

(Trends Immunology today)
Mars 1999, Volume 20 No 3 p.109

Lait de vache et Diabète type I : le système immunitaire de l'intestin attire notre attention

Le public prend de plus en plus au sérieux le sujet de la consommation du lait de vache, particulièrement celui utilisé intensément dans les préparations d'aliments pour enfants en bas âge, qui représenterait un risque réel pour le développement du diabète mellitus insulino dépendant (type I). Plusieurs études épidémiologiques ont conclu que l'introduction du lait de vache dans les formules de préparations alimentaires pour enfants en bas âge de moins de 3 mois est en corrélation avec un plus grand risque de développement du diabète dans la vie future du nourrisson (réf : no 1). Il est important de noter que seuls les individus génétiquement prédisposés à la maladie encourent ce risque.

Dans des études plus récentes qui incluent les individus dont la maladie est associée au type HLA, la corrélation avec l'introduction des formules d'aliments du nourrisson à base de lait de vache a été observée (réf no 2). Les patients diabétiques montrent une réaction immunitaire exacerbée de type humoral ou cellulaire aux protéines du lait de vache (réf : no 3, 4).

Finalement, 2 modèles (animal) du diabète de type I spontané ont permis de tester des régimes alimentaires établis depuis les premiers jours de vie de l'animal et ont montré directement l'effet pathogène des protéines du lait de vache pour la maladie du diabète (réf : no 5, 7).

Quand les données furent analysées, il devint évident que les études dans ce domaine avaient des résultats variables, même dans le croisement entre rats de type BB diabétiques ou de souris diabétiques de type non obèse (NOD) (réf : no 6) Ceci souleva le doute que le lien entre l'exposition au lait de vache et le diabète induit immunitairement serait sous le contrôle d'un ou plusieurs facteurs qui avaient été précédemment négligés et ainsi non comparables entre groupes d'une même étude. Les données scientifiques présentées au symposium ont suggéré que la réaction immunitaire de l'intestin est un facteur majeur de régulation qui détermine la nocivité due à l'exposition aux nourritures potentiellement diabétogènes.

Les aspects épidémiologiques

Depuis 1984, l'étude de 23 cas de sujets nourris au sein comme contrôle et de diabétiques de type I mis à la diète, dont une proportion importante qui n'avaient pas été en contact très jeune aux constituants du lait par la nourriture mais toujours atteint du diabète type I, a contredit cette hypothèse (réf. : no 8). Le problème non résolu dans cette étude est que l'allaitement au sein et les données diététiques alimentaires de la mère enregistrées plusieurs années après (sur la base de ses souvenirs) ne seraient pas fiables et même faussées, du fait que l'enfant d'une telle mère puisse développer un diabète de type I quelques années plus tard (réf. : J.Norris, Denver, CO). Ces ambiguïtés peuvent seulement être surmontées en contrôlant la diète depuis la naissance. Ceci serait une approche crédible pour distinguer entre l'effet de protection de l'allaitement au sein sur une longue durée et les effets adverses d'une exposition à l'alimentation au lait de vache dès le jeune âge. Des études sont actuellement en cours sur ce sujet ; toutefois, les observations à ce jour ne montrent aucune tendance vers une augmentation d'autoanticorps contre les îlots du pancréas (indiquant un plus grand risque de diabète) chez les enfants exposés très jeunes aux protéines du lait de vache (Norris ; L. C.

Harrison, Melbourne). Pris dans leur ensemble, ces résultats indiquent que l'introduction de formule alimentaire à base de lait de vache à un jeune âge (avant trois mois) n'ont pas un effet flagrant sur le risque de développer la maladie du diabète. Il est à noter que les études sur animaux : les rats BB et les souris NOD convergent sur le fait que la manipulation pour le développement de la maladie par la diététique s'étend de la naissance jusqu'au delà de la puberté, et que la durée de l'exposition représente un paramètre critique (F.W. Scott, Ottawa ; R.B Elliot, Auckland). En conséquence, des études de contrôle (monitoring) de l'alimentation des enfants et des adolescents sont nécessaires, de même pour les nourrissons. Toutefois, il a été mentionné que beaucoup de type de nourritures sont enrichies avec du lait écrémé, ce qui pourrait causer des problèmes (interférer) dans la quantification de l'absorption du lait de vache (J. Hill, Auckland).

Les candidats diabétogènes dans le lait de vache :

Le lait de vache contient (en quantités décroissantes) de alpha-caséine ; beta-caséine, beta-lactoglobuline, gama-caséine, alpha-lactobumine, gammaglobuline, albumine et beaucoup de constituants hormonaux comme l'insuline, le facteur de stimulation de colonies de macrophages (M-CSF) ou le facteur beta de transformation de croissance (TGF- β). Il est intéressant de noter que, dans quelques études, les patients qui ont récemment développé le diabète type I montrent un degré plus élevé de réponse d'intolérance immunitaire cellulaire et humorale contre les composés du lait que lors des contrôles (habituellement de type HLA non concordant). Lorsque l'on considère la probabilité des séquences d'homologies et les règles de l'association du complexe d'histocompatibilité peptique majeur (MHC), des réactions croisées entre le lait et des antigènes de cellules beta (îlots de Langerhan du pancréas) doivent être prévues et quelques-unes ont déjà été identifiées. Trois cas d'homologies peuvent être en relation avec la pathogénèse du diabète. L'importance de l'homologie entre l'albumine du sérum bovin (BSA) et l'antigène 69 des îlots (ICA69), trouvé dans les îlots de Langerhan et beaucoup d'autres organes, a été beaucoup controversée dans le passé (réf : no 9) mais a acquis le support, au cours des observations, que le peptide en question, quand il est administré aux souris NOD, module la progression de la maladie (H-M. Dosch, Toronto). La réponse cellulaire type T (T-cell) à la beta-caséine (réf : no 4, 10) [qui a des régions homologues à la protéine p69 carboxipeptidase de la cellule Beta (du pancréas) et le transporteur de glucose type 2 (GLUT2)] était élevée à la fois chez les patients atteints de diabète type I (P. Pozzilli) et les parents du premier degré à risque peu élevé, en comparaison avec les individus non affiliés aux patients du test (M. Atkinson, Gainesville, FL). Il est intéressant de remarquer qu'une réponse humorale précoce à l'insuline bovine a été notée chez les enfants qui avaient été exposés précocement aux formules alimentaires à base de lait de vache. Toutefois, la réponse immunitaire initiale sous forme d'anticorps, n'incluait pas le sous-type d'auto-anticorps à l'insuline de haute affinité associé à la maladie (déterminé par radio immunoassay). Durant le suivi médical effectué jusqu'à l'âge de 18 mois, les enfants qui développèrent d'autres auto-immunités des cellules Islets, démontrèrent une augmentation de la quantité d'anticorps anti-insuline. Ces enfants devinrent également positifs à la présence dans leur sang d'anticorps anti-insuline de haute affinité (O. Vaarala, Helsinki).

Il ne peut pas être exclu que, les constituants du lait de vache aient un impact direct sur la fonction des cellules Beta ou la sensibilisation à l'insuline. Une relation entre l'usage du biberon à l'âge précoce et la dysfonctionnement de la cellule beta / résistance à l'insuline donnant le diabète de type II, a été observé chez les indiens Pima (P. Bennet, Phoenix, AZ) (réf 11)

Un concept intrigant est le fait que les composants du lait de vache puissent exercer un effet nocif sur l'intestin, ou immuno-réactivité systémique, aboutissant à un mécanisme de tolérance périphérique perturbée et/ou une plus grande susceptibilité aux infections virales. Le processus de digestion de plusieurs caséines génère des peptides opioïdes (sous-composés cataboliques) qui se lient aux récepteurs opiates sur les cellules immunitaires, créant ainsi l'activation des « mastcells », ou à la modulation des cellules, ainsi que les macrophages. Tandis que la caséine beta du *Bos taurus* (allèle A1) génère la beta-casomorphin 7, la beta-caséine de *Bos indicus* (allèle A2) ne la génère pas. Dans la souris NOD, la beta-caséine A1 a été découverte être diabétogénique quand celle-ci fut ajoutée dans une diète alimentaire à composants non-diabétogéniques, tandis que la beta-caséine A2 ne démontra pas l'effet diabétogénique. De plus, l'adjonction de l'antagoniste μ -opioïde naloxone supprima l'effet diabétogénique de la beta caséine A1 (Elliot). D'une manière intéressante, la plupart des laits produits dans les pays de contiennent des quantités importantes de beta-caséine A1. La consommation du lait type A1, mais pas A2, par tête d'habitant semble corrélér avec le risque de diabète régional et national (Elliott).

Des études internationales en collaboration qui répètent et étendent les expériences sur les animaux sont en cours. Malgré les incertitudes concernant le rôle du lait de vache dans la pathogénèse du diabète type, un centre international d'essai de prévention de la maladie pour les parents du premier degré des patients atteints de la maladie, a récemment été crée en Finlande. Cet essai en double aveugle compare l'effet de la formule de l'hydrolysât de la caséine avec une formule standard, toutes deux données pendant plusieurs mois après une période exclusive d'allaitement au sein. Le début du diabète est monitoré à la fin de l'essai. Présentement, la seconde phase de l'essai est en cours, visant à explorer l'émergence des auto-anticorps en relation avec les cellules Islet durant les deux premières années de vie chez les enfants à haut risque (H.K. Akerblom, Helsinki). Toutefois, des questions demeurent : si une formule d'hydrolysât (qui a été disponible pendant des années) est la réponse pratique ou alors, si des formules alimentaires lactées, dépourvues d'antigènes diabétogéniques, devraient être développées (Pozzilli).

Une perspective plus large et le rôle de la muqueuse de l'intestin

Une révision compréhensive des données nous amenèrent à la conclusion que le lait de vache n'a pas de propriété unique en rapport à la pathogénèse du diabète de type I. Premièrement, les diètes alimentaires contenant du lait de vache ont été associés avec d'autres maladies auto-immunitaires dans l'homme, telle que la sclérose en plaque (réf. : no 12), ainsi que l'arthrite rhumatoïde inflammatoire dans le lapin. (réf. : no 13). De plus, du fait que les associations MHC de ces 3 maladies sont différentes, il est hautement improbable que le même épitope de la protéine du lait soit en cause. Deuxièmement, dans les modèles animaux du diabète auto-immune, des complexes provenant de la nourriture ont démontré jouer un rôle dans le développement de la maladie, et le gluten du blé a prouvé être plus fortement diabétogénique que les protéines du lait de vache. (Scott).

Ce qui rend le lait de vache spécial est le fait que cet aliment est la première source de protéines à laquelle les enfants sont exposés. Toutefois, parce que le mode alimentaire durant la jeunesse devrait être aussi important dans son action que la nourriture rencontrée dans l'enfance, une contribution majeure de la consommation de blé (ou soja ou autre nourriture) à la pathogénèse du diabète, devrait être aussi considérée au même niveau.

Quoique les constituants de la diète alimentaire puissent exercer diverses activités biologiques, le système immunitaire de l'intestin a été considéré comme la première cible des constituants

de la nourriture. Du fait que le système immunitaire de l'intestin comprend environ deux tiers du total des tissus lymphoïdes dans l'humain, on doit s'attendre à ce qu'une réponse anormale à la nourriture ait une répercussion à travers tout l'organisme, soit par les cellules immunitaires, qui sont continuellement exportées à grande vitesse par l'intestin, ou par les médiateurs du même système. Ainsi, il semble que certains laits de vache ou autres composés d'alimentation ne seraient pas diabétogéniques/auto-immunogéniques de par leur « propre droit » mais que le système immunitaire de l'intestin des individus à risque de diabète/maladie auto-immunitaire répondrait de manière défavorable à certains composés de la nourriture et d'une façon qui diffère totalement du système immunitaire d'un intestin « sain ». La variabilité de la balance immuno-régulatoire expliquerait les conséquences différentes de l'exposition aux diètes alimentaires dans les études épidémiologiques sur l'homme, aussi bien que dans les études sur les animaux. (figure 1). Dans cet optique, un effet majeur de l'allaitement au sein serait le maintien de la maturation de l'intestin à travers l'approvisionnement d'hormones de croissance telles que M-CSF et TGF- α , tandis que le mode d'alimentation à formulation de lait de vache, est dépourvu d'une telle activité biologique (B. Dvorak, Tucson, AZ). Egalement importante serait une bonne colonisation bactérienne de l'intestin. La maturation physiologique et l'établissement des mécanismes de l'intestin demande une colonisation avec des bactéries Gram-négatives dès le début de la vie. Les animaux dépourvus de germes aérobies, ou l'exposition à certaines bactéries aérobies Gram-positives, cause un dérèglement des mécanismes de tolérance orale. Il est à noter que les conditions optimales d'hygiène à la naissance et un retard de colonisation avec des bactéries Gram-négatives anaérobies donnent un avantage à une flore intestinale se développant plus rapidement (L. Hanson, Gothenburg). De plus, il avait été proposé précédemment, sur la base de données épidémiologiques et animales, que l'hygiène postnatale contribue à l'accroissement continu du diabète infantile dans le monde de l'Ouest (H. Kolb) (réf. : no 14).

Dans un modèle de maladie non favorable, des réponses pro-inflammatoires aux constituants de la diète alimentaire pourraient diminuer les mécanismes de tolérances orales et aboutir à une auto-immunité des maladies coéliquies. Une découverte importante fut qu'il faut plus de deux ans d'exposition au gluten de blé avant que l'auto-immunité systémique soit induite. (A. Ferguson, Edinburgh). Cette observation souligne le rôle critique dans la durée et le niveau d'exposition. Donc, le point de départ au moment où le lait de vache est introduit dans la diète alimentaire de l'enfant, sera seulement un des nombreux paramètres à prendre en considération. Dans les rats BB sensibilisés au diabète, « l'activation » du système immunitaire de l'intestin durant la première semaine de vie avec des petites doses de nourriture diabétogénique, et du lait de brebis supprima de façon significative le développement du diabète quand ceux-ci furent plus tard nourris avec une nourriture diabétogénique (Scott). Cette observation minimise le concept que la réponse du système immunitaire de l'intestin détermine la diabétogénicité de la nourriture. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que les infections entérovirales, qui sont suspectées causer ou promouvoir le diabète chez l'homme (réf. : no3), interfèrent aussi avec l'immunorégulation de l'intestin et peuvent persister dans l'intestin pendant plusieurs mois. Dans l'étude pilote Finlandaise, où l'on a introduit avec retard des formules alimentaires pour enfants à base de lait de vache, l'unique enfant qui développa le diabète à l'âge de deux ans, malgré le fait d'être exposé au lait de vache tardivement, avait contracté deux infections entérovirales durant sa première année de vie (Akerblom).

L'association rapprochée de la maladie coéliquie et du diabète type I, aussi bien que les données venant du modèle animal, suggèrent que les mécanismes de la tolérance orale sont perturbés dans le diabète de type I et dans les autres maladies auto-immunes (Scott ; Kolb ;

Vaarala). Ainsi, le mode de la diète alimentaire aurait un effet pour le développement de la maladie chez les individus génétiquement prédisposés à deux niveaux différents. Premièrement, quelques constituants biologiques actifs (tels que les peptides opioïdes de la caséine) déstabiliseraient les mécanismes de la tolérance orale. Deuxièmement, la diète alimentaire (et, dans cette optique, le lait de vache a un rôle significatif) pourrait produire des antigènes qui causent une réponse immunitaire sous forme de réaction croisée avec son corps, arrivant ainsi à vaincre la tolérance de son corps (J. Skyler, Miami, FL). Ce scénario de comportement peptique serait aussi à disposition dans la flore intestinale, en particulier les protéines de bactérie « à choc de température » (« heat shock » en anglais) hautement immunogéniques

Environnement	Intestin	
Lait maternel		Prédisposition
génétique		
(hormones, anticorps		
cellules)	Maturation de la fonction	
	immunitaire	
Colonisation bactérienne		
Flore anormale		
Infections entérovirales		
Antigènes des aliments	Tolérance orale	Réponse immunitaire
		anormale
Opioïdes dérivés de la caséine		
Autosensibilisation		
Autres composés		Diabète autoimmune
biologiquement		
actifs		

Conclusion

Les expérimentations à partir du modèle animal démontrent de toute évidence le contrôle du diabète par la diète alimentaire, tandis qu'un rôle similaire chez l'homme reste à démontrer. Il apparaît qu'il n'y a rien de bien unique au lait de vache mais que beaucoup de sources différentes de complexes de protéines pourraient être diabétogéniques, à en juger les résultats de l'étude animale et quelques études épidémiologiques. Les facteurs critiques sont probablement l'état d'immunorégulation de l'intestin et si la mise en contact avec des antigènes provenant de la nourriture conduit à une réponse de tolérance orale ou à la sensibilisation et la perte possible de la tolérance du soi. En conclusion, le système immunitaire de l'intestin mérite plus d'attention puisqu'il est grandement influencé par l'allaitement au sein, la flore intestinale, les infections et l'effet immuno-modulateur des aliments

Huber Kolb (Kolb@dfi.uni-duesseldorf.de) travaille à l'Institut de Recherche sur le Diabète de l'Université de Dusseldorf, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Dusseldorf, Allemagne.

Paolo Pozzilli (p.pozzilli@caspur.it) travaille à l'Université de Torvergata et l'Université du Campus Biomedico, Via Longoni 83,1-00155 Rome, Italy.

Références

- 1- Gerstein, H.C. (1994) *Diabetes care* 17, 13-19
- 2- Perez-Bravo, F., Carrasco, E., Gutierrez-Lopez, M.D. et al (1996) *J. Med.* 74, 105-107
- 3- Akerblom, H.K. and Knip, M (1998) *Diabetes Metab. Rev.* 14, 31-67
- 4- Cavallo, M.G., Fava, D., Monetini, L. et al. (1996) *Lancet* 348, 926-928
- 5- Elliot, R.B. and Martin, J.M. (1984) *Diabetologia* 26, 297-299
- 6- Scott, F.W., Norris, J.M. and Kolb, H. (1996) *Diabetes Care* 19, 379-383
- 7- Elliott, R.B, Bibby, N. and Reddy, S. (1997) in *Genetics and Environment Risk Factors for*

Type I Diabetes (IDDM) (Laron, Z. and Karp, M., eds), pp. 57-69, Freund Publishing House

- 8- Norris, J.M., Beaty, B., Klingensmith, G. et al. (1996) *J. Am. Med. Assoc.* 276, 609-614
- 9- Atkinson, M.A., Bowman, M.A., Kao, K.J. et al. (1993) *New Engl. J. Med* 329, 1853-1856
- 10- Ellis, T.M., Ottendorfer, E., Jodoin, E. et al. (1998) *Diabetologia* 41, 731-735
- 11- Pettit, D.J., Forman, M.R., Hanson, R.L. et al. (1997) *Lancet* 350, 166-168
- 12- Malosse, D., Perron, H, Sasco, A. and Seigneurin, J.M. (1992) *Neuroepidemiology* 11, 304-312
- 13- Welsh, C.J., Hanglow, A.C., Conn, P. and Coombs, R.R. (1986) *Int. Arch. Allergy Appl. Imm* 80, 92-199
- 14- Kolb, H. and Elliott, R.B. (1994) *Diabetologia* 37,729
- 15- Lonnrot, M., Knip, M., Roivainen, M. et al. (1998) *Diabetic Med.* 15, 431-434