher des signaux. Les ethnologues ont en outre constaté une certaine dépendance au lait (de même qu'au thé et au tabac à chiquer) chez des Touaregs du Mali. Boire du lait serait un rituel

important et régulier du quotidien chez ce peuple nomade et les diagnostics médicaux des Touaregs mentionnent un syndrome de sevrage (2). Alors que ce phénomène doit plutôt être attribué aux habitudes quotidiennes ritualisées et à l'énorme importance des aliments issus des bovins pour les nomades, nous allons ci-après examiner de plus près les peptides opioïdes provenant des protéines du lait.

Que deviennent les protéines lactiques ?

Les protéines lactiques sont précieuses, car elles contiennent tous les acides aminés essentiels; elles sont donc responsables d'une part non négligeable de l'approvisionnement en protéines de la population suisse: à raison de 24 % de l'apport protéique, elles viennent en deuxième position après la viande et les produits carnés (3). Les protéines représentent 3 à 4 % du lait et sont un mélange de différents composants: les plus importantes quantitativement sont les caséines (env. 80 %) et les protéines sériques (env. 20 %), qui se subdivisent elles-mêmes en plusieurs sous-groupes (voir figure 1). En plus de présenter un intérêt nutritionnel en raison de leur profil d'acides aminés et de leur influence sur la biodisponibilité des minéraux, les différentes fractions protéiques influencent la vidange gastrique, la flore et le péristaltisme intestinaux, ainsi que les propriétés technologiques du lait (4, 5). Lors de la fabrication du fromage, une grande partie du petit-lait est expulsé et ce sont principalement les caséines kappa qui sont responsables du caillage du lait (5). Dans la fabrication des produits laitiers fermentés, la coagulation acide et présure des protéines lactiques est en outre une étape décisive.

Figure 1: Les principales fractions protéiques du lait et leurs composants (5)



Dans le corps humain aussi, les protéines subissent au cours de la digestion différentes modifications structurales et sont progressivement dégradées par voie principalement enzymatique. Il se forme à cette occasion non seulement des acides aminés individuels, mais d'abord et surtout des peptides de différentes longueurs. De cette manière, l'organisme peut utiliser les protéines et leur digestion non seulement pour s'alimenter, mais aussi pour des fonctions de signalisation limitées dans le temps. Chez le nourrisson allaité aussi, la digestion des protéines du lait maternel libère des peptides bioactifs. Ceux-ci

régulent notamment la maturation du système immunitaire de l'enfant, favorisent le lien mère-enfant et facilitent, avant d'être dégradés en acides aminés, l'endormissement après la tétée. Certains peptides bioactifs du lait maternel présentent également des effets opioïdes; ce sont en partie les mêmes que ceux du lait de vache, mais ils sont produits en quantités plus faibles et ont un effet moindre (6, 7). La production de peptides bioactifs et leurs effets potentiels sont donc des processus physiologiques qui ne sont pas en eux-mêmes problématiques.

La digestion des protéines en bref

Chez l'homme, la digestion des protéines débute dans l'estomac, où la pepsine commence par scinder les protéines dénaturées par l'acidité en chaînes peptidiques de différentes longueurs. Dans le duodénum viennent s'ajouter les enzymes protéolytiques du pancréas (chymotrypsine, trypsine, élastase), qui découpent les longs peptides en chaînes plus courtes de 4 à 20 acides aminés environ, ainsi que les aminopeptidases et les dipeptidases des entérocytes de la membrane microvillositaire, qui peuvent scinder aussi bien les très petits peptides que certains acides aminés. Ces derniers sont ensuite résorbés au moyen de différents mécanismes dans la dernière partie de l'intestin grêle (jéjunum et iléon).

Les différents effets des peptides lactiques

Aussi longtemps qu'elles se trouvent à l'intérieur d'une protéine, les séquences d'acides aminés des futurs peptides sont inertes. Elles ne pourront développer leurs effets qu'une fois libérées de celle-ci (par l'action des enzymes ou de l'acidité), que ce soit lors de la digestion, sous l'effet d'enzymes lactiques ou au cours de la fabrication de produits laitiers ou de fromage (p. ex. par l'adjonction de ferments). Certains de ces peptides ont des effets biologiques, raison pour laquelle on les appelle *peptides bioactifs*. Cependant, ces derniers ne sont de loin pas tous issus de la dégradation des protéines lactiques, mais se forment lors de la digestion de toutes les protéines. Les peptides bioactifs provenant du lait sont toutefois les mieux étudiés.

Les peptides bioactifs issus des protéines lactiques peuvent influencer sur divers processus biologiques. Les plus connus sont certainement les peptides capables d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et qui déploient de ce fait des effets hypotenseurs. On attribue à d'autres peptides lactiques des propriétés antimicrobiennes, immunomodulatrices, antioxydantes, de même que la capacité de transporter des minéraux et des propriétés opioïdes (8). Ces dernières sont liées au fait que le corps dispose d'un système très ramifié de différents récepteurs opiacés, notamment dans le système nerveux central, mais aussi dans le système gastro-intestinal. Il existe trois groupes de récepteurs opiacés exerçant différentes fonctions. Aussi bien les opioïdes endogènes, produits par l'organisme lui-même, comme l'enképhaline et les endorphines, que les médicaments opiacés (p. ex. la morphine) et les opioïdes exogènes issus des protéines alimentaires, parmi lesquels on compte certains peptides lactiques, viennent se fixer sur ces récepteurs. Le système opioïde endogène réduit les sensations de douleur et de stress, il influence sur l'humeur et le système de récompense (9). Il est donc aussi étroitement lié avec l'apparition de dépendances. La morphine, par exemple, qui reste le plus puissant analgésique, rend aussi dépendant.

Les peptides opioïdes ne viennent pas seulement du lait

S'agissant des peptides opioïdes issus des protéines lactiques, c'est surtout la bêta-casomorphine 7 (BCM-7), longue de sept acides aminés et issue de la caséine bêta de nombreux bovins, qui est en point de mire. Il faut toutefois noter que les peptides opioïdes proviennent aussi d'autres protéines lactiques et de protéines d'autres aliments. On sait, par exemple, que le gluten des céréales, ainsi que les protéines du

soja, de la viande et même des épinards peuvent être des sources de peptides opioïdes bioactifs (8). On n'a toutefois encore jamais entendu dire que les épinards rendent dépendant.

Tableau 1: Peptides opioïdes bioactifs issus de différentes protéines alimentaires (mod. n. 8)

Protéines	Peptides opioïdes
Caséine alphaS1	Exorphine caséine alphaS1
Caséine bêta	Plusieurs bêta-casomorphines
Caséine kappa	Casoxines A, B, C
Bêta-lactoglobuline	Bêta-lactorphine
Alpha-lactalbumine	Alpha-lactorphine
Albumine sérique	Sérorphine
Hémoglobine bovine	Hémorphine-4, -5, -6
Gluten	Exorphines A4, A5, B4, B5
Protéines de l'épinard	Rubiscoline-5, -6
Protéines du soja	Sojamorphine-5

Revenons maintenant aux peptides issus des caséines bêta. Outre la molécule BCM-7 déjà citée, la protéolyse produit également des bêta-casomorphines plus courtes et plus longues. Les chiffres indiquent le nombre d'acides aminés des peptides.

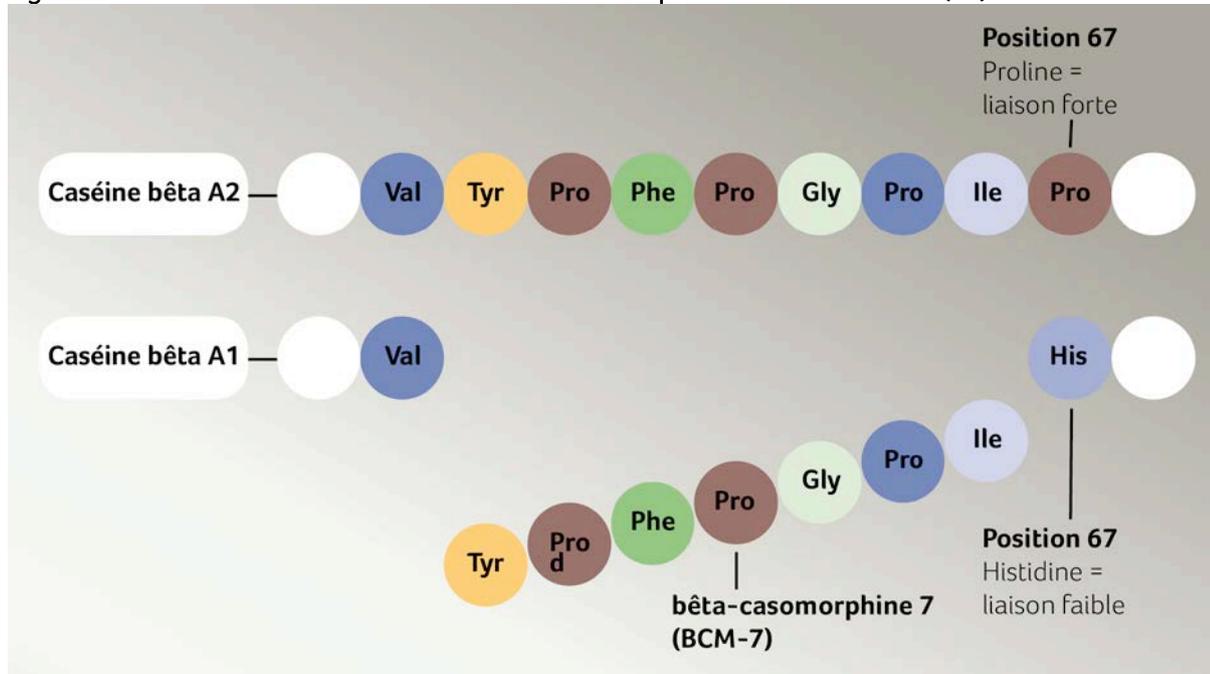
Tableau 2: Bêta-casomorphines libérées par le lait de vache (mod. n. 10)

bêta-casomor- phine	Acides aminés de la caséine bêta	Séquence d'acides aminés
BCM-4	60 – 63	Tyr-Pro-Phe-Pro
BCM-5	60 – 64	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly
BCM-6	60 – 65	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro
BCM-7	60 – 66	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile
BCM-8	60 – 67	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro
BCM-9	60 – 68	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn
BCM-10	60 – 69	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser
BCM-11	60 – 70	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu

Plusieurs caséines bêta, différents peptides

En fonction de l'hérédité, le pis d'une vache produit différentes caséines, et même différentes caséines bêta, qui représentent quand même un tiers des protéines lactiques. On connaît actuellement onze caséines bêta différentes baptisées A1, A2, A3, B, D, E, F, G, H1, H2 et I, qui sont apparues par différentes mutations génétiques ayant le plus souvent entraîné des échanges d'acides aminés au sein de la protéine (7). Les caséines bêta A1 et A2 sont les plus largement répandues chez les vaches du monde entier; elles se distinguent à un seul endroit de la molécule: dans la variante A1, on trouve en position 67 l'acide aminé histidine, alors que dans la A2, on y trouve la proline. C'est précisément cela qui entraîne la production de différentes bêta-casomorphines. En effet, la liaison avec l'histidine est plus difficile à casser par les enzymes que celle avec la proline. Pour cette raison, les protéines lactiques des vaches qui produisent de la caséine A1 produisent plus facilement de la bêta-casomorphine 7 (BCM-7), contrairement au lait contenant de la caséine A2.

Figure 2: Caséines bêta A1 et A2: différences dans les séquences d'acides aminés (14)



Le fait qu'une vache produise de la caséine bêta A1 ou A2 (à côté des autres types de caséines) dépend de la race: les Holstein, tout comme les Brunes et les Swiss Fleckvieh, possèdent aussi bien le gène A1 que le gène A2, de sorte que leur lait contient les deux types de caséine bêta (7, 11). Un faible pourcentage des vaches examinées jusqu'ici (3 à 12 %) ne produit que de la caséine A1, qui est à la base de la BCM-7. La race Guernsey, au contraire, ne produit presque pas de caséine A1, alors que les bufflonnes et les vaches d'Asie et d'Afrique, ainsi que les chèvres et les brebis, produisent exclusivement de la caséine A2, raison pour laquelle leur «lait A2» est souvent prôné comme plus sain. En Australie et en Nouvelle-Zélande, on propose depuis des années déjà du lait de vache A2, qui ne produit pas de BCM-7. Les États-Unis et quelques pays européens ont également suivi cette voie.

La BCM-7 est le peptide opioïde du lait auquel sont attribués de multiples effets négatifs sur la santé. Elle favoriserait le diabète de type 1, l'autisme et la mort subite du nourrisson, les troubles gastro-intestinaux, l'asthme et les maladies cardiovasculaires, et elle serait addictive. Quoi qu'il en soit, nombre de ces hypothèses se fondent sur les résultats d'études réalisées sur les animaux et des cultures de cellules, qui en outre se servaient souvent de caséines isolées et de simulations in-vitro de la digestion. Il n'existe pour ainsi dire pas d'études sur l'homme concernant la consommation de lait et de produits laitiers. Comment est-on arrivé à montrer les effets négatifs attribués à la BCM-7?

A1 ou A2: sont-ils déterminants pour la santé?

Il existe maintenant sur la question des synthèses d'études. La première revue a été réalisée en 2009 par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (12). Après examen et analyse de la littérature existante, l'EFSA est arrivée aux conclusions suivantes: il n'existe pas de preuve claire d'un lien causal entre la BCM-7 et l'apparition des maladies susmentionnées, et par conséquent aucune raison d'en rendre le lait A1 responsable. Toutefois, d'après l'EFSA, certains éléments semblent indiquer que la consommation de lait A1 entraînerait une augmentation des troubles gastro-intestinaux, ce qu'il faudrait encore clarifier.

Les troubles gastro-intestinaux attribués à la BCM-7 ou au lait A1 comprennent des maux de ventre et des flatulences, une augmentation des marqueurs d'inflammation, ainsi qu'une prolongation du temps de transit intestinal. Ce dernier phénomène est un effet secondaire typique des opiacés. Ces types de troubles n'ont toutefois été observés que dans un petit nombre d'études et uniquement dans des groupes de populations spécifiques (p. ex. les Chinois Hans, les femmes souffrant d'intolérance au lait), de sorte qu'il n'est pas possible de procéder à des généralisations (13).

Le KErn (centre de compétences sur l'alimentation, ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la sylviculture de Bavière, Freising, Allemagne) s'est également penché sur ces questions en collaboration avec l'université de Freiburg i. Br. Les résultats du projet de recherche ont été présentés en 2019 (14). À cette occasion, 21 études sur des problématiques de santé chez l'homme ont été évaluées sur la base de critères systématiques. Les études réalisées jusqu'ici, dont 13 ont été financées par un producteur de lait A2 néozélandais, sont pour la plupart de faible, voire très faible qualité, certaines de qualité moyenne, et leur résultats sont contradictoires. Le KErn estime que, sur la base des données actuelles, il n'est pas possible d'émettre des recommandations favorables au lait A2 ou défavorables au lait A1.

Une évaluation actuelle de la littérature *in-vitro* et *in-vivo* conclut que les corrélations postulées entre les effets opiacés de la BCM-7 et différentes maladies ne constituent encore qu'un «sujet intéressant» et qu'il n'existe pour l'instant aucune preuve solide en la matière (7). Il faudrait toutefois poursuivre les investigations sur les problèmes potentiels liés à une barrière intestinale ou hémato-encéphalique immature (nouveau-nés) ou altérée (p. ex. dans certaines maladies intestinales, l'autisme, les atopies).

Aucune de ces analyses approfondies de la littérature n'évoque la possibilité de véritables dépendances. Pour avoir des effets dépassant ceux localisés dans le système gastro-intestinal, les exorphines du lait devraient ne pas être en grande partie dégradées par les enzymes digestifs, mais résorbées intactes et transportées par le sang dans d'autres régions de l'organisme. Les peptides peuvent effectivement traverser la barrière intestinale de différentes manières. L'ampleur du phénomène chez des adultes sains et le degré de dégradation enzymatique des peptides n'ont pas fait l'objet d'une recherche systématique. On sait en revanche qu'outre le microbiote, différentes cultures du fromage et du yogourt peuvent produire des peptides bioactifs et également des enzymes dégradant ces derniers. Ainsi, on ne trouve pratiquement pas de BCM-7 dans le yogourt. De même, différents types de fromages contiennent des peptides bioactifs en quantités très variables, effet attribué aux cultures fromagères et à leur capacité de produire et de dégrader des peptides (10).

Résumé: le lait et le fromage ne rendent pas dépendant

Dans le système gastro-intestinal de l'homme comme au cours de la fabrication de produits laitiers et de fromage, il peut y avoir formation d'exorphines, notamment de BCM-7, dont il est prouvé qu'elle peut se fixer sur les récepteurs opiacés μ [mu] et déclencher une cascade de signaux. Toutefois, ni les essais sur les animaux, ni les études menées sur l'homme, n'indiquent l'existence d'un effet addictif de cette molécule ou d'autres peptides bioactifs issus du lait. Nonobstant, il est nécessaire de poursuivre les recherches pour savoir si les peptides bioactifs du lait passent plus facilement dans le sang chez les personnes dont la barrière intestinale est immature ou endommagée, et s'ils peuvent ainsi entraîner des effets négatifs pour la santé.

Bibliographie

1. z. B. hier: Sucht nach Käse. Meldung von Dr. Petra Bracht am 20.7.2018, <https://www.drpetrabracht.de/blog/fasten-ernaehrung-gewicht/sucht-nach-kaese/> (besucht am 21.4.2020)
2. Hureiki, J, Laqueille, X: The Tuaregs addiction to tea, to smokeless tobacco and to milk: Ethnological and Clinical Approach. *Encephale* 2003;29:42-48
3. Keller, U et al.: Sechster Schweizerischer Ernährungsbericht. Hrsg.: Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2012
4. Park, YW, Nam, MS: Bioactive peptides in milk and dairy products: A review. *Korean J Food Sci An* 2015;35:831-840
5. Häni, JP, Jakob, E: Käseeritauglichkeit der Milch. *ALP Forum* 2004, Nr. 17 d, (Hrsg.: Agroscope, ALP)
6. Andreas, N et al.: Human Breast Milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development* 2015;91:629-635
7. Summer, A et al.: Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020;1-19, vorab online publiziert am 7. Februar
8. Walther, B, Sieber, R: Bioactive proteins and peptides in foods. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:181-191
9. Darcq, E, Kieffer, BL: Opioid receptors: drivers to addiction? *Nature Neuroscience*, online publiziert am 22. Juni 2018
10. Nguyen, DD et al.: Formation and degradation of beta-casomorphins in dairy processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2015;55:1955-1967
11. Jakob, E (agroscope): Ist A2 Milch wirklich gesünder. Vortrag anl. der FML Wintertagung in Gränichen am 5. Februar 2018, http://www.fml-schweiz.ch/A2_Milch_FML_180205_jaer.pdf, besucht am 21.4.2020
12. EFSA (European Food Safety Authority): Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides. *EFSA Scientific Report* 2009;231:1-107
13. Brooke-Taylor, S et al.: Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2 β -Casein. *Advances in Nutrition* 2017;8:739-748
14. KErn (Hrsg.): A1 und A2 beta-Casein in Kuhmilch. Dezember 2019, http://www.kern.bayern.de/mam/cms03/wissenschaft/dateien/flyer_a1_und_a2_beta-casein_in_kuhmilch.pdf (Flyer, Kurzform) und http://www.kern.bayern.de/mam/cms03/wissenschaft/dateien/kurzpublikation__a1-_versus_a2-milch.pdf (Kurzbericht zur Studie)

Auteure

Ulrike Gonder, écotrophologue diplômée,
Journaliste scientifique indépendante
Taunusblick 21, D-65510 Hünstetten
0049 6126 951795, mail@ugonder.de

Newsletter pour les professionnels de la nutrition, mai 2020