

Livre Blanc

Bénéfices et risques

pour la santé
de la consommation
de fromages

Intérêts de la biodiversité microbienne

LIVRE BLANC

Bénéfices et risques pour la santé de la consommation de fromages

Intérêts de la biodiversité microbienne

Sommaire

Introduction	7
Chapitre 1. Méthodes d'évaluation des bénéfiques et des risques chez l'être humain	9
1.1. Etudes épidémiologiques et interventionnelles à partir de données recueillies chez l'être humain	9
1.2. Méta-analyses	15
Chapitre 2. Rappels et généralités concernant les fromages et le microbiote digestif	17
2.1. Rappels - Nutriments et microorganismes présents dans les fromages	18
2.2. Impact sur le microbiote digestif	22
Chapitre 3. Bénéfiques et risques vis-à-vis de l'allergie au lait et des maladies allergiques atopiques	29
3.1. Impact sur les allergies alimentaires au lait et produits laitiers	32
3.2. Impact sur les maladies allergiques atopiques.....	35
Chapitre 4. Bénéfiques et risques vis-à-vis des maladies inflammatoires du tractus digestif	41
4.1. Effets observés <i>in vitro</i> et sur modèle animal	42
4.2. Observations chez les patients	48
Chapitre 5. Bénéfiques et risques vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires	51
5.1. Impact sur la mortalité et la morbidité des maladies cardio-vasculaires	52
5.2. Impact sur les facteurs de risque de survenue de maladies cardio-vasculaires	54

Chapitre 6. Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies infectieuses	65
6.1. Maladies liées aux pathogènes susceptibles d’être présents dans les fromages	67
6.2. Risques vis-à-vis de l’antibiorésistance	76
6.3. Effets barrières des fromages vis-à-vis des pathogènes	78
6.4. Actions préventives et traitements permettant d’éliminer les pathogènes	81
Chapitre 7. Bénéfices et risques vis-à-vis des cancers et du vieillissement	85
7.1. Impact sur les cancers.....	85
7.2. Impact sur le vieillissement	92
Chapitre 8. Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies neurologiques	95
8.1. Impact sur les différentes maladies neurologiques	95
8.2. Impact sur la réduction de l’anxiété et des troubles dépressifs	98
Conclusion	101
Annexes	
Annexe 1: Méthodes statistiques	103
Annexe 2: Caractéristiques des épidémies impliquant les STEC, <i>Listeria monocytogenes</i> et les <i>Salmonella</i> suite à la consommation de fromages au lait cru en France entre 2004 et 2019.....	108
Annexe 3: Métabolites synthétisés par les bactéries lactiques ayant un effet inhibiteur sur les bactéries pathogènes	109
Annexe 4: Méthodes permettant d’éliminer les agents pathogènes dans le lait ou les fromages	110
Glossaire	112
Bibliographie	118

Réalisation

- ▶ **Ouvrage rédigé** par Stéphane Mischczycha
- ▶ **Sous la direction de :**
 - Estelle Loukiadis (VetAgro-Sup, Laboratoire d'Ecologie Microbienne)
 - Cécile Laithier (Institut de l'Elevage)
- ▶ **Comité de suivi :** personnalités qualifiées de la Fondation pour la biodiversité fromagère : Christophe Chassard (INRAE Aurillac), Jean-Baptiste Coulon, Sylvie Lortal, Alexis Mosca (APHP), Marc-André Sélosse (Museum d'histoire naturelle), Dominique-Angèle Vuitton (Université de Franche-Comté).
- ▶ **Coordination générale et mise en page :** Arnaud Sperat-Czar (Fondation pour la biodiversité fromagère)
- ▶ **Correction :** Eric Beuvier (INRAE Poligny), Jean-Baptiste Coulon, Dominique-Angèle Vuitton
- ▶ **Toute référence à cet ouvrage** doit être mentionnée de la façon suivante :
S. Mischczycha, 2024. Livre blanc : bénéfiques et risques pour la santé de la consommation de fromages - Intérêt de la biodiversité microbienne.
Editeurs : Fondation pour la Biodiversité Fromagère, VetAgro-Sup, Institut de l'Elevage, CNAOL.

Note

Cet ouvrage scientifique se veut le plus complet possible. Toutes les informations présentées proviennent d'articles scientifiques pour la plupart récents (> 2018) et publiés dans des revues à comité de lecture, d'ouvrages de références ou de sites Internet d'organismes institutionnels français, européens ou mondiaux. La bibliographie a été sélectionnée selon une approche basée sur la méthode PRISMA. Ce travail de synthèse bibliographique n'a pas vocation à prendre parti ni à émettre

des recommandations, mais à présenter des faits scientifiques objectifs.

Tout au long de cet ouvrage, l'origine du lait utilisé pour fabriquer les fromages sera autant que possible décrit. Cependant, dans de nombreuses publications, l'origine du lait (cru/pasteurisé ou autre) n'est pas indiquée ou certains auteurs utilisent l'appellation de « artisanaux » qui malheureusement ne permet pas de savoir si le lait a subi certains traitements avant d'être utilisé pour fabriquer des fromages. ●

Introduction

En France, la consommation de produits laitiers, et notamment celle des fromages au lait cru, fait aujourd'hui l'objet de débats au regard de leur impact sur la santé humaine. Les fromages apportent indéniablement de nombreux nutriments essentiels, tels que protéines, lipides, minéraux et micronutriments. Ils apportent également une biodiversité microbienne précieuse pour notre propre microbiote. Toutefois, parmi les composants, certains comme les acides gras saturés ont longtemps été regardés comme un danger pour la santé cardiovasculaire (hypertension, obésité).

Ce point est renforcé par la teneur en sel des fromages et leur richesse calorique. Par ailleurs, que les fromages soient au lait cru ou au lait pasteurisé, des agents microbiens pathogènes peuvent aussi les contaminer, ce qui même à fréquence extrêmement minime représente un danger sanitaire. Explorer la balance des bénéfices et des risques liés à la consommation de fromages, à partir de la littérature scientifique la plus récente, n'a jamais été fait à ce jour. C'est l'ambition de ce travail.

Plusieurs raisons rendent cette exploration particulièrement nécessaire aujourd'hui :

► la place que continuent d'occuper les fromages dans notre modèle alimentaire - la France est toujours avec la Grèce le plus gros consommateur du monde (24kg/p/an) - ainsi que leur rôle parfois crucial dans l'économie et l'identité de nombreux territoires. De ce fait, pour le consommateur comme pour le producteur, les recommandations des instances publiques doivent être éclairées au mieux des connaissances.

► l'évolution drastique ces dernières décennies des modalités de fabrication des fromages : alors qu'ils étaient réalisés depuis des milliers d'années et jusqu'au 19^e siècle exclusivement à base de lait cru, cette proportion n'est plus actuellement que de 16% pour les fromages affinés fabriqués en France (mais 75% des fromages AOP). Ce chiffre global cache de grandes disparités car, si la part du lait cru a augmen-

té dans les AOP au cours de ces 10 dernières années (+10%), pour certaines familles de fromage la version au lait cru a déjà totalement disparu. Ces évolutions sont le fruit de changements d'échelle entraînés par l'industrialisation et d'une pression sanitaire croissante.

En tout état de cause, l'apport en biodiversité microbienne dans notre alimentation via les fromages s'en trouve factuellement diminué. Il est en effet avéré que malgré l'ajout de ferments et de consortiums microbiens variés, il existe une plus grande biodiversité microbienne dans les fromages réalisés à partir de lait cru. Parallèlement, l'importance dans notre santé d'un microbiote intestinal diversifié ne cesse d'être étayée. Se poser la question de l'importance de cette consommation de diversité microbienne via les fromages et notamment via les fromages au lait cru paraît donc pertinent.

► Enfin, l'accroissement de certaines pathologies ces dernières décennies et leur lien plus ou moins direct avec l'alimentation : syndrome métabolique, maladies neurologiques, maladies cardio-vasculaires, maladies allergiques et atopiques. Se demander si la consommation de fromages y contribue ou à l'inverse s'y oppose est évidemment essentiel.

Si cette exploration des bénéfices et des risques est nécessaire elle n'est pas aisée pour plusieurs raisons. Tout d'abord il existe une masse colossale d'informations dans la littérature. De nombreuses études au niveau mondial se sont intéressées à l'impact santé de la consommation de fromages, et de produits laitiers en général. Toutefois, toutes ne donnent pas d'informations suffisantes sur le type de fromage étudié (lait cru ou non par exemple). Par ailleurs, l'objectivation de l'ensemble des bénéfices liés à la consommation de fromages est certainement plus difficile à appréhender que les risques associés.

En effet, les effets protecteurs vis-à-vis d'une pathologie précise, souvent chronique, sont fréquemment plus longs à être objectivés (plusieurs mois, voire plusieurs années sont néces-

INTRODUCTION

saires). De plus, ces effets protecteurs, quand ils sont observés, peuvent s'expliquer par plusieurs autres facteurs (tels que l'hygiène de vie, les facteurs génétiques, l'environnement...) Les risques, quant à eux, sont généralement immédiats, sur un temps court, avec un seul agent causal comme cela est le cas lors d'épidémies. Ils sont donc plus faciles à appréhender.

La synthèse bibliographique exhaustive¹ présentée dans le *Livre Blanc* se base sur plusieurs centaines d'articles et méta-analyses scientifiques. La plupart ont été publiés depuis 2018 et intègrent les plus récentes avancées sur le microbiote des fromages et son lien avec celui des humains. D'autres études impliquant les produits laitiers (lait, yaourt, lait fermenté) ont également été incluses dans cette synthèse bibliographique. En dehors de son aspect

purement scientifique, elle a été rédigée de façon à être accessible au plus grand nombre et à apporter une aide pédagogique à la lecture critique de la littérature scientifique et des synthèses qui peuvent en être faites. Aussi, le premier chapitre de cet ouvrage vise-t-il à donner au lecteur les clefs pour mieux comprendre les méthodes généralement utilisées dans les études épidémiologiques, biologiques et médicales faisant état de bénéfices ou de risques pour la santé humaine. Chaque partie de cet ouvrage a aussi été synthétisée sous forme de « points-clefs » présentés en tête de chapitre afin que le lecteur puisse obtenir en un coup d'œil les éléments essentiels. ●

(1) *En dehors des risques chimiques (résidus de pesticides, nanoparticules...) qui ne seront pas traités ici.*

Chapitre 1

Méthodes d'évaluation des bénéfices et des risques chez l'être humain

L'objectif de ce chapitre est de présenter brièvement les différents types d'études épidémiologiques et interventionnelles chez l'être humain ainsi que les tests statistiques généralement utilisés dans ces études. Cette synthèse ainsi que les rappels sur les statistiques présentés dans l'Annexe 1 a été réalisée essentiellement à partir des travaux d'Anelle (2006) et des ouvrages de statistique de Bonita (2010) et Millot (2011).

Les principales notions abordées dans ce chapitre sont synthétisées dans le Tableau 1.

1.1. Etudes épidémiologiques et interventionnelles à partir de données recueillies chez l'être humain

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence, de la répartition géographique, du mode de transmission ou d'apparition des maladies ou, plus généralement, de modifications dans l'état de santé, ainsi que des facteurs susceptibles de favoriser leur apparition ou de modifier leur évolution (Académie Nationale de Médecine, 2022).

La recherche réalisée à partir de données cliniques peut être qualifiée :

- ▶ d'interventionnelle, c'est à dire qui implique une modification de la prise en charge des personnes participant à l'étude par rapport au standard de prise en charge médicale (SOC - Standard Of Care),
- ▶ de non interventionnelle, dite également observationnelle, c'est à dire sans modification de la prise en charge habituelle des personnes participant à l'étude.

Les méthodes, résultats attendus, avantages et limites des différents types d'études

épidémiologiques cliniques sont récapitulés dans le Tableau 1 et les niveaux de preuves scientifiques sont synthétisés sur la Figure 1.

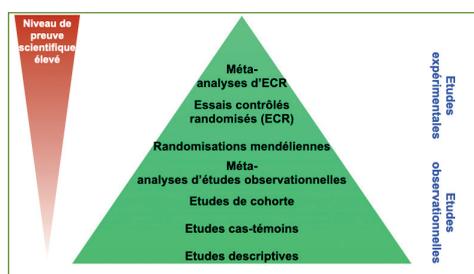


Figure 1: Niveau de preuve scientifique des différents types d'études épidémiologiques (d'après Zuccolo & Holmes, 2017)

1.1.1. Etudes observationnelles

1.1.1.1. Les études descriptives ; notions de prévalence et d'incidence

Ces études peuvent être transversales, afin d'observer l'état de santé d'une population à l'instant « t ». Ces études permettent de mettre en évidence la prévalence du phénomène observé à l'instant « t » (ou prévalence apparente). Par exemple, le nombre de malades atteint d'une pathologie sur l'ensemble d'une population au moment de l'étude. Par exemple, chez 100 patients, la bactérie « a » a été isolée 2 fois, sa prévalence est donc de 2 %.

Les études sont dites longitudinales lorsqu'on observe la survenue d'un phénomène dans le temps. Elles permettent de mettre en évidence l'incidence de ce phénomène. L'incidence, contrairement à la prévalence, correspond au nombre de nouveaux cas détectés du phénomène pendant la durée de l'étude, le tout rapporté à l'effectif de cette population (comme le nombre de nouveaux cas. d'une pathologie, par jour, par mois (...), au cours d'une période définie pour un certain nombre

Tableau 1 : Présentation des méthodes d'évaluation des bénéfices et des risques chez l'être humain

Objectifs	Principales caractéristiques méthodologiques	Avantages/limites
Etudes observationnelles		
Etudes descriptives		
Observer la survenue d'un phénomène (infection, présence d'un pathogène...) soit à un instant « t » soit au cours du temps.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Transversale : état de santé d'une population à l'instant « t », calcul de la prévalence. ▶ Longitudinale : observation du phénomène dans le temps, calcul de l'incidence. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mise en place rapide. ▶ Pas d'information sur l'origine de la pathologie et les facteurs associés.
Etudes de cohorte		
Démontrer le lien entre une exposition à un facteur donné et, par exemple, une pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etudes longitudinales (généralement sur plusieurs années). ▶ Comparaison dans le temps d'un groupe d'individus exposés à un phénomène à un groupe d'individus non exposés à celui-ci. ▶ Calcul d'un risque relatif. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prise en compte de plusieurs facteurs de risque/expositions. ▶ Durée longue : logistique importante, coût élevé, individus devant être naturellement exposés à un risque, perte d'information si des individus abandonnent l'étude. ▶ Type d'étude peu adapté aux pathologies/ phénomènes rares.
Etudes cas-témoins		
Démontrer le lien entre une exposition à un facteur donné et, par exemple, une pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etude rétrospective. ▶ La population de malades est comparée à une population de témoins pour rechercher un ou plusieurs facteur(s) d'exposition susceptibles d'avoir influencé l'apparition de la maladie. ▶ Calcul d'un odds ratio. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etudes moins onéreuses et plus rapides que les études de cohortes, effectif nécessaire moins important. ▶ Etudes adaptées pour l'étude de maladies rares. ▶ Recueil des informations via des questionnaires nécessitant aux individus de faire appel à leurs souvenirs (possible manque de précision/fiabilité/objectivité). ▶ Etudes non adaptées pour étudier les expositions rares.
Etudes utilisant la randomisation mendélienne		
Etablir une relation de causalité entre un facteur environnemental observé et, par exemple, une maladie, en s'appuyant sur des données génétiques.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Méthode basée sur la technique de l'instrumentation. ▶ Calcul d'un odds ratio. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Constitution de groupes différant uniquement par leur prédisposition génétique à l'exposition. ▶ La différence de survenue de la maladie d'intérêt entre les groupes sera alors uniquement attribuée à l'exposition d'intérêt. ▶ Génotypage de qualité nécessaire. ▶ Différents facteurs (origine ethnique...) peuvent influencer la présence de certains allèles.

Objectifs	Principales caractéristiques méthodologiques	Avantages/limites
Etudes interventionnelles ou expérimentales		
Essais contrôlés randomisés		
Démontrer le lien entre une intervention thérapeutique et, par exemple, l'évolution d'une pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les patients sont répartis de manière aléatoire en deux groupes : l'un reçoit le traitement, l'autre un placebo. ▶ Calcul d'un risque relatif. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les effets observés seront attribués uniquement au traitement. ▶ Suivi rapproché des patients nécessaire, impossibilité de détecter des effets indésirables rares. ▶ Coût et logistique importants.
Méta-analyses		
Combiner des données d'études indépendantes mais analogues pour augmenter la puissance statistique des résultats sur une question bien précise.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ce type de travail ne nécessite le recueil d'aucune nouvelle donnée clinique mais combine des données déjà disponibles dans la littérature. ▶ Calcul d'un risque relatif ou d'un odds ratio en fonction du type d'études combinées. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Outil statistique puissant. ▶ Peu onéreux, pas de logistique lourde. ▶ Les caractéristiques des études doivent aussi être suffisamment similaires pour être combinées.

d'individus). Par exemple, on recherche le taux d'incidence d'une infection virale sur une population de 100 000 habitants au cours d'une semaine. Le samedi 24 septembre, 30 personnes ont été testées positives, le taux d'incidence journalier est de 30 sur 100 000 habitants. Ce taux peut varier fortement d'un jour à l'autre (par exemple du fait d'un niveau de dépistage moindre durant le week-end). Si on regarde sur l'ensemble de la semaine :

30 (24 septembre) + 80 (23 septembre) + 78 (22 septembre) + 92 (21 septembre) + 73 (20 septembre) + 72 (19 septembre) + 3 (dimanche 18 septembre) = 428. Le taux d'incidence concernant l'infection par ce virus est donc, sur 7 jours, de 428 cas pour 100 000 personnes.

+ Avantages et limites

Ces études peuvent rapidement être mises en place, à moindre frais, mais elles ne fournissent pas d'information sur l'origine de la pathologie, les facteurs associés ou sur le suivi des individus.

1.1.1.2. Les études de cohortes

Ces études d'observations, le plus souvent prospectives, sont toujours longitudinales. Elles consistent à suivre dans le temps un groupe d'individus exposés à un phénomène (facteurs de risque ou, au contraire, d'effet positif, de protection, de prévention, vis-à-vis d'une maladie, d'un traitement, d'une consommation alimentaire...) et à le comparer à un groupe contrôlé non exposé. Les sujets non exposés doivent être choisis dans la même population que celle d'où proviennent les sujets exposés.

Elles permettent de définir l'effet de l'exposition et d'estimer le risque qu'un individu soit atteint par le phénomène étudié s'il y est exposé (Figure 2).

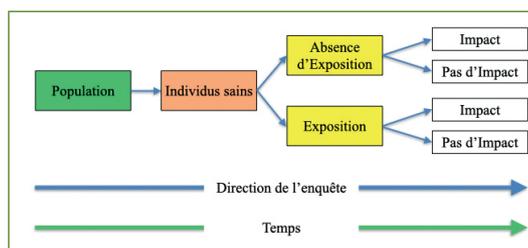


Figure 2. Illustration d'une étude de type cohorte (Bonita et al. 2010).

1. MÉTHODES D'ÉVALUATION

Le résultat s'exprime sous la forme d'un risque relatif (RR). C'est le rapport entre la fréquence de la maladie (ou plus généralement de la modification de l'état de santé) dans le groupe exposé au phénomène et la fréquence de la maladie (ou de la modification de l'état de santé) dans le groupe non exposé.

Par exemple :

On étudie l'impact de la consommation de fromage sur la survenue d'une maladie.

	Individus ne consommant pas de fromage	Individus consommant du fromage
Individus non malades (non événements)	950	975
Individus malades (événements)	50	25

Le risque de développer la maladie chez les individus ne consommant pas de fromage est de $50/(950+50) = 0,050$.

Le risque de développer la maladie chez les individus consommant du fromage est de $25/(975+25) = 0,025$.

Si on veut observer l'effet de la consommation de fromage vis à vis de la survenue de cette maladie, le calcul du risque relatif (RR) sera :

$$0,025/0,050 = 0,5.$$

Dans ce cas-là, le RR est inférieur à 1, ce qui indique que les individus consommant du fromage ont moins de risque (dans ce cas-là, 2 fois moins de risque) de développer la maladie observée que les individus ne consommant pas cet aliment.

Un risque relatif de 1 signifie que le risque de développer la maladie que l'on consomme ou non du fromage est le même. Un RR supérieur à 1 signifierait que les personnes consommant du fromage ont un risque plus élevé de développer la maladie que les autres.

+ Avantages et limites

L'un des avantages de ce type d'étude, comparé à une analyse descriptive longitudinale, est de prendre en considération plusieurs facteurs de risque/expositions. L'analyse est plus complexe mais aussi plus précise. Par exemple, dans le cadre de la recherche de l'impact du tabagisme sur le cancer du poumon, d'autres paramètres tels que l'obésité, l'âge, l'alcoolisme ou le lieu de résidence (pollution...) pourraient ressortir comme étant des facteurs de risque.

Les limites de ces études concernent leur durée. Ces études sont longues (plusieurs années) du fait notamment du délai de survenue entre l'exposition et la survenue d'une maladie. Elles nécessitent une certaine logistique et elles sont coûteuses.

De plus, comme on ne peut pas exposer volontairement des individus à un risque, les populations doivent être naturellement exposées à celui-ci (tout dépend de leur mode de vie). Etant donné la durée de ce type d'étude, il peut aussi y avoir des pertes d'informations, des perdus de vue (individus qui ne répondent plus suite à un déménagement, par désintérêt...). Ce type d'étude est aussi peu adapté aux pathologies/phénomènes rares (suffisamment d'individus doivent être exposés à ces pathologies/phénomènes au sein de la cohorte). Les facteurs de confusion doivent aussi être pris en compte.

1.1.1.3. Les études cas-témoins

Ce type d'étude, comme pour celui de type cohorte, cherche à démontrer le lien entre une exposition à un facteur et, par exemple, une pathologie. Mais le raisonnement est inversé car la population étudiée est choisie en fonction de la présence de cette pathologie. La population de malades est comparée à une population de témoins pour rechercher un ou plusieurs facteur(s) d'exposition susceptibles d'avoir influencé l'apparition de la maladie (Figure 3). Le témoin doit être un individu issu de la population d'où proviennent les cas.

Il doit donc être le plus proche possible des cas à l'exception de la modification de l'état de santé étudiée. Les témoins peuvent être tirés au sort dans cette population ; l'anomalie de

santé sera alors un critère d'exclusion. On utilise également l'appariement pour constituer des paires (1 cas et 1 témoin) présentant les mêmes caractéristiques (sexe, âge...) vis-à-vis des facteurs de confusion potentiels. L'analyse statistique est alors plus « puissante ».

Ce type d'étude est à privilégier aux études de type cohortes dans les cas de pathologies très rares qui nécessiteraient un effectif de cohorte conséquent ou qui nécessite un temps d'exposition très long entre l'exposition et l'apparition de la maladie.

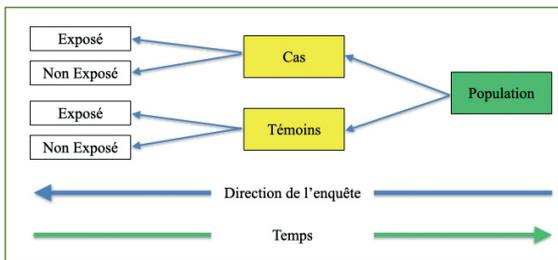


Figure 3. Illustration d'une étude de type cas-témoin (Bonita et al. 2010).

La relation entre le facteur (l'exposition) et la maladie peut alors être exprimée par un odds ratio (ou rapport des chances ou des cotes). L'odds ratio d'un événement se calcule en comparant l'odds d'événements indésirables (maladie, modification de l'état de santé) dans le groupe exposé au facteur à l'odds d'événements indésirables du groupe non exposé. Un résultat supérieur à 1 indique que l'exposition au facteur étudié augmente le risque de maladie alors qu'un résultat inférieur à 1 indique que le facteur d'exposition prévient la maladie.

Par exemple :

	Individus exposés au facteur de risque	Individus non exposés au facteur de risque
Individus non malades (non événements)	950	975
Individus malades (événements)	50	25

Odds ratio d'événements = $(50/950)/(25/975)$
= 2,05

Dans cet exemple, l'exposition au facteur de risque est nocive.

+ Avantages et limites :

Ces études sont moins onéreuses et plus rapides que les études de cohortes. L'effectif nécessaire est aussi moins important. Elles sont bien adaptées pour étudier des maladies rares et plusieurs facteurs de risque ou pour tester une hypothèse avant de mettre en place une étude longitudinale plus performante.

Par contre, lors des questionnaires notamment, il est demandé aux individus de faire appel à leur souvenir en ce qui concerne leur exposition aux facteurs étudiés. Or ces souvenirs peuvent ne pas toujours être suffisamment précis et/ou fiables et/ou objectifs. Par ailleurs, ces études sont non adaptées pour étudier des expositions rares et plusieurs maladies.

1.1.1.4. La randomisation mendélienne

La randomisation mendélienne est une méthode qui utilise les propriétés de la génétique (Domenighetti, 2021). Cette méthode a pour but d'apporter un niveau de preuve supplémentaire par rapport aux études épidémiologiques traditionnelles et de permettre, grâce à des variants génétiques, d'améliorer le processus par lequel il est possible d'établir une relation de causalité entre un facteur environnemental observé et, par exemple, une maladie.

Elle se base sur le principe que les gènes des parents sont hérités de manière aléatoire via la méiose et que ces gènes ne subissent pas l'influence de facteurs externes. Ainsi, le génotype de l'individu ne peut être lié à aucun facteur de confusion environnemental (tabagisme, alcool, niveau d'éducation...).

Cette méthode est basée sur la technique de l'instrumentation. L'instrumentation permet d'estimer une relation de cause à effet entre une exposition à un facteur (négatif ou positif) appelé « D » et une issue (maladie...) appelée « Y », alors que cet effet est influencé par au moins un facteur de confusion non mesuré appelée « U_i » (Theil, 1971). Cette technique implique l'utilisation d'une troisième variable appelée « Z » qui est corrélée avec « D » et qui est capable d'estimer la relation de cause à effet de « D » sur « Y » tout en étant indépendante des facteurs de confusion « U_i » (Figure 4).

1. MÉTHODES D'ÉVALUATION

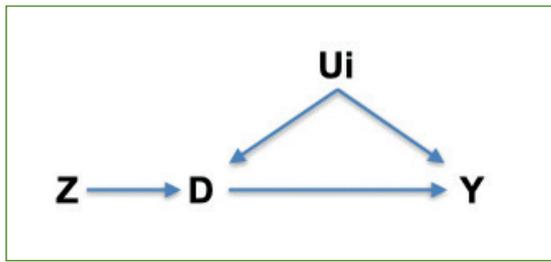


Figure 4 : Schéma de la technique d'instrumentation où « Z » représente l'instrument génétique, « D » le facteur d'exposition, « Y » l'issue et « U_i » la variable de confusion.

La randomisation mendélienne est une application de cette technique d'instrumentation dans laquelle les variables « Z » sont des marqueurs génétiques. Les variants génétiques utilisés sont le plus souvent composés d'un seul nucléotide (SNP - Single Nucleotide Polymorphism). Un SNP peut être utilisé comme « Z » si :

- ▶ il est corrélé avec le facteur d'exposition « D »,
- ▶ il n'existe pas de facteur de confusion entre « Z » et l'issue « Y »,
- ▶ tout chemin dirigé de « Z » allant vers « Y » passe uniquement par « D ».

La figure 5 présente un exemple (fictif) de randomisation mendélienne basé sur des variants génétiques de gènes impliqués dans le stockage du cholestérol. Cette méthode permet de passer outre les facteurs de confusion.

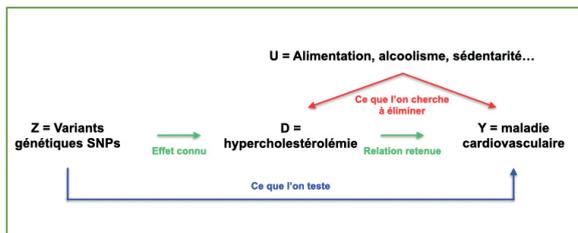


Figure 5 : exemple de protocole de randomisation mendélienne.

+ Avantages et limites :

La randomisation mendélienne va utiliser des variants génétiques pour former des groupes analogues à ceux d'un essai contrôlé randomisé (qui apporte le plus haut niveau de preuve en recherche clinique). Si celle-ci est correctement menée, les groupes diffèrent uniquement en termes de prédisposition génétique à l'exposition. La différence observée entre les groupes par rapport à la maladie d'intérêt sera alors uniquement causée par l'exposition d'intérêt.

Cette technique nécessite un génotypage de qualité pour déterminer les variants génétiques (qualité de l'ADN...). Elle présente aussi certaines limites. L'origine ethnique des individus peut influencer les variables « Z » et doit donc être prise en compte. Pour affiner l'analyse, d'autres variables « Z » peuvent être utilisées. Ces variables peuvent être portées par des gènes différents dont les fonctions ne sont pas toujours connues. Le mécanisme « Z » -> « D » -> « Y » peut alors se complexifier davantage en créant des chemins de « Z » à « Y » ne passant pas par « D » (Debbie et al. 2008).

De plus, cette méthode ne prend pas en compte toutes les régulations post-transcriptionnelles et post-traductionnelles du gène, régulations qui peuvent modifier son rôle et qui sont souvent dépendantes d'influences environnementales.

1.1.2. Etudes interventionnelles ou expérimentales

Les essais contrôlés randomisés

Ce type d'étude s'apparente aux études de cohortes à la différence que le facteur d'exposition est choisi par les épidémiologistes. Les essais contrôlés randomisés concernent les études expérimentales où les patients sont répartis de manière aléatoire en deux groupes : l'un reçoit le traitement ou consomme un produit donné (à visée nutritionnelle ou autre), l'autre un placebo. Cette répartition aléatoire est la garantie de la comparabilité des groupes.

Ceci permet d'éviter les biais de sélection ou une répartition inégale entre les patients (en fonction de la gravité de leurs symptômes par exemple). On parle d'essais conduits en simple aveugle lorsque seul le sujet étudié ignore s'il a le traitement ou le placebo et en double aveugle lorsque le sujet et le médecin qui administre le traitement ou autre produit à tester ignorent tous les deux s'il s'agit ou non du placebo.

Les résultats sont exprimés sous la forme de risque relatif (RR) : on peut par exemple étudier le risque de présenter un événement (modification de l'état de santé, anomalie biologique, décès, passage en réanimation...) dans le groupe ayant reçu le « traitement » par rapport au risque de présenter un événement dans le groupe ayant reçu le placebo.

L'estimation par intervalle

Lorsque l'on calcule un paramètre statistique à partir d'un échantillon, on lui associe généralement un intervalle, appelé intervalle de confiance ou IC. Le but est de donner une indication quant à la précision de cette estimation. Plus simplement, il s'agit de l'intervalle dans lequel la vraie valeur a une probabilité p de se situer.

Par exemple, dans le cas d'un IC à 95% :

- la vraie valeur a 95% de chance d'être à l'intérieur de l'intervalle,
- et 5% de chance d'être à l'extérieur (2,5% au dessus de la borne supérieure, 2,5% en dessous de la borne inférieure).

On peut donc dire, qu'une fois sur 20 la valeur ne

sera pas comprise dans cet intervalle.

En ce qui concerne les risques relatifs (RR) et les odd ratios (OR), il faut observer les IC. Si l'IC comprend 1, il n'y a pas d'association entre l'exposition et l'événement étudié. En revanche, si l'IC ne comprend pas 1, il y a une association significative entre l'exposition et l'événement étudié.

Par exemple :

Un RR (ou OR) = 0,5 indique un effet bénéfique si l'intervalle de confiance à 95% de cet RR est compris entre 0 et < 1. En revanche, si l'IC à 95% de ce RR est compris entre 0 et 1,2 (par exemple), alors il n'y a pas d'association entre l'exposition et l'événement étudié. ●

Par exemple :

	Évé- nements	Non Événements	Total
Groupe expérimental	5	55	60
Groupe témoin (placebo)	17	43	60

Le risque de présenter une anomalie de l'état de santé dans la population « traitée » (taux d'événements dans le groupe expérimental) est de $5/60 = 0,083$.

Le risque de présenter une anomalie dans la population « non traitée » (taux d'événements dans le groupe témoin) est de $17/60 = 0,283$

Le risque relatif (RR) est le rapport entre les deux taux d'événements, soit $0,083/0,283 = 0,29$ (ou 29%). Ce risque relatif étant inférieur à 1, si c'est l'efficacité de l'intervention qui est testée, le « traitement » (ou la consommation de tout autre produit) peut être considéré comme efficace.

La Réduction Relative de Risque (RRR) est une valeur relative de diminution du risque. C'est le rapport entre la différence de risque entre le groupe traité et le groupe témoin (placebo) d'une part et le risque dans le groupe témoin (placebo) d'autre part : $RRR = 1-RR$

Dans l'exemple ci-dessus le RRR correspond à $1 - 0,29 = 0,71$. Le traitement permet une diminution du risque de présenter l'événement de 71 % par rapport au risque de présenter l'événement sans traitement.

+ Avantages et limites :

L'avantage de ce type d'étude est que les effets observés seront attribués uniquement à l'intervention étudiée (traitement, aliment...), qu'il s'agisse d'efficacité ou d'effets indésirables. Par contre, ces essais nécessitent une logistique importante et un suivi rapproché des patients et peuvent ne pas détecter des effets indésirables rares.

De plus, la population doit être la plus homogène possible (maladie unique si possible) afin de mieux tester le traitement (exclusion des patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers). Le coût de ce type d'étude est également très important.

1.2. Méta-analyses

Les méta-analyses sont des synthèses statistiques de données d'études cliniques indépendantes mais analogues qui permettent de combiner des résultats sur une question bien précise.

1. MÉTHODES D'ÉVALUATION

Contrairement aux autres études épidémiologiques, ce type de travail ne requiert le recueil d'aucune nouvelle donnée mais combine des données déjà disponibles dans la littérature. La mise en commun des données présentes dans différents travaux permet d'augmenter la puissance statistique.

Les points clefs de ce type d'études sont de :

- ▶ poser une question précise,
- ▶ réaliser une revue systématique, c'est à dire recenser toutes les études pertinentes (qu'elles soient ou non incluses dans la méta-analyse), puis exclure les études mal conduites ou celles qui présentent des défauts méthodologiques majeurs,
- ▶ extraire les données, mesurer, combiner et interpréter les résultats.

Les résultats des méta-analyses qui s'appuient sur des études cas-témoins sont exprimés sous la forme d'odds ratio alors que ceux qui s'appuient sur des essais cliniques randomisés contrôlés sont exprimés sous la forme de risques relatifs.

+ Avantages et limites :

Utilisée de manière appropriée, la méta-analyse permet de tirer des conclusions à partir

de l'ensemble des données publiées et apparaît donc comme un outil statistique puissant. Cet outil a l'avantage d'être peu onéreux et ne pose pas de problèmes logistiques, les patients/individus ayant déjà été recrutés, et ayant déjà subi les traitements/expositions/tests dans les travaux utilisés.

Cependant, plusieurs points doivent être pris en compte et peuvent impacter la pertinence des conclusions de la méta-analyse. Les effets estimés par les différents protocoles des publications intégrées à la méta-analyse peuvent ne pas être comparables : par exemple, intégrer des résultats d'études transversales et longitudinales ou combiner les résultats provenant d'études longitudinales de courte durée à ceux d'études longitudinales de longue durée.

De même, les modèles statistiques utilisés peuvent être différents d'une étude à l'autre. Les caractéristiques des études doivent aussi être suffisamment similaires pour être combinées (par exemple, les résultats obtenus chez des jeunes adultes en bonne santé ne pourront pas être associés à ceux obtenus chez des personnes âgées malades si on souhaite des conclusions pertinentes de la méta-analyse). ●

Chapitre 2

Rappels et généralités concernant les fromages et le **microbiote digestif**

Résumé

Les fromages : source de nutriments et de micro-organismes vitaux pour l'être humain

Le lait est un aliment complet dont la matière sèche (12 à 18% selon les espèces de ruminants) est composée de lactose, de matières grasses (regroupant plusieurs centaines d'acides gras de taille et de degré de saturation variables), de protéines (principalement des caséines) et de minéraux (calcium et phosphore notamment). Les teneurs de ces constituants varient selon l'espèce de ruminant, la race, le stade physiologique et l'alimentation des animaux. Le lait contient aussi plusieurs centaines de micro-constituants (vitamines, oligoéléments, protéines à activité biologique...).

Les 3 étapes de sa transformation en fromage (coagulation, égouttage du caillé et affinage), sous l'action de micro-organismes natifs et/ou ajoutés, conduisent à de profondes modifications de ces composants, variables selon le type de fromage, modifications à l'origine de la sécurité et de la sensorialité du produit fini : élimination du lactose, protéolyse des protéines et libération de peptides bioactifs, lipolyse des matières grasses, concentration des micro-organismes et de certains minéraux, production de métabolites spécifiquement microbiens (acides organiques, Acide gamma aminobutyrique...), production de composés aromatiques. Ces grandes étapes de transformation font du produit fini « fromage » un aliment très différent du lait dont il est issu.

Le fromage est un aliment qui couvre en France une part significative des apports nutritionnels conseillés en protéines (15%), en lipides (13%), en calcium (26%) et en vitamine B12 (17%) notamment. Il contient par ailleurs des niveaux élevés de micro-organismes non pathogènes d'intérêt technologique et physiologique (plus d'un milliard par g), principalement des bactéries, et aussi des levures et des moisissures. Compte tenu de la consommation annuelle de fromage en France, celui-ci est donc, de loin, la première source de micro-organismes vivants dans notre alimentation (1 à 100 milliards/jour/personne). Lorsqu'il est contaminé, même de manière infime par des micro-organismes pathogènes (*Listeria*, *Escherichia coli*...), il peut conduire à des intoxications alimentaires (cf chapitre dédié) : celles-ci sont toutefois très rares en France et concernent principalement les personnes les plus vulnérables.

L'implication du microbiote intestinal dans la santé fait aujourd'hui consensus, et notamment son niveau de diversité microbienne. La consommation de fromages module la composition et le métabolisme du microbiote intestinal de l'Homme : elle y augmente notamment la présence de bactéries lactiques. Le fromage est aussi un vecteur d'agents pré et probiotiques, susceptibles de moduler les ratios des différentes espèces en présence, dans un sens favorable. Les effets de cette consommation seront détaillés dans les chapitres suivants. ●

2. MICROBIOTE DIGESTIF

2.1.

Rappels - Nutriments et micro-organismes présents dans les fromages

2.1.1. Principales caractéristiques du lait et des fromages

Le lait des mammifères a été mis au point il y a environ 200 millions d'année et sa composition permet d'apporter tous les constituants nécessaires à la survie et la croissance. Le lait est reconnu comme étant un aliment complet et particulièrement adapté aux jeunes enfants (Gillis et Ayerbe 2018). Il constitue par ailleurs une source importante d'eau (la teneur en eau du lait est en moyenne de 87,5% pour le lait de vache, 87% pour le lait de chèvre et 82,2% pour le lait de brebis). La composition de l'extrait sec du

lait varie en fonction de l'espèce (Tableau 2), mais aussi de nombreux autres facteurs comme le stade de lactation de l'animal, son alimentation ou son état sanitaire (RMT 2014).

Tableau 2. Composition moyenne en % des principaux laits de ruminants (Gillis et Ayerbe 2018).

	Teneur en %		
	Vache	Chèvre	Brebis
Extrait sec	11 - 13	11 - 12,5	17 - 19,3
Matière grasse	3,5 - 4,0	3,0 - 3,8	6,0 - 8,4
Protéine	3,0 - 3,5	2,6 - 3,5	5,3 - 6,4
Lactose	4,6 - 5,0	4,1 - 4,5	4,5 - 4,9
Minéraux	0,7 - 0,9	0,7 - 0,9	0,9 - 1,0

Les nutriments du lait peuvent se répartir en 2 catégories (Gillis et Ayerbe 2018, RMT 2014) (Figure 6.)

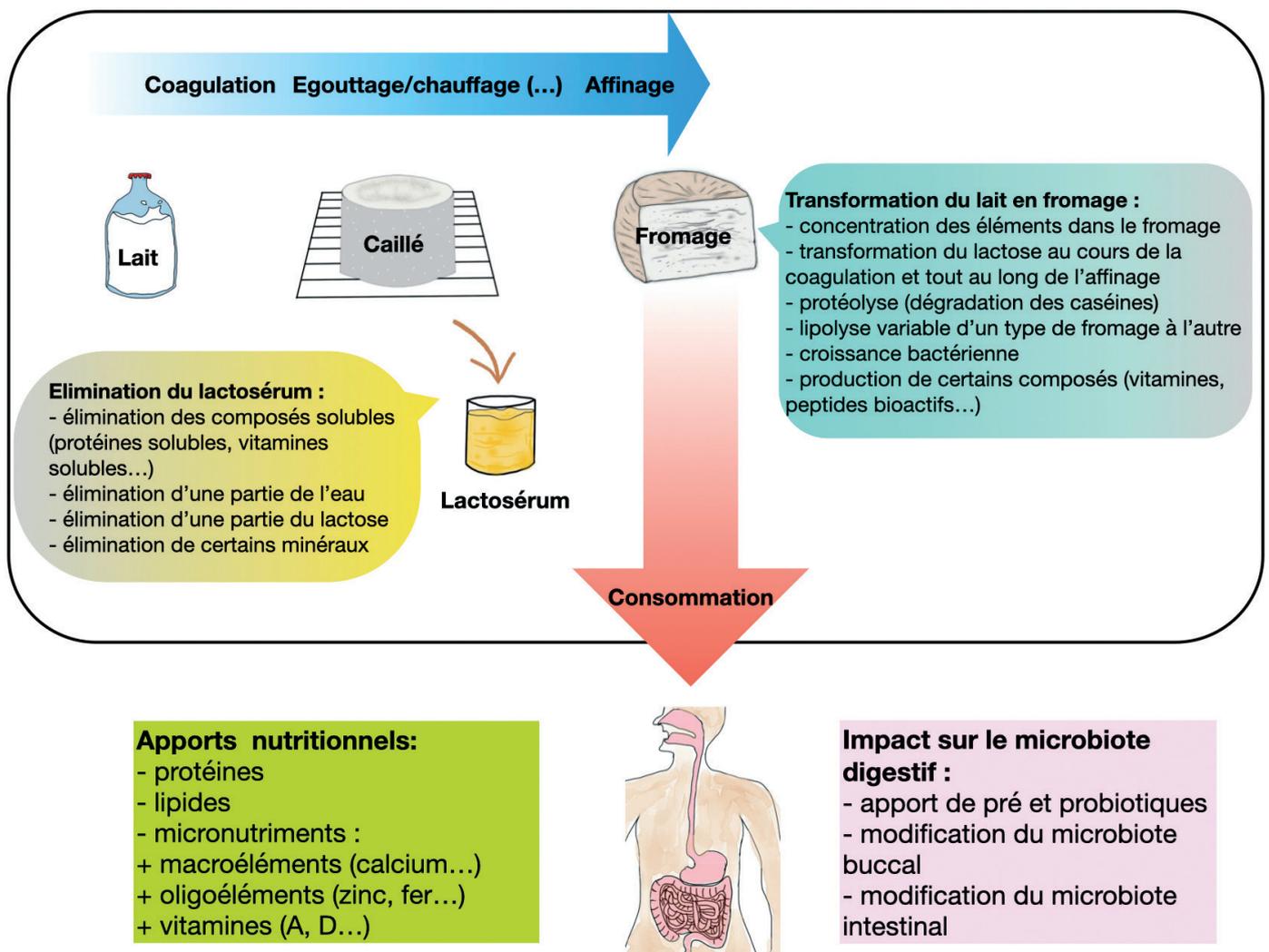


Figure 6. Schéma synthétique reprenant les principales notions abordées au cours du chapitre 2, rappels et généralités concernant les fromages et le microbiote digestif (les agents pathogènes ne seront pas abordés dans ce chapitre mais dans le chapitre 3).

Les macro-nutriments (ou composés majeurs) regroupent :

► un sucre complexe, le lactose, formé d'une unité de D-galactose et d'une unité de D-glucose, présent uniquement dans le lait (et qui représente environ 30 % de la valeur calorique de cet aliment),

► différentes protéines, classées en fonction de leur solubilité dans l'eau :

► + Les caséines ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β et κ) qui représentent environ 80 % des protéines du lait et qui sont présentes en suspension colloïdale sous forme de micelles.

► + Les protéines « sériques », présentes dans le lactosérum qui regroupent principalement l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline, et aussi des immunoglobulines, l'albumine sérique bovine, la lactoferrine et certaines cytokines (comme le TGF- β) et hormones (comme la prolactine ou des œstrogènes) présentes en faible quantité.

► des matières grasses sous la forme de globules gras. Plus de 400 acides gras différents ont pu être identifiés dans le lait, les acides palmitiques, oléiques, stéariques et myristiques constituant 75% d'entre eux. Les acides gras saturés ou AGS sont majoritaires (70% en moyenne), les acides gras insaturés ou AGI ne représentant que 30% en moyenne des acides gras du lait.

Les micro-nutriments (ou composés mineurs en quantité) qui regroupent :

► des minéraux : les macroéléments, présents en fortes concentrations, qui correspondent au calcium, phosphore, potassium, chlore, sodium et magnésium et les oligoéléments, présents en faible concentration, qui correspondent notamment au zinc, fer, iode, cuivre, manganèse et sélénium.

► des vitamines subdivisées en vitamines liposolubles (solubles dans la matière grasse : A, D, E et K) et hydrosolubles (solubles dans la phase aqueuse : C et B).

► des composés phénoliques qui sont des alcools aromatiques généralement associés à

la phase aqueuse du lait et qui proviennent de l'alimentation des ruminants.

► des terpènes qui sont des composés aromatiques issus des végétaux et associés aux matières grasses du lait. Ils proviennent également de l'alimentation des ruminants.

Rappels concernant la fabrication fromagère

Tous les composants du lait évoqués ci-dessus vont subir d'importantes réorganisations et modifications lors du processus fromager et de nouveaux composés vont apparaître suite à l'action des micro-organismes et des enzymes natives ou ajoutées (coagulant).

La dénomination de « fromage » est précisée réglementairement (article 1^{er} du chapitre 1 du décret n° 2007-628 du 27 avril 2007 relatif aux fromages et spécialités fromagères). Elle est réservée aux « produits fermentés ou non, affinés ou non, obtenus à partir des matières, d'origine exclusivement laitières, suivantes : lait, lait partiellement ou totalement écrémé, crème, matière grasse, babeurre, utilisées seules ou en mélange et coagulées en tout ou en partie avant égouttage ou après élimination partielle de la partie aqueuse ».

Traitements

En amont de la fabrication du fromage, le lait, s'il n'est pas utilisé cru et entier, est susceptible de subir différents traitements qui s'accompagnent de modifications de sa composition :

► stockage à 4°C (solubilisation d'une partie de la caséine et du calcium),

► pasteurisation (précipitation du phosphate et du calcium, diminution du taux de certaines vitamines hydrosolubles), élimination d'une grande partie des micro-organismes non pathogènes et pathogènes,

► écrémage (diminution du taux des vitamines liposolubles).

Dans le but d'homogénéiser les laits, dont la composition peut varier au cours des saisons, des standardisations sont réalisées (matière grasse, protéines, minéraux, pH). Ces modifications nécessitent généralement des rééquilibrages (ajout de chlorure de calcium...) et le réensemencement des laits avec des ferments lactiques et d'autres micro-organismes sélectionnés (Gillis et Ayerbe 2018). ●

2. MICROBIOTE DIGESTIF

Ainsi il existe une grande diversité de matrices fromagères, et pour évaluer l'impact sur la santé de la consommation de fromage, il faudrait idéalement tenir compte non seulement des types de matières premières laitières utilisées mais également de la technologie de fabrication et des pratiques de chaque producteur et/ou transformateur, qui peuvent être très variables.

Ceci dit, la transformation du lait en fromage, passage d'un aliment liquide à un aliment solide, peut se résumer en 3 grandes étapes (Mahaut et al. 2000) : la coagulation du lait, l'égouttage du caillé et enfin l'affinage. Le caillé final présentera des traits génériques communs :

► **La coagulation** résulte de la modification de la micelle de caséine. La déstabilisation des protéines va permettre le passage du lait liquide au caillé solide. Ce phénomène est la résultante de l'acidification biologique à l'aide de ferments (bactéries lactiques) et/ou du passage de l'état liquide à l'état de gel par l'action d'enzymes coagulantes (présure notamment). Pour la majorité des fromages français, la coagulation utilisée est dite mixte, avec une diversité allant du type lactique au type présure en fonction de la cinétique de l'acidification et de l'égouttage au cours du processus de fabrication du fromage (Almena-Aliste et Mietton 2014).

► **L'égouttage du caillé** consiste en l'élimination plus ou moins grande du lactosérum emprisonné dans les mailles du gel formé par voie acide et/ou enzymatique. Cette étape est facilitée par différents traitements mécaniques (tranchage et brassage) auquel, en fonction des technologies, peuvent s'ajouter le chauffage et le pressage. Le salage a plusieurs objectifs : il assure un complément d'égouttage,

peut contribuer à la formation de la croûte et module l'activité de l'eau (aw) qui oriente et freine les développements microbiens et les actions enzymatiques au cours de l'affinage. Cela a aussi pour but d'accroître le potentiel organoleptique du fromage.

► **L'affinage** correspond à une phase plus ou moins longue (de quelques jours à plusieurs années) de digestion enzymatique des constituants du caillé.

Ces grandes étapes de transformation du lait en fromage font que celui-ci est un aliment au final très différent du lait dont il est issu. Cette transformation a donc des conséquences potentielles pour la santé du consommateur, notamment en termes d'apports et de disponibilité de nutriments, d'apports en micro-organismes et en composés bioactifs :

► élimination quasi totale du lactose, diminution des protéines solubles et des vitamines hydrosolubles dont l'essentiel passe dans le lactosérum,

► concentration des autres éléments insolubles dans le caillé, tels que les micro-organismes, qu'ils soient ensemencés ou non (environ d'un facteur 10),

► concentration des minéraux en fonction du type de coagulation (élimination d'une grande partie des minéraux dans le lactosérum lors de la coagulation lactique alors que la coagulation de type présure préserve une grande partie des minéraux dans le caillé),

► impact variable sur les matières grasses (degré de lipolyse pouvant varier de 0,5% pour des fromages à pâte pressée comme le Cheddar à plus de 24% pour des fromages à pâte persillée comme le Roquefort),

► protéolyse importante des caséines, et donc libération de peptides, dont certains bioactifs,

► production *in situ* de nombreux métabolites d'intérêt par les micro-organismes du fromage dont certains acides organiques, des vitamines (B9, B12) ou encore l'acide gamma-aminobutyrique (GABA),

► peu d'effet sur les vitamines liposolubles.

Matière azotée

La notion de « protéine » dans les fromages n'est pas tout à fait exacte. En effet, à l'exception des fromages frais et des fromages en tout début d'affinage, les caséines sont en grande partie dégradées par les enzymes produites par les micro-organismes et les enzymes natives du lait ou ajoutées (coagulant). Il serait plus juste de parler de matière azotée (Gillis et Ayerbe 2018). Néanmoins, dans un souci de simplification, et de manière à rester homogène avec la sémantique utilisée couramment, le terme de protéine sera utilisé. ●

2.1.2. Consommation de fromages et apports nutritionnels conseillés

La consommation de fromages contribue à couvrir une bonne proportion des apports nutritionnels journaliers conseillés (ANC) comme cela est indiqué dans le Tableau 3.

Ces ANC restent cependant une indication moyenne et doivent être nuancés car la composition nutritionnelle des fromages est très variable d'une technologie à une autre. Par exemple, un fromage à pâte molle de type Camembert ne contiendra pas les mêmes proportions d'acides gras ou encore de sodium qu'un fromage de type pâte pressée cuite comme l'Emmental.

Par ailleurs, en fonction des technologies, de l'âge et de l'état de santé du consommateur, la biodisponibilité des différents nutriments est susceptible de varier : la présence d'un composé dans un aliment n'est pas automatiquement synonyme d'effet associé sur la santé. Ce point sera évoqué dans les parties suivantes.

2.1.3. Impact de la consommation de fromages sur la digestion

2.1.3.1. Bénéfice vis-à-vis de l'intolérance au lactose

Les réactions d'intolérance au lactose ne sont pas d'origine immunologique mais résultent de la mal-absorption du lactose suite à une carence en lactase intestinale (Villa et al. 2018).

En ce qui concerne les fromages, l'essentiel du lactose se retrouve dans le lactosérum et le reliquat est converti en lactate au cours de l'acidification. La teneur en lactose des fromages (à l'exception des fromages frais) est ainsi nulle ou quasiment nulle en fin d'affinage (Gillis et Ayerbe 2018). La consommation de fromage est donc possible même en cas d'intolérance au lactose.

2.1.3.2. Assimilation des nutriments

La désintégration du fromage et la protéolyse, après une digestion gastrique *in vitro*, dépend du type de fromage (Fardet et al. 2019). Celles-ci sont plus fortes lorsque la dureté, la cohésion, l'élasticité du fromage sont plus faibles. A

Nutriments	ANC	Contribution spécifique des fromages aux ANC (en %)
Protéines	0,83 g par Kg de poids corporel et par jour (soit 11 à 20 % des apports énergétiques totaux)	12 à 17
Lipides	35 à 40 % des apports énergétiques totaux	12 à 14
Calcium	900 mg	26
Phosphore	750 mg	24
Iode	0,15 mg	8
Zinc	12 mg	10
Magnésium	420 mg	3
Vitamine A	0,8 mg	8
Vitamines B2	1,6 mg	13
Vitamine B12	0,0024 mg	17
Vitamine B9	0,33 mg	5
Vitamine D	0,005 mg	4

Tableau 3. Contribution des fromages aux apports nutritionnels conseillés (ANC) chez l'adulte (d'après ANSES 2016 et Gillis et Ayerbe 2018).

titre d'exemple, le taux de désintégration d'une Mozzarella élastique est 3 fois plus faible que celui d'un fromage âgé avec un taux élevé de matière grasse comme du Cheddar. Plus le taux de matière grasse est élevé, plus la désintégration gastrique est forte (Fardet et al. 2019 ; Turgeon et al. 2020). Les digestions gastriques et duodénales sont elles aussi dépendantes du fromage (dureté, élasticité, degré de protéolyse...). Concernant la libération des protéines, si le type de fromage n'a pas d'impact vis-à-vis de la mastication, cela n'est pas le cas après la digestion gastrique ; à titre d'exemple, la libération de protéines est plus forte pour le Cheddar que pour la Mozzarella. Fardet et al. (2019) et Turgeon et al. (2020) ont estimé que la digestibilité des protéines fromagères était très élevée, supérieure à 95 %.

Le calcium joue un rôle important dans la lipolyse au cours de la digestion (Fardet et al.

2. MICROBIOTE DIGESTIF

2019; Turgeon et al. 2020). Plus son taux est élevé, plus le fromage est dur et plus sa désintégration est lente.

Cependant, le calcium a la particularité d'accroître le taux de lipolyse au cours de la digestion. Des taux élevés de calcium peuvent aussi interférer avec l'absorption des acides gras et augmenter leur excrétion fécale (Gillis et Ayerbe 2018). La matrice fromagère joue aussi un rôle dans la lipidémie postprandiale. Après 2 heures de digestion, le taux de triglycérides augmente de manière significative chez les individus qui ont consommé du fromage frais en comparaison de ceux qui ont consommé du Cheddar.

Cependant, après 6 heures de digestion, l'inverse est observé. Les individus, qu'ils aient consommé du fromage frais ou du Cheddar, présentent une lipidémie similaire après 4 heures de digestion (Turgeon et al. 2020). Ces différences induites par la matrice fromagère montrent que celle-ci peut moduler la lipidémie postprandiale (Turgeon et al. 2020). La composition des fromages, le ratio protéines/lipides, leur viscosité ou encore la présence d'une matrice plus ou moins solide pourraient affecter la digestion des lipides.

L'absorption du calcium issu du fromage au cours de la digestion chez l'être humain est un processus complexe faisant intervenir différents facteurs comme le taux de vitamine D, la composition du fromage, le pH stomacal du consommateur ou encore l'âge, le sexe ou l'état de santé de celui-ci (Gillis et Ayerbe 2018). Fardet et al. (2019) ont montré que l'absorption du calcium était plus forte lors de la consommation de Cheddar (37 %) que lors de la consommation de lait (33 %) ou de yaourt (24 %).

L'absorption du calcium était aussi plus forte pour des fromages frais (42 %). Celle-ci pourrait varier entre 20 et 40 % en fonction du fromage et serait donc équivalente à celle observée sur des matrices plus simples comme une eau minérale riche en calcium (Fardet et al. 2019; Gillis et Ayerbe 2018).

En conclusion, les fromages constituent une importante source de nutriments. Les mécanismes régissant l'absorption de ceux-ci au niveau de l'organisme humain sont complexes et varient en fonction des types de fromages.

2.2.

Impact sur le microbiote digestif

Longtemps mésestimé, le microbiote digestif et plus particulièrement le microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme un élément central de notre bien-être tant physique que mental. Une simple recherche avec comme mot clef « Gut microbiota » (microbiote intestinal) sur la banque de données américaine PubMed permet d'identifier, en 2023, plus de 68 000 résultats, la plupart étant postérieurs à 2010 (468 résultats en 2010 contre 13 517 en 2022).

Cette partie a pour but de présenter de manière synthétique ce qu'est le microbiote digestif et en quoi la consommation de fromage peut impacter celui-ci en termes de composition et de métabolisme (les effets sur la santé seront décrits de manière approfondie dans les chapitres suivants).

2.2.1. Le microbiote : élément central de notre santé

Tous les mammifères hébergent au sein de leur organisme (bouche, poumons, peau, système digestif...) des communautés de micro-organismes fortement impliquées dans leurs différentes fonctions vitales. En termes de composition cellulaire, de diversité génétique et de métabolisme, l'hôte peut être considéré comme un organisme hybride composé de ses propres cellules et des micro-organismes symbiotiques avec qui il cohabite. Ces micro-organismes, formant le microbiote, appartiennent à différents règnes du vivant (*Bacteria*, *Archaea*, *Protozoa*, *Fungi*) et comprennent aussi certains virus (Barako et al. 2018). Le microbiote se stabilise au cours du temps mais il n'est pas figé et peut subir des changements au cours de la vie de l'hôte.

Le microbiote digestif peut être scindé en deux parties, le microbiote buccal et le microbiote intestinal.

Le microbiote buccal est constitué de plusieurs centaines d'espèces microbiennes différentes localisées aussi bien dans la salive que sur la langue ou encore sur les dents. Ces micro-organismes peuvent rester dans l'état dit « planctonique » dans la salive ou former des biofilms, notamment sous forme de plaques dentaires

(Arweiler et al. 2016). Le microbiote buccal (totalité de la bouche) comporte environ 10^{10} micro-organismes (Ibarlucea-Jerez et al. 2022).

Le microbiote intestinal est le plus important, comprenant de 10^{13} à 10^{14} micro-organismes (Landman et al. 2016); environ 1000 espèces différentes ont été identifiées. Chaque individu hébergerait environ 160 espèces différentes. Il est dominé par 2 phyla qui représentent 85 à 90 % des micro-organismes présents : les *Firmicutes* (60 à 75 %) et les *Bacteroidetes* (30 à 40 %). D'autres phyla, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia* sont généralement présents dans l'intestin mais dans une moindre mesure (Cani et al. 2021, Rinninella et al. 2019) (Tableau 4).

Ces micro-organismes se concentrent essentiellement dans le côlon (Rinninella et al. 2019). Le microbiote intestinal est propre à chaque individu. Néanmoins, malgré cette diversité, il assure toujours les mêmes fonctions d'un individu à l'autre (sauf en cas de déséquilibre).

A la naissance, le microbiote du nouveau-né se constitue au contact de la microflore vaginale et

fécale après un accouchement par voie basse (essentiellement *Lactobacillus spp.* et *Bifidobacterium spp.*) et par la microflore de la peau en cas de césarienne (essentiellement *Staphylococcus*) (Barko et al. 2018). Pendant les premières années de vie, la composition du microbiote intestinal va évoluer en fonction de différents facteurs : les facteurs génétiques, la diversification alimentaire, le niveau d'hygiène, les traitements médicaux reçus (les antibiotiques impactent fortement le microbiote, y compris ceux administrés à la mère pendant la grossesse) et l'environnement.

Le microbiote participe activement à la digestion des aliments comme la fermentation des résidus alimentaires non digestibles, l'assimilation des nutriments ou encore l'hydrolyse de certains sucres. Cependant, son rôle ne se limite pas à cette fonction. Les récents travaux de recherche ont permis de montrer son implication globale en ce qui concerne le fonctionnement de l'hôte : santé cardiovasculaire, synthèse de vitamines, maturation du système digestif, protection contre les pathogènes, maturation du système immunitaire, diabète, obésité ou même

Le microbiote digestif

-> 100 000 milliards de bactéries vivant dans l'intestin
-> Propre à chaque individu

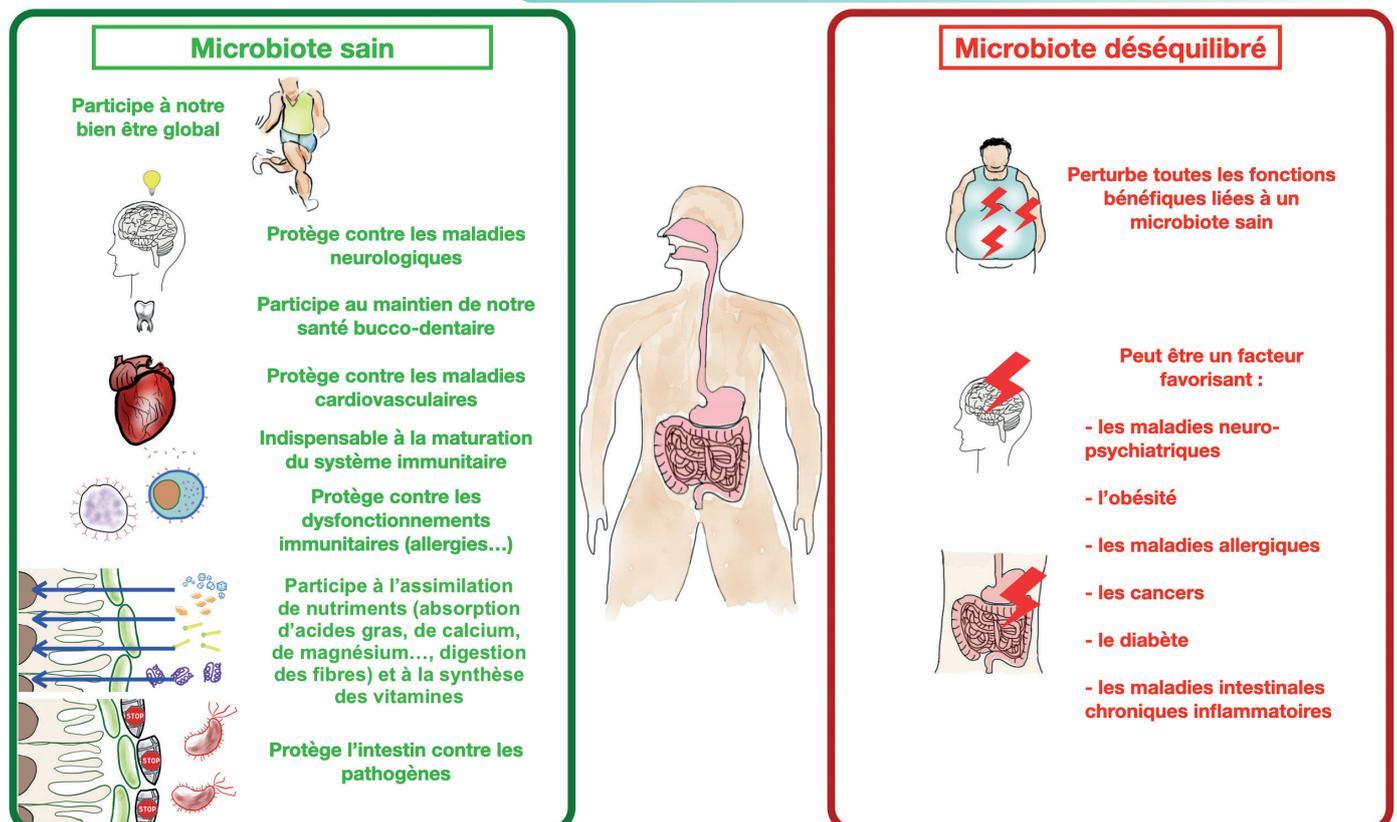


Figure 7. Principales fonctions du microbiote digestif humain.

2. MICROBIOTE DIGESTIF

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	
	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	Bifidobacterium longum	
				Bifidobacterium bifidum	
Coriobacteriia	Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Atopobium		
Firmicutes Negativicutes Bacilli	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Faecalibacterium	Faecalibacterium prausnitzii
			Clostridium	Clostridium spp.	
		Lachnospiraceae	Roseburia	Roseburia intestinales	
		Ruminococcaceae	Ruminococcus	Ruminococcus farcis	
	Veillonellales	Veillonellaceae	Dialister	Dialister invisus	
	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus reuteri	
		Enterococcaceae	Enterococcus	Enterococcus faecium	
	Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus	Staphylococcus leei	
Bacteroidetes	Sphingobacteriia	Sphingobacteriales	Sphingobacteriaceae	Sphingobacterium	
Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides	Bacteroides fragilis	
				Bacteroides vulgatus	
				Bacteroides uniformis	
		Tannerellaceae	Tannerella		
			Parabacteroides	Parabacteroides distasonis	
		Rikenellaceae	Alistipes	Alistipes finegoldii	
		Prevotellaceae	Prevotella	Prevotella spp.	
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia	Escherichia coli
			Shigella	Shigella flexneri	
Delta proteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Desulfovibrio	Desulfovibrio intestinalis	
			Bilophila	Bilophila wadsworthia	
Epsilon proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteraceae	Helicobacter	Helicobacter pylori	
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium	Fusobacterium nucleatum
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Akkermansiaceae	Akkermansia	Akkermansia muciniphila

Tableau 4. Exemples des différents groupes bactériens présents dans le microbiote intestinal (d'après Rinninella et al. 2019).

santé psychologique ou neurologique (Ferreiro et al. 2023, Hills et al. 2019, Landman et al. 2016, Schwartz 2016).

Les différentes implications du microbiote digestif sur la santé humaine sont synthétisées sur la Figure 7.

2.2.2. Impact de la consommation de fromages sur le microbiote digestif

Le type d'aliments que nous consommons a un rôle essentiel sur la composition de notre microbiote digestif, lui-même essentiel à notre santé. Or le fromage a une place importante dans notre diète en volume consommé : la France est le 1^{er} ou 2^e (selon les années) consommateur de fromage au monde, avec 24 kg/hab/an. La question de l'impact de cet aliment sur le microbiote est donc particulièrement pertinente. Or une des caractéristiques clés de cet aliment est sa richesse en micro-organismes vivants (à l'exception des fromages fondus).

Ainsi, qu'il soit cru ou pasteurisé, le fromage contient de dix millions à plusieurs milliards de microorganismes par gramme de produit, principalement des bactéries mais aussi des levures et des moisissures. Si le nombre de micro-organismes ingéré est à peu près semblable selon les fromages, il est important de souligner que le niveau de diversité microbienne en présence est lui plus élevé dans les fromages au lait cru (Montel et al., 2014, Irlinger et al 2024) ; cette diversité étant le reflet de celle présente dans les sols, les aliments consommés, l'environnement des fermes et celui des fromageries.

Cette richesse microbienne se traduit souvent *in fine* par une diversité aromatique plus grande. Il est certain aussi que l'absence de traitement thermique du lait préserve un certain nombre de ses caractéristiques biochimiques initiales (absence de dénaturation des protéines, préservation de la membrane du globule gras, préservation des vitamines et molécules bioactives etc.).

2.2.2.1. Modification du microbiote buccal lors de la consommation de fromages

Pour modifier le microbiote buccal, les micro-organismes ingérés doivent pouvoir persister un minimum de temps dans la bouche.

Ibarlucea-Jerez et al. (2022) ont observé qu'une partie des bactéries lactiques (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* et *Lactobacillus paracasei*) inoculées dans des fromages fabriqués expérimentalement, parvenaient à persister jusqu'à une semaine dans la bouche des rats à qui ils avaient fait consommer ces fromages. Kamodyová et al. (2014) ont aussi observé que la consommation de Bryndza (fromage au lait cru) entraînait une modification du microbiote buccal : certaines souches présentes dans le fromage pouvaient être détectées 24 h plus tard dans la bouche des patients (suivi d'un retour à la normale).

A l'inverse, une autre étude réalisée par Lorenzini et al. (2022) a démontré chez des patients humains que la consommation de Grana Padano n'avait que peu d'impact sur le microbiote buccal sur un temps court (0, 1 et 2 jours). De plus, les différentes espèces de *Lactobacillus* présentes dans le fromage ne semblaient pas persister dans le microbiote buccal. En revanche, ces auteurs ont observé que la consommation de ces fromages induisait une modification de l'abondance de *Streptococcus mutans* et de *Streptococcus sanguinis*. *S. mutans* est pathogène et responsable de caries tandis que *S. sanguinis* agirait comme antagoniste de *S. mutans*, protégeant ainsi les dents.

La consommation de Grana Padano permettait une diminution du ratio *S. mutans* / *S. sanguinis* ainsi qu'une augmentation du pH dans la bouche (tous deux facteurs protecteurs contre les caries). Ces observations suggèrent que la persistance des micro-organismes présents dans le fromage n'est pas indispensable à leur effet sur l'écosystème microbien buccal.

2.2.2.2. Modification du microbiote intestinal lors de la consommation de fromages

Tout comme pour le microbiote buccal, la consommation de fromage influence de manière transitoire la composition du microbiote intestinal. Firmesse et al. (2008) ont mis en évidence qu'une consommation de Camembert était associée à une forte augmentation de la concentration en *Lactococcus lactis* et *Leuconostoc mesenteroides* dans les fèces des consommateurs. Bautista-Gallego et al. (2019) ont observé de leur côté l'impact d'une souche probiotique

2. MICROBIOTE DIGESTIF

isolée d'un fromage affiné sur le microbiote de volontaires. Un lait fermenté avait été utilisé pour administrer la souche probiotique.

Les auteurs ont observé que la consommation du lait fermenté, avec ou non la souche probiotique, provoquait une réduction de l'abondance des *Bacteroides* (associés à la prise de poids) et une augmentation de l'abondance des *Prevotella* (associés à la production d'acides gras à courte chaîne) chez les individus testés (impact probable du lait fermenté).

Plus récemment, Hric et al. (2021) ont observé qu'un régime court, pouvant inclure la consommation d'un fromage, le Bryndza, chez des femmes en surpoids permettait d'améliorer leur santé. Ils ont aussi observé une augmentation de l'abondance d'*Erysipelotrichales* (classe de bactéries impliquées dans la production d'acides gras à courte chaîne) dans le microbiote des patientes et une diminution des bactéries appartenant à la famille des *Lachnospiraceae* (associés à des troubles du métabolisme).

Chez les patientes dont le régime incluait une portion de 30 g par jour de Bryndza, une augmentation de l'abondance de différentes bactéries lactiques (*Lactobacillales*, *Streptococcaceae*, *Lactococcus* et *Streptococcus*) a été observée ainsi qu'une augmentation de l'abondance de bactéries productrices d'acides gras à courte chaîne (*Phascolarctobacterium* et *Butyricimonas*).

Bielik et al. (2022) ont aussi noté que la consommation de ce même fromage avait un impact sur le microbiote de nageurs professionnels : la pratique intensive du sport, en tant que telle, permettait un accroissement de la diversité microbienne au sein du microbiote des sportifs (dont une augmentation de l'abondance des bactéries productrices d'acides gras (*Butyricimonas spp.* et *Alistipes spp.*), et la consommation de Bryndza en plus de l'entraînement augmentait l'abondance des bactéries lactiques au sein du microbiote.

Certains micro-organismes du fromage sont capables de synthétiser des composés comme des exopolysaccharides (EPS) pouvant influencer l'abondance de bactéries présentes dans le microbiote intestinal et productrices d'acides gras à courte chaîne.

L'EPS modifie ainsi la composition et la diversité

du microbiote fécal en provoquant une augmentation de l'abondance de bactéries bénéfiques appartenant à l'embranchement des *Firmicutes*, et en inhibant les bactéries néfastes appartenant à l'embranchement des *Proteobacteria* (Yao et al. 2022).

Si de nombreuses études ont mis en évidence l'impact positif de la consommation de fromage sur le microbiote digestif, Partula et al. (2019) ont observé sur une population de 862 personnes que la consommation de fromages était négativement associée à l'abondance en *Akkermansia muciniphila*. Les *A. muciniphila* sont des bactéries qui colonisent la couche de mucus de la paroi intestinale et qui contribuent ainsi à son maintien. Elles génèrent également des métabolites qui ont plusieurs effets bénéfiques sur le métabolisme et l'immunité.

En revanche, ces auteurs ont observé que la consommation de lait et de produits laitiers était positivement associée à l'abondance en *Streptococcus salivarius* et *Eubacterium eligens*, bactéries permettant, respectivement, de protéger le côlon des pathogènes et de lutter contre l'obésité et le diabète. González et al. (2019) ont pu observer de leur côté que la consommation de yaourts naturels était associée à une forte abondance en *A. muciniphila* chez les individus testés.

2.2.3. Les fromages, sources de pré et de probiotiques impactant le microbiote - apport de composés actifs

2.2.3.1. Pré et probiotiques apportés par les fromages

Les prébiotiques ainsi que les probiotiques sont des éléments, biochimiques pour les premiers, vivants pour les seconds, bénéfiques pour notre santé, notamment en agissant sur la composition du microbiote intestinal. Ils peuvent être directement présents dans les aliments ou être ajoutés à ceux-ci. En premier lieu, les pré- et probiotiques doivent pouvoir supporter l'environnement digestif (pH acide de l'estomac, sécrétions pancréatiques...) afin de pouvoir atteindre l'intestin. Les produits fermentés comme les fromages, sont considérés comme de parfaits vecteurs pour les probiotiques : en effet, la matrice fromagère est comme une encapsulation natu-

relle qui permet aux micro-organismes et aux composants prébiotiques qu'ils contiennent de survivre à la fois au stockage de l'aliment et aux conditions de transit dans le tube digestif (Aljutaily et al. 2020, Kariyawasam et al. 2021, Kaur et al. 2022).

Les fromages sont une source de prébiotiques variés. Divers oligosaccharides (dont la masse peut atteindre 2,5 g pour 100 g de fromage) pouvant agir comme prébiotiques ont été identifiés dans le Parmigiano Reggiano. Ils proviendraient essentiellement des réactions de digestion des sucres présents tout au long de la fabrication et de l'affinage du fromage (Summer et al. 2017).

Les fromages forment également un important réservoir de probiotiques.

De nombreuses études ont mis en évidence dans les fromages des souches pouvant être utilisées comme probiotiques (Gillis et Ayerbe 2018), et de nouvelles souches continuent à être identifiées à l'heure actuelle : souche *Lactococcus lactis* IDCC 2301 isolée dans un fromage fait maison (Kim et al. 2021), souche *Enterococcus durans* LAB18S isolée dans un fromage frais (Comerlato et al. 2022), ainsi que de nombreuses autres souches pouvant être utilisées comme probiotiques et ferments (Hadeef et al. 2023, Lozano et al. 2022). Cela reflète l'importante diversité microbienne de ces aliments.

Il est important de souligner que cette caractéristique de probiotique est souche-dépendante et non espèce/genre-dépendant. Par exemple, certaines souches d'entérocoques ne possédant aucun facteur de virulence peuvent être utilisées comme probiotiques tandis que d'autres souches sont pathogènes (Comerlato et al. 2022, Dapkevicius et al. 2021).

2.2.3.2. Apports de composés actifs sur la santé humaine

Les fromages sont une source d'éléments pouvant impacter positivement notre santé.

2.2.3.2.1. Acides gras

C'est par exemple le cas des acides gras à courtes chaînes dont les impacts bénéfiques sur la santé seront détaillés dans le chapitre 3. Ces acides gras peuvent être synthétisés par

différentes bactéries présentes dans les fromages. Cette synthèse peut être directement liée à ces micro-organismes ou indirectement :

- la souche *Clostridium tyrobutyricum* L319 isolée dans un Grana Padano peut être utilisée comme probiotique et est capable de synthétiser directement ces acides gras à partir de prébiotiques et de glucose *in vitro* (Yang et al. 2022),

- de manière indirecte, des souches présentes dans les fromages sont capables de synthétiser certaines molécules impactant les micro-organismes producteurs d'acides gras à courte chaîne de l'intestin. Yao et al. (2022) ont mis en évidence que l'EPS produit par une souche de *Lactiplantibacillus plantarum*, isolée dans un fromage traditionnel mongolien, augmentait au sein du microbiote de 3 volontaires âgés de 20 à 28 ans l'abondance de bactéries productrices d'acides gras à courte chaîne appartenant aux genres *Phascolarctobacterium* et *Faecalibacterium*.

2.2.3.2.2. Peptides bioactifs

D'autres molécules libérées par des bactéries lactiques à partir des protéines du lait ont des effets bénéfiques sur la santé humaine (effet anti-oxydant, protection contre les maladies cardiovasculaires...) comme certains biopeptides qui ont la particularité de s'accumuler dans les fromages comportant des étapes d'affinage et de conservation longues (Kurbanova et al. 2022).

2.2.3.2.3. Minéraux et acides aminés

Certains ferments comme les lactobacilles peuvent produire un acide aminé appelé l'acide gamma-aminobutyrique (ou GABA) (Lozano et al. 2022). Ce neurotransmetteur, en plus de ses fonctions au niveau neurologique, joue un rôle protecteur contre diverses maladies telles que le diabète, le stress oxydatif ou certains cancers (Coelho et al. 2022).

Comme cela a été présenté précédemment, la consommation de Grana Padano peut protéger les dents. Outre l'impact sur le ratio *S. mutans* / *S. sanguinis*, la consommation de ce fromage apportait aussi différents nutriments (calcium, phosphore, arginine...) susceptibles d'une part, d'inhiber la déminéralisation des dents et d'autre

2. MICROBIOTE DIGESTIF

part, de permettre une reminéralisation de celles-ci (Lorenzini et al. 2022).

Plus globalement, le fromage lui-même peut être aussi considéré comme un postbiotique ou parabiotique, c'est à dire comme une préparation de micro-organismes inactivés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice sur la santé à son hôte (Salminen et al. 2021). Dans leur revue bibliographique, Widyastutiet al. (2021) ont notamment présenté plusieurs exemples d'effets postbiotiques exercés par différentes souches de *Lactobacillus* (activité anti-microbienne, induction de l'apoptose de cellules cancéreuses...). Les métabolites responsables de ces effets postbiotiques comprennent les acides gras à courte chaîne, des enzymes, des vitamines ou encore des peptides.

En conclusion, outre son apport purement nutritionnel, la consommation de fromages agit sur le microbiote digestif. Les connaissances liées à la composition et aux fonctions du microbiote sont récentes et ce domaine de recherche est toujours en plein essor. Comprendre l'impact de la consommation des fromages sur notre microbiote est un réel défi tant la diversité microbienne présente dans ces aliments et la diversité elle-même des fromages sont importantes. Déterminer la part prise par les effets sur le microbiote dans les impacts bénéfiques aussi bien que délétères des fromages sur la santé est indispensable pour pouvoir agir efficacement pour accentuer les uns et diminuer les autres. L'effet spécifique des différentes matrices fromagères dans le rôle « postbiotique » des fromages est certainement aussi une voie de recherche pour l'avenir. ●

Chapitre 3

Bénéfices et risques vis-à-vis de l'allergie au lait et des maladies allergiques atopiques

Résumé

Les protéines du lait de vache sont responsables d'allergies chez 0,5 à 3% des nourrissons (<1an) dans les pays développés. Cette prévalence diminue rapidement avec la croissance, elle est de 0,5% pour les adultes (*données avérées*). Les allergies à d'autres types de lait existent, mais sont beaucoup moins documentées.

La cuisson du lait de vache et sa transformation en fromage réduit cette sensibilité (*avérée*) environ de moitié (*chiffre à confirmer*) en raison de l'action des protéases pendant l'affinage (*avéré*). Certaines souches bactériennes repérées pour leur profil protéolytique particulier pourraient être utilisées pour fabriquer des fromages hypoallergéniques (*à explorer*).

Côté bénéfices, il a été mis en évidence un lien entre la consommation de lait cru et de produits laitiers de la ferme et une diminution du risque de développer des maladies atopiques, des allergies alimentaires et des maladies infectieuses chez les enfants (*avéré*). La consommation de lait cru, versus du lait UHT, réduit par exemple de 30% le risque d'infections respiratoires et de fièvre au cours de la 1ère année de vie (*avéré*).

Une consommation précoce de fromages, quelle qu'elle soit, est associée à une réduction significative du risque de développer une dermatite atopique. Si en plus elle est diversifiée, le risque de survenue des allergies alimentaires est diminué.

Ces effets pourraient être dus :

- i) à la maturation optimale du microbiote intestinal dans le jeune âge,
- ii) au développement plus précoce du système immunitaire (*ces 2 pistes restent à consolider*).

Le niveau de diversité microbienne des fromages par son interaction directe avec le microbiote intestinal et le système immunitaire pourrait donc représenter un facteur favorable pour limiter l'apparition de maladies atopiques (*à explorer*). A noter que cette diversité microbienne est d'une manière quasi systématique plus importante dans les produits au lait cru.

Enfin, chez les femmes enceintes la consommation de fromages et de produits laitiers a dans certaines études un effet positif pour la protection ultérieure de l'enfant vis-à-vis des maladies atopiques (*à consolider*). ●

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

Si les produits laitiers et donc potentiellement les fromages peuvent être à l'origine d'allergie alimentaire aux conséquences plus ou moins graves, ces mêmes aliments semblent agir de manière bénéfique contre certaines maladies atopiques (Loss et al. 2011). L'objectif de cette partie est de faire un point sur les données et les connaissances actuelles concernant les bénéfices et les risques de la consommation de fromages sur les réactions allergiques, dans le cadre de l'allergie aux produits laitiers, et les maladies atopiques tels que la dermatite atopique, la rhinite allergique, l'asthme et les allergies alimentaires de mécanisme atopique

Rappels sur les différents types d'allergie

Il existe différents types d'allergies. Les allergies dites immédiates sont médiées par les immunoglobulines E ou IgE (Lee 2016). Ce mécanisme plus fréquent en cas d'allergies se déroule en 2 phases (*Figure 8*) :

► **La première phase** est la phase de sensibilisation (sans manifestation clinique) qui consiste en un premier contact avec l'allergène, le plus souvent dans l'enfance. Cet allergène est pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) et les déterminants antigéniques (dans ce cas « allergéniques »), ou « épitopes », sont présentés aux lymphocytes T CD4+. Ces lymphocytes vont alors se différencier en lymphocyte TH2 et produire des cytokines qui vont provoquer la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. Les interleukines IL-4 et IL-13 activent cette synthèse chez les plasmocytes. Ces anticorps vont alors se fixer principalement sur les mastocytes.

► **La deuxième phase** est provoquée par un nouveau contact avec l'allergène qui va déclencher les manifestations allergiques. Les épitopes des allergènes sont alors reconnus par les IgE se trouvant à la surface des mastocytes, ce qui active ces cellules et provoque leur dégranulation brutale : libération d'histamines et de divers autres médiateurs, synthèse et libération de métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandine, leucotriène) et de cytokines. Ces molécules sont responsables des manifestations cliniques d'hypersensibilité immédiate de l'allergie, c'est à dire vasodilatation, œdème, hypersécré-

tion de mucus ou encore bronchoconstriction ou contraction des muscles lisses intestinaux. Les tissus et organes cibles de cette réponse immédiate sont aussi la cible d'une réponse inflammatoire aussi appelée « phase tardive de l'allergie ».

Il existe d'autres types d'hypersensibilités allergiques comme celles qui mettent en jeu des anticorps IgG ou IgM, et celles en relation avec un contact cutané, dont sont responsables les lymphocytes T.

À l'heure actuelle, 0,6 à 3 % des enfants de moins de 6 ans, 0,3 % des enfants plus âgés et 0,5 % des adultes sont allergiques aux protéines du lait de vache (Villa et al. 2018). En France, Tamazouzt et al. (2021) ont observé, sur une cohorte de 15543 enfants nés en 2011, que la prévalence des allergies alimentaires (tous allergènes confondus) entre la naissance et les 6 ans était de 6,09 %. Le lait de vache est rapporté comme l'allergène le plus souvent retrouvé (3,4 %), suivi de l'œuf (0,87 %), l'arachide (0,87 %), les fruits exotiques (0,56 %), les fruits à coque (0,50 %), le gluten (0,35 %) et le poisson (0,27 %). Les allergies consécutives à la consommation de lait ne doivent pas être confondues avec l'intolérance au lactose.

L'intolérance au lactose est plus commune et ses manifestations physiques sont moins dangereuses que celles de l'allergie. Les réactions d'intolérance ne sont pas d'origine immunologique mais résultent de la mal-absorption du lactose suite à une carence en lactase intestinale (Villa et al. 2018).

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Elle est souvent associée à des allergies alimentaires, des rhinites allergiques et des crises d'asthme. Cette dermatite ne survient pas au contact d'une substance précise. Il s'agit d'une altération de la barrière cutanée qui entraîne une sécheresse et une hypersensibilité aux agressions extérieures. Cela va permettre aux allergènes de l'environnement (pollen, poussière, savon...) de pénétrer dans l'épiderme et de stimuler le système immunitaire (<https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>).

Elle débute au cours de l'enfance (90 % des cas se déclarent avant 5 ans), disparaît généralement entre 4 et 6 ans, mais peut persister ou réapparaître à l'âge adulte. Elle se manifeste

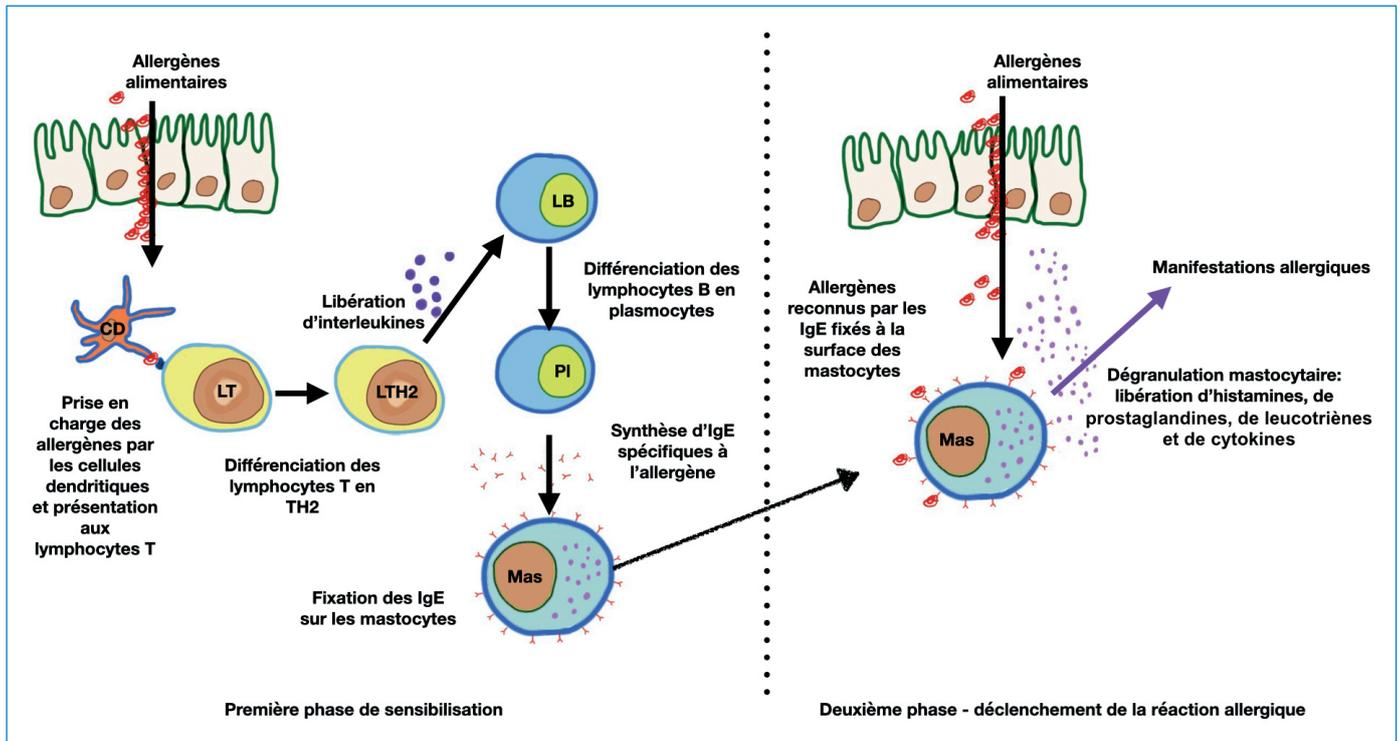


Figure 8. Schéma simplifié de la réaction allergique immédiate IgE-dépendante (d'après Lee 2016).

Cellules impliquées dans la réponse immunitaire: CD: Cellules Dendritiques; LT: Lymphocyte T; LTH2: Lymphocyte T de type TH2; LB: Lymphocyte B; PI: Plasmocyte; Mas: Mastocyte.

notamment sous forme d'eczéma. La prévalence de cette pathologie est en augmentation dans les pays industrialisés (USA, Europe, Japon) depuis les années 1950, et est estimée de 15 à 25 % chez les enfants, et de 1 à 10 % chez les adultes (Torres et al. 2019).

La rhinite allergique est la manifestation la plus courante et la plus constante de l'allergie respiratoire. Elle peut être provoquée par les acariens, les pollens, les moisissures et les animaux. Cette maladie est caractérisée par la survenue régulière d'éternuements, d'écoulement et d'obstruction nasale ainsi que par des signes conjonctivaux (rougeur de l'œil, larmolements...). La rhinite allergique touche environ 25 % de la population française. Bien que non mortelle, cette maladie impacte la qualité de vie. Elle peut, dans les formes sévères, être un véritable handicap et être à l'origine de troubles du sommeil, d'absentéismes scolaires ou encore d'arrêts de travail (<https://www.inserm.fr/dossier/rhinite-allergique/>).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches qui se manifeste par des crises d'essoufflement aigu avec blocage respiratoire qui tendent vers la chronicité, une toux et une respiration sifflante. L'origine de cette maladie est multifactorielle. L'asthme apparaît

sous la conjonction d'une prédisposition génétique et de l'exposition à différents allergènes (acariens, moisissures, pollens, animaux...), à des infections ou irritants respiratoires, à l'air froid, à l'exercice physique ou encore à certains médicaments. Cette inflammation va perdurer indépendamment de tout facteur extérieur, mais pourra être exacerbée par ces facteurs (maladie virale...). L'asthme est une maladie qui ne se guérit pas, elle persiste toute la vie malgré l'existence de phases de rémission pouvant durer plusieurs années. En l'absence d'une prise en charge adaptée, l'asthme peut altérer considérablement la qualité de vie (Santé Publique France, 2022a). Les exacerbations sévères sont responsables de nombreuses hospitalisations et sont un facteur important de morbidité et de mortalité. La prévalence de cette pathologie était dans le monde estimée en 2019 à 3,4% avec un taux de mortalité de 5,8/100000 (Global Burden of Disease Study 2019, 2020).

La prévalence de l'asthme (tous âges confondus) en France métropolitaine était estimée à 5,8% en 1998 et à 6,7% en 2006. En 2014, 851 décès par asthme, dont 10 décès d'enfants âgés de moins de 14 ans, sont survenus en France soit un taux brut de mortalité de 1,3/100000 habitants (Santé Publique France, 2022b).

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

3.1. Impact sur les allergies alimentaires au lait et produits laitiers

Les différents points abordés dans cette partie sont synthétisés sur la Figure 9.

3.1.1. Les protéines du lait à l'origine des allergies

Les protéines du lait de vache (PLV) sont considérées comme un des principaux allergènes alimentaires pouvant affecter les nourrissons et les enfants. Bien que moins documentées, des allergies aux protéines du lait de chèvre et de brebis sont aussi recensées (Tavares et al. 2007). Les symptômes provoqués par les protéines du lait peuvent inclure des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), cutanés, respiratoires et dans les cas extrêmes des chocs anaphylactiques (Broekaert et al. 2008 ; Hochwallner et al. 2014 ; Kazemi et al. 2018).

Dans le lait de vache, les protéines les plus allergisantes sont la β -lactoglobuline (β -LG), l' α -lactalbumine (ALA) et dans une moindre mesure les α S1-, α S2-, κ - et β -caséines. Les caséines représentent à elles seules 80% des protéines présentes dans le lait.

3.1.2. Devenir des protéines du lait de vache au cours de l'élaboration des fromages

Si les jeunes enfants forment la population la plus touchée par les allergies aux protéines du lait, il a été mis en évidence que ces allergies ont tendance à s'estomper en grandissant. Wood et al. (2013) ont pu observer, sur une cohorte de 293 enfants initialement âgés de 3 à 15 mois et allergiques au lait, une disparition de cette allergie vers l'âge de 5 ans chez 52,6% d'entre eux. D'autres études plus anciennes avaient montré que la rémission de cette allergie pouvait même être observable chez 85 à 90% des enfants dès l'âge de 3 ans (Høst 2002). Un phénomène intéressant concerne la réintroduction sélective séquentielle d'aliments, conçue comme une variante d'immunothérapie orale. En effet, il a été démontré chez certains patients allergiques au lait que la réintroduction de cet aliment peut se faire petit à petit tout d'abord avec des aliments contenant du lait cuit dans une préparation pâtissière ou autre (muffins, gâteaux secs,

pancakes...), puis avec des aliments à base de lait fermenté comme les yaourts ou du fromage (Bidat et al. 2019 ; Cronin et al. 2023), avant de pouvoir réintroduire le lait comme boisson. La probabilité de développer une tolérance au lait est 10 fois plus grande chez les enfants qui reçoivent ce type d'immunothérapie orale en comparaison de ceux qui suivent un régime sans lait (Bidat et al. 2019). Ces observations ont mis en évidence que les produits laitiers fermentés et cuits, ou le lait incorporé dans diverses préparations cuites, sont moins allergisants que le lait lui-même.

3.1.2.1. Bénéfices liés à l'hydrolyse des protéines du lait par les bactéries lactiques

Au cours de l'affinage, les protéines sont dégradées par des protéases soit natives du lait (comme la plasmine ou la cathepsine D), soit ajoutées lors de la coagulation, soit produites par les bactéries lactiques. Cette protéolyse pourrait détruire les épitopes et ainsi diminuer les caractéristiques allergisantes de celles-ci (Restani et al. 2009). Elle affecte cependant différemment les différentes classes de protéines et varie selon le type de technologie fromagère et la durée d'affinage (Gillis et Ayerbe, 2018).

Si les caséines peuvent être fortement dégradées en fin d'affinage dans des fromages à affinage long (respectivement 77 et 60 % pour les α S1-caséines et les β -caséines en Comté (Collin et al. 1987) et respectivement 73 et 69 % pour les α -caséines et β -caséines en Grano Padano (Gaiaschi et al. 2000 et 2001), il n'en va pas de même pour la β -LG qui est extrêmement stable (Alessandri et al. 2012).

Des travaux récents (Biscola et al. 2018 ; El-Ghailsh et al. 2010 ; Kazemi et al. 2018 ; Pescuma et al. 2015) ont cependant montré que certaines souches de bactéries lactiques (*L. lactis* subsp. *cremoris*, *L. lactis* subsp. *hordniae*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum* ou encore *Enterococcus faecalis*) pouvaient hydrolyser, en plus des caséines, partiellement la β -LG et réduire la réaction immunitaire dirigée contre cette protéine.

Cette hydrolyse incomplète des protéines du lait durant l'affinage avait conduit Restani et al. (2009) à suggérer que les sujets allergiques aux

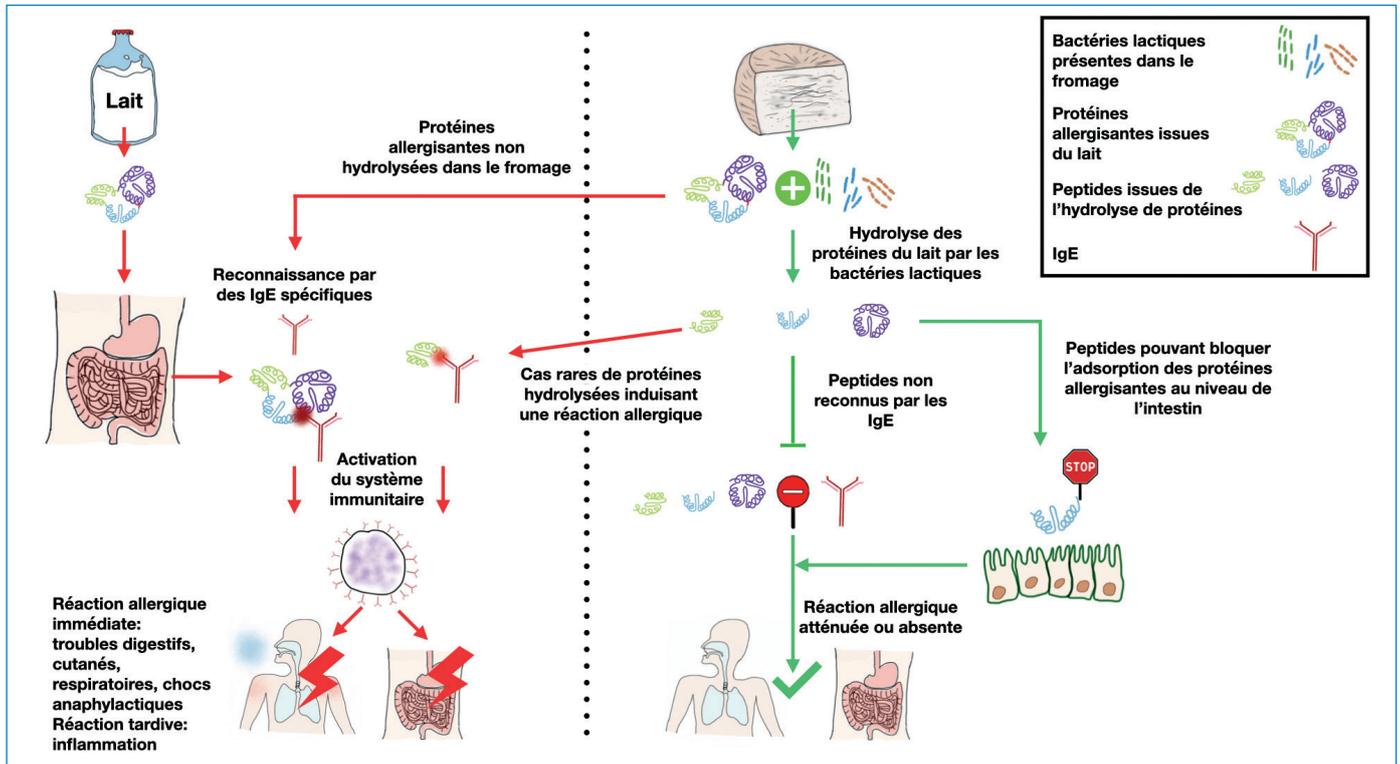


Figure 9. Allergies alimentaires liées à la consommation de lait et de fromages : schéma simplifié des mécanismes immunitaires connus. En rouge : mécanismes à l'origine d'un risque accru de réactions allergiques (lait). En vert : mécanismes à l'origine d'une diminution ou d'un effet protecteur vis-à-vis du risque de réactions allergiques (fromages).

PLV ne devraient pas consommer de produits dérivés du lait (fromages...). Cependant les travaux d'Alessandri et al. (2012) ont mis en évidence que 58% des 50 patients allergiques aux PLV testés au cours de leurs études toléraient la consommation de Parmigiano Reggiano affiné 36 mois. Et plusieurs études (Biscola et al. 2018 ; Huang et al. 2022 ; Kazemi et al. 2018 ; Tanabe et al. 2003) ont montré que certaines bactéries pourraient être utilisés pour la fabrication de fromages « hypoallergéniques ». Tanabe et al. (2003) ont ainsi isolé dans de l'Edam un peptide provenant de l'hydrolyse de la β -caséine, composé de 6 acides aminés, qui était capable d'inhiber, *in vitro* sur des cellules humaines en culture, l'absorption de la β -LG ainsi que de l'ovalbumine, et ce même à de très faible concentration.

De nouvelles recherches seraient nécessaires pour confirmer si l'utilisation de tels micro-organismes dans la fabrication des fromages permettrait aux personnes allergiques aux PLV de les consommer sans risque. D'autre part, il serait intéressant d'identifier de nouvelles souches de bactéries lactiques ou d'autres micro-organismes (moisissures, levures, bactéries non lactiques) capables d'hydrolyser les protéines allergisantes au cours de l'affinage des fromages.

3.1.2.2. Rares cas de réactions allergiques liés à la formation de nouveaux épitopes suite à l'hydrolyse des protéines

Beaumesnil et al. (2013) ont montré que l'hydrolyse de certaines protéines, non liée à l'action de bactéries lactiques, pouvait former de nouveaux épitopes. Ils ont rapporté le cas de 2 patients (4 et 17 ans) qui avaient développé une réaction allergique en consommant du fromage à base de lait de vache alors qu'ils ne présentaient pas d'allergie à ce type de lait. Si une possible contamination du lait de vache par du lait de chèvre n'a pas pu être exclue (les patients étaient allergiques à ce type de lait), les auteurs ont aussi observé la présence d'un peptide provenant de l'hydrolyse par la chymosine de la κ -caséine au cours de la fabrication du fromage. Ce peptide a été décrit comme fortement immunogène et à l'origine d'une réaction immunitaire chez ces 2 patients alors que la κ -caséine entière n'induisait pas cette réaction chez eux. Il est possible que cet épitope ne soit pas accessible dans la protéine entière ou encore que le peptide libéré présente une conformation particulière. Un autre cas rare avait été décrit par Zhu et al.

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

(2018). Ces auteurs ont rapporté 3 cas d'allergie suite à la consommation de fromages à base de lait de vache chez des patients adultes qui pourtant ne présentaient pas d'allergie au lait de vache. A notre connaissance, ces phénomènes restent très rares ou très peu documentés.

3.1.2.3. Impact de la cuisson des produits laitiers sur les allergies

Il a été démontré dans une étude prospective incluant 100 enfants âgés de 2 à 17 ans (Nowak-Wegrzyn et al. 2008) que 75% des enfants allergiques aux PLV pouvaient tolérer le lait de vache à condition qu'il soit cuit (176°C pendant 30 min pour des muffins ou 260°C pendant 3 min pour des gaufres). Le processus de cuisson peut en effet altérer la conformation des protéines responsables des allergies.

D'autres auteurs ont observé ce même phénomène ; plus les aliments contenant du lait de vache sont cuits, plus ceux-ci sont tolérés par les patients présentant une allergie à ce type de lait (Chen et al. 2019). Cependant, *in vitro*, Chen et al. (2019) ont observé que même cuits, ces mêmes aliments pouvaient induire une réaction immunologique (induction des cellules T, réactivité des IgE).

3.1.3. Cas particulier des laits de chèvre et de brebis

Certains auteurs ont postulé que le lait de chèvre serait moins allergisant que le lait de vache (notamment grâce à des quantités plus faibles d' α -caséine) et serait mieux toléré chez les jeunes enfants allergiques aux PLV (consommées comme lait ou en fromage) : 93% des 55 enfants allergiques aux PLV testés toléraient le lait de chèvre au cours de leur première année de vie (Restani et al. 2009).

D'autres études ont démontré que les patients allergiques au lait de vache pouvaient l'être aussi au lait de chèvre (Bellioni-Businco et al. 1999, Cigerci Gunaydin et al. 2021, Restani et al. 2009). Le lait de brebis, moins consommé, a été peu testé, mais présente de fortes homologies avec le lait de chèvre (Restani et al. 2009).

Il est intéressant de noter que les séquences d'acides aminés entre les caséines des bovins et celles des ovins/caprins sont relativement diffé-

rentes (85 à 92% de similarité). En revanche, les séquences de l' α -lactalbumine et de la β -lactoglobuline des bovins, caprins et ovins sont proches (95 % de similarité). Certains épitopes des caséines des ovins et des caprins pourraient donc être spécifiquement reconnus chez les patients présentant une allergie aux protéines de lait de chèvre et de brebis alors qu'ils ne sont pas allergiques aux PLV (Beaumesnil et al. 2013).

Ah-Leung et al. (2006) ont observé chez différents patients que les caractéristiques des allergies aux protéines de laits de chèvre et de brebis différaient de celles dues aux PLV : elles affectent généralement des enfants plus âgés et les IgE isolées chez ces patients reconnaissent uniquement la caséine.

De plus, les réactions allergiques sont brutales et sévères pour ces individus après une ingestion de produits laitiers à base de ces 2 types de lait (laits, fromages...). Quelques cas isolés de réactions allergiques suite à la consommation de fromages à base de lait de chèvre et/ou de brebis et même au lait de bufflonne chez des patients qui ne présentaient pas d'allergie aux PLV ont été publiés (Bahal et al. 2017 ; Beaumesnil et al. 2013 ; Mulé et al. 2020).

3.1.4. Allergies dues aux fromages mais non liées au lait

Certaines pratiques de fabrications peuvent être à l'origine de réactions allergiques indépendantes des protéines naturellement présentes dans le lait. Marseglia et al. (2013) ont mis en évidence que l'utilisation de lysozyme dans la fabrication de Grana Padano (dans le but de prévenir la germination des spores de *Clostridium*) pouvait provoquer des réactions allergiques chez les individus allergiques aux œufs et possédant des IgE spécifiques du lysozyme.

En revanche, un affinage de plus de 24 mois permettait de réduire ce risque allergique (en raison d'une probable hydrolyse du lysozyme durant cette étape). La présence de certains colorants alimentaires dans le fromage peut aussi être à l'origine de réactions allergiques graves comme dans le cas d'un homme de 58 ans qui avait perdu connaissance à cause du rocou (colorant E160) présent dans du Gouda qu'il avait consommé (Ebo et al. 2009).

D'autres additifs (noix, herbes...) peuvent aussi être responsables de réactions allergiques chez certains consommateurs. Ces réactions restent cependant très rares. En ce qui concerne les fromages AOP français, l'ajout d'additifs et l'utilisation de traitements sont strictement réglementés (Décret n° 2008-909 du 8 septembre 2008) et leur traçabilité en est aisée ; il n'en reste pas moins qu'ils pourraient être en cause dans certains cas exceptionnels d'allergie.

3.2. Impact sur les maladies allergiques atopiques

Plusieurs études ont, au cours des 3 dernières décennies, mis en évidence que la consommation de fromages pouvait avoir un impact bénéfique sur certaines maladies atopiques comme la dermatite atopique et l'asthme, ou encore la rhinite allergique. Les différents points abordés dans cette partie sont synthétisés sur la Figure 10.

3.2.1. Observations réalisées chez l'être humain

3.2.1.1. Etudes internationales récentes

Une étude japonaise (Miyake et al. 2014) s'est intéressée à l'impact de la consommation de produits laitiers (au sens large) des femmes enceintes sur leurs enfants. Pour cela, les auteurs ont inclus dans leur étude 1354 dyades mère/enfant. Les mères ont répondu à un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires pendant la grossesse et sur la présence d'asthme et d'eczéma chez leurs enfants (alors âgés de 23 à 29 mois).

Les enfants dont les mères ont eu une forte consommation de fromages pendant leur grossesse présentaient moins de risque de développer un eczéma (Odds Ratio ou OR = 0,64, intervalle de confiance ou IC à 95 % : 0,42 - 0,98). Une forte consommation de fromages était aussi associée à un risque moins élevé de développer de l'asthme pour l'enfant (OR = 0,44, IC à 95 % : 0,18 - 0,97). Une forte consommation de yaourt avait un effet neutre vis-à-vis du risque de développer un eczéma (OR 0,49 IC à 95 % : 0,2 - 1,16) tandis qu'une forte consommation de calcium diminuait ce risque (OR = 0,34, IC à 95 % : 0,12 - 0,84).

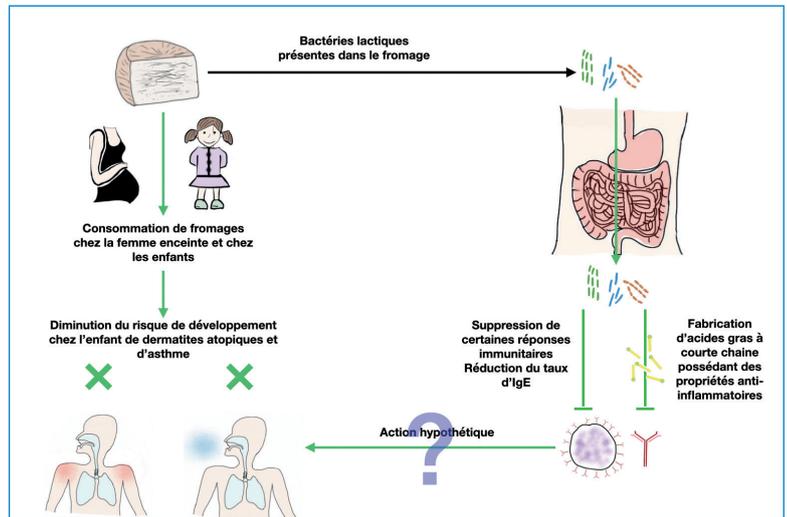


Figure 10. Diminution du risque de développement de maladies atopiques liée à la consommation de fromages : schéma simplifié des mécanismes protecteurs potentiellement à l'œuvre. Bien que la diminution du risque ait été démontrée, les mécanismes précis ne sont pas encore complètement démontrés.

Une large étude australienne basée sur 156 035 adultes âgés d'au moins 45 ans (Rosenkranz et al. 2012) avait mis en évidence que les hommes qui consommaient des viandes et du fromage présentaient plus de risque de développer un asthme (OR = 1,18, IC à 95 % : 1,08 - 1,28) et/ou un rhume des foies (OR = 1,22, IC à 95 % : 1,14 - 1,29).

En revanche, les femmes qui consommaient des fromages et du pain noir présentaient moins de risque de développer ces 2 maladies (OR = 0,88, IC à 95 % : 0,82 - 0,94). Les auteurs ont suggéré que cette différence vis à vis de la consommation du fromage pourrait être due au fait que les femmes seraient plus attentives et exigeantes sur leur alimentation. Elles feraient plus attention à l'apport en calcium et à la prévention de l'ostéoporose et choisiraient des fromages moins caloriques.

De leur côté, Celik et al. (2019) ont observé l'impact de la consommation d'aliments fermentés (principalement les yaourts, les olives fermentées et les fromages) tout au long de la grossesse sur le développement de la dermatite atopique chez les nourrissons en Turquie. Leur étude était basée sur un questionnaire impliquant les mères de 84 enfants de 2 à 24 mois atteints de cette pathologie et les mères de 56 enfants sains. Ils ont observé que la consommation de ces trois aliments fermentés était significativement plus importante chez les mères d'enfants sains que chez ceux souffrant de dermatite atopique.

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

($p < 0,017$ pour ces 3 aliments). Leurs analyses ont aussi mis en évidence que les enfants dont les mères consommaient régulièrement des yaourts au cours de leur grossesse présentaient moins de risque de développer une dermatite atopique (OR = 0,22, IC à 95 % : 0,09 - 0,54) tandis qu'aucune association entre la consommation de fromages ou d'olives et la dermatite atopique n'a pu être observée. Cependant, leurs travaux n'ont pas pris en compte les quantités (ni la diversité) de fromages consommées par jour.

A l'inverse, une étude prospective réalisée à Singapour sur 735 enfants concernant l'impact de l'alimentation des femmes enceintes sur le développement d'allergie chez leurs enfants n'a pas mis en évidence d'effet positif lié à la consommation de fromages (Loo et al. 2017), alors que la consommation prénatale par les mères, de nouilles et de fruits de mer induisait une diminution du risque de sensibilisation aux allergènes (eczéma, rhinites, respiration sifflante). Ceci pourrait être dû aux acides gras présents dans les poissons ou à la présence de légumineuses et de légumes secs cuisinés avec les nouilles.

Plusieurs dizaines d'études transversales réalisées dans des pays et continents différents au cours des années 1990 et 2000 ont permis de mettre en évidence un lien entre la vie dans une ferme d'élevage, la consommation de lait cru (ou de produits laitiers de la ferme) et une diminution du risque de développer des maladies atopiques chez les enfants (travaux recensés dans les revues bibliographiques de von Mutius et Vercelli 2010 et de Braun-Fahrlander et von Mutius 2011).

En Allemagne, Autriche et Suisse en particulier, Riedler et al. (2001) ont observé chez 2 618 enfants que la prévalence des maladies atopiques était plus faible chez les enfants vivants à la ferme et (indépendamment et synergiquement) consommant du lait cru au cours de leur première année de vie que chez les autres, avec, respectivement, une prévalence de 1% contre 11% pour l'asthme (risque plus faible de développer cette maladie : OR = 0,30, IC à 95 % : 0,15 - 0,61), de 3% contre 13% pour les rhinites (risque plus faible de développer cette maladie : OR = 0,43, IC à 95 % : 0,24 - 0,77) et de 12% contre 29% pour la sensibilisation aux allergènes (risque plus faible de développer cette sensibilisation : OR = 0,61, IC à 95 % : 0,41 - 0,92).

Ces observations ont été corroborées par celles de Waser et al. (2007) dans l'étude PARSIFAL (« *Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization In children related to Farming and Anthroposophic Lifestyle* »). Ces auteurs ont observé que les jeunes enfants (parmi les 14 893 enfants européens inclus dans cette étude) qui consommaient des produits laitiers de la ferme (lait, beurre, yaourts) présentaient moins de risque de développer de l'asthme (OR = 0,74, IC à 95 % : 0,61 - 0,88), moins de risque de développer une rhino-conjonctivite (OR = 0,56, IC à 95 % : 0,43 - 0,73) et moins de risque de développer des allergies alimentaires (OR = 0,42, IC à 95 % : 0,19 - 0,92).

Cet effet protecteur était renforcé si les enfants consommaient ces produits laitiers dès leur première année de vie. D'autres études européennes, comme l'étude GABRIELA (GABRIEL *Advanced Surveys*) menée dans les régions alpines (Loss et al. 2011 ; Illi et al. 2012 ; Müller-Rompa et al. 2018) et l'étude SAAS (« *Study of Asthma and Allergy in Shropshire* ») au Royaume-Uni (Perkin et Strachan 2006) ont également mis en évidence ce lien entre la consommation de lait cru chez l'enfant et/ou la femme enceinte et la protection contre les maladies atopiques ; la consommation de lait cru (ou de produits laitiers de la ferme) expliquait la presque totalité de l'effet protecteur chez les enfants ne vivant pas à la ferme.

3.2.1.2. Cas de l'étude de cohorte européenne d'ampleur « PASTURE »

L'effet bénéfique de la consommation de lait cru et de fromages a notamment été mis en évidence au cours de l'étude de la cohorte PASTURE (« *Protection against Allergy—STudy in Rural Environment* »). Cette étude prospective impliquant 5 pays européens (Allemagne, Autriche, Finlande, France et Suisse) a été mise en place en 2001 et avait pour but d'élucider les relations entre la vie à la ferme et la protection contre l'allergie.

Pour cela, plus de 1000 femmes enceintes ont été recrutées entre 2002 et 2005, autant de familles vivant dans l'environnement fermier que de familles ne vivant pas dans cet environnement. Leurs enfants ont été suivis de la naissance à l'âge de 16 ans (Vuitton et al. 2019).

+ Bénéfices liés à la consommation de lait cru

Cette étude fait suite aux travaux cités plus haut qui ont permis de mettre en évidence un lien entre la consommation de lait cru (ou de produits laitiers de la ferme) et une diminution du risque de développer des maladies atopiques chez les enfants.

A partir des données récoltées au cours de l'étude PASTURE, Loss et al. (2015) ont également observé que la consommation de lait cru tôt dans la vie, comparé à la consommation de lait UHT, réduisait environ d'un tiers le risque d'infections respiratoires et de fièvre au cours de la première année de vie. Les enfants qui consommaient du lait cru présentaient moins de risque de développer des rhinites (OR = 0,71, IC à 95 % : 0,54 - 0,94). La consommation de lait bouilli présentait aussi un effet protecteur mais moins marqué que celle du lait cru.

Cet effet pourrait résulter de l'action de micro-organismes vivants ou inactivés présents dans le lait. L'élimination de ces micro-organismes serait accentuée par les processus de centrifugation pour les laits traités industriellement (UHT).

+ Bénéfices liés à la consommation de fromages

Dans la cohorte PASTURE, Nicklaus et al. (2019) se sont intéressés à l'impact de la consommation de différents fromages, classés selon leur mode de fabrication, indépendamment du traitement du lait ayant servi à cette fabrication (lait cru ou traité thermiquement). Ils ont étudié l'influence de la consommation de fromages avant l'âge de 18 mois sur le développement d'une dermatite atopique, d'asthme, de rhinites et d'allergies alimentaires au cours des 6 premières années de vie des enfants de la cohorte.

Au total, 931 enfants ont été inclus (certaines données manquaient pour les autres enfants). Seulement 7,5% de ces enfants n'avaient consommé aucun fromage à 18 mois, alors que 53,9% consommaient de 1 à 6 fois par semaine du fromage (23% en consommaient une seule fois par semaine et 15,5% en consommaient une fois par jour). En moyenne, les enfants consommaient 1,2 types de fromages différents

à 18 mois : 66,2% ne consommaient qu'un seul type de fromage, 23,2% consommaient 2 types de fromage et 2,6% consommaient au moins 3 types de fromage différents.

La diversité des fromages consommés était indépendante de la diversification alimentaire en général dont l'étude PASTURE a pu montrer le rôle protecteur (Roduit et al. 2014). Le Gouda était le plus consommé en Autriche et en Allemagne alors que le Comté était le plus consommé en France (suivi de la Vache qui Rit et du Camembert).

Certains des fromages consommés par les enfants, notamment en France (les enfants de cette cohorte française ont été recrutés en Franche-Comté), appartenaient à des AOP fabriquées à base de lait cru (dont le Comté). Les auteurs ont évoqué un possible biais de causalité inverse dans les analyses : les parents des enfants diagnostiqués comme porteurs d'une dermatite atopique et/ou d'allergies alimentaires dans leur première année de vie auraient pu délibérément supprimer les fromages de l'alimentation de leurs enfants.

Ce point de méthodologie pris en compte, ils ont observé que les enfants qui consommaient des fromages (quels qu'ils soient) à 18 mois, présentaient, à 6 ans, moins de risque de développer une dermatite atopique (OR = 0,51, IC à 95 % : 0,29 - 0,90) ou une allergie alimentaire (OR = 0,32, IC à 95 % : 0,14 - 0,69), et ce, indépendamment de tout autre facteur (y compris la consommation de lait cru, mais aussi la vie à la ferme...). Les auteurs ont aussi observé qu'accroître la diversité des fromages consommés jusqu'à l'âge de 18 mois réduisait, à 6 ans, le risque de développer une dermatite atopique (OR = 0,64, IC à 95 % : 0,48 - 0,85) ou une allergie alimentaire (OR = 0,55, IC à 95 % : 0,33 - 0,92), et ce, indépendamment de tout autre facteur. Enfin, ils ont montré que les enfants qui ne mangeaient jamais ou peu de fromages avaient un risque accru d'allergie alimentaire et de rhinite allergique à 6 ans.

Cependant, la consommation de différents types de fromages ne semblait pas avoir d'effet sur la survenue de l'asthme ou encore sur la sensibilisation atopique, du moins jusqu'à l'âge limite de l'étude, 6 ans, âge où tous les cas d'asthme et de rhinite allergique ne sont pas encore manifestes. La diversité microbienne

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

au sein des différents types de fromages et son impact sur le microbiote intestinal humain pourraient être à l'origine de cet effet protecteur (Montel et al. 2014).

3.2.2. Mécanismes pouvant expliquer les impacts positifs contre le développement de maladies atopiques

La plupart des études s'accorde à dire que la consommation de fromage aurait un impact positif contre le développement de maladies atopiques. Les mécanismes des effets protecteurs de la consommation de fromages ne sont cependant pas encore totalement connus.

Les conclusions des études qui ont pris en compte les aspects microbiologiques des fermes et du lait cru issu de ces fermes ont toutes insisté sur l'absence de corrélation entre protection contre les maladies allergiques et quantité de micro-organismes présents (ou d'endotoxines) dans l'environnement de la ferme ou le lait cru, et, en revanche, sur la relation positive entre protection et biodiversité microbienne inhalée et/ou ingérée (Vuitton et al, 2019).

En ce qui concerne le rôle du lait cru, d'autres facteurs que microbiens peuvent aussi entrer en jeu.

3.2.2.1. Cas du lait cru et des produits laitiers frais

Les données issues de la cohorte PASTURE ont permis d'apporter certaines explications concernant l'effet de la consommation de lait cru (ou de produits dérivés de ces laits mais autres que les fromages) sur ces maladies.

+ Rôle du microbiote et des acides gras sur la réaction inflammatoire

Le rôle des acides gras à courte chaîne (butyrate, propionate et acétate) a été mis en évidence par Roduit et al. (2018). Ces auteurs ont analysé les fèces de 301 enfants issus de la cohorte PASTURE. Ils ont observé que l'introduction de yaourts dans l'alimentation des enfants au cours de leur première année de vie était associée à une augmentation significative du taux de butyrate dans leur fèces et que les enfants

étaient très fortement protégés (OR = 0,13, IC à 95 % : 0,03 - 0,5) contre la sensibilisation aux allergènes. L'introduction de poisson au cours de leur première année de vie et de légumes et fruits au cours de leurs 6 premiers mois de vie entraînait aussi une augmentation du taux de butyrate dans les fèces.

Ils ont observé que les enfants âgés d'un an qui présentaient des taux élevés de butyrate et de propionate dans leurs fèces présentaient moins de risque de développer à 6 ans une allergie alimentaire ou respiratoire (OR après ajustement = 0,25, IC à 95 % : 0,08 - 0,22 pour le butyrate et OR après ajustement = 0,20, IC à 95 % : 0,05 - 0,74 pour le propionate). Les prévalences de l'asthme (12,2 contre 6,7 %), des rhinites (9,7 contre 0 %) et des allergies alimentaires (11,6 contre 6,7 %) étaient aussi plus faibles chez les enfants qui présentaient des taux élevés de butyrate.

La prévalence de l'asthme était également plus faible chez les enfants qui présentaient des taux élevés de propionate (12,2 contre 6,7 %). La prévalence des allergies alimentaires était plus faible chez les enfants qui présentaient des taux élevés d'acétate (11,6 contre 6,7 %), mais aucune association n'a été observée pour les acétates vis-à-vis des rhinites, des allergies respiratoires ou de l'asthme. Il n'a pas été observé d'impact particulier de ces acides gras sur la prévalence de la dermatite atopique.

Les auteurs ont aussi mis en évidence que l'administration orale de ces acides gras chez des souris gestantes et au cours du sevrage des souriceaux réduisait chez ceux-ci la sévérité de la réaction inflammatoire au cours des allergies des voies respiratoires. Les bénéfices sur la santé de ces acides gras à courte chaîne ont aussi été mis en valeur par les travaux de Depner et al. (2020). Ces auteurs ont, à partir des données de PASTURE, observé que la vie à la ferme avait un impact sur la maturation du microbiote intestinal entre les 2 et 12 premiers mois de la vie.

La maturation du microbiote ainsi que la présence des souches appartenant aux genres *Roseburia* et *Coprococcus* dans le tube digestif, contribuent à la protection contre l'asthme via notamment la production de butyrate et de propionate (mais pas d'acétate). Le butyrate et le propionate permettent de limiter la réaction inflammatoire dans différents organes du

corps humain, et notamment au niveau broncho-pulmonaire, soulignant ainsi l'importance du microbiote dans l'axe intestin/poumon. Brick et al. (2016) ont aussi observé que les laits non traités industriellement (écrémage, centrifugation...) contenaient plus d'acides gras oméga-3. Le ratio acide gras oméga-6 / acide gras oméga-3 était plus faible dans les laits crus que dans les laits pasteurisés. Cette concentration plus forte en oméga-3 permettrait la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires.

Ces observations soulignent bien la complexité du sujet quand on aborde les effets « santé » des fromages : en effet, en plus du traitement du lait après la traite et avant la fabrication fromagère, les conditions d'élevage dont l'alimentation des animaux, en lien avec les éléments géographiques, ont une influence sur la composition des laits, en particulier sur les profils en acides gras mais aussi de vitamine D (RMT 2014 ; Weir et al. 2017).

La vitamine D pourrait jouer un rôle protecteur contre l'allergie en agissant sur l'induction des cellules dendritiques tolérogènes et donc des lymphocytes Treg (Rochat et al. 2010 ; Vuitton et al. 2019).

+ Impact sur le système immunitaire

Les travaux issus de la cohorte PASTURE ont aussi mis en évidence l'impact de la consommation de lait cru sur le système immunitaire. Les travaux de Pfefferle et al. (2010) ont permis de mesurer certaines cytokines chez 625 nouveaux-nés issus de cette cohorte. L'exposition chez les mères à l'environnement de la ferme et la consommation de beurre et de lait cru non écrémé fabriqués sur place influençaient la concentration d'interféron-gamma et de Tumor-Necrosis-Factor alpha (TNF- α) dans le sang de cordon, orientant une différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en lymphocytes TH1 au détriment des lymphocytes TH2 (c'est à dire les lymphocytes impliqués dans les réactions allergiques) chez les enfants.

De plus, l'interféron-gamma inhibe également la production d'IL-4 et d'IL-13 des lymphocytes TH2, et donc la synthèse des IgE par les lymphocytes B. Les effets protecteurs associés au comportement alimentaire de la mère se manifestent donc par une modulation immunitaire

chez l'enfant avant même sa naissance. A l'inverse, les auteurs n'ont pas montré cet effet lorsque les mères consommaient des yaourts produits à la ferme. Loss et al. (2012) ont aussi observé que la consommation de lait cru chez les enfants de moins d'un an était associée à une plus forte expression des récepteurs de l'immunité innée, dont le rôle est important dans la protection contre les infections microbiennes.

De leur côté, Kääriö et al. (2016) avaient observé que la vie à la ferme et la consommation de lait cru chez les femmes enceintes et les enfants, diminuait le risque de développement de l'asthme, via une diminution du taux des cellules dendritiques impliquées dans la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en lymphocytes TH2. Martikainen et al. (2015) ont observé le même phénomène chez des enfants finlandais et français issus de la cohorte PASTURE : la consommation de lait cru était associée à des taux plus faibles de certains types de cellules dendritiques inductrices de la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en lymphocytes TH2, ce qui pourrait participer à une protection contre l'asthme.

Lluis et al. (2014) ont mis en évidence à partir des données de l'étude PASTURE sur 298 enfants (dont la moitié vivait à la ferme) que l'effet protecteur de la consommation de lait cru contre l'asthme et les maladies atopiques était médié par une augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs (ou Treg) chez les enfants. Les lymphocytes Treg sont des éléments essentiels de l'équilibre de la réponse immunitaire et sont notamment impliqués dans la prévention des maladies allergiques et de l'auto-immunité.

Dans leur revue bibliographique, Melnik et al. (2016) présentent les différents facteurs présents dans le lait (acides aminés, acides gras oméga-3, microARNs, exosomes contenant du TGF- β , probiotiques, oligosaccharides) qui permettent d'induire une expression stable de FoxP3, facteur de transcription jouant un rôle central dans la différenciation et le maintien des lymphocytes Treg.

L'impact le plus important pour la modulation immunitaire de l'environnement de la ferme, après analyses des données issues de 111 enfants (dont 56 vivant dans l'environnement fermier), aurait lieu entre la vie *in utero* et l'âge de 5 ans, bien qu'une consommation de lait

3. MALADIES ALLERGIQUES ET ATOPIQUES

cru après 5 ans continue à apporter des bénéfices en termes de protection contre les allergies (Schröder et al. 2017). Indépendamment de la cohorte PASTURE, Suzuki et al. (2020) ont démontré que l'ingestion de yaourts contenant une souche de *Lactococcus lactis* chez des souris permettait une amélioration des symptômes de la dermatite atopique chez ces animaux. L'assimilation de cette souche même inactivée permettait de réduire le pourcentage de lymphocytes T différenciés en TH1, TH2 et TH17 (impliqués dans la réaction inflammatoire) et inhibait l'infiltration des éosinophiles au niveau des lésions de dermatite.

3.2.2.2. Cas des fromages

Les études concernant les mécanismes en cause avec le fromage sont moins nombreuses. Zago et al. (2021) ont observé que des souches de *Lactobacillus helveticus* isolées dans des fromages italiens à pâte dure étaient capables de moduler la réponse inflammatoire et ce même si les souches étaient inactivées avant l'ingestion (notamment au cours de la pasteurisation du fromage).

Kim et al. (2019) se sont intéressés à l'impact d'une souche probiotique de *Lactococcus chuangensis* appelée CAU 28 sur la dermatite atopique. Les auteurs ont démontré, sur des souris, le bénéfice lié à l'ingestion de fromages (« cream cheese ») réalisés avec cette souche.

En effet, lorsqu'elle était administrée oralement à des souris atteintes de dermatite atopique, les symptômes de la maladie étaient atténués. Les auteurs ont constaté que si cette souche était utilisée lors de la fabrication de fromages frais et que ces fromages étaient consommés par les souris, l'effet protecteur était renforcé par rapport à une assimilation directe des souches, vraisemblablement parce que l'administration de fromages fabriqués avec cette souche modulait le microbiote du système digestif des souris. Elle induisait la production de certains métabolites (acides gras à courte chaîne comme le butyrate

ayant des propriétés anti-inflammatoires) et modifiait la réponse immunitaire (réduction du taux des IgE, suppression de la réponse immunitaire TH2). L'utilisation de fromages fabriqués avec cette souche probiotique pourrait être envisagée pour lutter contre la dermatite atopique, bien que des essais cliniques complémentaires soient nécessaires.

De nombreuses autres études comme celles présentées par Illikoud et al. (2022) dans leur revue bibliographique ont montré que des bactéries lactiques et propioniques issues de fromages, telles que certaines souches de *Lactobacillus delbrueckii*, de *Lactobacillus helveticus* ou de *Propionibacterium freudenreichii* présentaient des propriétés anti-inflammatoires (ces propriétés seront abordées plus loin dans cet ouvrage).

En conclusion, ces différentes études ont montré qu'en dépit de la présence d'allergènes parfois à l'origine de symptômes allergiques dans les produits laitiers, en particulier dans la petite enfance, la consommation de lait cru et de fromages peut avoir un aspect bénéfique et protecteur vis-à-vis des maladies atopiques (Figure 10).

Certains micro-organismes pouvant dégrader les allergènes, la diversité microbienne des fromages et son impact sur la transformation des protéines allergisantes pourrait permettre aux consommateurs allergiques au lait de consommer du fromage. Les observations cliniques de réintroduction des produits laitiers chez les enfants allergiques au lait de vache en commençant par les fromages les plus affinés est une donnée empirique qui milite en ce sens.

Enfin, la diversité microbienne et aussi la composition physico-chimique des fromages réduisent le risque de développer des maladies atopiques ; elles pourraient le faire en modulant la composition du microbiote intestinal et la réponse immunitaire. Des recherches dans ce domaine prometteur restent néanmoins indispensables. ●

Chapitre 4

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies inflammatoires du tractus digestif

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ont significativement augmenté ces dernières années, en lien avec l'évolution de nos régimes alimentaires et de nos modes de vie. Elles sont liées à une hyper-réactivité du système immunitaire digestif. De nombreux travaux ont récemment été réalisés sur des modèles animaux (souris avec inflammation intestinale induite expérimentalement) ou *in vitro* (culture de cellules) en testant l'effet de certaines souches microbiennes (de *Streptococcus* et de *Lactobacillus* notamment) ou de certaines molécules (peptides, acides gras). La majorité de ces études mettent en évidence un effet protecteur de ces bactéries ou molécules contre l'inflammation (*avéré*) et proposent des mécanismes d'action.

Cependant, ces effets protecteurs n'ont à ce jour pas été confirmés par des observations chez

Comme cela a été décrit dans le chapitre 2 dédié aux rappels concernant le microbiote présent dans notre système digestif, les micro-organismes présents dans les fromages ont un effet bénéfique sur celui-ci. Cette partie va s'intéresser plus particulièrement à l'impact de ces micro-organismes ainsi que de certains composés tels que des peptides ou des acides gras présents dans les fromages sur le système digestif humain et la régulation du système immunitaire.

Le bon fonctionnement de notre système digestif est lié au maintien de notre « homéostasie intestinale ». Cette homéostasie intestinale repose principalement sur le maintien de l'inté-

des patients où les résultats des études disponibles sont contradictoires : certaines montrent que la consommation de produits laitiers (dont les fromages) entraîne une diminution des marqueurs de l'inflammation tandis que d'autres ne mettent pas d'effet en évidence, voire pour certaines, observent une augmentation.

Par ailleurs, la consommation de fromages pourrait, via l'action de ses micro-organismes probiotiques, protéger l'intestin de l'infection par des pathogènes (*E. coli*, *Listeria*, *Salmonelles*) (*à confirmer*).

Ainsi, même si la consommation de produits laitiers n'a à ce jour jamais été associée au risque de développement ou de rechute des MICI, des travaux sont nécessaires pour préciser *in vivo* le rôle potentiellement protecteur que pourraient avoir ces produits (et notamment les fromages au lait cru) sur l'inflammation intestinale. ●

grité des cellules épithéliales intestinales, cellules qui forment la plus grande surface du corps exposé à l'environnement. Cette homéostasie est un processus complexe qui implique un équilibre entre le microbiote intestinal, le système immunitaire, le système nerveux entérique et les dépenses énergétiques (Illikoud et al. 2022 ; Trentesaux et al. 2017).

Les habitudes alimentaires au sein de notre société ont profondément changé au cours des 70 dernières années, avec une consommation plus importante de sucres, d'acides gras saturés, d'additifs alimentaires. En parallèle, les apports en fibres et en vitamines sont plus faibles alors que la population est de plus en plus sédentaire

4. TRACTUS DIGESTIF

(Illikoud et al. 2022). Ces modifications sont à l'origine d'un déséquilibre du microbiote intestinal ou dysbiose, notamment dû à une diminution de sa diversité. Cela a pour conséquence une augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète de type 2 (qui seront décrits ultérieurement dans cet ouvrage) ou encore des maladies inflammatoires chroniques qui seront décrites dans cette partie (Illikoud et al. 2022).

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes qui régulent l'interaction de notre organisme avec l'environnement. Les agents extérieurs à notre organisme sont soit éliminés comme dans le cas des pathogènes, soit assimilés comme par exemple la nourriture ingérée. L'une des principales fonctions du système immunitaire est de déclencher une réaction inflammatoire à certains stimuli.

Si elle est maintenue, la réaction inflammatoire peut toutefois se retourner contre les propres tissus de l'hôte, entraînant une série de maladies inflammatoires chroniques (Bordoni et al. 2017). La maladie de Crohn est l'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec la rectocolite hémorragique. Elles sont liées à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Ces maladies sont en augmentation partout dans le monde (Tenore et al. 2019).

La maladie de Crohn touche l'ensemble du tube digestif et sa cause reste à ce jour inconnue. Elle évolue souvent par « poussées », c'est-à-dire avec des phases d'activité, totalement imprévisibles, associées à des symptômes plus sévères (diarrhées hémorragiques...) qui nécessitent souvent une hospitalisation. Comme les maladies allergiques atopiques évoquées plus haut, elle est particulièrement prévalente en Europe du Nord, de l'Ouest et aux Etats-Unis.

En France, plus de 120 000 personnes en sont atteintes (<https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>). Les traitements de ces MICI reposent sur des molécules anti-inflammatoires puissantes. Ces médicaments ne permettent pas de guérir la maladie mais d'obtenir la rémission des symptômes (Tenore et al. 2019).

L'objectif de cette partie est de présenter les données disponibles chez l'homme sur l'impact de la consommation de fromages sur les MICI et les facteurs qui pourraient expliquer ces observations.

4.1 Effets observés *in vitro* et sur modèle animal

La Figure 11 présente de manière synthétique les facteurs pouvant expliquer les effets de la consommation de fromages sur l'inflammation et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

4.1.1. Rôle des micro-organismes présents dans les fromages dans la préservation de l'homéostasie intestinale et la protection contre l'inflammation au niveau de l'intestin

Comme cela a été décrit dans le chapitre 2, les micro-organismes présents dans les fromages ont un effet bénéfique sur notre microbiote intestinal. De plus, elles ont un effet protecteur vis-à-vis de l'homéostasie intestinale et de l'inflammation. Illikoud et al., dans leur revue bibliographique de 2022, ont présenté les effets de ces bactéries, qui peuvent être présentes naturellement dans les fromages ou ajoutées comme ferments, sur la muqueuse intestinale.

4.1.1.1. *Streptococcus thermophilus*

L'effet de souches de *S. thermophilus* a été étudié après que des colites aient été induites artificiellement à des rongeurs de laboratoire (Illikoud et al. 2022). Plusieurs auteurs ont observé que certaines souches de *S. thermophilus* pouvaient agir contre les colites. Une souche de cette espèce bactérienne prévient ainsi l'apparition de colites chez les rats si elle est consommée dans de l'eau avant l'induction des colites (Ito et al. 2008).

D'autres souches parviennent, soit à inhiber la réponse Th17 (associée à des maladies auto-immunes, comme la maladie de Crohn), soit à retarder l'apparition des colites (Bailey et al. 2017 ; Ogita et al. 2011a). Chen et al. (2019) ont observé que l'exopolysaccharide (EPS), composé de rhamnose, glucose et mannose, produit par une souche de *S. thermophilus* isolée dans un yaourt parvenait à réduire la sévérité des colites induites chez des rongeurs.

Levit et al. (2018a) ont observé de leur côté, chez des rongeurs, que la consommation d'une souche de *S. thermophilus* prévenait les dommages cau-

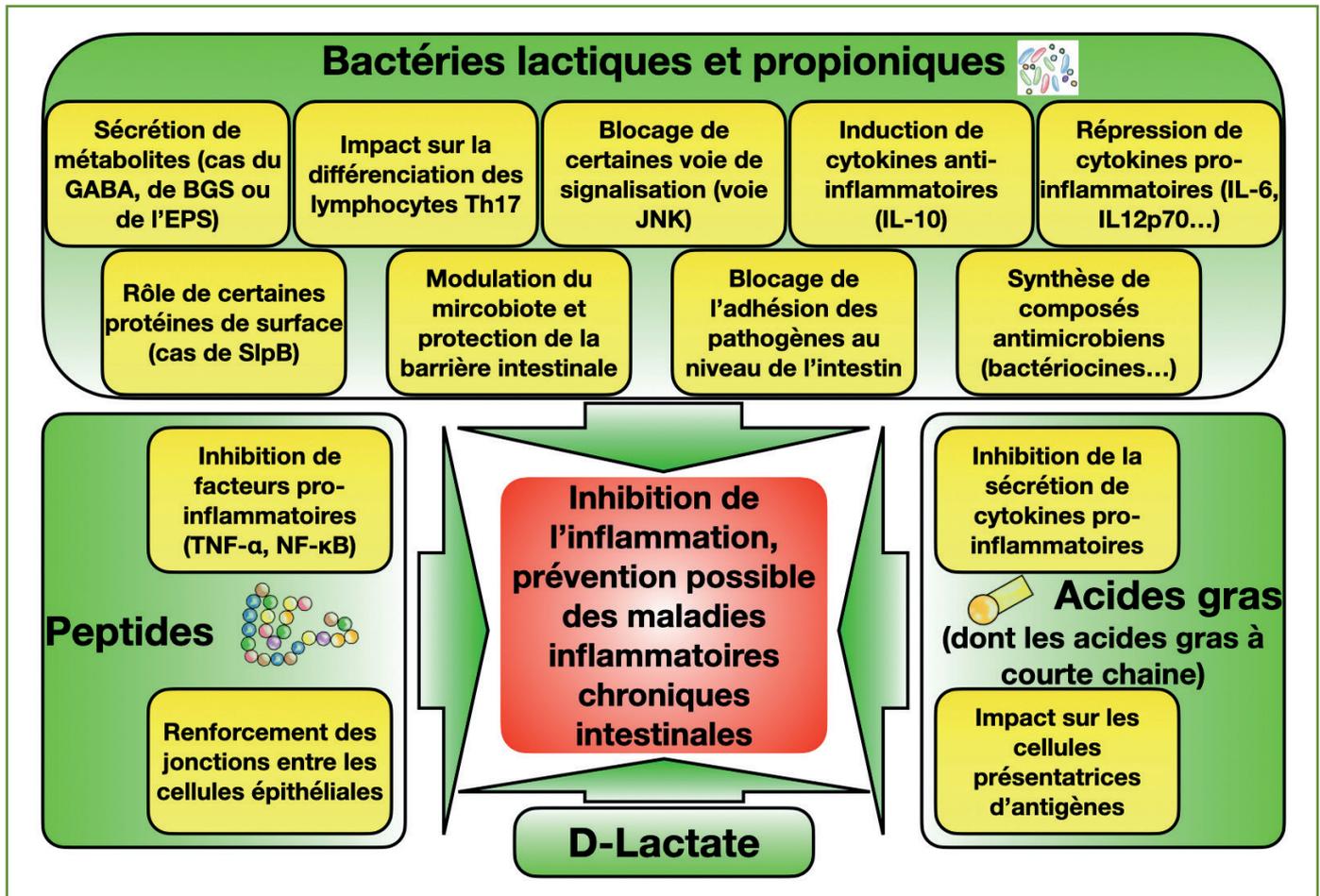


Figure 11. Facteurs pouvant expliquer l'impact de la consommation de fromages sur l'inflammation et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).
 (GABA : acide gamma-aminobutyrique)
 (BGS : « bifidogenic growth stimulator », molécule identifiée comme étant un précurseur de la vitamine K2)

(EPS : exopolysaccharide)
 (JNK : « Jun N-terminal Kinase » notamment impliquée dans l'immunité ou encore la mort cellulaire)
 (SlpB : protéine de surface impliquée dans l'adhésion aux cellules épithéliales)

sés à l'intestin après induction de colites à l'aide d'acide trinitrobenzènesulfonique (TNBS).

La production de riboflavine (vitamine B2) par cette souche semblait être à l'origine de cet effet protecteur. Certaines souches de *S. thermophilus* possèdent aussi un pouvoir protecteur contre la mucite intestinale (inflammation de la muqueuse) comme Levit et al. (2018b) ont pu le démontrer sur des souris chez lesquelles une mucite intestinale avait été induite artificiellement.

A partir d'expérimentations réalisées *in vitro* avec *S. thermophilus*, différents auteurs ont pu proposer des explications vis-à-vis des observations réalisées *in vivo* en modèle expérimental chez les rongeurs.

► Ogita et al. (2011b) ont démontré qu'une souche particulière de *S. thermophilus* présentant un effet protecteur contre les colites indui-

sait, sur des cellules en culture, la transcription de l'ARNm de l'interféron IFN- γ ce qui réduisait la différenciation des lymphocytes en Th17.

► Illikoud et al. (2022) ont montré plusieurs exemples de l'action protectrice de l'EPS synthétisé par certaines souches de *S. thermophilus* sur la muqueuse intestinale sur différents types de cellules en culture (humaines ou animales).

► Bailey et al. (2017), Marcial et al. (2017) et Mizuno et al. (2020) ont mis en évidence que *S. thermophilus* induisait l'expression de facteurs capables de moduler l'immunité innée, augmentait l'expression de protéines permettant de renforcer et de protéger l'intégrité des jonctions entre cellules épithéliales humaines et inhibait l'adhésion de certains pathogènes comme *H. pylori* sur des cellules épithéliales gastriques en culture.

4. TRACTUS DIGESTIF

4.1.1.2. *Lactobacillus delbrueckii*

Différentes études ont mis en évidence que des souches de *L. delbrueckii* subsp. *lactis* et *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, dont certaines étaient issues de produits laitiers, parvenaient à atténuer les symptômes de l'inflammation chez des souris présentant des colites induites expérimentalement (Santos Rocha et al. 2012 ; Silveira et al. 2020). Sengül et al. (2011) ont observé que l'EPS synthétisé par 2 souches de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* isolées dans des yaourts diminuait de manière significative le stress oxydant chez des rats qui souffraient de colites induites par de l'acide acétique.

Ce stress joue un rôle important dans l'initiation et la progression des MICI. Une souche de *L. delbrueckii* d'origine humaine parvient à stimuler le système immunitaire de souris exemptes de germes (aucun micro-organisme vivant chez elles) et protège ces animaux d'une infection par *L. monocytogenes* (dos Santos et al. 2011).

A partir d'expérimentations réalisées *in vitro*, Santos Rocha et al. (2012) ont observé que l'effet protecteur vis-à-vis des colites des souches de *L. delbrueckii* subsp. *lactis* testées dépendait de protéines situées à la surface de celles-ci. L'EPS produit par *L. delbrueckii* pouvait réduire la réponse inflammatoire provoquée par certaines souches d'*E. coli* entérotoxigéniques sur des cellules porcines en culture et protéger ces mêmes cellules contre l'infection par des rotavirus (Kanmani et al. 2018 ; Wachi et al. 2014).

4.1.1.3. *Lactobacillus helveticus*

Une souche de *L. helveticus* isolée d'un lait fermenté (Koumiss) a été rapportée comme présentant une activité anti-inflammatoire car elle était capable de protéger des souris de colites induites expérimentalement (Rong et al. 2015).

Rong et al. (2019) ont aussi observé que la consommation de cette même souche par des souris, chez qui un cancer colorectal avait été induit, permettait de limiter les colites associées à cette maladie et l'extension du cancer. Cette souche préservait en plus l'homéostasie intestinale en limitant la dysbiose : sa consommation permettait le recrutement de micro-organismes bénéfiques tout en inhibant ceux associés aux cancers (Rong et al. 2019). Hosoya et al. (2014)

ont aussi isolé une souche de *L. helveticus* qui atténuait les symptômes de colites induites expérimentalement chez des souris et qui inhibait la prolifération des lymphocytes *in vivo* chez ces rongeurs.

Les effets protecteurs vis-à-vis des colites des souches décrites par Rong et al. (2015) et Hosoya et al. (2014 et 2019) seraient dus à la l'induction de certains facteurs anti-inflammatoires comme l'interleukine 10 (IL-10). Elles pourraient aussi agir sur certaines voies cellulaires, notamment en bloquant l'activation de la voie JNK (« Jun N-terminal Kinase »), impliquée dans l'induction de l'immunité (prolifération des lymphocytes B...) et la mort cellulaire.

D'autres auteurs (Zago et al. 2021) ont aussi observé *in vitro* que des souches de *L. helveticus* isolées de fromages à pâte dure italiens induisaient l'expression de l'interleukine pro-inflammatoire IL-12p70 et de l'interleukine anti-inflammatoire IL-10 chez des monocytes humains en culture. En revanche, le surnageant des cultures de ces mêmes souches induisait l'expression de l'IL-10 tout en réduisant celle de l'IL-12p70.

Ces résultats indiquent que ces souches pourraient être utilisées comme postbiotique dans le traitement de l'inflammation. L'EPS produit par certaines souches de *L. helveticus* atténuait les symptômes de colites induites expérimentalement chez des souris (Liu et al. 2021).

4.1.1.4. *Lactococcus lactis*

De nombreuses études ont mis en évidence que des souches de *L. lactis* étaient capables d'atténuer les symptômes de colites induites expérimentalement chez des souris (Illikoud et al. 2022). Cet effet était associé à une augmentation précoce du taux d'une interleukine pro-inflammatoire de l'immunité innée agissant au cours de la phase aiguë de l'inflammation, l'IL-6, et au maintien du taux de production de l'interleukine anti-inflammatoire, l'IL-10 (Luerce et al. 2014).

L'effet curatif de *L. lactis* s'est en outre avéré plus efficace lorsque cette bactérie lactique était administrée de manière préventive avant, pendant et après l'administration de l'agent chimique responsable de l'apparition de colites expérimentales (Berlec et al. 2017).

Cordeiro et al. (2021) ont aussi observé qu'une souche de *L. lactis* consommée dans un fromage (fromage blanc) par des souris atteintes de colites induites expérimentalement atténuait les symptômes de celles-ci et réduisait leur perte de poids.

Cette souche provoquait aussi une sur-expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans les jonctions serrées des cellules épithéliales au niveau du côlon (renforcement de la barrière épithéliale) et augmentait le relargage de l'interleukine anti-inflammatoire IL-10 au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Ce fromage probiotique contenant cette souche de *L. lactis* a également été en mesure de prévenir la dégénérescence des cellules à mucus et de réduire l'infiltration de la muqueuse du côlon par les cellules inflammatoires.

A partir d'expérimentations réalisées *in vitro* sur des cellules épithéliales en culture, différents auteurs recensés par Illikoud et al. (2022) ont observé que *L. lactis* pouvait réduire l'expression de l'interleukine pro-inflammatoire IL-8 et de bloquer la translocation du cytoplasme au noyau du facteur de transcription NF- κ B, ce qui bloque l'activation de la réponse immunitaire.

4.1.1.5. *Propionibacterium freudenreichii*

Foligné et al. (2010) ont mis en évidence que certaines souches de *P. freudenreichii* pouvaient induire la synthèse de l'interleukine anti-inflammatoire IL-10 chez des cellules en culture humaines (PBMC). Deux de ces souches présentaient un effet protecteur vis-à-vis des colites induites expérimentalement et atténuaient la gravité des lésions coliques chez les souris infectées par *Citrobacter rodentium* sans toutefois inhiber la colonisation du pathogène dans l'intestin des souris.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs chez des rongeurs atteints de colites, en utilisant des souches de *P. freudenreichii*, associées (Plé et al 2016) ou non (Plé et al. 2015 ; Rabah et al, 2020 ; Mae et al, 2020) à d'autres bactéries notamment *Lactobacillus delbrueckii*.

Les propriétés immuno-modulatrices de *P. freudenreichii* dépendraient à la fois de protéines de surface et d'éléments sécrétés par la bactérie (Foligné et al. 2010 ; Ma et al. 2020). Des souches

capables d'induire l'expression de l'IL-10 perdaient la faculté à induire l'expression de cette interleukine anti-inflammatoire si le gène codant pour la protéine de surface SlpB (impliqué dans l'adhésion aux cellules épithéliales) était muté (do Carmo et al. 2019).

Des auteurs ont cloné dans une souche de *L. lactis* le gène codant pour cette protéine de surface SlpB. Cette souche mutante parvenait alors, après ingestion, à réduire de manière significative en comparaison de la souche sauvage (non mutante) les effets de la colite chez des rongeurs (Belo et al. 2021). Rabah et al. (2017) ont, de leur côté, identifié une molécule sécrétée par une souche de *P. freudenreichii* appelée BGS (« *bifidogenic growth stimulator* »).

Cette molécule a été identifiée comme étant un précurseur de la vitamine K2 ayant un effet bifidogène (augmentation du niveau de population de bifidobactéries dans la microflore colique et/ou fécale) et immuno-régulateur. Cette molécule permettait, chez des souris atteintes de colites induites expérimentalement, à la fois de diminuer l'expression des interleukines aux propriétés inflammatoires (IL-1 et IL-6 et TNF- α) et de moduler le microbiote en permettant un retour à des taux normaux de lactobacilles et d'entérobactéries qui chutaient suite au traitement d'induction chimique des colites. Elle maintenait une concentration stable de butyrate ainsi qu'un pH stable au niveau du cæcum (Okada et al. 2006).

4.1.1.6. Autres micro-organismes

D'autres études non citées par Illikoud et al. (2022) ont aussi montré que des souches isolées de fromages présentaient des caractéristiques anti-inflammatoires. Sokovic Bajic et al. (2019) ont isolé dans un fromage artisanal serbe (Zlatar, fromage blanc saumuré) une souche de *Lactobacillus brevis* capable de synthétiser fortement de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Le surnageant de cette souche contenant du GABA était capable d'atténuer le processus d'inflammation sur des cellules humaines en culture en réduisant l'expression de l'IL-8 (cytokine pro-inflammatoire) artificiellement induite par l'IL-1b. Lorsque ce surnageant était enrichi en GABA, il permettait de contrer un autre effet délétère de l'IL-1b, la rupture des jonctions ser-

4. TRACTUS DIGESTIF

rées entre les cellules épithéliales. En effet, ce surnageant contenant le GABA était capable de renforcer les jonctions serrées des cellules humaines en culture. Le GABA pourrait donc aussi permettre de renforcer l'intégrité de la paroi intestinale.

Domingos-Lopes et al. (2017) ont isolé dans un fromage artisanal au lait cru (Pico, fromage à pâte molle) une souche de *Leuconostoc citreum* qui présentait un effet immuno-modulateur grâce à sa capacité à diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-8) par les cellules intestinales.

Illikoud et al. (2022) ont également relevé le rôle important des aliments fermentés, dont les fromages, sur la santé humaine et le développement de l'immunité innée.

4.1.2. Impact d'autres composés présents dans les fromages sur l'inflammation intestinale

Si les micro-organismes présents dans les fromages sont capables d'atténuer l'inflammation, d'autres composés issus de ces aliments présentent également des caractéristiques anti-inflammatoires potentiellement intéressantes pour la santé.

Tognocchi et al. (2022) ont observé que, chez des souris, la consommation de fromages ainsi que de fromages enrichis en matière grasse (oméga-3 et acide linoléique conjugué) permettait, d'une part, de réduire le taux d'acides gras saturés et d'augmenter celui des oméga-3 et des acides linoléiques conjugués dans plusieurs organes des rongeurs et d'autre part, de réduire l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation au sein de ces organes.

4.1.2.1. Peptides

Des peptides présents dans le lait et le fromage possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires. C'est le cas d'un peptide provenant d'une Mozzarella au lait de bufflonne digérée artificiellement (Tenore et al. 2019). Utilisé à des concentrations non-cytotoxiques, ce peptide permettait de contrer les effets inflammatoires induits par le TNF- α sur des cellules humaines en culture en renforçant les jonctions entre ces cellules, en

réduisant l'expression de NF κ B et en inhibant la perméabilité induite par ce facteur pro-inflammatoire.

In vivo, sur des souris atteintes de colites induites expérimentalement, l'ingestion de ce peptide issu de Mozzarella atténuait les effets de l'inflammation. Ce peptide, chez les souris, permettait de réduire les dommages de l'épithélium du côlon, inhibait l'activation de NF κ B et réduisait la perméabilité de l'intestin classiquement observée dans les MICI.

4.1.2.2. Acide lactique

Yan et al. (2022) ont montré que le D-lactate, que l'on peut retrouver dans les produits laitiers fermentés (yaourts, fromages...) présentait chez des souris atteintes de colites induites expérimentalement un effet anti-inflammatoire. Le D-lactate permettait une régulation particulière de la polarisation M1/M2 des macrophages. Le D-lactate inhibait la polarisation M1 (pro-inflammatoire) et induisait la polarisation M2 (anti-inflammatoire).

Néanmoins, les auteurs ont souligné que les quantités de D-lactate utilisées pour observer cet effet anti-inflammatoire chez les souris étaient élevées et que pour obtenir de telles concentrations « naturellement », un être humain devrait consommer plus de 700 g de yaourt par jour.

De plus, l'être humain comme tous les mammifères ne possédant pas de D-lactate déshydrogénases, l'accumulation de D-lactate serait aussi dangereuse pour notre santé.

4.1.2.3. Acides gras à courte chaîne

Les acides gras à courte chaîne, notamment synthétisés dans les fromages ou au niveau de l'intestin par des micro-organismes présents dans le fromage, peuvent aussi avoir un impact bénéfique contre l'inflammation. Moon et al. (2023) ont observé l'impact de butyrate de sodium sur des cellules humaines en culture (monocytes) soumises à un stress de type hyperglycémie induisant l'expression de marqueurs de l'inflammation.

Cet acide gras à courte chaîne inhibait la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et de NF- κ B. Ces expérimentations ayant

été réalisées *in vitro* avec du butyrate acheté dans le commerce, de nouvelles expérimentations seront nécessaires avec des fromages contenant naturellement cet acide gras à courte chaîne ou du butyrate produit par des micro-organismes du fromage *in vivo*.

She et al. (2022) ont aussi constaté que les matières grasses issues de produits laitiers (fromages, lait, yaourts) avaient un impact sur les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et monocytes). Cet impact jouerait un rôle dans la protection contre certaines maladies comme le diabète de type 2.

Ces mécanismes sont extrêmement complexes (intervention de différentes cellules impliquées dans l'immunité, de différentes cytokines et autres facteurs pro- ou anti-inflammatoires) et de plus amples recherches seront encore nécessaires pour les comprendre.

4.1.3. Impact de la consommation de fromages vis-à-vis des pathogènes au niveau du tube digestif

Dans leur revue bibliographique de 2022, Coelho et al. ont décrit différents mécanismes permettant aux probiotiques présents dans les fromages de protéger l'intestin d'infections par des agents pathogènes. Les probiotiques peuvent agir en gênant/bloquant l'adhésion d'agents pathogènes au niveau du tractus gastro-intestinal, soit par compétition vis-à-vis des nutriments, soit par compétition au niveau des récepteurs des cellules épithéliales de l'intestin (Coelho et al. 2022).

De plus, une sécrétion plus élevée de mucine, pouvant être induite par certaines souches de *P. freudenreichii* comme cela a été décrit précédemment (Ma et al. 2020), améliore la liaison des probiotiques à la muqueuse intestinale, bloquant ainsi la liaison des souches pathogènes. La stabilisation de la perméabilité de la barrière intestinale limite la colonisation par les pathogènes, élimine les antigènes étrangers qui ont envahi la muqueuse et régule la réponse immunitaire spécifique aux antigènes (Coelho et al. 2022 ; Monteagudo-Mera et al. 2019).

Sokovic Bajic et al. (2019) ont observé qu'une souche de *Lactobacillus brevis* isolée d'un fro-

mage artisanal au lait cru (Zlatar) pouvait adhérer *in vitro* à des cellules humaines en culture et ainsi inhiber l'adhésion de souches pathogènes telles que des souches d'*E. coli* ou de *Salmonella enterica*. Alp et Kuleasan (2020) ont observé de leur côté que des souches de *L. casei*, *Weissella cibaria* et *L. plantarum* isolées de fromages artisanaux (Tulum, fromage à pâte dure au lait cru) réduisaient l'adhésion de souches de *Clostridium difficile* et de *L. monocytogenes* de près de 50 % et de *Salmonella Enteritidis* d'environ 20 % sur des cellules humaines en culture.

De même, d'autres auteurs ont observé que la consommation d'une souche de *Lactobacillus rhamnosus*, seule ou incorporée lors d'une fabrication de fromage au lait de chèvre non affiné, chez des rats infectés par *Salmonella enteritidis* permettait de réduire la colonisation de cet agent pathogène dans l'intestin des animaux (Rolim et al. 2021). Cette souche réduisait aussi la production de cytokines pro-inflammatoires et les lésions tissulaires de la muqueuse intestinale des rats à des stades précoces de l'infection.

Certains composés antimicrobiens libérés par les bactéries lactiques tels que les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène et les bactériocines exercent des effets antagonistes sur les organismes pathogènes (Coelho et al. 2022 ; Monteagudo-Mera et al. 2019). Ces souches peuvent aussi agir en renforçant la barrière intestinale. *Bifidobacterium* et *S. thermophilus* ont démontré une activité inhibitrice contre *Fusobacterium nucleatum*, espèce bactérienne possiblement impliquée dans la genèse du cancer colorectal (Lawrence et al. 2020).

Enfin, certaines souches de bactéries lactiques peuvent stimuler le système immunitaire afin de lutter contre des agents pathogènes. Elles sont capables de moduler les réponses immunitaires innées et acquises en se liant à des récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires et d'autres tissus tels que le tissu épithélial intestinal. Elles sont ainsi capables de stimuler la production de cytokines, d'activer des cellules dendritiques et des macrophages, d'initier la différenciation des lymphocytes ou encore d'induire la production d'anticorps spécifiques (Coelho et al. 2022 ; Kanmani et al. 2019).

4.2. Observations chez les patients

Dans leur revue bibliographique de 2017 basée sur 52 études cliniques, Bordoni et al. ont constaté que la consommation de produits laitiers (dont les produits laitiers fermentés) présentait un effet anti-inflammatoire, hormis chez les individus souffrant d'allergie au lait. Cet effet était observable chez les individus souffrant de troubles cardiovasculaires (obésité et/ou diabète) ainsi que chez les individus qui ne présentaient pas de problème de santé connu.

Ces propriétés anti-inflammatoires étaient plus marquées chez les individus qui souffraient de troubles cardiovasculaires. Les propriétés anti-inflammatoires étaient similaires quelle que soit la teneur en matière grasse des produits laitiers consommés. Ces effets seront repris plus en détail dans le chapitre consacré aux maladies cardio-vasculaires.

De même, Nieman et al. dans leur méta-analyse de 2021 regroupant 27 études (chacune incluant entre 18 et 176 individus), ont observé que la consommation de produits laitiers et de protéines issues de ces aliments avait un impact neutre voire bénéfique vis-à-vis de différents marqueurs de l'inflammation.

► Chez des individus en bonne santé, quel que soit le poids des individus (15 études), les résultats montraient que la consommation de produits laitiers à faible taux de matière grasse provoquait une diminution du taux de TNF- α (cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires). Chez des individus souffrant d'obésité mais en bonne santé par ailleurs (13 études), la plupart des études (9/13) montraient que la consommation de produits laitiers n'avait pas d'impact sur différents marqueurs d'inflammation comme la CRP (protéine C réactive) ou certaines cytokines comme l'IL-6. En revanche, dans 4 études sur 13, la consommation de produits laitiers pauvres ou dépourvus de matière grasse entraînait une diminution de ces marqueurs de l'inflammation.

► Chez les personnes souffrant de surpoids ou d'obésité et en mauvaise santé, c'est à dire atteintes du syndrome métabolique ou de diabète de type 2 (4 études), 3 études ont mis en évidence que la consommation de produits laitiers (quel que soit leur taux de matière grasse)

n'avait pas d'impact sur les marqueurs liés à l'inflammation. Une seule étude a montré que la consommation de produits laitiers était associée à une diminution de ces marqueurs ainsi qu'à une augmentation de l'adiponectine (molécule qui améliore la sensibilité à l'insuline).

► La consommation de protéines extraites de produits laitiers, observée dans 8 études, n'avait quant à elle pas d'impact sur les marqueurs de l'inflammation et ce, que les individus soient en bonne santé, obèses ou malades.

Nieman et al. (2021) ont souligné qu'aucun des travaux cités dans leur méta-analyse n'avaient pour but premier d'étudier l'impact de ces protéines sur les marqueurs liés à l'inflammation. Seules 4 études avaient été conceptualisées avec l'objectif d'étudier correctement ces marqueurs. Des biais dans la méta-analyse sont donc possibles. Toutefois, les résultats présentés par Nieman et al. montrent que les bénéfices de la consommation de produits laitiers, vis-à-vis de l'inflammation, étaient plus souvent observés chez les individus en surpoids ou obèse et dus à des facteurs présents dans la matrice fromagère (vitamines, micro-organismes...) autres que les protéines seules.

Rundblad et al. (2020) ont observé par ailleurs, chez 47 individus en bonne santé, que la consommation de produits laitiers fermentés, en particulier de fromages, induisait une réponse inflammatoire postprandiale de leurs cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) moins forte que celle induite par des produits laitiers non fermentés.

Illikoud et al. (2022) ont présenté plusieurs études qui montraient l'effet immuno-modulateur de la consommation de yaourts sur le système immunitaire digestif. L'une d'elle a mis en évidence que les individus qui consommaient des yaourts, qu'ils soient ou non en surpoids, présentaient des taux de marqueurs inflammatoires sanguins, par exemple l'IL-6, moins élevés. La consommation de yaourts était associée à une diminution des taux de fibrine (protéine dérivée du fibrinogène dont les taux augmentent dans les états inflammatoires) chez les individus en surpoids (Yuan et al. 2021).

Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas noté d'impact particulier, voire même un impact négatif,

de la consommation de fromages sur certains marqueurs de l'inflammation. Aslam et al. (2020) ont observé que la consommation de fromages et de yaourts, chez 1 338 enfants grecs âgés en moyenne de 11,5 ans, n'avait pas d'incidence sur les taux de plusieurs marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) ou d'antioxydants.

De même, Bouzid et al. (2023) n'ont pas observé d'impact bénéfique ou non de la consommation de fromages vis-à-vis de marqueurs d'inflammation gastro-intestinale chez 348 patients américains en bonne santé. Gadotti et al. (2018) ont quant à eux observé, chez 259 individus brésiliens âgés en moyenne de 37,4 ans, que la consommation de fromages augmentait le risque de présenter des taux élevés de marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6...). A l'inverse, dans cette étude, la consommation de yaourts avait un effet anti-inflammatoire.

En conclusion, les différents travaux réalisés *in vitro* et chez les rongeurs ont mis en évidence que les micro-organismes ainsi que différents métabolites présents dans les fro-

mages sont capables de réduire l'inflammation et pourraient agir de manière bénéfique sur les MICI.

Même si les travaux sur les rongeurs montrent des effets bénéfiques, les observations sur les patients ne sont pas suffisamment claires pour conclure à un effet (positif ou négatif) de la consommation de produits laitiers et notamment de fromage vis-à-vis des maladies inflammatoires intestinales. Cependant, la consommation de produits laitiers n'a à ce jour jamais été associée au risque de développement ou de rechute des MICI (Campmans-Kuijpers et al. 2021).

Les différentes études menées sur l'impact de la consommation de fromages sur les MICI ont aussi mis en évidence l'importance de la biodiversité des micro-organismes isolés dans les produits laitiers. Les effets protecteurs vis-à-vis des maladies inflammatoires intestinales étant souches dépendantes, de plus amples recherches seront encore nécessaires pour identifier et caractériser de nouvelles souches ou combinaison de souches capables de moduler l'inflammation chez l'être humain. ●

Chapitre 5

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies **cardio-vasculaires**

Résumé

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de décès dans le monde. En France elles conduisent à 140 000 décès par an. Les produits laitiers ont longtemps été considérés comme des aliments à risque pour ces maladies en raison de leur teneur élevée en matières grasses et en sel.

Les travaux récents, réalisés en population dans le cadre d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière, remettent en cause cette affirmation. Ils montrent en effet que si le lait a un effet neutre ou, dans certaines études, positif sur les maladies cardio-vasculaires (*à confirmer*), la consommation régulière de fromage (30 à 50 g/j) conduit dans la majorité des cas à une réduction de 5 à 15% de ces maladies (*avéré*). Ces études ne permettent cependant pas de préciser si le fromage au lait cru a un effet spécifique (*à explorer*).

Les maladies cardio-vasculaires, forment un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Ces maladies sont la première cause de décès dans le monde. En France, elles représentent la deuxième cause de décès, après les cancers, avec plus de 140 000 morts par an. Elles sont même la première cause de mortalité chez les femmes tous âges confondus et chez les personnes âgées de plus de 85 ans (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>).

Bien que certains facteurs de risque de développer de telles maladies (âge, antécédents familiaux, arythmie cardiaque, diabète de type 1...) ne puissent être à ce jour évités, plusieurs autres facteurs comportementaux (alimentation, tabagisme, sédentarité, alcool, stress, sommeil...) et métaboliques (hypertension, diabète de type 2, obésité, hyperlipémie...), connus pour favoriser

Ces effets protecteurs sont liés aux effets de la consommation de fromage sur les facteurs de risque de ces maladies (*avéré*) : obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie. Les mécanismes en cause sont encore mal connus : ils pourraient être liés à l'action du calcium, de certains acides gras à chaîne courte ou des probiotiques présents dans le fromage, notamment via leur action sur le microbiote intestinal (*à confirmer et à explorer*)

Les raisons de l'écart entre ces résultats récents et les observations antérieures résident dans la méthodologie des travaux : analyses de cohortes versus expérimentation animale ; étude du produit complet (le fromage) versus tests (voire simple inférence) sur les composants (matières grasses et sel, notamment). ●

la survenue de ces maladies, peuvent faire l'objet de mesures de prévention pour la santé.

Les produits laitiers et plus particulièrement les fromages ont longtemps été considérés comme des aliments présentant un danger vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires, du fait de leur richesse en acides gras saturés et en sel (Gillis et Ayerbe 2018 ; Giosuè et al. 2022 ; Langslet 2023). En effet, la plupart des directives diététiques recommandent de consommer des produits laitiers dans le cadre d'un régime alimentaire sain tout en évitant les versions à teneur élevée en matière grasse et en sel (EFSA 2010 ; Lichtenstein et al. 2021 ; OMS 2018).

Or ces recommandations sont principalement basées sur les avantages et les inconvénients extrapolés d'un seul nutriment (Zhang et al. 2023). Il convient de souligner qu'un aliment doit être considéré comme un ensemble et non comme la juxtaposition de nutriments indépen-

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

dants. L'interaction des différents nutriments au sein de l'aliment peut en effet influencer la digestion et la biodisponibilité de ceux-ci ou encore expliquer pourquoi certains composés, néfastes individuellement, ne présentent plus de « danger » dans l'aliment (Astrup et al. 2019 ; Zhang et al. 2023).

Depuis plus d'une décennie, de nombreuses études ont remis en question le danger que pourrait représenter la consommation de fromages vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Dans leur ouvrage, Gillis et Ayerbe (2018) ont notamment répertorié plusieurs travaux qui suggèrent que la consommation de produits laitiers et tout particulièrement de fromages n'avait, au pire, pas d'impact sur les maladies cardio-vasculaires et au mieux avait des effets bénéfiques contre ces maladies.

Ces résultats ont récemment été confirmés par Haugsgjerd et al. (2022). A l'inverse, remplacer ces acides gras par des glucides ou des acides gras mono-insaturés augmenterait le risque de maladie cardiovasculaire. Les fromages sont par ailleurs une source importante d'acides gras oméga-3 connus pour leur rôle protecteur vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires (Gillis et Ayerbe 2018).

L'objectif de cette partie est de présenter les connaissances les plus récentes concernant les bénéfices et les risques de la consommation des fromages sur les maladies cardio-vasculaires.

5.1. Impacts sur la mortalité et la morbidité des maladies cardio-vasculaires

La consommation de produits laitiers et plus précisément de fromages semble avoir un effet neutre voire même bénéfique vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Il est important toutefois de souligner que ces bénéfices sont observés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière (Gillis et Ayerbe 2018). Plusieurs publications récentes ont permis de dresser ce constat. Le Tableau 5 synthétise les données présentées ci-dessous.

Farvid et al. (2017) ont observé en Iran sur une cohorte de 42 403 individus suivis pendant

11 ans que la consommation de yaourts (≤ 2.5 % de matière grasse) et de fromages (8 à 14 % de matière grasse) diminuait le risque de décès consécutifs aux maladies cardio-vasculaires de, respectivement, 16 % et 26 %.

Plus précisément, ils ont observé que les produits laitiers à faible teneur en matière grasse étaient associés à une diminution de 26 %, 34 % et 32 % du risque de décès lié, respectivement, aux maladies cardiovasculaires, coronariennes et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC). Peu de patients (3 %) consommaient des produits laitiers à haute teneur en matière grasse (fromages à plus de 20 % de matière grasse), mais les analyses ont montré que leur consommation n'était pas associée à un sur-risque de mortalité de cause cardiovasculaire, coronarienne et par AVC.

Fontecha et al. ont mis en évidence dans leur méta-analyse de 2019 incluant 17 études que la consommation de produits laitiers pouvait, en fonction des études, réduire le risque de maladies cardio-vasculaires de 10 à 12 %. La consommation de fromages (estimée à 35 g par jour) n'avait, en fonction des études, soit aucun impact sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires, soit un effet bénéfique (diminution du risque jusqu'à 10 %).

Certaines études ont aussi montré que la consommation de 50 g par jour de fromage réduisait de 10 à 14 % le risque de maladie coronarienne, tandis qu'une consommation de 75 g par jour de fromage réduisait de 8 % ce risque. D'après cette étude, une consommation de 10 à 25 g par jour n'avait pas d'impact sur le risque coronarien.

Pour ce qui est du risque de survenue d'AVC, certaines études incluses dans cette méta-analyse ont montré que la consommation de 50 à 75 g de fromage par jour diminuait, respectivement, de 14 % et 8 % ce risque. D'autres études ont montré que la consommation de fromage avait un effet neutre sur le risque d'AVC (la consommation de quantité plus faible n'avait pas d'impact).

Plus récemment, Giosuè et al. (2022) ont recensé différentes méta-analyses qui soulignaient l'effet neutre voire bénéfique de la consommation de fromages sur l'incidence des maladies

Étude	Principaux résultats
Farvid et al. 2017 Cohorte de 42 403 participants (Iran)	Une consommation importante de fromage réduisait de 5 % la mortalité liée à l'ensemble des maladies cardio-vasculaires.
Tong et al. 2017 Méta-analyse incluant 9 études et un total de 177 655 participants	La consommation de fromages diminuait, respectivement, de 8 % le risque de développer des maladies cardio-vasculaires et des maladies coronariennes, et de 7 % le risque de développer des AVC.
Fontecha et al. 2019 Méta-analyse incluant 17 études et de 2 350 à 764 917 participants en fonction des études	La consommation de fromages (estimée à 35 g par jour) avait soit un effet neutre, soit protecteur (diminution du risque jusqu'à 10 %) sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires.
	La consommation de 50 g par jour de fromage réduisait de 10 à 14 % le risque de maladie coronarienne.
	La consommation de 50 g de fromage par jour diminuait, de 14 % le risque d'AVC.
Giosuè et al. 2022 Revue de la littérature incluant 37 méta-analyses	La consommation de fromages réduisait de 10 % à 13 % le risque de développer des maladies cardio-vasculaires.
	La consommation de 50 g par jour de fromage diminuait de 10 % à 14 % le risque de développer une maladie coronarienne.
	La consommation de fromage diminuait de 10 % le risque de survenue d'AVC.
Wu et al. 2022 Cohorte de 23 894 patients (USA)	La consommation de spermidine issue de fromage diminuait de 32 % le risque de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires.
Van Parys et al. 2023 Cohorte de 1 929 patients (Norvège)	Effet neutre de la consommation de fromage vis-à-vis du risque de survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC et de décès toutes causes confondues ou de cause cardio-vasculaire, contrairement à la consommation de lait qui engendrait un sur-risque vis-à-vis de ces maladies.
Zhang et al. 2023 Méta-analyse regroupant au total 162 études plus d'1 million de participants.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Effet neutre de la consommation de fromages vis-à-vis de la mortalité liée aux maladies coronariennes et aux AVC ▶ Une consommation importante de fromage réduisait de 5 % la mortalité liée à l'ensemble des maladies cardio-vasculaires (16 publications regroupant plus de 700 000 patients et plus de 36 000 cas). ▶ La consommation de fromages diminuait, respectivement, de 8 % le risque de développer des maladies cardio-vasculaires et des maladies coronariennes, et de 7 % le risque de développer des AVC.

Tableau 5. Synthèse des différentes études montrant l'impact de la consommation de fromages sur la mortalité et la morbidité des maladies cardio-vasculaires.

cardiovasculaires : il a ainsi été montré que cet effet bénéfique pouvait diminuer de 10 % à 13 % le risque de développer de telles maladies (Chen et al. 2017 ; Zhang et al. 2020). Une consommation de 50 g par jour de fromage a même été associée à une diminution de 10 % à 14 % du risque de développer une maladie coronarienne (Alexander et al. 2016 ; Chen et al. 2017). Chen et al. (2017) avaient de plus observé dans leur

méta-analyse que la consommation de fromage diminuait de 10 % le risque de survenue d'AVC.

Van Parys et al. (2023) ont observé l'impact de la consommation de lait et de fromage chez 1 929 patients (âge moyen 62 ans) présentant une angine de poitrine stable. A noter que 47 % des patients suivis souffraient d'hypertension, 31 % de diabète et 29 % fumaient. Les auteurs

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

ont observé un impact sur la santé différent entre le lait et le fromage. Ils ont constaté qu'une consommation importante de produits laitiers quels qu'ils soient ou uniquement de lait était associée à un sur-risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès toutes causes confondues ou de cause cardio-vasculaire.

En revanche, la consommation importante de fromages n'était associée à aucun de ces sur-risques. Ces observations ont permis de souligner ici que les produits laitiers ne forment pas un groupe homogène et que leurs effets sur la santé humaine sont différents. Le processus de fabrication fromagère, notamment la fermentation, ainsi que la composition (matière grasse, calcium, protéines) ont donc un réel impact sur la santé humaine (Van Parys et al. 2023).

Ceci rejoint certaines observations réalisées par Astrup et al. dans leur revue bibliographique de 2019. Ces auteurs ont constaté que les modifications des protéines et des lipides au cours du processus de fermentation dans les fromages pouvaient en partie expliquer l'impact bénéfique de leur consommation observé sur les maladies cardio-vasculaires. Plus l'aliment est affiné, plus son impact bénéfique est fort.

A l'heure actuelle, de nouvelles pistes visant à expliquer ces observations émergent, comme par exemple, le cas de la spermidine (polyamine associée au contrôle de la croissance cellulaire). Cette molécule est présente dans le corps mais aussi dans les aliments comme les fromages. Wu et al. (2022) ont constaté sur 23 984 individus américains suivis pendant 11 ans que la consommation de spermidine issue de fromage diminuait de 32 % le risque de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires.

Enfin, Zhang et al. ont observé dans leur méta-analyse de 2023 et sur la base de 16 publications regroupant plus de 700 000 patients et plus de 36 000 cas, qu'une consommation importante de fromage réduisait de 5 % la mortalité liée à l'ensemble des maladies cardio-vasculaires.

De plus, et sur la base de 18 publications regroupant plus de 1 800 000 patients et plus de 88 000 cas, cette méta-analyse récente démontrait également que la consommation de fromages permettait de diminuer de 8 % le risque

de développer une maladie cardio-vasculaire. La consommation de fromages réduisait les risques de développer des maladies coronariennes et des AVC de, respectivement, 8 % et 7 %.

Ces auteurs ont aussi constaté que la consommation de fromage avait, par ailleurs, un effet neutre vis-à-vis de la mortalité liée aux maladies coronariennes et aux AVC ainsi que vis-à-vis du risque de développer de l'hypertension. Une consommation de 40 g de fromage par jour serait optimale, d'après les auteurs, pour en observer les effets bénéfiques.

5.2.

Impacts sur les facteurs de risque de survenue de maladies cardio-vasculaires : obésité, dyslipidémie, diabète de type 2, pression sanguine et syndrome métabolique

Les travaux les plus récents ont démontré que la consommation de fromages est bénéfique vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. L'objectif de cette partie est de déterminer quel est l'impact de la consommation de ces aliments sur les principaux facteurs de risque de ces maladies (observation chez les patients et mécanismes), facteurs de risque qui sont tous plus ou moins liés les uns aux autres. La Figure 12 présente les facteurs pouvant expliquer l'effet neutre, voire bénéfique, de la consommation de fromages sur les maladies cardio-vasculaires.

5.2.1 Impacts de la consommation de fromages sur l'obésité

5.2.1.1. Observations chez les patients

L'obésité est un des principaux facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire. Si les fromages ont longtemps été considérés comme des aliments à risque vis-à-vis du surpoids et de l'obésité (Dougkas et al. 2018 ; Gillis et Ayerbe 2018), depuis les années 2010, de nombreuses études ont mis en évidence que les individus consommant des produits laitiers avaient moins de risque d'être touchés par ces maladies. Ce paragraphe présente par ordre chronologique différentes études démontrant l'impact neutre, voire positif, de la consommation de

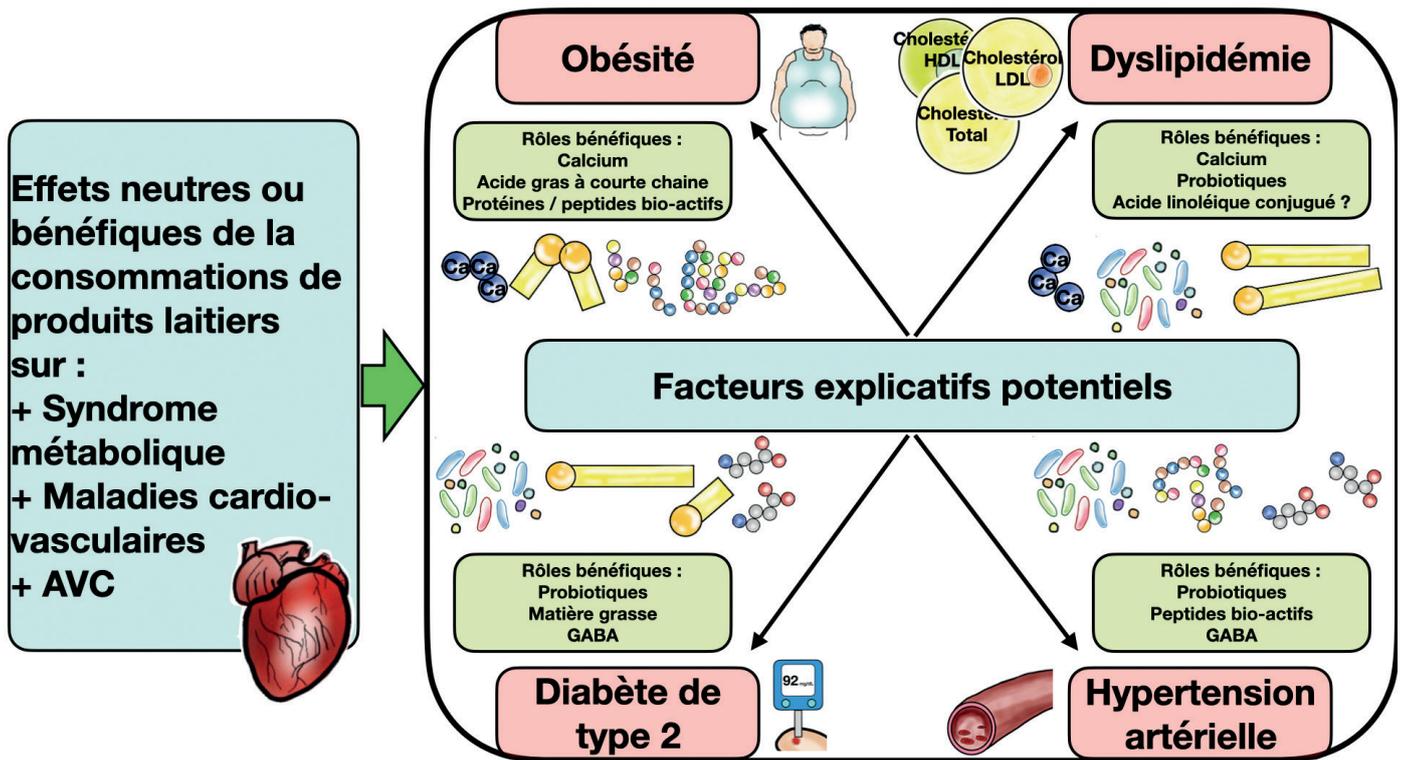


Figure 12. Facteurs potentiels pouvant expliquer l'effet neutre voire bénéfique de la consommation de fromages sur les maladies cardio-vasculaires. (GABA : acide gamma-aminobutyrique)

fromages sur la prise de poids. Le Tableau 6 synthétise les données présentées ci-dessous.

Satija et al. (2013) ont observé chez plus de 6 000 individus en Inde (2 659 femmes et 3 698 hommes) que la consommation d'une portion (120 g) par jour de lait entier était significativement associée à la diminution du risque d'obésité chez les hommes et les femmes et d'obésité abdominale chez les hommes par rapport aux individus qui n'en consommaient pas.

Kratz et al. (2013) ont aussi observé dans leur revue systématique de la bibliographie que la consommation de produits laitiers riches en matière grasse était, dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré, associée à une diminution du risque d'obésité. Wang et al. (2014) ont observé chez 3 440 patients suivis pendant plus de 10 ans aux USA que la consommation de produits laitiers (dont des fromages), soit n'affectait pas la prise de poids générale ou abdominale soit, dans le cas de la consommation de yaourts, permettait une diminution du poids et du tour de taille.

Ces auteurs ont aussi observé que la consommation de produits laitiers allégés en matière

grasse n'apportait pas spécialement de bénéfice en ce qui concernait la perte de poids en comparaison des produits non allégés en matière grasse. Alegria et al. (2014) ont noté, chez 1 081 individus (551 femmes et 530 hommes résidant au pays Basque en Espagne) que la prévalence du surpoids et de l'obésité était supérieure chez les hommes (55,1% contre 35,4% chez les femmes). Les patients qui n'étaient ni obèses ni en surpoids consommaient plus de fromages que les patients obèses ou en surpoids.

Ces auteurs avaient initialement émis l'hypothèse que la consommation de fromages frais, du fait d'un taux de calories et de matière grasse plus faible, devait être négativement corrélée au risque d'obésité et de surpoids. Mais au cours de leur étude, ils ont constaté que la consommation de fromages fondus (plus riche en matière grasse) était elle aussi un facteur protecteur vis-à-vis de l'obésité et du surpoids : le taux de matière grasse dans les fromages ne pouvait pas à lui seul expliquer la prise de poids. De manière étonnante, Crichton et al. (2014) ont aussi observé, chez 1 352 luxembourgeois, que ceux consommant le plus de produits laitiers entiers (lait, yaourts, fromages) présentaient une diminution significative du risque d'obésité.

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

sité générale et abdominale. Dans leur méta-analyse de 2015 incluant 41 études et de 23 à 1 741 participants en fonction des études, Booth et al. (2015) ont observé que la consommation de produits laitiers au cours d'un régime augmentait de manière significative la perte de graisse en comparaison à des régimes ne comprenant pas de produits laitiers.

A l'inverse, Farvid et al. (2017) ont observé que, sur leur cohorte de 42 403 individus, les plus gros consommateurs de produits laitiers (2,64 parts / jour) présentaient un IMC supérieur à ceux qui en consommaient moins. Cependant, ces consommateurs étaient plus fréquemment fumeurs de tabac et avaient un mode de vie sédentaire avec peu d'activités physiques.

Plusieurs études postérieures aux années 2020 ont aussi souligné les bénéfices liés à la consommation de produits laitiers dont les fromages, vis-à-vis de l'obésité.

Song et al. (2020) ont mis en évidence, sur une population de 3 871 individus en Chine (1 700 hommes et 2 171 femmes), que la prévalence de l'obésité générale et abdominale était significativement plus importante chez les individus ne consommant pas de produits laitiers (lait et/ou yaourt).

Leurs analyses ont montré que, indépendamment du sexe, les individus qui consommaient plus de 300 g par jour de produits laitiers étaient significativement moins à risque de développer une obésité abdominale que ceux qui n'en consommaient pas. Ils ont aussi noté que l'association entre la consommation de produits laitiers et l'obésité était variable en fonction du sexe ; l'alimentation générale et l'hygiène de vie ayant probablement un rôle dans cette différenciation.

Les hommes consommant plus de 100 g de yaourt par jour avaient significativement moins de risque de développer une obésité abdominale tandis que les femmes consommant au moins 200 g de lait par jour avaient significativement moins de risque de développer une obésité générale.

Concernant plus précisément les fromages, une étude américaine récente (Yuan et al. 2022), portant sur 116 429 femmes âgées de 25 à 42

ans, a mis en évidence que le risque d'obésité post-partum était moins élevé chez les femmes actives et ayant une alimentation saine consommant du fromage (26% de risque en moins) ou des yaourts (39% de risque en moins) après la grossesse en comparaison de celles consommant pas (ou peu) de ces aliments et présentant un mode de vie plus sédentaire. La consommation de yaourts, malgré une faible activité physique, permettait à elle seule une réduction du risque d'obésité de 16%.

Dans leur méta-analyse de 2022 incluant 24 études et 101 330 participants, Babio et al. ont observé que la consommation totale de produits laitiers était associée à une diminution de la prévalence de l'obésité de 34%. La consommation de fromages n'était pas associée au développement de l'obésité ou du surpoids.

Une étude réalisée en Grèce sur 177 091 enfants âgés de 8 à 17 ans a mis en évidence l'impact positif de la consommation de produits laitiers (2 yaourts et/ou 40 g de fromages avec un verre de lait par jour) sur leur santé (Tambalis et al. 2022). Les résultats de cette large enquête ont permis d'observer que les garçons et les filles consommant des produits laitiers étaient, respectivement, 25 % et 43 % moins susceptibles d'avoir de faibles performances aux tests d'aptitudes cardio-respiratoires. Quel que soit leur sexe, les consommateurs de produits laitiers présentaient un risque d'obésité inférieur de 10% à celui des non-consommateurs.

La consommation de fromages semblait aussi agir comme un indicateur d'une meilleure hygiène de vie : les enfants consommant des produits laitiers avaient un risque plus faible de manquer de sommeil, passaient moins de temps devant les écrans et avaient tendance à manger de manière plus équilibrée (consommation de fruits et légumes...).

Ces résultats ont été récemment confirmés par Sandby et al. (2024) qui ont montré que la consommation de produits laitiers améliorait les marqueurs métaboliques chez les hommes adultes atteints d'obésité abdominale, sans qu'il y ait de différence entre des produits fermentés ou non.

Étude	Principaux résultats
Satija et al. 2013 Cohorte de 6 000 participants individus (Inde)	La consommation d'une portion (120 g) par jour de lait entier était associée à la diminution du risque d'obésité (pour les hommes : OR= 0,67, IC à 95% = 0,51 - 0,87 ; pour les femmes : OR = 0,57, IC à 95 % = 0,43 - 0,76) et d'obésité abdominale chez les hommes (OR = 0,71, IC à 95% = 0,54 - 0,93).
Kratz et al. 2013 Revue de la bibliographie	La consommation de produits laitiers riches en matière grasse était, dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré, associée à une diminution du risque d'obésité.
Wang et al. 2014 Cohorte de 3 440 participants suivis pendant plus de 10 ans (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • La consommation de produits laitiers avait un effet neutre, voire bénéfique pour les yaourts, sur la prise de poids générale ou abdominale. • La consommation de produits laitiers allégés en matière grasse n'apportait pas plus de bénéfices en ce qui concernait la perte de poids en comparaison des produits non allégés en matière grasse.
Alegría et al. 2014 Cohorte de 1 081 participants (551 femmes et 530 hommes - pays Basque, Espagne)	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients ni obèses ni en surpoids consommaient plus de fromages que les patients obèses ou en surpoids. • La consommation de fromages fondus (plus riche en matière grasse) était aussi un facteur protecteur vis-à-vis de l'obésité et du surpoids.
Crichton et al. 2014 Cohorte de 1 352 participants (Luxembourg)	La consommation de produits laitiers était associée à une diminution du risque d'obésité générale (OR = 0,45, IC à 95% = 0,29 - 0,72) et abdominale (OR = 0,35, IC à 95% = 0,23 - 0,54).
Booth et al. 2015 Méta-analyse incluant 41 études et de 23 à 1 741 participants en fonction des études	La consommation de produits laitiers au cours d'un régime augmentait de manière significative la perte de graisse en comparaison à des régimes ne comprenant pas de produits laitiers.
Farvid et al. 2017 Cohorte de 42 403 participants (Iran)	Les plus gros consommateurs de produits laitiers (2,64 parts / jour) présentaient un IMC supérieur aux autres (mais ces consommateurs étaient plus fréquemment fumeurs de tabac et avaient un mode de vie sédentaire avec peu d'activités physiques).
Song et al. 2020 Cohorte de 3 871 participants en Chine (1 700 hommes et 2 171 femmes)	<ul style="list-style-type: none"> • La prévalence de l'obésité générale et abdominale était significativement plus importante chez les individus qui ne consommaient pas de produits laitiers (lait et/ou yaourt). • La consommation de 300 g par jour de produits laitiers réduisait le risque de développer une obésité abdominale (OR = 0,61, 95% IC = 0,42 - 0,88). • La consommation de 100 g par jour de yaourts réduisait le risque de développer une obésité abdominale chez les hommes (OR = 0,41, 95% IC = 0,24 - 0,70). • La consommation de 200 g par jour de lait réduisait le risque de développer une obésité générale chez les femmes (OR = 0,47, 95% IC = 0,24 - 0,91).
Yuan et al. 2022 Cohorte de 116 429 participants femmes âgées de 25 à 42 ans (USA)	Une alimentation saine associée à la consommation de yaourts ou de fromages réduisait de, respectivement, 39 % et 26 % le risque d'obésité post-partum chez les femmes après la grossesse.
Babio et al. 2022 Méta-analyse de 2022 incluant 24 études et 101 330 participants	<ul style="list-style-type: none"> • La consommation totale de produits laitiers diminuait la prévalence de l'obésité de 34% • La consommation de fromages n'était pas associée au développement de l'obésité ou du surpoids (OR = 0,86, 95% IC = 0,63 - 1,16).
Tambalis et al. 2022 Cohorte de 177 091 participants âgés de 8 à 17 ans (Grèce)	<ul style="list-style-type: none"> • Les garçons et les filles consommant des produits laitiers (2 yaourts et/ou 40g de fromages avec un verre de lait par jour) étaient, respectivement, 25 % et 43 % moins susceptibles d'avoir de faibles performances aux tests d'aptitudes cardio-respiratoires • La consommation de produits laitiers réduisait le risque d'obésité de 10% • La consommation de fromages semblait aussi agir comme un indicateur d'une meilleure hygiène de vie.

Tableau 6. Synthèse des différentes études montrant l'impact de la consommation de fromages sur la mortalité et la morbidité des maladies cardio-vasculaires.

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

5.2.1.2. Mécanismes pouvant expliquer les impacts positifs contre la prise de poids

+ Rôle du calcium

Wang et al. (2014) ont émis l'hypothèse que le calcium présent dans les produits laitiers (et notamment dans les yaourts dont le caractère acide permet d'en faciliter la biodisponibilité) ainsi que les probiotiques des produits laitiers pourraient expliquer le rôle de ces aliments dans la perte de poids. Alegría et al. (2014) ont également avancé un effet bénéfique sur la prise de poids du fait du calcium, des lipides et des peptides bio-actifs présents dans le fromage via leurs interactions avec le microbiote.

Il est connu que le calcium joue un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique en agissant de manière négative sur la circulation de l'hormone parathyroïdienne et du calcitriol (forme active de la vitamine D) (Zemel 2004). Ceci aurait pour effet non seulement d'inhiber la synthèse des acides gras mais aussi d'en stimuler l'oxydation au niveau des adipocytes ainsi que d'agir sur la thermorégulation du corps (Zemel 2004). Boon et al. (2007) ont aussi constaté qu'un apport important de calcium permettait d'inhiber l'expression de l'acide gras synthétase et de diminuer le taux des triglycérides dans le sang des 10 individus testés.

La consommation d'aliments riches en calcium permettrait donc de réduire les taux de graisses dans le corps sans restriction alimentaire particulière et accélérerait la perte de graisses au cours d'un régime modéré en sucre et matière grasse. Jacobsen et al. (2005) ont mis en évidence que la consommation d'aliments riches en calcium (en parallèle d'un régime normal en protéines) induisait une augmentation de l'excrétion fécale des graisses.

Gomes et al. (2015) dans leur revue bibliographique suggèrent que la consommation d'aliments riches en calcium a chez des rongeurs un impact sur le microbiote (notamment la stimulation de la croissance des lactobacilles impliqués dans le bon fonctionnement de l'intestin) ce qui pourrait expliquer l'effet bénéfique du calcium sur l'obésité.

En revanche, Booth et al. (2015) n'ont pas observé d'impact particulier du calcium sur la

perte de poids chez l'être humain. Si l'introduction de produits laitiers au cours d'un régime permettait de réduire les graisses corporelles, ces auteurs ont constaté qu'une supplémentation en calcium n'avait pas d'effet particulier sur la perte ou la prise de poids.

+ Rôle des protéines

Les protéines présentes dans les produits laitiers pourraient limiter la prise de poids. Elles présenteraient un effet stimulant sur la satiété et sont impliquées dans la thermogenèse et la synthèse protéique, toutes deux consommatrices d'énergie (Westerterp-Plantenga et al. 2009, Astrup et al. 2019).

+ Rôle des probiotiques et du microbiote

Les probiotiques présents dans les produits laitiers pourraient aussi jouer un rôle. Hernández et al. (2019) ont en effet mis en évidence que certains acides gras à courte chaîne (acétate) présents dans ces aliments auraient un effet protecteur contre la prise de poids en ayant un impact sur la satiété et sur le fonctionnement des tissus adipeux. De plus, comme cela a été expliqué dans le chapitre 2, la consommation de fromage peut influencer la composition du microbiote et permettre de lutter contre l'obésité.

En conclusion, si les mécanismes expliquant l'effet protecteur de la consommation de fromages sur l'obésité ne sont pas encore totalement connus, les travaux récents s'accordent pour dire que la consommation de ces aliments, toujours dans le cadre d'une alimentation équilibrée et de la pratique d'activités physiques régulières, est bénéfique vis-à-vis de la prise de poids.

5.2.2. Impacts de la consommation de fromages sur la dyslipidémie

5.2.2.1. Observations chez les patients

L'hypercholestérolémie est l'un des principaux facteurs de risque de développement de maladies cardio-vasculaires et serait responsable d'environ 4 millions de décès dans le monde en 2010 (GBD 2015). De manière simplifiée, le cholestérol est transporté du foie où il est synthétisé vers les organes cibles par voie sanguine via des protéines de transport, les cholestérol-LDL. Le surplus de cholestérol, non utilisé par les

organes, est ré-acheminé dans le foie pour recyclage ou élimination via les cholestérol-HDL.

Le risque majeur provient du cholestérol-LDL (fraction la plus athérogène du cholestérol) qui s'accumule dans la paroi des artères lorsqu'il est en excès, contribuant ainsi à la formation de plaques d'athérome. Les cholestérol-HDL permettent aussi de « nettoyer » les amas de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (<https://www.inserm.fr/c-est-quoi/docteur-hdl-et-mister-ldl-cest-quoi-le-bon-cholesterol/>).

Plusieurs études ont démontré que la consommation de fromages permettait de lutter contre la dyslipidémie. Soerensen et al. (2014) ont mis en évidence chez des patients suivant des régimes contenant des quantités similaires d'acides gras saturés que les régimes incluant du lait ou du fromage étaient associés à une baisse du taux de cholestérol total et de cholestérol-LDL. En ce qui concerne le cholestérol total, de Goede et al. (2015) ont montré dans leur méta-analyse regroupant 12 études que la consommation de fromages par comparaison à la consommation de beurre, diminuait la concentration dans le sang du cholestérol total, du cholestérol-LDL et du cholestérol-HDL d'environ, respectivement, 5 %, 6,5 % et 3,9 %.

Ces données sont d'autant plus intéressantes que le ratio acide gras poly-insaturés / acide gras saturés entre ces deux aliments (fromages et beurre) est relativement proche. Ces observations sont similaires à celles effectuées par Brassard et al. (2017) : le taux de cholestérol-LDL était plus faible après la consommation d'acides gras saturés issus de fromages qu'après celle d'acides gras saturés issus de beurre. Plus globalement, il a été montré que la consommation de produits laitiers (et particulièrement de yaourts et produits laitiers enrichis en probiotiques) diminuait le taux du cholestérol dans le sang (Giosuè et al. 2022).

En revanche, la consommation de fromages présentait un effet neutre sur les triglycérides (Goede et al. 2015). Giosuè et al. (2022) ont également estimé que la consommation de produits laitiers ne présentait pas d'effet négatif vis-à-vis du profil lipidique sanguin et la consommation de produits laitiers enrichis en probiotiques pourrait même améliorer ce profil en permettant une réduction du cholestérol-LDL chez les individus atteints d'hypercholestérolémie.

5.2.2.2. Mécanismes pouvant expliquer les impacts positifs contre la dyslipidémie

Plusieurs études ont suggéré que le calcium jouerait un rôle dans la réduction du cholestérol total et du cholestérol-LDL (Lorenzen et al. 2011, Soerensen et al. 2014, Feeney et al. 2023). Notamment, Feeney et al. (2023) se sont intéressés à l'impact du calcium sur le métabolisme des lipides et leurs taux dans le sang. Ils ont observé chez 9 patients que la consommation d'un fromage enrichi en calcium réduisait le taux de cholestérol-LDL à jeun par rapport à la consommation de ce même type de fromage appauvri en calcium, confirmant l'impact du calcium sur le cholestérol-LDL. A noter que la quantité de fromage consommée, 240 g par jour, était très élevée. Les auteurs n'ont pas observé d'impact du calcium sur l'excrétion fécale des matières grasses.

Fuke et al. (2017) ont aussi recensé plusieurs études qui ont mis en évidence l'action anti-athérogène des acides linoléiques conjugués (ALC) liée à une diminution de production de cholestérol. Santurino et al. (2020) ont montré qu'une consommation d'ALC permettait d'augmenter le taux de cholestérol-HDL chez 68 patients en surpoids ou obèses qui consommaient 60 g par jour de fromages de chèvre naturellement enrichis en ALC.

A l'inverse, Asbaghi et al. (2022) ont montré dans leur méta-analyse regroupant 56 études qu'une alimentation enrichie en ALC n'avait pas d'impact sur la concentration en cholestérol-LDL et diminuait statistiquement la concentration en cholestérol-HDL. Il n'est pas à exclure que le fromage lui-même, notamment via ses micro-organismes, puisse influencer l'impact des ALC sur le cholestérol-HDL, ce qui expliquerait l'effet observé par Santurino et al. (2020).

Ainsi, Manaer et al. (2021) ont observé que la consommation de laits fermentés enrichis en probiotiques d'origine fromagère chez des souris avait un impact bénéfique sur le métabolisme des lipides (diminution du taux des triglycérides et du cholestérol-LDL et augmentation du taux de cholestérol-HDL) et sur les fonctions hépatiques et rénales. Cela conforte l'hypothèse d'un rôle des micro-organismes présents dans les fromages sur la dyslipidémie.

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

5.2.3. Impacts de la consommation de fromages sur le diabète de type 2

5.2.3.1. Observations chez les patients

Dans leur méta-analyse de 2019 incluant 38 études, O'Connor et al. n'ont pas constaté d'amélioration concernant la sensibilité à l'insuline chez les consommateurs de fromages. Certains travaux suggéraient qu'une consommation élevée de produits laitiers augmentait la sensibilité à l'insuline et réduisait légèrement le pourcentage d'hémoglobine glyquée (indicateur de l'équilibre glycémique sur trois mois). Ces travaux souffraient néanmoins d'un manque important de données pour tirer des conclusions robustes.

De leur côté, Mishali et al. ont observé, dans leur méta-analyse de 2019 regroupant 16 études, qu'une consommation importante de produits laitiers diminuait de 13 % le risque, chez les femmes, de développer un diabète de type 2 ; un effet neutre était observé chez les hommes. De même, dans leur revue bibliographique de 2019, Astrup et al. citent plusieurs travaux mettant en évidence une corrélation inverse entre la consommation de produits laitiers fermentés (yaourts, fromages, laits fermentés) et le risque de développer un diabète de type 2.

Plus récemment, une large étude coréenne incluant 53 288 patients a démontré qu'une forte consommation de produits laitiers diminuait le risque de survenue de diabète de type 2 de 27 % chez les hommes, et avait un effet neutre chez les femmes (Zhang et al. 2022). Plus précisément, chez les hommes, la consommation au moins une fois par semaine de yaourts et de fromages permettait de réduire ce risque de, respectivement, 25 % et 31 %. Chez les femmes, manger un yaourt par jour diminuait le risque de diabète de type 2 de 11% et la consommation de fromages avait un effet neutre.

Slurink et al. (2023) ont observé au sein d'une cohorte de 4 891 patients en Australie qu'une consommation élevée de lait riche en matières grasses et de fromages diminuait le risque de développer un pré-diabète de, respectivement, 11 et 26 %. Zhang et al. (2023) ont aussi observé dans leur méta-analyse regroupant 162 études qu'une consommation élevée de fromage sem-

blait réduire de 7 % le risque de développer un diabète de type 2. Les auteurs soulignaient cependant le faible niveau de preuve obtenu par leur analyse et précisaient que ce résultat restait à confirmer.

5.2.3.2. Mécanismes pouvant expliquer les impacts positifs contre le diabète de type 2

Concernant les mécanismes pouvant expliquer l'impact positif de la consommation de fromages sur le diabète de type 2, plusieurs pistes sont évoquées dans la littérature.

Certains acides gras pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du développement du diabète. Canfora et al. (2015) et Hernández et al. (2019) ont présenté dans leurs revues bibliographiques le rôle des acides gras à courte chaîne vis-à-vis du diabète de type 2. Ces composés augmenteraient la sensibilité à l'insuline, ce qui a un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition du diabète.

A l'inverse, plusieurs études recensées par Fuke et al. (2017) ont mis en évidence que les acides linoléiques conjugués (ALC) présents dans les produits laitiers, généralement considérés comme bénéfiques vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires, augmenteraient la résistance à l'insuline.

Si certaines données semblent contradictoires, les travaux de She et al. (2022) ont quant à eux démontré sur un modèle animal (porcs) l'intérêt de la matière grasse laitière pour lutter contre le diabète. Ces auteurs ont observé chez des porcelets qu'un régime riche en matière grasse non laitière induisait une augmentation de la glycémie à jeun et des signes précoces de résistance à l'insuline.

En parallèle, d'autres porcelets ont été soumis au même régime avec en plus l'incorporation de matières grasses issues de produits laitiers (fromages, yaourts, lait). Quel que soit le taux de matières grasses des produits laitiers, les auteurs ont observé une diminution de la glycémie à jeun chez ces animaux ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline par rapport aux porcelets « contrôles ».

L'incorporation de ces matières grasses d'origine laitière avait un effet neutre sur les concentrations de cholestérol (total, LDL et HDL) ainsi que sur les concentrations en triglycérides. La consommation de matière grasse d'origine laitière semblait par contre bénéfique vis-vis du diabète de type 2 sur ce modèle animal.

D'autres pistes ont aussi été évoquées comme celle de l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA produit par les bactéries lactiques présentes dans les fromages. Cette molécule est notamment connue pour exercer un effet préventif vis-à-vis du diabète de type 2 via un impact sur la sécrétion d'insuline (Coelho et al. 2022).

Certains probiotiques peuvent également avoir un impact bénéfique sur le diabète de type 2. Manaer et al. (2021) ont observé que la consommation de lait de chamelle complétement de souches de *Lactobacillus* et *Saccharomyces* isolées d'un fromage traditionnel à base de lactosérum diminuait la glycémie à jeun des souris testées.

En conclusion, plusieurs travaux ont permis de mettre en évidence certaines pistes prometteuses (matière grasse, acides gras à courte chaîne, probiotiques) qui pourraient expliquer l'impact bénéfique de la consommation de fromages contre le diabète. Néanmoins, de nombreux travaux seront encore nécessaires pour comprendre ces mécanismes.

5.2.4. Impact de la consommation de fromages sur la pression sanguine

Giosuè et al. (2022) ont recensé plusieurs études démontrant que la consommation de produits laitiers (riches ou non en matières grasses) n'avait pas d'impact particulier sur la pression sanguine.

Dans leur méta-analyse de 2020 incluant 34 études, Dixon et al. ont observé que la consommation de yaourts enrichis en probiotiques diminuait significativement (de 3 à 4%) la tension artérielle de patients diabétiques. Ils ont aussi noté que les probiotiques avaient un effet hypotenseur chez les patients diabétiques (diminution de la tension artérielle diastolique et systolique de, respectivement, 3 et 7%). Usinger et al., dans leur revue bibliographique de 2012 incluant les données issues de 15 études, ont

observé que la consommation de laits fermentés diminuait significativement la tension artérielle systolique de 2,45 mmHg.

Les fromages sont aussi une source potentielle de composés capables de réguler la pression sanguine (Aprea et al. 2023). En effet, l'activité protéolytique et peptidolytique des bactéries lactiques génère des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou ECA, protéine impliquée dans le contrôle de la tension artérielle) appelés ECA-I. Glazunova et al. (2022) ont observé l'impact de la consommation de lait fermenté par *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* sur des rats de laboratoire souffrant d'hypertension.

Ils ont constaté un effet antihypertenseur chez ces rats et ils ont mis en évidence une diminution non significative de l'activité de l'ECA au niveau de l'aorte. D'autres facteurs expliquent probablement l'effet antihypertenseur observé, comme la diminution du taux de cholestérol constaté chez ces rats. Par ailleurs, le GABA produit par les bactéries lactiques semblait capable de réguler la pression artérielle (Coelho et al. 2022).

Certaines bactéries lactiques utilisées en fabrication fromagère produisent aussi des peptides bio-actifs capables de réduire la pression sanguine chez des rats de laboratoire (González-González et al. 2022).

La consommation excessive de sel (chlorure de sodium) est connue comme étant un facteur de risque de l'hypertension artérielle. L'OMS recommande, pour les adultes, de ne pas consommer plus de 5 g de sel par jour (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>). La teneur en sel des fromages peut varier de 0,48 g/100 g pour de l'Emmental à 3,4 g/100 g pour du Roquefort (Gillis et Ayerbe 2018).

Ainsi, une portion d'environ 30 g par jour (quantité généralement décrite comme ayant un bénéfice vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires) ne présenterait pas de sur-risque d'hypertension artérielle directement en relation avec son contenu en chlorure de sodium.

5.2.5. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique se caractérise par l'association d'anomalies métaboliques telles que l'hypertension artérielle, l'obésité abdomi-

5. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Espèces bactériennes	Protocole	Impact sur le syndrome métabolique
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> (isolé dans du lait cru)	Test sur souris suivant un régime riche en matières grasses	Diminution de la masse corporelle (perte de graisse viscérale), amélioration de la sensibilité à l'insuline
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (divers souches isolées de yaourts, lait cru)	Test sur rats et souris suivant un régime riche en matières grasses	Diminution du taux du cholestérol total, du cholestérol-LDL et des triglycérides, limite la prise de poids
<i>Pediococcus acidilactici</i> (isolé dans du lait)	Test sur souris diabétiques (diabète induit artificiellement)	Baisse significative de la glycémie, diminution du taux du cholestérol-LDL et prise de poids réduite
<i>Propionibacterium freudenreichii</i> (isolé dans du lait cru)	Test sur souris obèses	Limitation du gain de poids corporel et du foie ainsi que des tissus adipeux, diminution de la glycémie à jeun et atténuation du diabète de type 2 induit par un régime riche en graisse
<i>Streptococcus thermophilus</i> (produits laitiers)	Test sur souris suivant un régime riche en matières grasses	Diminution de la glycémie à jeun, diminution du taux de triglycérides

Tableau 7. Souches bactériennes présentant un impact bénéfique sur le syndrome métabolique (d'après Aprea et al. 2023).

nale, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie (Ambroselli et al. 2023).

Il n'est pas à proprement parler une maladie, mais un ensemble de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques qui augmentent considérablement le risque de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires. En France, de 14,6 à 21,1 % des 1 856 personnes examinées au cours d'une étude transversale étaient atteintes de ce syndrome (Vernay et al. 2013).

Le diagnostic de syndrome métabolique est porté lorsque trois des critères suivants sont présents :

- ▶ un tour de taille élevé (supérieur ou égal à 94 cm pour les hommes et supérieur ou égal à 80 cm pour les femmes en Europe) ;
 - ▶ taux de triglycérides sanguins supérieur ou égal à 1,5 g/L ;
 - ▶ taux de cholestérol-HDL sanguin inférieur à 40 mg/dL chez les hommes et inférieur à 50 mg/dL chez les femmes ;
 - ▶ tension artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ;
 - ▶ glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,0 g/L.
- Comme cela a été décrit précédemment, la consommation de fromage permet d'agir sur les

différents facteurs responsables du syndrome métabolique et donc de protéger le consommateur contre celui-ci. De plus, plusieurs études ont mis en évidence le rôle important que jouent certains micro-organismes présents dans les fromages contre ce syndrome.

Osman et al. (2021) ont observé qu'une souche de *Lactobacillus paracasei* isolée dans un fromage et utilisée comme postbiotique protégeait des rats de laboratoire contre le syndrome métabolique. L'extrait cellulaire de cette bactérie réduisait de près de 30 % le taux de graisse dans le sang, diminuait celui des triglycérides de 32 à 45 %. Ce postbiotique diminuait aussi le taux de cholestérol total de 40 % tout en augmentant celui du cholestérol-HDL de 30 %.

Aprea et al. dans leur revue bibliographique de 2023 ont recensé plusieurs travaux qui démontreraient l'impact bénéfique des aliments fermentés et des souches probiotiques pour la plupart isolées de produits laitiers. Ils ont présenté l'effet de la consommation de laits fermentés par des rats suivant un régime riche en lipide. Ces laits étaient enrichis ou non avec divers probiotiques issus de produits laitiers (*L. helveticus*, *S. thermophilus* et *L. rhamnosus*). Le gain de poids était

de 46 % à 55 % si les rats consommaient du lait fermenté, que ce soit avec ou sans probiotique, contre 71 % si les rats suivaient le régime riche en lipides uniquement.

Dans cette étude, la consommation de lait fermenté réduisait le poids du foie des animaux et diminuait la concentration des triglycérides et du cholestérol total. Il n'a pas été observé d'impact sur le cholestérol-LDL. Un résumé de l'effet des probiotiques décrits dans cette revue bibliographique est présenté dans le Tableau 7.

En conclusion, les données les plus récentes tendent à confirmer l'impact positif de la consommation de fromages vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires, dans le cadre d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière. La consommation de fromages agirait à différents niveaux, que ce soit contre la prise de poids ou le risque de diabète de type 2, d'hypertension artérielle ou encore de dyslipidémie. La consommation de

fromage pourrait être une des clefs du fameux « paradoxe français » (taux de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires plus faible chez les Français que chez les Américains alors que l'alimentation française est plus riche en acide gras saturés).

Les observations faites au cours d'études méthodologiquement bien conduites (en particulier études de cohorte sur des effectifs importants) au cours de la dernière décennie s'inscrivent généralement en faux contre les recommandations diététiques de suppression des produits laitiers, et tout particulièrement des fromages, qui étaient la règle jusqu'à tout récemment vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique.

Cependant et comme Astrup et al. (2019) le soulignaient dans leur revue bibliographique, les recherches concernant les bénéfices de la consommation des fromages vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires n'en sont encore qu'à leur début. ●

Chapitre 6

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies infectieuses

Résumé

De par sa richesse en nutriments, sa haute teneur en eau et son pH proche de la neutralité, le lait peut être colonisé par de nombreux micro-organismes. Certains sont utiles à la transformation en fromage, tandis que d'autres peuvent représenter un risque infectieux pour l'homme. Des conditions de traite aux modalités de sa transformation, la sécurité sanitaire du lait et de ses dérivés est l'objet d'une attention extrême et de règlements européens drastiques.

A ce jour, les produits laitiers sont impliqués dans 3 % des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) (soit 41 sur les 1 362 déclarées en France en 2019, ANSES). Les principaux pathogènes susceptibles d'être présents dans les fromages sont les suivants : *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, et, en émergence depuis les années 1980, des *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (appelés « STEC ») de loin les plus problématiques des pathogènes cités, notamment pour les filières au lait cru.

Ces espèces diffèrent par leur modalité d'entrée dans la chaîne de collecte et de transformation, par la dose qui doit être ingérée pour générer une infection (de quelques micro-organismes à plusieurs millions), par la gravité de cette infection selon les personnes (personnes âgées ou immunodéprimées, enfants, femmes enceintes ou bien tous âges et états confondus). Elles diffèrent enfin par leur modalité physiopathologique d'action chez l'homme et donc la gravité de leurs effets : de simples troubles digestifs à un pronostic vital engagé. Leur taux de prévalence varie selon les produits et les pays, selon les laits (vache, brebis, chèvre), selon la technologie fromagère appliquée et enfin selon le plan d'échantillonnage, ce qui ne facilite pas les comparaisons entre études. Il est à noter que pour plusieurs de ces pathogènes (*Listeria*, *Salmonella*, entérotoxines de *Staphylococcus*...) la pasteurisation du lait n'est pas une garantie d'absence dans le produit fini (possibilité de post-contaminations).

Enfin, la consommation de fromage pourrait représenter un risque pour la diffusion de l'antibiorésistance (à explorer). En effet, l'usage massif d'antibiotiques ces dernières décennies a fait émerger de nombreuses souches résistantes, notamment pour *Staphylococcus*

aureus, souches que l'on retrouve dans les fromages.

De par leurs caractéristiques très variables, la prévention contre ces micro-organismes pathogènes passe par de multiples barrières dont la somme permet de limiter considérablement les risques liés aux fromages, dont en tout premier lieu les bonnes pratiques d'élevage et de traite, certaines mesures de maîtrise étant par ailleurs spécifiques au pathogène concerné. Si ces pratiques sont trop drastiques, elles peuvent nuire aux micro-organismes d'intérêt, ayant par ailleurs un effet barrière vis à vis des pathogènes. Des démarches d'accompagnement de type FloraCQ ont été développées, visant à respecter les objectifs de qualité sanitaire tout en préservant les micro-organismes d'intérêt au niveau des laits.

La technologie fromagère est elle aussi, en tant que telle, une pratique de sécurisation sanitaire, par l'abaissement du pH, la synthèse de différents acides organiques par les ferments dont l'acide lactique, mais également par la synthèse d'autres antimicrobiens efficaces (certaines bactériocines). L'effet barrière des micro-organismes en présence est donc une clé, et à ce titre la richesse microbienne du lait cru est par compétition la première ligne de défense à laquelle s'ajoute la présence de composés natifs du lait tels que la lactoferrine, le lysozyme, le système lactopéroxydase ou la surface des globules gras. Certains mélanges microbiens ont été en effet capables d'inhiber efficacement *Listeria monocytogenes*, en faisant une voie d'avenir contre ce pathogène par des mécanismes qui restent à élucider (à conforter). Le potentiel de cette approche contre les STEC est également une priorité de recherche.

Il est à noter que certaines technologies fromagères, parce qu'elles éliminent davantage d'eau et incluent une étape de chauffage allié à une acidification sous presse (fromages à pâte pressée cuite) procurent de fait une très grande sécurité sanitaire. Les traitements du lait en amont (pasteurisation, microfiltration) visent également à éliminer les pathogènes mais comme évoqué plus haut, des contaminations post-pasteurisation ont été observées. ●

6. MALADIES INFECTIEUSES

L'intérieur d'une glande mammaire saine est reconnu comme un environnement stérile, en particulier chez les animaux prépubères dont les trayons sont intacts avant la colostrogenèse et l'initiation de la sécrétion lactée (Fusco et al. 2020 ; Taponen et al. 2019). Après le début de la traite, la glande mammaire devient un système fonctionnellement ouvert avec une connexion directe à l'environnement (Taponen et al. 2019) qui est alors colonisée par des micro-organismes provenant de l'apex du trayon, de l'équipement de traite, de l'alimentation, de l'air, de l'eau, de l'herbe, du sol et des autres environnements de la ferme et de l'animal (Fusco et al. 2020). L'hypothèse de la présence d'un microbiote dans la glande mammaire a été émise plus récemment (Addis et al. 2016 ; Fusco et al. 2020).

Ainsi, le lait est colonisé par des micro-organismes provenant de l'environnement de la ferme avec trois réservoirs d'ensemencement directs : la machine à traire, les trayons et l'ambiance et diverses origines associées (RMT Fromages de terroir, 2011). En termes de qualité microbiologique du lait cru et de ses produits dérivés, la traite, le stockage, le transport du lait ainsi que ses traitements technologiques sont donc des points critiques de maîtrise (Fusco et al. 2020).

La composition microbiologique de ces réservoirs de micro-organismes (ambiance, trayons, machine à traire...) a été étudiée, de même que les facteurs d'influence associés (Vacheyrou et al 2011 ; Mallet et al., 2012 ; Verdier-Metz I. et al. 2012). Ainsi, les trayons sains sont porteurs de micro-organismes d'intérêt, notamment d'affinage mais des pratiques d'hygiène de traite et de nettoyage de la machine à traire drastiques peuvent nuire à cet apport de biodiversité microbienne (Verdier-Metz et al., 2009 et 2012 ; Mallet et al., 2012 ; Michel et al., 2001).

Une gestion préventive avec une maîtrise très amont des micro-organismes, en particulier des pathogènes, s'avère donc pertinente pour répondre au double objectif de maîtrise sanitaire et de maintien des micro-organismes d'intérêt (Martin B. et Delbès C., 2020). Aujourd'hui, ces connaissances s'enrichissent et s'actualisent en utilisant les nouveaux outils d'appréciation basés sur la métagénomique (Wolfe et al., 2014 ; Dugat-Bony et al., 2016). La technique du meta-

barcoding a permis de mettre en évidence des liens entre le microbiote de la surface des trayons de vaches et celui des laits et des fromages au lait cru (Frétin et al., 2018). Les dernières études permettent de mieux connaître les origines de ces micro-organismes et les pratiques associées, comme le rôle des prairies dans l'ensemencement des laits (Dalmaso et al., 2017) ou le rôle des sols dans l'ensemencement des prairies, des trayons et du lait en lien avec leur fertilisation (Chemidlin Prévost Bouré N. et al. 2021).

Différents genres bactériens sont généralement présents dans le lait : des bactéries lactiques (à coloration de Gram positive) telles que *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* ; d'autres bactéries à Gram positive comme *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Microbacterium*, *Micrococcus* et *Staphylococcus* et certaines bactéries à coloration de Gram négative telles que *Ralstonia*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter*, *Faeca-libacterium*, *Chryseobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Comamonas*, *Fusobacterium*, *Aeromonas*, *Enterobacter*, *Hafnia* et *Klebsiella* (Fusco et al. 2020). La charge microbienne des laits collectés est variable, allant de 2 000 à plus de 10⁶ UFC/mL (Gillys et Ayerbe 2018).

Ces écosystèmes microbiens sont spécifiques à chaque ferme (quantité et nature des micro-organismes) et varient dans le temps. Parmi ces micro-organismes présents dans le lait au départ, certaines espèces dites « d'altération » sont susceptibles de modifier la saveur ou l'apparence du produit ou de générer des défauts ; ces espèces ne seront pas évoquées dans cet ouvrage.

Le lait peut contenir également des espèces microbiennes dites pathogènes. Cette contamination peut survenir en amont comme en aval de la traite ; notons également que pour certains micro-organismes pathogènes elle peut aussi survenir après pasteurisation (contamination dite post pasteurisation) rendant la vigilance nécessaire à toutes les étapes (Fusco et al. 2020).

Bien que la consommation de produits laitiers à base de lait cru et donc de leurs micro-organismes puisse avoir des impacts bénéfiques sur la santé humaine (cf chapitres précédents), le lait cru et les fromages au lait cru peuvent également contenir des agents pathogènes pour l'être humain.

Les doses réponses de certains d'entre-eux sont faibles et donc liées à une contamination paucimicrobienne (Fusco et al. 2020 ; Possas et al. 2021).

Actuellement, les principaux pathogènes pouvant être présents dans le lait et les produits laitiers sont les *Listeria monocytogenes*, les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC), les *Staphylococcus aureus*, les *Salmonella spp.* et les *Campylobacter spp.* Ces pathogènes peuvent être responsables de Toxi-Infection Alimentaire Collective ou TIAC (ANSES 2022; Fusco et al. 2020 ; Possas et al. 2021).

L'objectif de cette partie est d'abord de présenter les principaux agents pathogènes que l'on peut retrouver dans les fromages ainsi que leurs caractéristiques, puis de recenser les différents éléments présents dans les fromages permettant d'atténuer, voire d'éliminer, les risques liés à la présence de ces pathogènes dans les fromages.

6.1. Maladies liées aux agents pathogènes susceptibles d'être présents dans les fromages

Avant de décrire les principaux pathogènes susceptibles d'être présents dans les fromages il est important de faire un point sur la notion d'épidémie. Une TIAC (Toxi-Infection Alimentaire Collective) correspond à l'apparition d'au moins 2 cas d'une symptomatologie similaire, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire. Caractériser une TIAC peut s'avérer compliqué. En effet, une part importante des TIAC a pour origine des agents inconnus ou non confirmés.

De plus, certains facteurs comme l'absence de description précise des aliments impliqués peuvent gêner la caractérisation des TIAC (ANSES 2022). Les cas sporadiques concernent eux des cas isolés sans lien identifié avec d'autres cas de la même maladie.

Ces cas sporadiques sont difficiles à quantifier (ANSES 2022), tout comme les cas qui ne sont pas recensés (absence de consultation chez le médecin). Ces différents facteurs suggèrent que le nombre des TIAC est probablement sous esti-

mé et qu'il ne représente que la « partie émergée de l'iceberg ».

Il n'est pas évident de compiler les données concernant les épidémies impliquant les fromages (et encore moins les cas sporadiques). A titre d'exemple, dans son avis de 2022, l'ANSES a indiqué que sur près de 14 000 TIAC recensées en France entre 2004 à 2017, seuls 24 % (soit 3 712 TIAC) contenaient des informations sur l'aliment à l'origine de l'événement. Parmi ces 3 712 événements, seuls 4,4% (soit 164 TIAC) impliquaient des produits laitiers.

Les informations disponibles sur les produits concernés n'ont permis d'identifier le type de produits laitiers que dans 34 de ces TIAC. Les principales épidémies ayant impliqué la consommation de fromages au cours des dernières années sont présentées en Annexe 2.

6.1.1. Description des principaux pathogènes

Le règlement (CE) N° 2073/2005 définit certains critères microbiologiques, dits de sécurité, concernant les aliments dont les produits laitiers. Pour les fromages, ces critères concernent les *L. monocytogenes*, les *Salmonella*, les entérotoxines de staphylocoques à coagulase positive ainsi que d'autres toxines produites par *Staphylococcus aureus*.

Il n'existe pas de critère microbiologique réglementaire concernant les STEC à ce jour, mais le « paquet hygiène » (règlement Européen) impose aux producteurs de mettre sur le marché des produits alimentaires non dangereux. Les fabricants de fromages au lait cru sont fortement encouragés à mettre tout en œuvre pour maîtriser le risque de contamination par les STEC dans leurs produits.

A ce jour, comme cela sera décrit dans cette partie, les fromages ont été impliqués dans peu d'épidémies de campylobactériose. Néanmoins, l'implication de *Campylobacter* dans les TIAC au niveau mondial, fait de ce pathogène une menace bien réelle. Des pathogènes sont dits aussi émergents comme *Cryptosporidium spp.* ou le virus de l'encéphalite à tiques.

Les principales caractéristiques de ces pathogènes sont synthétisées sur la Figure 13.

6. MALADIES INFECTIEUSES

6.1.1.1. *Listeria monocytogenes*

La famille des *Listeria spp.* comporte 10 espèces différentes, mais *L. monocytogenes* est l'espèce principalement impliquée dans les cas de contamination humaine. Les *L. monocytogenes* sont des bacilles à coloration de Gram positive à l'origine d'une pathologie appelée listériose.

Cette maladie est particulièrement grave chez les personnes vulnérables (plus de 65 ans, immunodéprimées, infectées par le VIH...) et nécessite dans plus de 95 % des cas une hospitalisation. Elle peut être responsable de fausses couches chez les femmes enceintes (chorio-amnionite), de méningite, d'abcès médullaire et cérébral, d'encéphalite ou encore de gastro-entérite. Son taux de mortalité atteint 20 % à 30 % (ANSES 2016 ; Fusco et al. 2020 ; Rogalla et al. 2023). Les formes non materno-néonatales et non gastro-entériques peuvent aussi laisser de graves séquelles neurologiques aux patients.

Enfin, *L. monocytogenes* est un pathogène intracellulaire, ce qui réduit l'efficacité des antibiotiques généralement utilisés contre cette bactérie (Ribeiro et al. 2023). Treize sérotypes différents ont été identifiés, mais seuls 4 d'entre eux, 1/2a, 1/2b, 4a et 4b, sont à l'origine de maladies chez l'être humain (Rogalla et al. 2023). Les souches appartenant au sérotype 4b sont les plus impliquées dans les épidémies et les cas sporadiques ainsi que les plus pathogènes (Lee et al. 2018 ; Ribeiro et al. 2023).

Concernant les cas de listériose en France, sur la période de 2012 à 2018, les fromages au lait cru ont été impliqués dans 14 épidémies (soit 37 % des épidémies) pour un total de 103 cas (ANSES 2022). Au niveau international, Martinez-Rios et al. (2018) et Fusco et al. (2020) ont recensé plusieurs dizaines d'épidémies consécutives à la consommation de fromages contaminés par *L. monocytogenes*.

Toutes ces données ont mis en évidence les risques liés à la consommation de produits laitiers au lait cru, mais aussi pasteurisés en cas de défaut de pasteurisation ou de contamination post pasteurisation. Dans leur méta-analyse regroupant 31 publications nord-américaines (Canada et USA), Sebastianski et al. (2022) ont constaté que parmi les 32 épidémies recensées entre 2007 et 2020 impliquant des produits lai-

tiers, 12 de ces produits laitiers étaient au lait pasteurisé. *L. monocytogenes* était à l'origine de 10 des 12 épidémies liées à ces produits pasteurisés.

La transmission par voie alimentaire est la plus importante (99 % des cas). La dose réponse de *L. monocytogenes* est élevée, supérieure à 3 log₁₀ ingérées (Macleod et al. 2022 ; Ribeiro et al. 2023), c'est à dire qu'une grande quantité de ce pathogène doit être ingérée pour provoquer une infection. La durée d'incubation de ce pathogène chez l'être humain varie de 1 à 70 jours (Ribeiro et al. 2023).

L. monocytogenes est capable de croître à des températures allant de -2°C à 45°C (avec une température de croissance optimale comprise entre 30 et 37°C) ainsi qu'à des pH allant de 4 à 9,6 (pH optimal de croissance à 7) et à des aw allant de 0,92 à 0,99 (aw optimal de croissance = 0,99).

Ce pathogène est donc capable d'atteindre des concentrations élevées même si les aliments sont stockés correctement au froid (ANSES 2020, Rogalla et al. 2023). Une fois dans le tractus digestif humain, *L. monocytogenes* a la capacité de franchir l'épithélium intestinal, la barrière hémato-encéphalique et le placenta et ainsi de se disséminer dans d'autres organes (Delgado et al. 2023).

L. monocytogenes est une bactérie ubiquitaire, très répandue dans l'environnement et la contamination des aliments peut survenir à tous les stades de la chaîne alimentaire (ANSES 2020). Ses capacités à survivre et à former des biofilms dans des environnements peu favorables font que ce pathogène est capable de persister durant plusieurs années dans les fermes laitières et au sein des laiteries et des fromageries. L'élimination de celui-ci est donc extrêmement compliquée (Ribeiro et al. 2023).

Certains types de fromages comme les fromages à pâte molle, du fait d'un taux d'humidité élevé, d'un affinage court ou encore d'un taux de sel faible, sont plus à risque vis-à-vis de *L. monocytogenes* que les fromages à pâte dure caractérisés par un affinage long pendant lequel la faible teneur en eau et l'action des micro-organismes créent un environnement défavorable à la croissance de ce pathogène (Ribeiro et al. 2023).

Listeria monocytogenes

- A l'origine de la listériose, particulièrement grave chez les personnes vulnérables (taux de mortalité de 20 % à 30 %)
- Impliqué dans des épidémies suite à la consommation de fromage au lait cru et au lait pasteurisé
- Transmission par voie alimentaire est la plus importante
- Bactérie ubiquitaire, très répandue dans l'environnement, capable de croître à basse température, la contamination des aliments peut survenir à tous les stades de la chaîne alimentaire
- Aucune différence significative entre la prévalence dans les fromages au lait cru et ceux au lait pasteurisé.
- En France, la prévalence est estimée à environ 0,47 % dans les fromages

Escherichia coli producteurs de Shigatoxines (STEC)

- A l'origine de troubles digestifs variés, diarrhées aqueuses, colites hémorragiques,
- Shigatoxine codée par les STEC à l'origine de formes graves comme le SHU, principalement chez les jeunes enfants, et le PTT chez l'adulte -> risque de décès ou de graves séquelles
- Impliqué dans des épidémies suite à la consommation de fromage au lait cru
- Transmission via la consommation d'aliments contaminés
- Ingestion de moins de 100 bactéries suffit à rendre malade
- > la seule présence de STEC, même en très faible concentration dans l'aliment représente un danger
- En France, prévalence allant de 0,2 % à 0,9 % dans les fromages au lait cru

Salmonella spp.

- A l'origine de la salmonellose : apparition brutale de fièvre, de douleurs abdominales, de diarrhées, de nausées et parfois de vomissements.
- > La déshydratation associée aux autres symptômes peut devenir grave et engager le pronostic vital
- *Salmonella Typhi* et *S. Paratyphi* sont responsables, respectivement, de la fièvre typhoïde et paratyphoïde
- Impliqué dans des épidémies en France consécutives à la consommation de fromages au lait cru contaminés par *Salmonella*
- Prévalence des *Salmonella* estimée à environ 0,23 % dans les produits laitiers en Europe

Entérotoxines de Staphylococcus aureus

- Consommation d'entérotoxines produites par *S. aureus* (SE) à l'origine de vomissements, de vertiges, de diarrhées et de crampes abdominales voire dans certains cas de maux de tête, de fièvre et d'hypotension
- Certaines souches possèdent des facteurs de résistance aux antibiotiques et sont appelées *S. aureus* résistant à la méthicilline ou SARM -> Souches à l'origine d'infections graves voire mortelles
- Tous les cas d'intoxication aux SE sont d'origine alimentaire.
- Prévalence de *S. aureus* dans des fromages variable en fonction des études

Campylobacter spp.

- A l'origine d'environ 400 à 500 millions d'infections par an dans le monde
- Campylobactériose se caractérise sous forme de gastroentérites associant diarrhées, pouvant être sanglantes, fièvre, maux de tête ou vomissements -> formes plus sévères pouvant être observées dans les populations sensibles (très jeunes enfants, personnes âgées).
- > Les complications, rares, comprennent des bactériémies, des hépatites et des pancréatites, arthrites, méningites ou encore le syndrome de Guillain-Barré
- La consommation de lait cru est un facteur de risque
- Prévalence faible dans les produits laitiers

Figure 13. Principaux agents pathogènes d'origine bactérienne chez l'être humain et risques liés à la consommation de fromages. Les photographies prises en microscopie électronique à transmission proviennent du Centers for Disease Control and Prevention - CDC (<https://www.cdc.gov/index.htm>).

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

PPT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

6. MALADIES INFECTIEUSES

+ Données de prévalence

Gonzales-Barron et al. ont observé dans leur méta-analyse de 2017 regroupant 37 études mondiales une prévalence plus élevée des *L. monocytogenes* dans les fromages à base lait de chèvre (12,8 %) que dans les fromages à base de lait de brebis (3,6 %).

Dans leur méta-analyse de 2018 regroupant 17 études (pour un total de 7 221 échantillons analysés), Martinez-Rios et al. (2018) ont observé que la prévalence moyenne globale de *L. monocytogenes* dans les fromages européens variait, en fonction des études, de 0,1 à 21,2 %. Toujours en fonction des différentes études analysées dans cette méta-analyse, cette prévalence était comprise entre 0,1 % et 4,3 % pour les fromages frais, entre 1,4 % et 21,2 % pour les fromages salés en saumure, entre 0,8 % et 17,7 % pour les fromages à croûte lavée, entre 0,4 % et 6,2 % pour les fromages à pâte persillée et entre 0,2 % et 20 % pour les fromages affinés.

Ces mêmes auteurs ont souligné que la prévalence globale de ce pathogène en Europe, d'après les données issues de 7 rapports de l'EFSA (pour un total de 123 383 échantillons analysés), était de 0,7 %. Aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre la prévalence des *L. monocytogenes* dans les fromages au lait cru et ceux au lait pasteurisé. Ces auteurs ont noté, à partir des données issues des rapports de l'EFSA, que 0,2 % des échantillons de fromages présentaient un taux de

L. monocytogenes supérieur à 100 UFC/g. En France, la prévalence des *L. monocytogenes* dans les fromages (type de lait non précisé) est estimée à 0,47 % d'après l'ANSES (2022) (et 0,06 % au-dessus de 100 UFC/g).

Les résultats de prévalence peuvent être très variables d'une étude à l'autre (type de fromage, nombre d'échantillons analysés). En effet, dans leur revue bibliographique, Ribeiro et al. (2023) ont recensé des résultats de prévalence de *L. monocytogenes* allant de 0 % (sur 63 et 137 échantillons analysés) à 40 % (sur 10 échantillons analysés) dans les fromages à pâte molle.

De plus, les taux de contamination de *L. monocytogenes* dans les fromages ne sont pas toujours indiqués. Entre 2020 et 2023, 111 notifications de contamination de fromages par *L. monocytogenes* (simple détection ou taux pouvant aller au delà de 15 000 UFC/g) ont été recensées en Europe, dont 29 concernaient des fromages au lait cru, un fromage au lait thermisé et 13 des fromages au lait pasteurisé (type de lait non précisé pour 68 fromages) (RASFF 2023).

6.1.1.2. *Escherichia coli* producteurs de Shigatoxines (STEC)

Les *E. coli* sont des bacilles à coloration de Gram négative présents dans notre microbiote intestinal. Certaines souches ont acquis des facteurs de virulence les rendant pathogènes pour l'être humain. Les STEC sont les souches d'*E. coli* qui

Des données difficiles à comparer

Deux points sont importants à rappeler.

► Le premier concerne la **pathogénicité des souches**. En effet, l'isolement d'une souche présentant certaines caractéristiques (facteurs de virulence, gènes codant pour des toxines...) n'implique pas qu'elle soit nécessairement pathogène pour l'être humain d'où le fait de parler de souches potentiellement pathogènes quand elles sont isolées dans les aliments.

► Le deuxième concerne les **données épidémiologiques et de prévalence**. Les données épidémiologiques présentées dans les publications renvoient aux systèmes d'alertes (différents en fonction des pays) de caractérisation des TIAC (nombre de cas, recherche de l'agent pathogène, type d'aliment). Les données de prévalence, quant à elles, peuvent aussi être très différentes en fonction des études. Celles-ci dépendent

des plans d'échantillonnage et plus simplement du nombre d'échantillons analysés (nombre très variable d'une étude à l'autre) ainsi que des méthodes de détection utilisées : recherche de marqueurs génétiques (facteurs de virulence...) dans l'aliment ou isolement puis caractérisation de la souche elle-même. Ces différences expliquent pourquoi la comparaison des données issues de situations/régions différentes est difficile. ●

ont la particularité de posséder au moins un gène codant pour une toxine : la Shigatoxine (Stx1 et/ou Stx2).

La shigatoxine est à l'origine des lésions de l'endothélium vasculaire intestinal, rénal et cérébral ce qui entraîne des symptômes hémorragiques chez l'homme (ANSES 2019). Les STEC pathogènes sont qualifiés d'*E. coli* entérohémorragiques (EHEC) et peuvent en effet être à l'origine de troubles digestifs variés allant d'une diarrhée aqueuse à une colite hémorragique, qui peut évoluer vers des formes plus graves de microangiopathie thrombotique (MAT) comme le syndrome hémolytique et urémique (SHU), principalement chez les jeunes enfants, et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez l'adulte.

Ces atteintes peuvent engager le pronostic vital des patients (ANSES 2019). Les gènes codant pour la Shigatoxine (stx1 et/ou stx2) sont portés par des phages dont le génome est inséré dans le chromosome bactérien. Des substances comme les antibiotiques ou certains stress peuvent induire l'activation du phage Stx ce qui entraîne la production de la Shigatoxine (ANSES 2019). Les variants les plus fréquemment associés à des formes sévères de la maladie (colites hémorragiques, SHU) sont les variants Stx 2a et Stx 2d (ANSES 2023).

Il est à noter que la présence du seul gène stx n'implique pas obligatoirement que la souche puisse être à l'origine d'une pathologie grave. En effet, d'autres facteurs de virulence (comme le gène eae codant pour l'intimine qui permet l'attachement aux entérocytes et l'effacement des microvillosités) sont nécessaires pour qu'un *E. coli* soit considéré comme une souche entérohémorragique pathogène pour l'être humain.

Les souches STEC peuvent être classées en fonction de leur sérotype c'est-à-dire la combinaison de leur antigène somatique de surface O et de leur antigène flagellaire H. Les souches STEC les plus fréquemment impliquées dans les épidémies appartiennent aux sérotypes O26:H11, O103:H2, O111:H8, O145:H28 et O157:H7 (ANSES 2019).

D'autres sérotypes, comme les STEC appartenant au sérotype O80:H2 considéré comme émergent depuis les années 2010 (un des trois sérotypes majeurs impliqués dans les SHU en

France avec les O26:H11 et O157:H7), peuvent être responsables de cas sporadiques (ANSES 2023).

En cas de contamination, la durée d'incubation moyenne est de 3 à 4 jours (pouvant varier de 2 à 12 jours). Les symptômes (diarrhée aqueuse, colite hémorragique) peuvent perdurer de 5 à 12 jours. Dans 5 à 8 % des cas, ces symptômes évoluent en SHU dont la létalité chez l'enfant de moins de 15 ans est de 1 %. Le PTT quant à lui présente une létalité de près de 50 % chez les personnes âgées.

Ces cas graves de SHU peuvent s'accompagner de complications neurologiques dans 25 % des cas. On observe également une insuffisance rénale chronique chez près de la moitié des enfants ayant contracté un SHU (ANSES 2019). Entre 2012 et 2017 en Europe, l'EFSA (EFSA BIOHAZ Panel 2020) a relevé 94 cas humains au cours d'épidémies dont 43 hospitalisations et 2 décès suite à la consommation de produits laitiers contaminés par des STEC, dont 6 fromages (2 au lait cru et 4 dont le type de lait n'était pas précisé).

En France, parmi les 10 épidémies recensées par Santé Publique France entre 2004 et 2019, 6 impliquaient des fromages au lait cru (5 fromages au lait cru de vache et 1 fromage au lait cru de chèvre). Les autres épidémies impliquaient des viandes hachées (3 épidémies) et des graines germées (1 épidémie). Ces 6 épidémies ont causé 48 cas de SHU, principalement chez des enfants de moins de 5 ans (ANSES 2022).

Bien que des souches STEC potentiellement pathogènes aient été retrouvées dans un grand nombre d'espèces animales (y compris chez l'être humain), les ruminants, et en particulier les bovins, semblent être les principaux réservoirs des STEC (Friesema et al. 2010 ; Gyles 2007). Dans ces espèces, le portage et l'excrétion des STEC sont asymptomatiques. Les bovins sont dits porteurs sains (Karmali et al. 2010) mais peuvent être à l'origine d'épidémies d'infections sévères chez l'homme.

Les STEC sont capables de survivre pendant plusieurs semaines dans l'environnement. La contamination des aliments et plus particulièrement celle du lait, provient de contaminations fécales lors de la traite (ANSES 2019). La contamination de fromages au lait pasteurisé provient

6. MALADIES INFECTIEUSES

généralement d'un défaut de pasteurisation ou de contaminations post-pasteurisation. Les STEC appartenant au sérotype O157:H7 (sérotype le plus étudié) sont capables de croître à des températures allant de 6°C à 45,5°C (avec une température de croissance optimale de 40°C) ainsi qu'à des pH allant de 4,4 à 9 (pH optimal de croissance compris entre 6 et 7) et à des aw allant de 0,95 à 0,99 (aw optimal de croissance = 0,99) (ANSES 2019).

Des expérimentations ont montré que les STEC étaient capables de croître lors des premières étapes de la fabrication de divers types de fromages au lait cru : pâtes persillées, pâtes pressées non cuites, pâtes molles (Miszczycha et al. 2013; Miszczycha et al. 2016). Ces souches étaient capables de se maintenir à des taux stables à condition que l'affinage soit court ; un affinage long réduisait leur concentration sans toutefois les éliminer complètement.

Les étapes de chauffage des fromages de type pâte pressée cuite alliées à l'acidification sous presse et à la phase de coagulation longue et acide des fromages de type lactique permettaient de bloquer la croissance des STEC observée lors des premiers stades de fabrication des fromages. Cependant, des souches viables étaient toujours présentes en fin d'affinage (Miszczycha et al. 2013).

Cette capacité à survivre rend les STEC particulièrement dangereux. La voie de contamination principale de l'être humain par les STEC reste la consommation d'aliments contaminés et l'ingestion de moins de 100 bactéries suffit à rendre malade (EFSA BIOHAZ Panel 2020). Dès lors, la seule présence de STEC, même en très faible concentration dans l'aliment représente un danger. Il n'y a pas de concentration seuil comme cela est le cas pour d'autres pathogènes.

+ Données de prévalence

La prévalence des STEC (tous sérotypes confondus) dans les fromages en Europe varie entre 0 % et 13,1 % (Farrokh et al. 2013). Trois plans de surveillance réalisés en France en 2009, 2014 et 2018 (recherche des STEC appartenant aux sérotypes O26:H11, O103:H2, O111:H8, O145:H28 et O157:H7) ont mis en évidence une prévalence de, respectivement, 0,9 %, 0,2 % et

0,8 % des STEC dans les fromages au lait cru (Bagel et al. 2022).

Gonzales-Barron et al. (2017) ont noté que la prévalence des STEC (tous sérotypes confondus) dans les fromages au lait de chèvre et de brebis était plus importante si les fromages étaient au lait cru (10 %) qu'au lait pasteurisé (4,7 %). Entre 2020 et 2023, 22 notifications de contamination de fromages par des STEC ont été recensées en Europe, dont 12 concernaient des fromages au lait cru et 10 des fromages dont le type de lait n'était pas précisé (RASFF 2023).

6.1.1.3. *Salmonella* spp.

Les *Salmonella* spp. sont des bacilles à coloration de Gram négative responsables des salmonelloses humaines typhiques et non typhiques (ANSES 2016c). Le genre *Salmonella* se divise en 2 espèces : *S. enterica* et *S. bongori*. L'espèce *S. enterica* est elle-même subdivisée en 6 sous espèces (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* et *indica*).

A ce jour, 2 659 sérotypes ont été répertoriés (Ferrari et al. 2019). *Salmonella enterica* ssp. *enterica* sérotype *Enteritidis* et sérotype *Typhimurium* sont les 2 sérotypes les plus présents dans le domaine alimentaire. Tous les sérotypes de *Salmonella enterica* ssp. *enterica* doivent être considérés comme pathogènes pour l'être humain. La salmonellose se caractérise par une apparition brutale de fièvre, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et parfois des vomissements. Les symptômes apparaissent de 6 à 72 heures (généralement de 12 à 36 heures) après l'ingestion de ces pathogènes, et l'affection dure de 2 à 7 jours.

Les symptômes de la salmonellose sont relativement bénins et, dans la majorité des cas, les patients guérissent sans traitement particulier (mortalité de 0,8 %). Dans certains cas cependant, notamment chez les très jeunes enfants et les personnes âgées, la déshydratation associée aux autres symptômes peut devenir grave et engager le pronostic vital. *Salmonella Typhi* et *S. Paratyphi* sont eux responsables, respectivement, de la fièvre typhoïde et paratyphoïde dont la durée d'incubation est plus longue (en général 8 à 14 jours) et dont les symptômes peuvent persister jusqu'à 15 jours (ANSES 2016c). La mortalité atteint 1 %.

En France, parmi les 50 épidémies consécutives à la consommation d'aliments contaminés par *Salmonella* entre 2008 et 2018, 18 avaient pour origine des fromages au lait cru. Les sérotypes Enteritidis, Dublin et Newport étaient les plus fréquemment incriminés. Ces 18 épidémies étaient à l'origine de 1 114 cas de salmonellose dont 19 décès, soit un taux de létalité de 2% (ANSES 2022). Le réservoir principal des salmonelles est le tractus gastro-intestinal des mammifères et des oiseaux domestiques ou sauvages ainsi que d'animaux à sang froid comme les reptiles, mollusques ou poissons. Les salmonelles présentes dans les fèces des animaux peuvent contaminer les eaux, les aliments ainsi que les sols et survivre plusieurs mois.

Ces pathogènes, une fois introduits dans les aliments, sont capables de croître si ceux-ci sont conservés à des températures trop élevées, ou si leur cuisson est insuffisante (Ferrari et al. 2019). Les salmonelles non typhiques se transmettent par la consommation d'aliments crus ou peu cuits, voire par contact avec des individus infectés. *Salmonella Typhi* et *Paratyphi* se transmettent par contamination oro-fécale, entre individus ou par des aliments ayant été en contact avec des fèces contaminées (l'être humain est le seul réservoir primaire de ces sérotypes).

Ce pathogène est capable de croître à des températures allant de 5°C à 50°C (avec une température de croissance optimale comprise entre 35 et 37°C) ainsi qu'à des pH allant de 3,8 à 9,5 (pH optimal de croissance compris entre 7 et 7,5) et à des aw allant de 0,94 à 0,99 (aw optimal de croissance = 0,99) (ANSES 2016c). *S. enterica* envahit l'épithélium intestinal grâce à des facteurs de virulence qui permettent une multiplication intracellulaire dans les cellules intestinales et immunitaires comme les macrophages.

De cette manière, les bactéries atteignent la circulation sanguine, échappent à l'activité immunitaire et parviennent finalement au foie, à la rate et à la moelle osseuse où elles continuent de proliférer (Delgado et al. 2023).

+ Données de prévalence dans les fromages

Dans son rapport de 2022, l'EFSA estimait que la prévalence des *Salmonella* dans les produits

laitiers en Europe était de 0,23 % (que ce soit au cours de la fabrication ou dans le produit fini). Gonzales-Barron et al. avaient observé dans leur méta-analyse de 2017 une prévalence plus élevée des salmonelles dans les fromages à base de lait de chèvre : celle-ci atteignait 5,9 %.

Entre 2020 et 2023, 14 notifications de contamination de fromages ont été recensées en Europe, dont 9 concernaient des fromages au lait cru et 2 des fromages au lait pasteurisé (type de lait non précisé pour 3 fromages) (RASFF 2023).

6.1.1.4. Entérotoxines de *Staphylococcus aureus*

Les *S. aureus* sont des coques à coloration de Gram positive. Ce pathogène, aussi appelé staphylocoque doré, est capable de produire différentes toxines dont les SE (entérotoxines staphylococciques) qui sont responsables de toxi-infections alimentaires. Les toxines SEA, SEB, SEC, SED, SEE et SEH ont été décrites dans des cas d'intoxication alimentaires.

La production des SE est généralement associée à une densité de la population de *S. aureus* de l'ordre de 5 log₁₀ UFC/g (ANSES 2016b). La consommation de ces entérotoxines via les aliments contaminés provoquent chez l'individu qui les a ingérées, après une incubation comprise entre 30 min et 8 heures, des vomissements, des vertiges, des diarrhées et des crampes abdominales, voire dans certains cas, des maux de tête, de la fièvre et une hypotension. Ces symptômes disparaissent généralement quelques heures après l'ingestion sans nécessité de traitement spécifique.

Le taux de mortalité est de 0,2 % et une hospitalisation est nécessaire dans 16 % des cas (ANSES 2016b). Les *S. aureus* synthétisent aussi d'autres types de toxines qui peuvent contaminer les aliments, dont les produits laitiers, comme la toxine du choc toxique (TSS) responsable de fièvre, d'éruptions cutanées et de défaillances des organes pouvant conduire à la mort. La prévalence de ces toxines dans les aliments est encore mal connue (Abril et al. 2020).

Certaines souches de *S. aureus* possèdent des facteurs de résistance aux antibiotiques et sont appelées *S. aureus* résistant à la méthicilline ou SARM (Fusco et al. 2020). Ces souches sont à l'ori-

6. MALADIES INFECTIEUSES

gine d'infections graves voire mortelles (notamment d'infections nosocomiales) où leur résistance aux antibiotiques les protège contre les traitements habituellement utilisés. Ces souches peuvent aussi être présentes dans les produits laitiers et sont capables de synthétiser dans les aliments des SE si les conditions le permettent (Fusco et al. 2020).

Tous les cas d'intoxication aux SE sont d'origine alimentaire. Les aliments peuvent être contaminés par *S. aureus* directement par l'être humain. En effet, les staphylocoques sont des bactéries ubiquitaires présentes sur la peau, les muqueuses et la sphère rhinopharyngée ; elles sont présentes chez environ 50 % de la population humaine saine (Abril et al. 2020).

Les aliments peuvent aussi être contaminés par les animaux eux-mêmes, comme c'est le cas de la contamination du lait avec les vaches souffrant de mammites (Abril et al. 2020). Les *S. aureus* sont capables de croître à des températures allant de 6 à 48°C (température optimale de croissance aux alentours de 35-41°C) ainsi qu'à des gammes de pH allant de 4 à 10 (pH optimal de croissance compris entre 6 et 7) et à des aw allant de 0,83 à 0,99 (aw optimal de croissance = 0,99).

Ils sont capables de produire des toxines SE entre 10 et 45°C (température optimale comprise entre 34 et 40°C) ainsi que sur une gamme de pH allant de 5 à 9,6 (pH optimal compris entre 7 et 8) et à des aw allant de 0,86 à 0,99 (aw optimal = 0,99).

Quelques microgrammes de SE dans les aliments sont suffisants pour causer une maladie chez l'adulte et seulement 100 ng sont suffisants chez les enfants (Abril et al. 2020). Les SE peuvent résister à des températures supérieures à 100 °C (Necidová et al. 2019), rendant leur inactivation dans les aliments quasiment impossible.

Des travaux ont montré que *S. aureus* pouvait ne pas survivre à l'affinage de certains fromages (Møller et al. 2012), mais dans l'hypothèse où les SE auraient été synthétisées (notamment lors des premières étapes de fabrication où les températures et pH sont favorables à la croissance du pathogène et à la production des SE), alors l'aliment présenterait un danger pour le consommateur.

+ Données de prévalence dans les fromages

Gonzales-Barron et al. (2017) ont observé une prévalence, au niveau mondial, des *S. aureus* plus élevée dans les fromages au lait cru de chèvre et de brebis (38,6 % CI à 95 % : 9,28 % - 79,55 %) que dans ceux au lait pasteurisé (4,2 % CI à 95 % : 0,63 % - 23,26 %).

Kayili et al. (2020) ont observé une prévalence de *S. aureus* dans des fromages en Turquie de 22 % (85 échantillons positifs sur 387 testés) tandis que Cai et al. (2021) ont observé en Chine une prévalence de *S. aureus* dans les fromages de 14 % (55 échantillons positifs sur 399 testés).

6.1.1.5. *Campylobacter spp.*

Les *Campylobacter* sont des bacilles à coloration de Gram négative dont la croissance est favorisée dans une atmosphère appauvrie en oxygène et enrichie en dioxyde de carbone. *C. jejuni* et dans une moindre mesure *C. coli* sont à l'origine de la plupart des cas de campylobactériose humaine d'origine alimentaire (ANSES 2016d, de Klerk et al. 2022).

Campylobacter est responsable d'environ 400 à 500 millions d'infections par an dans le monde (Igwaran et al. 2019). En 2021, en Union Européenne, 127 840 cas de campylobactériose ont été recensés, soit une incidence de 41,1 cas pour 100 000 habitants (EFSA 2022). Les symptômes provoqués par ce pathogène apparaissent après deux à cinq jours d'incubation, la plupart du temps sous forme de gastro-entérites associant diarrhées, pouvant être sanglantes, fièvre, maux de tête ou vomissements. Des formes plus sévères peuvent être observées dans les populations sensibles (très jeunes enfants, personnes âgées).

Les complications, rares, comprennent des bactériémies, des hépatites et des pancréatites, arthrites, méningites ou encore le syndrome de Guillain-Barré (ANSES 2016d, Igwaran et al. 2019). La consommation de lait cru ressort comme un facteur de risque significatif de développer une infection à *Campylobacter* (ANSES 2022) ; en effet, la consommation de laits crus contaminés par *Campylobacter* a été impliquée dans une vingtaine d'épidémies en Europe entre 2007 et 2012 (EFSA Panel on Biological Hazards

2015). Des fromages ont aussi été impliqués dans des cas d'infections par *Campylobacter*.

Sorgentone et al. (2021) ont décrit une épidémie de campylobactériose ayant eu lieu en 2018 en Italie (222 cas probables) et impliquant des fromages au lait pasteurisé contaminés par *C. jejuni* (probablement après un défaut de pasteurisation du lait). Cependant, d'après l'ANSES (2022), les produits laitiers au lait cru semblent peu impliqués dans la transmission de ce pathogène.

Les oiseaux sont les principaux réservoirs de *C. jejuni* et dans une moindre mesure de *C. coli*, mais les ruminants ainsi que des animaux domestiques peuvent aussi être un réservoir de ce pathogène (ANSES 2016d). La voie principale de transmission de *Campylobacter* est indirecte par l'ingestion d'aliments contaminés par des fèces y compris les eaux de boissons.

L'ingestion de moins de 100 bactéries peut provoquer une maladie (Ilgwaran et al. 2019). Ce pathogène est capable de croître à des températures allant de 30°C à 45°C (avec une température de croissance optimale de 41,5°C) ainsi qu'à des pH allant de 4,9 à 9 (pH optimal de croissance compris entre 6,5 et 7,5) et à des aw allant de 0,987 à 0,999 (aw optimal de croissance = 0,997) (ANSES 2016d).

+ Données de prévalence dans les fromages

La prévalence de *Campylobacter* dans les produits laitiers est faible et ce pathogène présente de faibles capacités de survie au cours des premières étapes de fabrication et de l'affinage des fromages au lait cru (ANSES 2022). *Campylobacter* représente ainsi un danger potentiel pour les différents produits laitiers au lait cru moins important que les autres pathogènes cités précédemment.

6.1.1.6. Autres agents pathogènes

Si les *L. monocytogenes*, les STEC, les *S. aureus* producteurs d'entérotoxines, les *Salmonella spp.* et les *Campylobacter spp.* sont les principaux pathogènes pouvant contaminer les fromages, qu'ils soient au lait cru ou pasteurisé, d'autres agents pathogènes, moins fréquemment impliqués dans des épidémies ou des cas sporadiques, peuvent aussi être isolés dans ces ali-

ments. C'est le cas des *E. coli* entéropathogènes (EPEC) ou de *Cryptosporidium* qui sont responsables de troubles digestifs de type diarrhées/gastro-entérites (Costa et al. 2022 ; Mariani-Kurkdjian et al. 2016 ; Rios et al. 2020).

Brucella, pathogène responsable de la brucellose qui provoque un syndrome pseudo grip-pal et parfois des complications systémiques graves, a aussi été impliqué dans des épidémies consécutives à la consommation de fromages contaminés (Cama et al. 2019 ; Fusco et al. 2020 ; Jansen et al. 2019).

Le virus de l'encéphalite à tiques (*Arbovirus*), quant à lui, est responsable de méningo-encéphalites. Ce pathogène peut être présent dans les produits laitiers au lait cru, dont les fromages. Il a notamment été à l'origine d'une épidémie de 43 cas d'encéphalites, impliquant des faisselles au lait cru de chèvre contaminées en 2020 en France (Bosch et al. 2018 ; Gonzalez et al. 2022).

Clostridium botulinum, responsable du botulisme (troubles digestifs et neurologiques pouvant entraîner la mort) a aussi été impliqué dans des épidémies et des cas sporadiques consécutifs à la consommation de fromages contaminés (Delgado et al. 2023).

De nombreux autres agents pathogènes ont été isolés dans les produits laitiers. Cependant, à ce jour et à notre connaissance, aucune épidémie ni cas sporadiques n'ont été recensés suite à la consommation de fromages contaminés par ces agents. Parmi ces pathogènes, les virus entériques comme les rotavirus, les norovirus, tout deux responsables de gastro-entérites, ou encore le virus de l'hépatite A, ont été identifiés comme un danger potentiel vis-à-vis de la consommation de fromages (ANSES 2011 ; ANSES 2012 ; ANSES 2022 ; Mariani-Kurkdjian et al. 2016 ; Silva et al. 2021).

De même, certaines mycotoxines (aflatoxine et ochratoxine A) ayant notamment des effets hépatotoxiques ou cancérigènes et d'autres bactéries pathogènes (*Bacillus cereus*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia enterocolitica*...) ont été isolées dans des fromages (Altafini et al. 2021 ; EFSA 2020 ; Fusco et al. 2020 ; Mahmudiono et al. 2023 ; Piras et al. 2023 ; Tirloni et al. 2022).

Une liste non exhaustive de ces agents pathogènes est présentée dans le Tableau 8.

6.2. Risques vis-à-vis de l'antibiorésistance

La découverte des antibiotiques a permis à la médecine moderne de traiter des pathologies d'origine bactérienne qui étaient jusque-là incurables. Mais leur usage fréquent tant en médecine humaine que dans les élevages (que ce soit à usage vétérinaire ou pour stimuler la croissance des animaux) a favorisé la sélection de souches résistantes aux antibiotiques (Nunziata et al. 2022).

En 2020, plus de 800 000 personnes ont été infectées en Europe par des bactéries qui présentaient des résistances aux antibiotiques, provoquant notamment des pneumonies et des bactériémies incurables ou difficilement soignables à l'origine du décès d'environ 100 personnes par jour (<https://www.consilium.europa.eu/fr/infographics/antimicrobial-resistance/>). Ces infections surviennent généralement dans les établissements de soins. La présence de ces résistances rend les traitements plus difficiles, plus lourds et plus coûteux.

Ces résistances aux antibiotiques peuvent résulter de mutations au niveau du chromosome bactérien ou, plus fréquemment, d'éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons). Ces éléments peuvent être transmis de manière horizontale entre des bactéries appartenant à des genres différents, par conjugaison, transformation ou transduction (Nunziata et al. 2022).

Ces facteurs de résistance codent pour différents mécanismes permettant aux bactéries d'échapper à l'action des antibiotiques comme des pompes à efflux (évacuation des antibiotiques en dehors de la cellule bactérienne) ou des enzymes capables de les modifier/inactiver (Darby et al. 2023). La présence d'un gène de résistance à un antibiotique ne signifie pas que la bactérie sera obligatoirement résistante à celui-ci (non-expression du gène...).

6.2.1. Pathogènes résistants aux antibiotiques présents dans les fromages

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de souches potentiellement pathogènes qui possédaient des gènes de résistances aux

antibiotiques. Les *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) sont les principaux pathogènes humains présentant un grand nombre de résistances aux antibiotiques. En Italie, Giovanni et al. (2020) ont observé une prévalence de 4 % des SARM dans du lait de tank.

Da Silva Abreu et al. (2021) ont pu isoler dans des fermes laitières biologiques et conventionnelles au Brésil 2 souches de SARM (une dans du lait cru, l'autre dans la saumure) ainsi que différentes souches de staphylocoques (non SARM) qui possédaient des gènes de résistance aux antibiotiques (que ce soit dans le lait cru, les fromages ou l'environnement des industries fromagères).

Une autre étude réalisée en Pologne sur des laits crus et des fromages au lait cru (Szczuka et al. 2022) a mis en évidence, dans ces aliments une prévalence de 28 % des souches de *S. aureus* qui présentaient une résistance multiple aux antibiotiques et une prévalence de 5,1 % des SARM. Au Portugal, Oliveira et al. (2022) ont observé une prévalence de 53 % de *S. aureus* dans 100 échantillons de lait cru de vache et isolé 5 souches de SARM. Alghizzi et al. (2023) ont observé, en Arabie Saoudite, une prévalence de 60 % de *S. aureus* dans des laits crus et de 40 % dans les fromages analysés. Sur les 70 souches isolées, 51 étaient des SARM (34 isolées dans le lait cru et 17 dans les fromages).

Les *S. aureus* et les SARM ne sont pas les seules bactéries à présenter des résistances aux antibiotiques dans les produits laitiers. Différentes espèces de *Pseudomonas spp.* isolées dans des produits laitiers (lait cru, lait UHT, fromages) présentaient un large panel de résistance aux antibiotiques comme les céphalosporines de 3^e génération ou encore les bêta-lactamines (Quintieri et al. 2019). Hassani et al. (2022) ont constaté que sur 100 échantillons de lait cru de vache prélevés en Iran, 78 %, 47 %, 25 % et 21 % d'entre eux étaient contaminés par, respectivement, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* et *Salmonella spp.* Toutes les souches isolées présentaient plusieurs résistances aux antibiotiques.

Lameei et al. (2022) ont, de leur côté, isolé différentes souches d'*Arcobacter spp.* dans des échantillons de lait cru. Toutes les souches d'*A. butzleri* isolées dans les laits étaient résistantes au couple amoxicilline/acide clavulanique et à la tétracycline.

Nom	Description	
Agents potentiellement présents dans les fromages et impliqués dans des épidémies/cas sporadiques liés à la consommation de ces aliments	<i>Brucella</i>	Cama et al. 2019 ; Fusco et al. 2020 ; Jansen et al. 2019
	<i>Clostridium botulinum</i>	Delgado et al. 2023
	<i>Cryptosporidium</i>	Costa et al. 2022
	<i>E. coli</i> entérotoxigènes ou EPEC	Mariani-Kurkdjian et al. 2016; Rios et al. 2020
	Virus de l'encéphalite à tiques (arbovirus)	Bosch et al. 2018 ; Gonzalez et al. 2022
Agents potentiellement présents dans les fromages mais non recensés comme impliqués dans des épidémies/cas sporadiques liés à la consommation de ces aliments	Aflatoxine produite par <i>Aspergillus flavus</i> et <i>Aspergillus parasiticus</i>	Fusco et al. 2020 ; Mahmudiono et al. 2023
	<i>Aliarcobacter butzleri</i> (aussi appelé <i>Arcobacter butzleri</i>)	Fusco et al. 2020 ; Yesilmen et al. 2014
	<i>Bacillus cereus</i>	Tirloni et al. 2022
	<i>Cronobacter sakazakii</i>	ANSES 2016 ; Casalnuovo et al. 2014
	<i>Helicobacter pylori</i>	Fusco et al. 2020
	<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> (MAP)	Albuquerque et al. 2019 ; Fusco et al. 2020 ; Stephan et al. 2007
	Norovirus	ANSES 2011 ; Mariani-Kurkdjian et al. 2016 ; Silva et al. 2021
	Ochratoxine A produite par des moisissures appartenant aux genres <i>Aspergillus</i> et <i>Penicillium</i>	Altafini et al. 2021 ; EFSA 2020 ; Mahmudiono et al. 2023
	Rotavirus	ANSES 2012 ; Ferrante et al. 1992 ; Mariani-Kurkdjian et al. 2016
	Virus de l'Hépatite A	ANSES 2022
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Fusco et al. 2020 ; Piras et al. 2023	

Tableau 8. Autres agents pathogènes pouvant être présents dans les fromages mais moins fréquemment impliqués dans des épidémies ou des cas sporadiques dans le monde.

6.2.2. Autres bactéries présentant des résistances aux antibiotiques dans les fromages

Les bactéries pathogènes ne sont pas les seules à posséder des facteurs de résistance aux antibiotiques. En effet, différentes bactéries lactiques fréquemment utilisées comme ferments possèdent des facteurs de résistances à ces antimicrobiens et pourraient les transmettre à des agents pathogènes qui en sont initialement dépourvus. Dans leur revue bibliographique de 2022, Nunziata et al. ont recensé de nombreuses observations concernant ce phénomène. La plupart des espèces de *Lactobacillus* présentent des résistances importantes aux glycopeptides et à la vancomycine.

Les *Lactobacillus* possèdent différents gènes de résistance aux antibiotiques tels que ceux conférant la résistance à la tétracycline. En ce qui

concerne le genre *Lactococcus*, les résistances aux antibiotiques sont assez variables, notamment vis-à-vis la tétracycline, la céphalotine et la nitrofurantoïne. Des gènes de résistance à la tétracycline présents sur un plasmide ont été identifiés dans des souches de *L. lactis*. Des souches de *S. thermophilus* semblent quant à elles avoir acquis des résistances à certains antibiotiques tels que la tétracycline, ou la streptomycine. Plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques (érythromycine, vancomycine, tétracycline) ont été identifiés chez *S. thermophilus*. Certaines souches de *Leuconostoc* présentent des résistances à l'érythromycine, au chloramphénicol, à la tétracycline ou encore à la rifampicine et possèdent le gène de résistance à l'érythromycine.

Des gènes de résistance à la tétracycline ont été observés dans des souches de *Pediococcus pentosaceus* isolées dans des fromages au lait cru. Une souche de *P. acidilactici* isolée dans de

6. MALADIES INFECTIEUSES

l'Emmental suisse possédait aussi des gènes de résistance à la tétracycline et à l'érythromycine. Les gènes codants pour les résistances à ces 2 mêmes antibiotiques sont aussi les plus prévalents dans le genre *Bifidobacterium*. Les différents travaux cités par Nunziata et al. (2022) ont essentiellement mis en évidence que les gènes de résistances à la tétracycline étaient les plus prévalents chez les bactéries lactiques.

De Paula et al. (2018) ont mis en évidence la présence de nombreux facteurs de résistance aux antibiotiques dans différents échantillons d'un fromage frais au lait pasteurisé. Leurs observations suggèrent que la chaîne de production de ce fromage pourrait contribuer à la propagation de bactéries potentiellement résistantes à ces médicaments, ce qui pourrait avoir un impact considérable sur la santé humaine.

6.2.3. Transferts des facteurs de résistances aux antibiotiques entre les bactéries lactiques et des pathogènes

Nunziata et al. (2022) ont recensé différents travaux qui avaient permis d'observer des transferts de gènes de résistance aux antibiotiques entre bactéries lactiques et pathogènes. Yang et al. (2019) sont parvenus à transférer, *in vitro*, des gènes de résistance à la tétracycline de souches de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* et de *L. plantarum* à une souche de *L. monocytogenes*, indiquant que ces bactéries pouvaient servir de réservoir de facteurs de résistance aux antibiotiques.

Plusieurs exemples de transferts, *in vitro*, de gènes de résistance aux antibiotiques de *S. thermophilus* vers *S. mutans* (Wang et al. 2006) ou *E. faecalis* (Toomey et al. 2009) ont été observés. Flórez et al. (2016) ont mis en évidence, tant *in vitro* que dans un fromage, le transfert du gène *ermB* (résistance à l'érythromycine, gène porté sur un plasmide) d'une souche de *Leuconostoc* à une souche d'*E. faecalis*.

Zarzecka et al. (2022) ont aussi observé que des souches de *Lactobacillus*, de *Lactococcus* et de *Pedicoccus* étaient capables de transférer à *E. faecalis*, *in vitro* et dans du lait fermenté, des gènes de résistances à la tétracycline.

Ces différents travaux ont donc mis en évidence la présence de gènes de résistance aux antibio-

tiques chez des bactéries lactiques utilisées en fabrication fromagère et aussi la capacité de ces bactéries à les transférer à d'autres bactéries (potentiellement pathogènes).

Cependant, plusieurs auteurs (Nunziata et al. 2022 ; Zarzecka et al. 2022) considèrent que, pour le moment, la consommation de fromages (dont des fromages au lait cru) ne présente pas de risque réel pour la santé en termes de propagation de la résistance aux antibiotiques à des agents pathogènes humains. De plus, certains auteurs (Bertrand et al. 2007) ont mis en évidence que la consommation de fromages chez des patients, au cours d'un traitement antibiotique, était associée à une réduction de l'émergence de souches d'entérocoques résistantes à l'antibiotique utilisé.

Cependant, ces résultats indiquent la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine, afin de s'assurer que les souches introduites dans les aliments ne constituent pas un réservoir environnemental de gènes de résistance aux antibiotiques.

6.3. Effets barrières des fromages vis-à-vis des pathogènes

Les fromages peuvent être contaminés par divers pathogènes, que ce soit en amont de la fabrication (contamination du lait), au cours ou en aval de celle-ci. Cependant, la transformation du lait en fromages s'accompagne d'importantes modifications, comme la diminution du pH due à la production d'acides, ou encore la diminution de l'*a_w*.

Ces conditions sont plus ou moins hostiles pour les pathogènes, impactant leur croissance et leur survie, faisant du fromage un aliment plus sûr que le lait non fermenté (Montel et al. 2014 ; Posas et al. 2021).

6.3.1. Facteurs physico-chimiques

Chaque technologie fromagère ayant ses propres propriétés, il est donc quasiment impossible de dresser un constat exhaustif de l'impact des procédés de fabrication sur les pathogènes. Cependant, certains paramètres sont communs aux différents fromages et

peuvent impacter la croissance et la survie des micro-organismes pathogènes.

6.3.1.1. Diminution du pH et de l'aw et traitements thermiques

Au cours de la fabrication des fromages et de leurs affinages, les valeurs de l'aw et du pH varient. Si celles-ci diminuent suffisamment, en dessous des minimums de croissance des bactéries pathogènes, alors la survie de celles-ci peut être impactée (Possas et al. 2021).

Plusieurs études ont mis en évidence que la diminution de l'aw au cours de l'affinage pouvait bloquer la croissance de certains pathogènes et même entraîner leur élimination comme cela a été observé dans un fromage de type Gouda vis-à-vis de *L. monocytogenes* (Wemmenhove et al. 2018). Certains travaux ont démontré que la diminution du taux de *L. monocytogenes* était corrélée à leur position dans le fromage : cette diminution était plus forte au niveau de la croûte où l'aw diminuait de manière plus forte que dans le cœur du fromage où l'aw diminuait de manière plus réduite (Schvartzman et al. 2011).

Des résultats similaires avaient été observés en ce qui concerne les STEC. Miszczycha et al. (2013) ont noté que la diminution du taux de souches STEC appartenant aux sérotypes O26:H11 et O157:H7 était plus importante au cours de l'affinage de fromages de type pâte pressée non cuite au niveau de la croûte plutôt que dans le cœur de ceux-ci et que cette diminution était corrélée avec la diminution de l'aw plus marquée sur les faces externes du fromage.

Le pH diminue parallèlement à la production d'acide lactique au cours de la fermentation du lactose par les bactéries lactiques (Coelho et al. 2022 ; Possas et al. 2021). Des études ont montré que des souches de *L. monocytogenes* présentaient une phase de latence lorsqu'elles étaient inoculées dans des fromages de type pâte persillée jeunes et acides (13 jours d'affinage) et que leur croissance reprenait aux jours 22-23 de l'affinage, parallèlement à l'augmentation des valeurs de pH (Rosshaug et al. 2012).

La diminution du pH peut aussi impacter directement la survie des pathogènes lors des premières heures de fabrication comme cela a été observé pour des souches STEC appartenant

aux sérotypes O26:H11, O103:H2, O145:H28 et O157:H7 au cours de la fabrication d'un fromage de type lactique chèvre (Miszczycha et al. 2013). Au cours de la phase de coagulation d'une durée de 24 heures, le pH chutait jusqu'à atteindre une valeur de 4,21, entraînant une forte diminution de la concentration des souches STEC. Malgré une augmentation du pH jusqu'à une valeur de 5,26 au 25^e jour, les souches STEC n'étaient pas parvenues à reprendre leur croissance et avaient été presque totalement éliminées.

L'acide lactique peut aussi avoir un impact direct sur les pathogènes sous sa forme non dissociée (plus la concentration de cet acide sous forme non dissociée est élevée, plus le pH est faible). La croissance de *L. monocytogenes* est ainsi limitée voire inhibée en présence de certaines concentrations d'acide lactique sous forme non dissociée dans différents fromages (Possas et al. 2021 ; Wemmenhove et al. 2021). Oh et al. (2014) ont aussi observé, sur des STEC incubés dans des extraits de Cheddar, qu'un pH acide combiné avec de l'acide lactique non dissocié impactait plus fortement la survie de ces pathogènes que le même pH combiné avec de l'acide lactique dissocié. L'acide lactique présente aussi l'avantage de fragiliser les pathogènes en perméabilisant leurs membranes, rendant les autres antimicrobiens plus efficaces (Possas et al. 2021).

Certaines technologies fromagères comme les fromages à pâte pressée cuite et les fromages à pâte filée présentent une étape de cuisson du caillé (de 52 à 54 °C pour les pâtes pressées cuites à 80 °C pour les pâtes filées). Ces traitements ont un impact sur la survie des pathogènes, notamment vis-à-vis des STEC qui sont la plupart du temps éliminés après ces traitements (Farrokh et al. 2013 ; Miszczycha et al. 2013).

6.3.1.2. Présence de potentiels inhibiteurs d'origine non microbienne

La matière grasse du lait se présente à l'état natif sous forme de globules gras du lait (GGL) qui correspondent à des gouttelettes de triglycérides. Ces gouttelettes sont entourées et stabilisées dans la phase aqueuse du lait par une membrane (MGGL) dérivant de la membrane plasmique et d'une partie du contenu de la cellule épithéliale mammaire. Celle-ci est composée de phospholipides, de sphingolipides, de cholestérol et de protéines (Bagel et al. 2022).

6. MALADIES INFECTIEUSES

Il a été démontré que les STEC pouvaient s'associer à la MGGL, réduisant, leur capacité d'adhésion aux cellules intestinales (Bagel et al. 2022). L'interaction entre la MGGL et d'autres pathogènes est moins connue. Cependant, Sprong et al. (2012) ont observé que la MGGL permettait aussi de réduire l'adhésion de *L. monocytogenes* à la muqueuse intestinale de rats de laboratoire et Guri et al. (2012) ont souligné que le GGL réduisait l'adhérence et l'internalisation de *Salmonella Enteritidis in vitro* sur des cellules en culture.

Cette association, dans le cas des STEC, serait sérotype (voire souche) dépendant, faisant intervenir différentes protéines telle que la protéine OmpA (impliquée dans l'adhésion des STEC) et la flagelline. Ce mécanisme complexe n'est pas encore totalement connu (Bagel et al. 2023).

Ce phénomène est particulièrement visible dans le lait cru et non dans le lait pasteurisé, indiquant que la chaleur impactait ces associations (Bagel et al. 2022). Cependant, Guri et al. (2012) ont observé que les globules gras d'un lait chauffé (80°C pendant 10 min) présentaient une meilleure inhibition de l'adhérence de *Salmonella* que ceux d'un lait non chauffé.

En conclusion, la MGGL pourrait donc réduire l'adhésion de différents pathogènes au niveau de l'intestin et ainsi réduire leur virulence. Ces études semblent démontrer que les MGGL du lait cru présentent une interaction plus forte avec certains pathogènes que celles des laits pasteurisés. Des expérimentations seront nécessaires pour confirmer ces observations au niveau des fromages d'autant que les procédés technologiques permettant la transformation du lait en fromage peuvent altérer les GGL (Gillis et Ayerbe 2018).

D'autres molécules présentes dans le lait peuvent impacter la croissance et la survie des pathogènes telles que la lactoferrine, le système lactopéroxydase, le lysozyme, des immunoglobulines et des acides gras.

Cependant les traitements thermiques tels que la pasteurisation réduisent voire inactivent l'action de ces composés (Montel et al. 2014).

6.3.2. Effet barrière et immunomodulateur des micro-organismes

Comme cela a été précisé précédemment, les micro-organismes présents dans le lait cru ou dans les fromages peuvent protéger l'être humain contre certains pathogènes. Certains

résultats issus de la cohorte européenne PASTURE (Chapitre 3, 3.2.1.2.) ont montré que la consommation de lait cru tôt dans la vie, comparé à la consommation de lait UHT, réduisait environ d'un tiers le risque d'infections respiratoires et de fièvre au cours de la première année de vie (Loss et al. 2015)

D'autres études ont montré (Chapitre 4, 4.1.3) que les probiotiques présents dans les fromages peuvent protéger l'intestin d'infections par des agents pathogènes. Les micro-organismes présents dans le lait et donc dans les fromages, en plus des ferments ajoutés, peuvent aussi exercer un effet barrière vis-à-vis des pathogènes au niveau du fromage lui-même. En dehors de tout traitement du lait (pasteurisation, microfiltration), les fromages au lait cru peuvent paraître plus vulnérables vis-à-vis des contaminations de pathogènes. Cependant, l'absence de ces traitements permet au lait cru de conserver tous ses micro-organismes et les fromages fabriqués à partir de celui-ci présentent une plus grande biodiversité que ceux fabriqués à partir de laits pasteurisés ou microfiltrés (Coelho et al. 2022 ; Montel et al. 2014 ; Egger et al. 2021).

Cela favorise les phénomènes de compétition entre les micro-organismes naturellement présents dans le lait cru et les pathogènes. Un exemple concret concerne la croissance de *L. monocytogenes* : celle-ci est environ 100 fois plus forte dans les fromages au lait pasteurisé que dans les fromages au lait cru (Possas et al. 2021).

Les bactéries lactiques présentes dans le lait cru forment ainsi la première ligne de défense contre les pathogènes. Elles sont capables de synthétiser un large éventail d'antimicrobiens et de transformer les sucres en acides tels que l'acide lactique, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide phényl-lactique ou encore l'acide propionique, diminuant ainsi le pH comme cela a été expliqué précédemment (Coelho et al. 2022 ; Montel et al. 2014). De plus, les métabolites produits pendant cette étape de fermentation restent dans le fromage (à l'exception des composés volatils) favorisant l'élimination des pathogènes (Coelho et al. 2022).

Dans leur revue bibliographique de 2014, Montel et al. ont présenté différents consortia

microbiens capables d'inhiber *L. monocytogenes* dans divers types de fromages. Cependant, les mécanismes d'action de ces consortia n'étaient pas encore totalement élucidés (action de l'acide lactique ou acétique ou de bactériocines...) au moment de la parution de cette revue.

Plus récemment, Yoon et al. (2018) ont isolé dans un lait cru une souche de *Lactococcus lactis* qui présentait un effet bactéricide vis-à-vis de *L. monocytogenes* dans des fromages artificiellement inoculés avec une souche de ce pathogène. Kačániová et al. (2020) ont isolé dans un fromage (le Bryndza) des bactéries lactiques qui présentaient un effet inhibiteur vis-à-vis de *S. enterica* et *S. aureus*.

L'action des micro-organismes présents dans le fromage pourrait aussi être à l'origine de la diminution du taux des STEC observée au cours des affinages longs de certaines technologies fromagères, en plus des paramètres physico-chimiques comme l'aw. Cependant, ces mécanismes ne sont pas encore totalement connus (Farrokh et al. 2013 ; Miszczycha et al. 2013).

Les principaux métabolites ayant un effet inhibiteur sur les pathogènes et synthétisés par les bactéries lactiques sont présentés dans l'Annexe 3.

Les métabolites synthétisés par les bactéries lactiques présentent donc un large spectre d'activité contre certains agents pathogènes. Il faut cependant être prudent vis-à-vis de l'effet antimicrobien des bactériocines. En effet, la plupart des études ont observé ces effets *in vitro*, or au sein d'un fromage, les propriétés anti-microbiennes des bactériocines semblent moins prononcées du fait d'interactions avec la matrice fromagère (dégradation, adsorption...) (Montel et al. 2014).

Enfin, il est important de souligner qu'à l'heure actuelle, de nouvelles souches de bactéries lactiques qui pourraient être utilisées comme ferments continuent à être isolées dans du lait cru et des fromages à base de lait cru.

Celles-ci sont capables de synthétiser des métabolites présentant d'intéressantes propriétés inhibitrices vis-à-vis de pathogènes comme *Salmonella Typhimurium*, *S. enterica*,

certaines STEC, *L. monocytogenes* et *S. aureus* (Comerlato et al. 2022 ; Contesa et al. 2023 ; Ferrari et al. 2016 ; Oliveira et al. 2023 ; Muhammad et al. 2019).

Les bactéries lactiques ne sont pas les seules bactéries présentes dans les micro-organismes des fromages pouvant inhiber des pathogènes. Delbès-Paus et al. (2013) ont ainsi observé qu'une souche de *Hafnia alvei* (bactérie à coloration de Gram négative fréquemment isolée dans les laits crus et fromages au lait cru) était capable d'inhiber la croissance d'une souche STEC appartenant au sérotype O26:H11 dans des fromages expérimentaux.

Cette inhibition était encore plus forte en présence d'un consortium de bactéries à coloration de Gram négative, mais les mécanismes permettant cette inhibition n'ont pas été identifiés. Plus récemment, des travaux ont montré que certaines souches de *Hafnia alvei* étaient capables de synthétiser des bactériocines ainsi que des thiopeptides (antibiotiques peptidiques) (Ramos-Vivas et al. 2022).

Il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats. En effet, l'inhibition de la croissance de certains pathogènes, comme les STEC dont la seule présence peut conduire à une infection (dose infectieuse très faible), n'est pas suffisante pour garantir la salubrité de l'aliment.

Tous ces résultats démontrent que les compétitions entre les micro-organismes présents dans les fromages sont nombreuses et complexes et que d'importants travaux seront nécessaires pour mieux comprendre ces mécanismes et ainsi identifier de nouveaux agents pour lutter contre les pathogènes.

6.4.

Actions préventives et traitements permettant d'éliminer les pathogènes

Outre les paramètres intrinsèques des fromages, qu'il s'agisse des paramètres physico-chimiques ou des micro-organismes, certaines conditions, méthodes et traitements, peuvent empêcher ou réduire la contamination des fromages par des agents pathogènes ou alors éliminer ceux-ci. Certaines de ces

6. MALADIES INFECTIEUSES

méthodes sont non destructrices et visent à prévenir la contamination du lait et du fromage vis-à-vis des agents pathogènes tandis que d'autres sont destructrices et visent à les éliminer.

6.4.1. Actions préventives

Plusieurs actions peuvent être mises en place pour prévenir la contamination du lait et donc des fromages par les agents pathogènes. Il convient de préciser que ces actions dépendent aussi des pathogènes eux-mêmes. En effet, comme cela a été expliqué précédemment, les contaminations par les STEC ou les *Salmonella spp.* sont essentiellement fécales (les contaminations des fromages proviennent principalement du lait), tandis que le caractère ubiquitaire des *L. monocytogenes* fait qu'une contamination peut avoir lieu tout au long de la vie du produit (y compris au cours de sa conservation chez le consommateur).

Des mesures peuvent être mises en place au niveau des élevages. Dans son rapport de 2022, l'ANSES a présenté les différentes sources potentielles de contamination à la ferme et les mesures de maîtrise des dangers microbiologiques associées à la production de lait cru.

Des actions sont possibles à différents niveaux :

- ▶ l'alimentation (aliments produits sur place ou achetés, confection, stockage, distribution),
- ▶ la conduite des animaux eux-mêmes que ce soit en phase d'élevage (naissances, nouveaux animaux, alimentation et abreuvement, logement conduite du pré-troupeau) ou de production laitière (alimentation et abreuvement, logement conduite du troupeau, traite),
 - ▶ le lait (stockage du lait),
 - ▶ les effluents,
 - ▶ la qualité des eaux.

D'autres mesures sont dépendantes du pathogène (ANSES 2022). Par exemple, la peau et les muqueuses des animaux étant l'habitat principal de *S. aureus*, une attention particulière doit être prise concernant l'hygiène des gobelets des machines à traire ou les mains des trayeurs. Ce pathogène pouvant aussi être à l'origine de mammites cliniques ou subcliniques (aucun symptôme visible), des tests sont à réaliser pour détecter cette maladie chez les animaux.

Concernant les salmonelles, l'eau des abreuvoirs ou les aires de couchages peuvent être une source de contamination tout comme les contaminations fécales résultant d'une mauvaise hygiène de la traite. *L. monocytogenes* peut être transmis par les aliments et une maîtrise des ensilages est nécessaire pour réduire les contaminations des animaux. Le caractère ubiquitaire de ce pathogène implique qu'une bonne hygiène générale de l'exploitation ainsi que de la machine à traire (éviter la formation de biofilms) est nécessaire pour limiter les contaminations.

Enfin, les STEC peuvent coloniser le tractus digestif des bovins qui sont porteurs asymptomatiques. Les pâturages ou les litières contaminées par des fèces d'animaux porteurs de STEC pourraient être une des sources de contamination des animaux.

Certains animaux peuvent passer par un stade de super-excrétion de ces pathogènes et, de manière générale, le pic d'excrétion de ces pathogènes est saisonnier (de la fin du printemps au début de l'automne) ; -l'excrétion peut être également très intermittente.

Le type d'alimentation peut aussi influencer le taux d'excrétion des STEC. De bonnes conditions d'hygiène sont nécessaires pour éviter le transfert de matière fécale ou la contamination du lait par des STEC présents à la surface des trayons.

Toutes ces mesures sont importantes pour garantir la salubrité du lait, surtout dans le cadre de fabrication de fromages au lait cru où aucun traitement « destructif » n'est appliqué au lait.

Ces mesures, si elles sont trop drastiques, peuvent conduire aussi à l'appauvrissement des laits en micro-organismes d'intérêt ayant potentiellement un rôle barrière vis-à-vis des pathogènes. C'est pourquoi, des démarches d'accompagnement de type FloraCQ ont été développées, visant à respecter les objectifs de qualité sanitaire tout en préservant les micro-organismes d'intérêt au niveau des laits (ANSES 2022).

En ce qui concerne la fabrication des fromages, plusieurs éléments présentés précédemment (pH, températures, bactériocines...) peuvent limiter la croissance et la survie des pathogènes, même si certains pathogènes peuvent survivre

dans le fromage comme cela a été expliqué auparavant (cas de STEC).

Un strict respect des mesures d'hygiène est bien évidemment nécessaire d'autant que des contaminations par *L. monocytogenes* sont possibles tout au long de la fabrication et de la conservation du fromage chez le consommateur.

L'éviction de certains fromages (notamment certains types de fromages au lait cru) est la seule mesure de maîtrise du risque efficace pour les personnes à risques (jeunes enfants, personnes âgées, personnes immunodéprimées) d'après l'ANSES (2022). Pour les autres consommateurs, le respect des températures de conservation et des dates de durabilité minimale (DMM) sont nécessaires pour maîtriser le risque lié à *L. monocytogenes*.

6.4.2. Traitements destructifs

Il existe de nombreuses méthodes qui permettent d'éliminer les agents pathogènes directement dans le lait ou les fromages (Abrahamsen et al. 2022 ; Bosch et al. 2018 ; Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Chughtai et al. 2021 ; Coehlo et al. 2022 ; Gabriel et al. 2020 ; Gillis et Ayerbe 2018 ; Falardeau et al. 2021 ; Lima et al. 2023 ; Macleod et al. 2022 ; Martinez et al. 2017 ; Pujato et al. 2019 ; Tavsanlı et al. 2022 ; Vikram et al. 2020).

Elles sont basées sur l'utilisation de la chaleur, de la filtration ou d'exposition à des traitements physiques (UV, ultrasons,...) ou chimiques (ozone,...). Ces méthodes sont efficaces contre la plupart des agents pathogènes ; la plus connue et la plus utilisée étant la pasteurisation du lait. Une liste non exhaustive de ces méthodes est présentée dans l'Annexe 4.

Malheureusement, la plupart de ces méthodes sont létales vis-à-vis des micro-organismes non pathogènes. L'utilisation de bactériocines et surtout de bactériophages permet en revanche d'éliminer spécifiquement des pathogènes ciblés.

Ainsi, si l'on veut conserver des micro-organismes d'intérêt dans le lait, les bonnes pra-

tiques d'hygiène ainsi que des mesures de maîtrise spécifiques ciblées et documentées contre les pathogènes restent les principales mesures de prévention vis-à-vis de ces micro-organismes.

De même, des contrôles fréquents sont à préconiser aussi bien dans le lait cru qu'au cours des premiers stades de la fabrication du fromage (étapes au cours desquelles certains pathogènes atteignent leur pic de croissance) ainsi qu'à la fin de celle-ci afin de garantir la salubrité des fromages au lait cru.

La vigilance s'impose aussi vis-à-vis des fromages fabriqués avec des laits 'traités' (en particulier pasteurisés) puisque la contamination par des pathogènes peut survenir tout au long des étapes de fabrication et de conservation des fromages, comme en témoignent les TIAC observées également avec ces produits.

En conclusion, le lait et les fromages sont sources de micro-organismes d'intérêt, la biodiversité microbienne étant plus importante dans les fromages au lait cru. Le lait et le fromage peuvent contenir des pathogènes qui, dans certaines conditions, conduisent à des intoxications alimentaires plus ou moins graves.

Des mesures de prévention appliquées tout au long de la chaîne d'élaboration du fromage (conduite des animaux, hygiène de traite, fabrication fromagère, conservation) permettent de limiter fortement ce risque.

Pour maintenir les microflore d'intérêt faisant par ailleurs barrière aux microflore pathogènes, il convient de raisonner ces mesures de prévention en visant à la fois la maîtrise sanitaire et la préservation, l'expression des microflore d'intérêt.

Des travaux de recherche sont cependant nécessaires pour comprendre les mécanismes permettant la croissance, la survie, l'expression de certains facteurs de virulence ou la synthèse de toxines des micro-organismes pathogènes dans les fromages, qu'ils soient au lait cru ou au lait pasteurisé, et ainsi réduire encore leur risque de contamination. ●

Chapitre 7

Bénéfices et risques vis-à-vis des **cancers** et du **vieillessement**

Résumé

En 2023, les cancers (tous confondus) restent la première cause de décès prématuré, en France comme dans le monde. Outre la génétique et le mode de vie, l'alimentation est reconnue comme étant à la fois une source de facteurs de risques et une source de facteurs protecteurs vis-à-vis des cancers.

Le fromage, calorique, riche en matière grasse et en sel, pouvait *a priori* être suspecté de faire partie des facteurs de risque. En effet, l'obésité et l'excès de graisse corporelle sont associés à un sur-risque de survenue de différents types de cancers tels que le cancer du pancréas, le cancer colorectal ou encore le cancer du sein chez les femmes ménopausées. L'excès de sel quant à lui est associé à un sur-risque de développer un cancer de l'estomac.

Cependant, plusieurs méta-analyses récentes mettent en évidence l'effet neutre d'une consommation importante de fromages sur le risque de décéder d'un cancer ou même d'en développer un (*avéré*). La consommation de fromages diminuerait même de 11 % le risque de développer un cancer du sein « non hormono-dépendant » (*à confirmer*). Certains travaux montrent cependant un lien entre une consommation importante de produits laitiers et un risque accru de cancer de la prostate ou de lymphomes de type B (*à confirmer*). La nature du produit laitier considéré (lait,

fromage blanc, beurre, fromage...) nécessite d'être explorée de manière plus approfondie car des différences dans la survenue de cancers semblent exister entre les produits.

Cet effet globalement neutre et spécifique du fromage pourrait s'expliquer par un certain nombre de composants de la matrice fromage, dont les écosystèmes microbiens. En effet, certaines souches par leurs métabolites ou leur action sur la matrice fromage ont des effets inhibiteurs, voire apoptotiques, *in vitro* sur des lignées cellulaires cancéreuses ou des carcinomes induits chez la souris (*à confirmer*).

D'autres souches microbiennes fromagères sont à l'origine de l'inhibition de souches bactériennes pathogènes responsables d'inflammation chronique à l'origine de cancers (telles que *Fusobacterium nucleatum* ou *Bacillus fragilis*) et à ce titre, pourraient constituer des facteurs protecteurs (*à confirmer*). Enfin, certains composés de la matrice fromage (acides gras à courte chaîne, ou acides gras linoléiques) pourraient avoir des effets protecteurs (*à explorer*).

Enfin, les fromages, en raison de leurs teneurs en calcium et en composés anti-oxydants, pourraient avoir un effet positif contre l'ostéoporose et le vieillissement des cellules (*à confirmer*). ●

7.1.

Impact sur les cancers

Le cancer est une maladie qui résulte de l'accumulation d'anomalies au niveau cellulaire, pouvant provenir de mutations génétiques, d'une inflammation chronique ou encore d'une infection virale (Liguori et al. 2018). Les cellules dérégulées se mettent alors à proliférer de manière anarchique, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant formant une tumeur, puis

éventuellement à distance où elles forment des métastases. Le mot cancer désigne un groupe de maladies très différentes les unes des autres (<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>).

En 2023, les cancers (tous confondus) sont la première cause de décès prématuré en France (INCa 2023) et le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. En France, le cancer du sein

7. CANCERS ET VIEILLISSEMENT

représente 33 % des cancers féminins recensés tandis que le cancer de la prostate représente 24 % des cancers masculins recensés.

Au niveau mondial, le cancer colorectal est la 2^e cause de mortalité par cancer (916 000 décès en 2020) pour 1,93 millions de cas recensés (Ferlay et al. 2021 ; Lawrence et al. 2020). En France, le cancer colorectal est le 3^e cancer le plus fréquent (INCa 2023). L'apparition de ce cancer peut être directement lié au mode de vie (sédentarité, obésité), à la consommation d'alcool, de tabac et à l'alimentation (INCa 2023).

L'âge médian de diagnostic d'un cancer en France en 2023 est de 68 ans chez les femmes et de 70 ans chez les hommes (INCa 2023). Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués de cancers a doublé. Ce phénomène résulte de plusieurs facteurs : meilleur dépistage et diagnostic, augmentation de la taille de la population et de la durée de vie (plus une personne est âgée, plus son risque de développer un cancer est grand), consommation d'alcool et de tabac, sédentarité...

L'alimentation étant reconnue comme étant à la fois source de facteurs de risques et source de facteurs protecteurs vis-à-vis des cancers, l'objectif de cette partie est de faire le point sur les liens entre consommation de fromages et survenue de ces maladies. Compte tenu de la composition des fromages, avec une teneur élevée en acides gras et en sel (Gillis et Ayerbe 2018), on pourrait craindre que cet aliment soit associé à un sur-risque de développer un cancer.

En effet, l'obésité et l'excès de graisse corporelle sont associés à un sur-risque de survenue de différents types de cancers tels que le cancer du pancréas, le cancer colorectal ou encore le cancer du sein chez les femmes ménopausées (Pati et al. 2023). L'excès de sel quant à lui est associé à un sur-risque de développer un cancer de l'estomac (Wu et al. 2022).

Nous nous sommes ici intéressés à l'effet de la consommation du fromage en tant qu'aliment complet et non à ses composants pris séparément. De plus, les quantités de fromages consommées dans les études citées (généralement autour de 30 à 40 g par jour) s'inscrivaient dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

7.1.1. Observations chez les patients

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre alimentation et survenue de cancers, notamment du cancer colorectal (Bradbury et al. 2020 ; Zhang et al. 2023).

Ainsi, Bradbury et al. (2020) ont comparé les habitudes alimentaires pendant 5,7 ans de 475 581 participants parmi lesquels 2 609 ont développé un cancer colorectal. Les auteurs ont montré que la consommation de fromage n'était associée à aucun sur-risque vis-à-vis de cette maladie. Plusieurs autres études récentes ont confirmé cet impact neutre, voire légèrement bénéfique de la consommation de fromage (et de produits laitiers en général) vis-à-vis du risque de développer un cancer.

Deschasaux-Tanguy et al. (2022) ont observé dans leur étude regroupant 101 279 participants suivis pendant une durée médiane de 5,9 ans qu'il n'y avait pas d'association entre consommation de produits laitiers en général, ni même entre consommation d'un produit laitier particulier séparément (lait, yaourts ou fromages), et survenue d'un cancer en général, tout type confondu, ou même entre consommation de ces produits et survenue du cancer du sein, du cancer colorectal ou du cancer de la prostate.

En revanche, dans cette publication, la consommation d'une portion supplémentaire de fromage blanc augmentait d'un facteur de 1,11 le risque de développer un cancer (quel qu'il soit) et d'un facteur de 1,39 le risque de développer un cancer colorectal. De même, la consommation d'une portion supplémentaire de dessert à base de lait sucré augmentait le risque de développer un cancer colorectal d'un facteur de 1,58.

Van Lanen et al. (2023) ont, quant à eux, suivi un total de 1 812 patients récemment diagnostiqués atteints d'un cancer du côlon et ont observé l'impact de la consommation de produits laitiers sur le risque de récurrence. Leurs analyses ont montré que la consommation de produits laitiers pauvres en matières grasses était associée à une diminution de 49 % du risque de récurrence du cancer. La consommation de fromages en général, dans cette étude, n'avait pas d'impact sur le risque de récurrence de ce cancer.

Plusieurs méta-analyses ont aussi mis évidence l'effet généralement neutre de la consumma-

tion de fromages vis-à-vis des cancers. Dans leur méta-analyse de 2023, Zhang et al. ont observé, sur la base des données provenant de 25 études regroupant 1 378 932 participants et 30 818 cas, qu'une consommation importante de fromages n'augmentait pas significativement le risque de décéder d'un cancer.

De même, sur la base de 46 études regroupant 9 539 703 participants et 158 601 cas, les auteurs ont observé qu'une consommation plus importante de fromages n'augmentait pas le risque de développer un cancer. De manière plus spécifique, leurs analyses ont montré que la consommation de fromages n'était pas associée à la survenue de cancers de la prostate, du côlon, de la vessie, du pancréas, de l'endomètre, des ovaires, du sein de type hormono-dépendants (cancers qui représentent environ 80 % des cancers du sein) ni aux lymphomes ni encore aux hépatocarcinomes (cancers du foie).

La consommation de fromages diminuait même de 11 % le risque de développer des cancers du sein non hormono-dépendants. La consommation de 30 g/jour de fromages était marginalement corrélée avec le risque de développer un cancer de la prostate.

Cependant, Zhao et al. (2023) ont observé dans leur méta-analyse regroupant 33 études et plus de 1,5 millions de participants qu'une consommation élevée de produits laitiers était associée à un risque de développer un cancer de la prostate. Ils ont observé que la consommation de 400 g/jour de produits laitiers totaux, de 200 g/jour de lait, de 40 g/jour de fromages et de 50 g/jour de beurre était associée à une légère augmentation du risque de développer un cancer de la prostate, respectivement, d'un facteur de 1,02, 1,02, 1,01 et 1,03. À l'inverse, la consommation de lait entier diminuait ce risque de 3 %. Leurs analyses n'ont pas mis en évidence d'association entre le cancer de la prostate et la consommation de lait écrémé, de yaourts ou de crèmes glacées.

Rodriguez-Archilla et al. (2023) ont mis en évidence dans leur méta-analyse regroupant 21 études et 59 271 participants que la consommation de produits laitiers, à l'exception du beurre (effet neutre), réduisait de 27 % le risque de développer un cancer endobuccal. Plus précisément, la consommation de fromages et de beurre réduisait, respectivement, de 21 % et de 25 % ce risque.

Une revue bibliographique récente (Melnik et al. 2023) s'est intéressée à l'impact de la consommation de lait sur les lymphomes diffus à grandes cellules B (prolifération anormale de lymphocytes B responsable d'un cancer du sang ou hémopathie maligne). Leurs travaux ont montré des résultats contradictoires : selon les études, la consommation de lait pouvait ne pas avoir d'impact sur le risque de lymphomes (Sergentanis et al. 2019), ou au contraire l'augmentait d'un facteur de 1,2 à 1,49 (Wang et al. 2016).

D'autres travaux cités dans cette revue bibliographique avaient aussi souligné que la consommation de produits laitiers était associée à un sur-risque de développer un tel cancer (Kakkoura et al. 2022 ; Saberi Hosnijeh et al. 2021). Concernant la consommation de fromages, soit les études ne montraient pas d'impact - du moins en ce qui concerne les produits laitiers totaux - (Sergentanis et al. 2019), soit elles montraient une augmentation du risque de lymphome d'un facteur de 1,24 à 1,28 (Wang et al. 2016). Les auteurs de cette revue bibliographique concluaient ainsi que la consommation de produits laitiers était associée à un sur-risque de ce cancer.

Le Tableau 9 synthétise les données présentées ci-dessus.

En conclusion, les résultats de toutes les études récentes et d'envergure montrent que la consommation de fromages ne constitue pas un sur-risque de développer un cancer en général. En ce qui concerne les lymphomes diffus à grandes cellules B, de nouvelles recherches seront nécessaires pour confirmer l'effet délétère de la consommation de fromages observé dans la méta-analyse de Wang et al. (2016) mais pas dans celle de Sergentanis et al. (2019).

7.1.2. Mécanismes pouvant expliquer les effets observés de la consommation de fromages sur les cancers¹

La Figure 14 présente de manière synthétique les facteurs pouvant potentiellement expliquer les effets de la consommation de fromages au regard du risque de survenue des cancers.

[1] Travaux réalisés pour la plupart sur modèle animal.

7. CANCERS ET VIEILLISSEMENT

7.1.2.1. Rôle des probiotiques

Impacts sur le système immunitaire et certaines voies de signalisation

Dans leur revue bibliographique, Aprea et al. (2023) ont présenté différents travaux sur l'impact positif de souches bactériennes issues de produits laitiers sur la diminution du risque de survenue des cancers. Cet effet était lié à une augmentation, chez le consommateur, de la production des cytokines impliquées dans la cytotoxicité.

La consommation de ces probiotiques allongeait la durée de vie de souris porteuses de tumeurs en parallèle d'une augmentation de la production d'interleukine 12 (IL-12) et d'interféron gamma et d'un accroissement des populations de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes T CD8+ et de cellules NK. Hu et al. (2015) ont observé l'impact de l'administration orale d'une souche de *Lactobacillus plantarum* isolée de produits laitiers fermentés chez des souris porteuses de cellules cancéreuses (adénocarcinome du côlon).

Ces probiotiques allongeaient la survie de ces souris en comparaison de celles qui n'en consommaient pas et ils inhibaient la croissance des cellules cancéreuses. *L. plantarum* augmentait la production d'interféron gamma, permettait l'infiltration des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK au sein des tumeurs et orientait la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers les Th1. Ces orientations aboutissaient donc à une augmentation du nombre de cellules permettant de lutter contre les cellules tumorales.

De la même façon, Aindelis et al. (2020) ont observé que l'administration orale d'une souche de *Lacticaseibacillus casei* (isolée dans des produits laitiers), chez des souris porteuses de cellules cancéreuses (adénocarcinome du côlon), inhibait la croissance des tumeurs. Ces probiotiques augmentaient notamment la production d'interféron gamma et permettaient une infiltration accrue des lymphocytes T CD8+ au niveau des tumeurs (mais pas des cellules NK). La production de la granzyme B était aussi stimulée au sein des tumeurs chez les souris qui avaient consommé cette souche. Une souche de *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* isolée dans de la Ricotta et administrée oralement à des rats ayant un cancer du côlon stabilisait l'atypie des cellules cancéreuses.

L'administration orale d'une souche de *Streptococcus thermophilus* isolée dans du lait parvenait à réduire les tumeurs colorectales induites artificiellement chez des souris (Li et al. 2021). L'effet antitumoral de cette souche était médié via la sécrétion de β -galactosidases qui décomposent les sucres complexes en galactose. La libération de galactose agirait sur différentes voies de signalisation dont la voie de signalisation Hippo qui régule la prolifération cellulaire et l'apoptose, induisant alors l'apoptose des cellules cancéreuses. Cette souche inhiberait ainsi la prolifération cellulaire et induirait l'apoptose des cellules cancéreuses. Le GABA produit par certaines souches de bactéries lactiques limitait aussi la prolifération des cellules cancéreuses issues du cancer du côlon (Coelho et al. 2022).

Plus récemment, il a été montré que le surnageant d'une culture d'une souche de *P. acidilactici* isolée d'un fromage traditionnel iranien induisait *in vitro* l'apoptose des cellules cancéreuses résistantes à la doxorubicine, médicament anticancéreux utilisé en chimiothérapie (Khaleghi et al. 2023).

Impacts sur des pathogènes liés au développement du cancer colorectal

Des probiotiques pourraient être utilisés pour prévenir le cancer du côlon en agissant contre certaines bactéries impliquées dans le développement de cette pathologie. C'est le cas de *Fusobacterium nucleatum* dont la forte concentration dans l'intestin est corrélée avec la progression de la carcinogenèse colorectale (Lawrence et al. 2020). Ce pathogène, ainsi que d'autres tels que *B. fragilis*, sécrètent certains facteurs de virulence qui activent des voies pro-inflammatoires conduisant à l'installation d'inflammations chroniques elles-mêmes à l'origine de cancers.

Lawrence et al. (2020) ont montré que différentes souches probiotiques (dont certaines isolées de produits laitiers comme *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus*) inhibaient, *in vitro*, *F. nucleatum* en agissant à différents niveaux : compétition nutritive, production de bactériocines, coaggrégation ou encore l'exclusion via la formation de biofilms isolant le pathogène de la muqueuse intestinale.

Cependant, des essais cliniques sont néces-

Étude	Principaux résultats
Bradbury et al. 2020 Cohorte de 475 581 participants suivis pendant, en moyenne, 5,7 années	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation de fromage n'était associée à aucun sur-risque vis-à-vis du cancer colorectal.
Deschasaux-Tanguy et al. 2022 Cohorte de 101 279 participants suivis pendant une durée médiane de 5,9 ans	<ul style="list-style-type: none"> ► Il n'y avait pas d'association entre la consommation de produits laitiers totaux, de lait, de yaourts et de fromages vis-à-vis du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer de la prostate.
	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation d'une portion de fromage blanc supplémentaire augmentait d'un facteur 1,39 le risque de développer un cancer colorectal.
van Lanen et al. 2023 Cohorte de 1 812 patients	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation de produits laitiers pauvres en matières grasses diminuait de 49 % le risque de récurrence du cancer.
Zhang et al. 2023 Méta-analyse regroupant au total 162 études et plus de 1 million de participants.	<ul style="list-style-type: none"> ► Une consommation plus importante de fromage n'était pas liée à un sur-risque de mourir d'un cancer (RR = 1,00, IC à 95 % = 0,97 - 1,03). ► Il n'y avait pas de corrélation entre la consommation de fromage et le risque de développer un cancer (RR = 0,99, IC à 95 % = 0,97 - 1,01). ► La consommation de fromage n'était pas associée aux cancers de la prostate, du côlon, de la vessie, du pancréas, de l'endomètre, des ovaires, du sein de type hormonaux dépendants ainsi qu'aux lymphomes et aux hépatocarcinomes. ► La consommation de fromage diminuait de 11 % le risque de développer un cancer du sein non hormono dépendant. ► La consommation de 30 g/jour de fromage était marginalement corrélée avec le risque de cancer de la prostate (RR = 1,06, IC à 95 % = 1,00 - 1,11).
Zhao et al. 2023 Méta-analyse regroupant 33 études et plus de 1,5 million de participants	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation de 400 g/jour de produits laitiers totaux, 200 g/jour de lait, 40 g/jour de fromage et 50 g/jour de beurre était associée à une très faible augmentation du risque de développer un cancer de la prostate d'un facteur de, respectivement, 1,02, 1,02, 1,01 et 1,03. ► La consommation de lait entier diminuait ce risque de 3 %.
Rodriguez-Archilla et al. 2023 Méta-analyse regroupant 21 études et 59 271 participants	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation de fromage et de beurre réduisait, respectivement, de 21 % et de 25 % le risque de développer un cancer de la bouche.
Melnik et al. 2023 Revue bibliographique incluant plusieurs méta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> ► La consommation de lait, en fonction des études, pouvait ne pas avoir d'impact sur les lymphomes diffus à grandes cellules B, ou augmentait d'un facteur de 1,2 à 1,49 le risque de développer cette maladie. De même, les analyses concernant la consommation de fromage indiquaient que celle-ci pouvait ne pas avoir d'impact comme augmenter d'un facteur de 1,24 à 1,28 le risque de développer ce cancer.

Tableau 9. Synthèse des différentes études montrant l'impact sur la mortalité et la morbidité de la consommation de fromages sur les cancers.

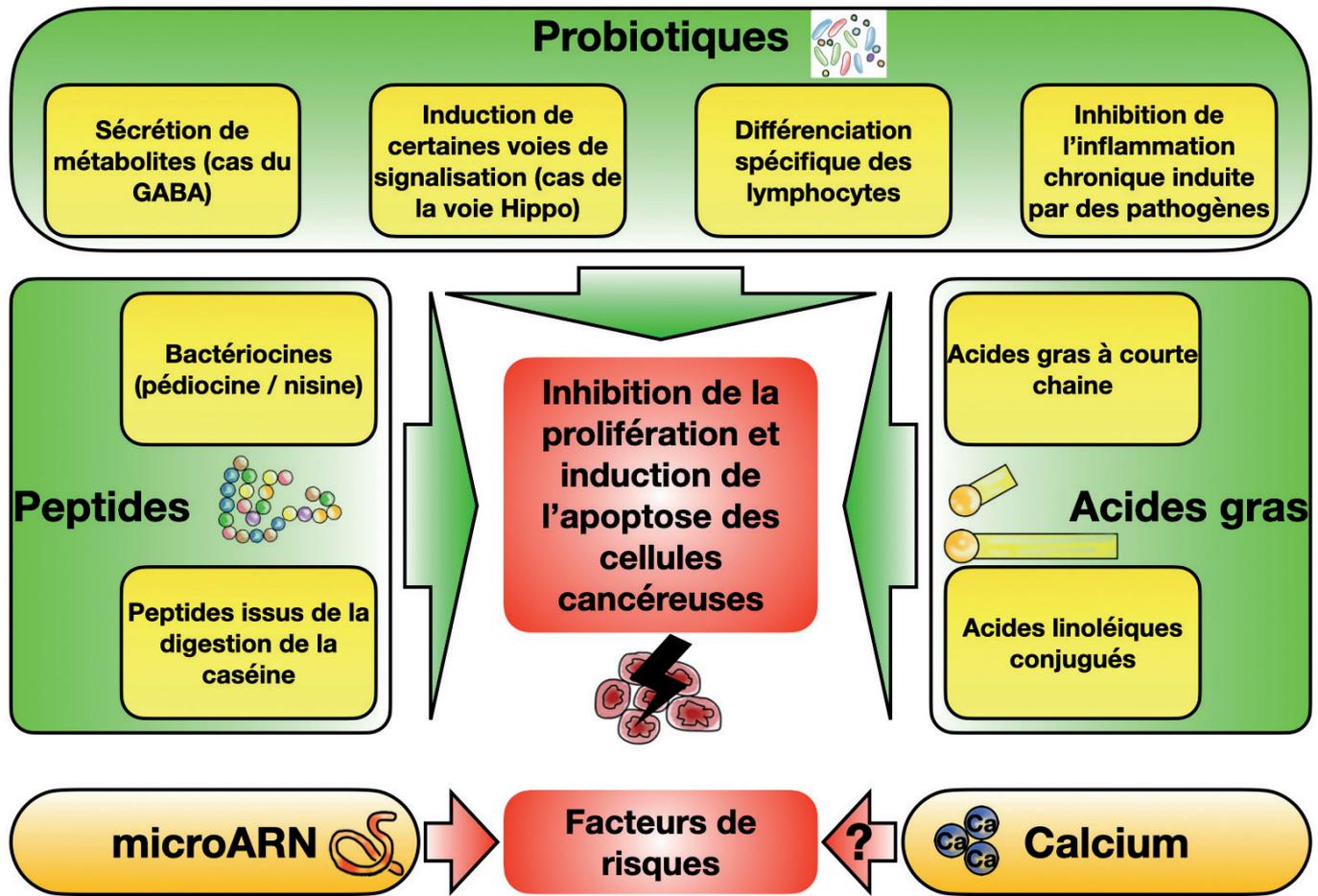


Figure 14. Facteurs pouvant expliquer l'absence de sur-risque voire l'effet protecteur de la consommation de fromages sur la survenue des cancers en général. Les facteurs de sur-risques potentiels dans la survenue de cancers particuliers, cancer de la prostate et lymphome diffus à grandes cellules B sont également indiqués. (GABA : acide gamma-aminobutyrique) (voie Hippo : voie de signalisation qui régule la prolifération cellulaire et l'apoptose)

saires pour confirmer la pertinence de ces données expérimentales (Coelho et al. 2022 ; Lawrence et al. 2020).

7.1.2.2. Rôle des peptides

Les bactériocines produites par les écosystèmes microbiens fromagers sont capables d'agir spécifiquement contre les cellules cancéreuses, probablement du fait des différences membranaires entre cellules saines et cancéreuses (Chikindas et al. 2018 ; Kaur et al. 2015). Les membranes des cellules cancéreuses ont en effet la particularité d'être chargées négativement, contrairement aux membranes de cellules « saines » qui présentent une charge neutre. Cette charge négative permet donc de fortes interactions avec les bactériocines qui sont quant à elles, chargées positivement (Baindara et al. 2018).

A titre d'exemple, dans l'étude de Kaur et

al. 2015, la pédiocine produite par certaines souches de *Pediococcus acidilactici* inhibait *in vitro* la croissance de cellules du cancer du côlon tandis que la nisine, produite par *Lactococcus lactis*, présentait un effet cytotoxique vis-à-vis de lignées cellulaires issues de cancer du sein.

Des peptides bioactifs issus de la protéolyse des protéines du lait au cours de la fabrication de fromages pourraient agir comme agents anti-cancéreux (Kurbanova et al. 2022 ; Shafique et al. 2023). C'est le cas de certains peptides bioactifs résultant de la digestion de la caséine au cours de la fabrication du Cheddar, qui présentaient des caractéristiques anti-tumorales (inhibition de la croissance et induction de l'apoptose) contre des cellules cancéreuses *in vitro* (Shafique et al. 2023)

Des études complémentaires et réalisées *in vivo* restent nécessaires pour confirmer ces observations.

7.1.2.3. Rôle des acides gras

Mirzaei et al., dans leur revue bibliographique de 2021, ont montré que les acides gras à courte chaîne avaient un rôle protecteur vis-à-vis de différents types de cancers (côlon, vessie, estomac, foie, poumon, pancréas, prostate). Cette action protectrice était induite via différents mécanismes tels que l'apoptose et l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses (Coelho et al. 2022 ; Mirzaei et al. 2021 ; Shuwen et al. 2019).

Ces observations peuvent être rapprochées de résultats démontrés dans les études de protection contre les allergies et les maladies atopiques abordées précédemment, qui reposent sur les mêmes mécanismes immunitaires ainsi que sur le rôle bénéfique des acides gras à courte chaîne.

Plus récemment, Alvandi et al. (2022) ont observé, dans leur méta-analyse regroupant 23 études différentes, que 70 % de ces études faisaient état de concentrations significativement plus faibles d'acide acétique, propionique, butyrique ou d'acides gras à courte chaîne totaux dans les selles des personnes à haut risque de cancer colorectal (porteurs d'adénomes ou de polypes coliques) par rapport aux témoins sains. Ils ont aussi observé que 67 % des études faisaient état de concentrations significativement plus faibles d'acides acétique et butyrique dans les selles des patients atteints de cancer colorectal par rapport aux témoins sains.

Fuke et al. (2017) ont mis en évidence dans leur revue bibliographique le rôle protecteur que jouaient les acides linoléiques conjugués (ALC) présents dans les produits laitiers. En effet, les ALC avaient un effet protecteur sur la survenue de cancers en réduisant l'accumulation excessive de graisses (l'obésité étant un facteur de risque de certains cancers).

Les ALC limitaient également la cachexie associée aux stades avancés des cancers. Ils avaient aussi des propriétés anti-oxydantes capables de prévenir les dommages provoqués par les radicaux libres au niveau cellulaire, dommages pouvant être à l'origine de cancers.

De plus, les ALC inhibaient, *in vitro*, la prolifération cellulaire et induisaient l'apoptose des cellules cancéreuses impliquées dans les cancers colorectaux et du sein (Basak et al. 2020 ; Coelho

et al. 2022 ; El Roz et al. 2013 ; Fuke et al. 2017). Cependant, des études plus poussées et réalisées *in vivo* restent nécessaires pour confirmer ces observations.

7.1.2.4. Rôle des microARN

Melnik et al. (2023) se sont intéressés au rôle des microARN encapsulés dans des exosomes (nano-vésicules de 50-140 nm de diamètre) présents dans le lait de vache dans le développement de lymphomes diffus à grandes cellules B. Ces microARN véhiculés par les exosomes peuvent résister à différents processus comme la pasteurisation ou encore à la digestion. Ils ont observé que ces microARN jouaient un rôle important dans la maturation des lymphocytes B chez les nouveaux-nés.

En revanche, chez l'adulte, l'absorption régulière de ces microARN pourrait entraîner une sur-expression de facteurs agissant sur la prolifération des lymphocytes B et bloquerait l'expression de facteurs agissant sur la maturation de ceux-ci. Cette perturbation serait à l'origine d'une dé-différenciation des lymphocytes B vers des cellules immatures capables de proliférer et donc d'engendrer des lymphomes diffus à grandes cellules. B. Melnik et al. (2023) considéraient ces exosomes circulants ainsi que leurs microARN comme des agents potentiellement pathogènes pour les adultes.

De nouvelles recherches sont nécessaires pour déterminer si ces mêmes microARN encapsulés dans des exosomes sont bien présents dans les fromages et si tel était le cas, l'impact potentiel de leur consommation via la consommation de fromages sur la survenue de lymphomes diffus à grandes cellules B.

7.1.2.5. Rôle du calcium

La relation entre la consommation de produits laitiers (essentiellement la consommation de lait entier) et le risque de développer un cancer de la prostate n'est pas encore clair (Oczkowski et al. 2021). Un apport trop important de calcium (supérieur aux apports nutritionnels conseillés) pourrait en effet favoriser la survenue du cancer de la prostate tandis que la vitamine D jouerait un rôle antagoniste en réduisant ce risque.

7. CANCERS ET VIEILLISSEMENT

Cependant, cette hypothèse fait encore débat (Oczkowski et al. 2021). Saberi Hosnijeh et al. (2021) avaient aussi rapporté que le calcium présent dans les produits laitiers pourrait être lié au sur-risque de développer un lymphome diffus à grandes cellules B.

Des études complémentaires restent donc nécessaires pour déterminer l'impact d'un apport de calcium via la consommation de fromages sur la survenue de cancers.

7.2. Impact sur le vieillissement

Dans son rapport consacré à la promotion de l'activité physique et d'une alimentation saine pour vieillir en bonne santé, l'OMS (2023) a rappelé l'importance que joue l'alimentation dans le processus du vieillissement.

Le régime méditerranéen est considéré comme un exemple d'alimentation équilibrée dans ce rapport. Il peut fournir la quantité d'énergie, de protéines et de nutriments nécessaires pour vieillir en bonne santé. Ce régime est principalement basé sur des ingrédients d'origine végétale, riche en acides gras insaturés, en glucides complexes, en fibres alimentaires, en minéraux et en vitamines.

En revanche, les consommations de produits laitiers et de viandes sont limitées ; ce régime comporte peu de matières grasses et de protéines animales (Aridi et al. 2017). Or, comme cela a été décrit précédemment, la consommation de fromages (dans le cadre d'une hygiène de vie saine) est bénéfique vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires.

Des travaux récents ont aussi montré que la consommation de fromages pourrait avoir un impact sur le vieillissement de nos cellules et de notre organisme (Cardin et al. 2020).

7.2.1. Impact de la consommation de fromages vis-à-vis du stress oxydant et du vieillissement

Le vieillissement est caractérisé par une altération progressive des différentes fonctions des tissus et des organes. L'une des explications de ce phénomène est liée à l'accumulation de radi-

caux libres dans les cellules. Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui ont gagné ou perdu un électron. Ils sont naturellement produits dans la cellule à partir d'oxygène au cours de la respiration cellulaire.

Le stress oxydant, résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et celle des anti-oxydants dans la cellule. Ces radicaux libres provoquent des dommages au niveau des macromolécules présentes dans les cellules comme les lipides, les protéines ou encore l'ADN. Ils sont impliqués dans le phénomène de raccourcissement des télomères (extrémités des chromosomes) lié au vieillissement cellulaire (Liguori et al. 2018).

Plusieurs études ont démontré que les fromages étaient une source de molécules anti-oxydantes parmi lesquelles sont retrouvées la caséine, la vitamine B11, la vitamine E ou encore la prunétine (Fardet et al. 2018 ; Patel & Patel 2022). L'activité anti-oxydante des fromages pourrait aussi résulter de l'action de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*), de peptides bioactifs relargués au cours de la digestion gastro-intestinale de fromages ou résultant de l'action protéolytique des bactéries lactiques (Fardet et al. 2018 ; Shafique et al. 2023).

Au cours de l'affinage, l'action combinée de la protéolyse et de possibles activités microbiennes (production de vitamine B) pourrait même accroître le potentiel anti-oxydant des fromages (Fardet et al. 2018). Certaines études ont de plus montré un effet anti-oxydant des acides aminés.

Ainsi, Shafique et al. (2023) ont noté que des acides aminés possédant un groupement phénol (tyrosine et phénylalanine) isolés dans le Cheddar présentaient des propriétés anti-oxydantes. Helal et al. (2023) ont aussi observé que les peptides isolés dans différents types de fromages (Gouda, Edam, Feta ainsi que les fromages traditionnels égyptiens Ras, Domiati et Karish) avaient ces mêmes propriétés. Les EPS (exopolysaccharides) produits par les bactéries lactiques présentaient aussi des propriétés anti-oxydantes (González-González et al. 2022).

Si ces différentes études ont montré que les fromages sont une source d'anti-oxydants permettant donc de lutter *a priori* contre le vieillis-

sement cellulaire, des travaux récents réalisés par Cardin et al. (2020) ont permis d'observer le bénéfice de la consommation des fromages vis-à-vis du vieillissement *in vivo*. Ces auteurs ont procédé à l'extraction de métabolites issus d'un fromage au lait cru de chèvre via différentes méthodes.

Des vers facilement cultivables en laboratoire appartenant au phylum des Nematoda (nématodes), *Caenorhabditis elegans*, ont été placés en contact avec ces fractions de métabolites tout au long de leur vie. Ces vers ont une durée de vie moyenne d'une dizaine de jours. Si certaines fractions de métabolites tuaient les nématodes, les auteurs ont pu isoler 5 fractions (fromage lyophilisé, extrait polaire et 3 extraits aqueux) qui avaient un effet bénéfique sur la durée de vie de ceux-ci.

L'une de ces fractions, obtenue en utilisant de l'eau comme solvant, allongeait de 16 % la durée de vie moyenne des vers (12 jours contre 9,5 jours pour les témoins), avec une durée de vie maximale de 26 jours (contre 15 jours pour les témoins). Ces mêmes auteurs ont ensuite cherché à comprendre les mécanismes biologiques permettant à ces 5 extraits de fromage de chèvre d'augmenter la longévité des nématodes (Cardin et al. 2021).

Ils ont mis en évidence que le facteur de transcription lié à une voie de signalisation impliquée dans la modulation de la santé du ver et sa longévité (DAF-16) était nécessaire pour que les extraits de fromage puissent induire l'augmentation de la longévité des vers.

Les 5 extraits de fromages augmentaient aussi la durée de vie des vers en condition de stress oxydant. Les auteurs ont aussi constaté que 2 des 5 extraits diminuaient la production de radicaux libres par des leucocytes humains stimulés avec du PMA (phorbol myristate acétate - diester de phorbol induisant la production de radicaux libres).

Ces résultats *in vitro* sur des cellules humaines montrent qu'une application sur la santé humaine serait possible. Pour finir, les auteurs ont testé sur ces vers l'effet de fractions de métabolites de lait cru de chèvre provenant du même producteur que les fromages précédemment testés. Les métabolites issus du lait augmen-

taient la longévité des vers, mais de manière moins importante que ceux extraits du fromage.

La transformation du lait en fromage renforçait donc cette protection contre le vieillissement. En condition de stress oxydant, si le lait de chèvre ainsi que certains de ces métabolites augmentaient la survie des nématodes (jusqu'à un facteur 2), la survie de ces vers était majorée s'ils étaient incubés en présence du fromage et de certains de ses métabolites (augmentation du taux de survie jusqu'à un facteur 3).

Le processus de fermentation du lait au cours de la fabrication de fromage par les micro-organismes pourrait donc générer des métabolites ayant un effet protecteur contre le vieillissement chez le nématode.

Ces travaux récents ont donc démontré que les fromages possèdent différents métabolites pouvant protéger contre le stress oxydant et les effets du vieillissement *in vivo* sur un modèle animal (nématode). De plus, les expérimentations *in vitro* sur des leucocytes humains ont montré que certains de ces métabolites pouvaient aussi protéger les cellules humaines. D'autres études, notamment *in vivo*, sont à envisager afin de confirmer ces résultats.

7.2.2. Impact de la consommation de fromages vis-à-vis de l'ostéoporose

Le vieillissement se caractérise aussi par une perte de densité osseuse. Dans leur méta-analyse, Zhang et al. (2023) ont observé, chez 306 639 participants dont 26 401 cas (7 études) d'ostéoporose, que les plus gros consommateurs de fromage avaient un risque global de fracture diminué de 10%.

L'analyse de 4 autres études regroupant plus de 230 678 participants (8 257 cas d'ostéoporose) par ces mêmes auteurs avait mis en évidence une diminution du risque de fracture de la hanche de 14 % pour 30 g de fromages consommés par jour. Une consommation de plus de 40 g de fromages par jour n'avait pas d'impact bénéfique supplémentaire. Ces auteurs ont aussi observé que la consommation de fromage avait un effet neutre vis-à-vis du risque de chute.

Iuliano et al. (2021) ont observé de leur côté, chez 7 195 résidents d'EPHAD, qu'un apport

7. CANCERS ET VIEILLISSEMENT

plus important de calcium et de protéines (via une consommation par jour plus élevée de lait, yaourts et fromages) réduisait de 33 % le risque de fractures (46 % pour la hanche) et de 11 % le risque de chute (effet neutre observé pour la mortalité).

L'apport en calcium peut expliquer le rôle protecteur de la consommation de fromages vis-à-vis du risque de fracture. La masse osseuse dépend à la fois de facteurs génétiques (70 à 80 %) et environnementaux (20 à 30 %) comme l'activité physique et l'alimentation (de Lamas et al. 2019). La consommation de calcium, ainsi que de vitamine D et de protéines, influence la minéralisation et la taille des os tout au long de notre vie.

Les fromages, en fonction de leur technologie de fabrication, contiennent des teneurs moyennes variables en calcium : 125 mg pour 100 g pour les fromages lactiques frais, 245 à 350 mg pour 100 g pour les fromages à pâtes molles, 493 à 759 mg pour 100 g pour les fromages à pâtes pressées non cuites ou encore 909 à 971 mg pour 100 g pour les fromages à pâtes pressées cuites.

Outre l'impact vis-à-vis du vieillissement, une portion de 30 g, en fonction du type de fromage, peut donc couvrir entre 20 et 30 % des apports nutritionnels conseillés en calcium pour des enfants de 7 à 9 ans (Gillis et Ayerbe 2018). Une étude récente a notamment mis en évidence que la consommation de fromages renforcés en vitamine D et en calcium permettait une amélioration

de la résorption osseuse (décomposition du tissu osseux et libération des minéraux par les ostéoclastes - cellules osseuses responsables de la résorption du tissu osseux participant à son renouvellement continu) chez des femmes ménopausées âgées de 56 à 86 ans (Fonseca Santos et al. 2022).

Une étude présentée par Zhang et al. (2023) regroupant 337 participants pour 100 cas avait montré que la consommation de fromages diminuait de 72 % le risque d'ostéoporose. De plus, les fromages contiennent certaines molécules comme la prunétine impliquées dans la régénération des os (Khan et al. 2015, Patel et al. 2022).

Ces différentes études mettent en évidence le rôle important de la consommation de fromages vis à vis de notre « santé osseuse ».

En conclusion, les données les plus récentes tendent à confirmer que la consommation de fromages n'est pas délétère vis-à-vis de la survenue de cancers tout type confondu. Ces aliments présenteraient même un effet légèrement bénéfique vis-à-vis de certains de ces cancers. Toutefois, certains travaux ont observé des liens entre la consommation de fromages et certains types de cancers (cancers de la prostate, lymphomes diffus à grandes cellules B). Il a été démontré que la consommation de fromages permet par ailleurs un apport d'anti-oxydants potentiellement intéressants pour lutter contre le vieillissement cellulaire et donc de notre organisme et de calcium permettant de lutter contre l'ostéoporose. ●

Chapitre 8

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies **neurologiques**

Résumé

L'effet de la consommation de produits laitiers et de fromages sur les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaque...) et sur la dépression est encore mal connu. Les quelques études disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions définitives : concernant la maladie d'Alzheimer, les résultats sont contradictoires et dépendent de la nature du produit étudié (fermenté ou non...) et du type de population (âge, antécédents,...).

Concernant la maladie de Parkinson, certains travaux suggèrent un risque accru suite à la consommation de produits laitiers (*à confirmer*), mais là encore les résultats diffèrent en fonction du type de produit (teneur en matières grasses, lait ou produits laitiers...) et des populations étudiées.

Concernant les troubles dépressifs en lien avec le stress et l'anxiété, certains travaux suggèrent que la consommation de produits laitiers fermentés permettrait de les réduire (*à confirmer*).

Quelle que soit la maladie concernée, plusieurs hypothèses mécanistiques sont actuellement explorées (peptides spécifiques, acides gras, production d'un neuro transmetteur comme le l'acide gamma aminobutyrique (GABA) dans les produits fermentés) ; le rôle du microbiote intestinal, via l'axe intestin - cerveau est une des pistes les plus prometteuses.

Dans aucune de ces études, l'effet spécifique de la consommation de fromages au lait cru n'a été étudié. De nombreux travaux sont donc encore nécessaires pour clarifier l'effet de cette consommation sur les maladies neurologiques. ●

L'objectif de cette partie est de faire un point sur l'impact de la consommation de fromages sur différentes pathologies neurologiques ainsi que sur le bien-être social du consommateur.

8.1. Impact sur les différentes maladies neurologiques

Les bénéfices et les risques liés à la consommation de fromages sur les maladies neurologiques et psychiatriques sont encore assez mal connus si l'on compare nos connaissances dans ce domaine à celles dont nous disposons pour les maladies cardiovasculaires ou allergiques. Cependant, certaines données sont disponibles dans la littérature, notamment en ce qui concerne les maladies neurodégénératives, des maladies chroniques progressives qui touchent le système nerveux central.

8.1.1. Impact de la consommation de fromage sur les maladies démentielles

Plus d'un million de personnes en France sont touchés par la maladie d'Alzheimer ou une autre forme de démences (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>). Ce sont des maladies courantes dont la fréquence augmente avec l'âge. Du fait du vieillissement progressif de la population et de l'absence de traitements curatifs, le nombre de personnes atteintes de ces maladies augmente constamment. Elles sont une cause majeure d'invalidité, de dépendance, de placement en EHPAD et d'hospitalisation.

Dans leur revue systématique de la littérature incluant 6 études dont 5 études de cohorte et un essai randomisé contrôlé (comprenant en tout plus de 20 000 patients), Cuesta-Triana et al. (2019) n'ont pas pu tirer de conclusions claires

8. MALADIES NEUROLOGIQUES

quant à l'impact de la consommation de produits laitiers sur le déclin cognitif. La consommation de lait pour des gens d'âge moyen (45 à 56 ans) était associée à de mauvaises performances de mémoire verbale. Les consommations élevées de desserts lactés et de crèmes glacées chez les femmes âgées de plus de 60 ans (4 809 patientes) étaient associées à un déclin cognitif.

A l'inverse, une de ces études portant sur 1 081 patients japonais de plus de 60 ans a mis en évidence que la consommation de produits laitiers réduisait le risque de près de 40 % de développer une démence et notamment une maladie d'Alzheimer (Ozawa et al. 2014). Une autre étude japonaise (Yoshida et al. 2019) incluant 859 individus de plus de 65 ans a aussi mis en évidence que la consommation de produits laitiers était associée à une meilleure autonomie.

Klinedinst et al. (2020) ont observé sur 10 ans l'impact de l'alimentation sur l'évolution du déclin cognitif de 1 929 patients. Ils ont aussi regardé l'impact de certains facteurs génétiques : présence ou non de l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E (APOE4) qui est un facteur de risque de développement de la maladie d'Alzheimer et la présence ou non d'antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer.

La consommation quotidienne de fromages, chez les patients APOE4+ et APOE4-, augmentait le niveau basal de l'intelligence fluide par rapport aux patients qui n'en consommaient pas ou peu. Chez les patients APOE4+, la consommation quotidienne de fromages était corrélée à une bonne intelligence fluide. Les auteurs ont également observé un impact positif de la consommation de fromages sur l'intelligence fluide chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer.

A l'inverse, Pellay et al. (2023) ont constaté, chez des patients âgés de plus de 70 ans ne souffrant pas de démence, qu'une consommation faible, modérée ou élevée de produits laitiers totaux, de lait ou de fromages n'avait pas d'influence sur les structures cérébrales évaluées par IRM 3 ou 9 ans après la fin de l'enquête alimentaire.

En revanche, une consommation élevée, plus de 1,5 fois par jour, de produits laitiers frais comme des yaourts, fromages blancs et petits suisses était associée à un volume plus faible de matière grise dans le lobe temporal médian chez les patients 9 ans après la fin de l'enquête

alimentaire, en comparaison de ceux qui avaient une consommation faible de ces produits laitiers frais (moins de 0,5 fois par jour). Une telle diminution peut être considérée, d'après les auteurs, comme un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, les auteurs ont indiqué que cette étude originale devrait être reproduite dans d'autres contextes avant de tirer des conclusions.

Ces différentes données montrent que l'effet de la consommation de produits laitiers vis-à-vis du déclin cognitif n'est pas encore bien connu.

8.1.2. Impact de la consommation de fromages sur la maladie de Parkinson

Certains travaux ont montré que la consommation de fromages pourrait être un facteur de risque de la maladie de Parkinson. Cette maladie est neurodégénérative, irréversible, entraînant différents symptômes qui s'aggravent au fil du temps tels que des problèmes moteurs, des troubles de la santé mentale ainsi que du sommeil.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif. La prévalence de la maladie a doublé au cours des 25 dernières années. Selon les estimations mondiales, plus de 8,5 millions de personnes étaient atteintes de la maladie de Parkinson en 2019 (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>).

En France, environ 175 000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>).

Jiang et al. dans leur méta-analyse de 2014 incluant 5 études de cohortes prospectives pour un total de 304 193 individus, ont observé que le risque de maladie de Parkinson augmentait de 40 % chez les plus forts consommateurs de produits laitiers en comparaison avec les plus faibles consommateurs. Le risque de maladie de Parkinson augmentait de 45 % chez les plus forts consommateurs de lait en comparaison avec les plus faibles consommateurs. Le risque de développer cette maladie augmentait de 17 % pour chaque augmentation de 200 g/jour de la consommation de lait. Les plus forts consommateurs de fromages et de yaourts n'avaient

pas de sur-risque de développer la maladie de Parkinson en comparaison avec les plus faibles consommateurs.

Cependant, les analyses de l'effet de dose ont montré que le risque de développer cette maladie augmentait de 13 % pour chaque augmentation de 10 g/jour de la consommation de fromage (aucune donnée n'était disponible pour le yaourt). Hughes et al. (2017) ont observé dans leur étude incluant 80 736 femmes et 48 610 hommes que la consommation de produits laitiers (3 prises par jour comparé à moins d'une prise par jour) n'était pas associée à un sur-risque de développer la maladie de Parkinson. Par contre, en prenant en compte le taux de matière grasse de ces aliments, ces auteurs ont noté qu'une consommation importante de produits laitiers à faible taux de matière grasse était associée à une augmentation de 34 % du risque de développer cette maladie.

Aucun sur-risque n'a été détecté avec la consommation de produits laitiers à fort taux de matière grasse. Les résultats étaient similaires pour les femmes et les hommes. Mischley et al. (2017) ont observé dans leur étude incluant 1 053 patients atteints de la maladie de Parkinson que la consommation de crèmes glacées, de yaourts et de fromages était associée à une progression plus rapide de la maladie.

Olsson et al. (2020) ont constaté sur une cohorte incluant 81 915 individus que la consommation de lait était faiblement associée à un sur-risque de développer la maladie de Parkinson alors que la consommation de lait fermenté ne l'était pas. Domenighetti et al. (2022) ont de leur côté étudié la relation entre la consommation de produits laitiers et la survenue de la maladie de Parkinson via une étude de randomisation mendélienne.

Ce travail, regroupant 9 823 cas et 8 376 témoins, a permis de suggérer qu'une consommation de produits laitiers plus élevée, était associée à un risque plus élevé de maladie de Parkinson chez les hommes.

Les résultats de ces différentes études suggèrent que les produits laitiers pourraient être un facteur de sur-risque vis-à-vis de la maladie de Parkinson, mais des travaux complémentaires seront nécessaires pour tirer des conclusions robustes.

8.1.3. Impact de la consommation de fromages sur les maladies démyélinisantes du système nerveux central

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante du système nerveux central. Les mécanismes impliqués sont mal connus mais ils font intervenir des facteurs immunologiques, environnementaux et génétiques. La réaction auto-immune attaque la gaine de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central, entraînant des lésions disséminées dans celui-ci.

Les symptômes les plus courants de cette maladie sont la perte de sensibilité et de force musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie et des troubles de la coordination motrice. Environ 110 000 personnes sont touchées par la sclérose en plaques en France (environ 150 cas pour 100 000 habitants), avec 4 000 à 6 000 nouveaux cas par an (<https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>).

Dieu et al. (2022) ont recensé différents travaux aux conclusions contradictoires vis-à-vis de l'impact de la consommation de produits laitiers sur le risque de développer une sclérose en plaques. Leurs travaux ont par contre démontré, sur 282 patients, que la consommation de produits laitiers (lait, fromages...) n'était pas associée au risque de présenter les premiers symptômes de la sclérose en plaques. De plus, leurs résultats ont montré que la consommation de yaourt était associée à une réduction de 11 % de la probabilité d'un premier événement démyélinisant.

Les connaissances concernant l'impact de la consommation de fromages sur ces pathologies sont encore peu nombreuses et nécessiteront de nouvelles recherches.

8.1.4. Mécanismes pouvant expliquer l'impact de la consommation de fromages sur les différentes maladies neurologiques

Plusieurs études ont apporté des précisions sur les mécanismes qui pourraient expliquer les effets bénéfiques, néfastes ou neutres de la consommation de fromage sur ces maladies.

8. MALADIES NEUROLOGIQUES

8.1.4.1. Protéines

Ano et al. (2019a) ont extrait à partir de fromages (Camembert) deux peptides (tryptophane-tyrosine et tryptophane-méthionine) provenant de la digestion de la caséine. Ces peptides parvenaient à réduire l'inflammation au niveau du cerveau en agissant sur la microglie. L'inflammation au niveau du cerveau accélérant le déclin cognitif et les maladies associées à la démence, ces peptides pourraient avoir une action préventive vis-à-vis de ces pathologies.

De plus, ces peptides favorisent la phagocytose du peptide amyloïde bêta. Le peptide tryptophane-tyrosine, administré oralement à des souris de laboratoire utilisées comme modèle pour la maladie d'Alzheimer parvient à rejoindre la circulation sanguine et le cerveau des rongeurs. Il réduit effectivement l'inflammation au niveau du cerveau et diminue l'accumulation du peptide amyloïde bêta via sa phagocytose par la microglie. Cela améliore le déclin cognitif de ces souris en comparaison de celles qui n'avaient pas consommé le peptide tryptophane-tyrosine.

Ces mêmes auteurs (Ano et al. 2019b) ont aussi isolé un autre peptide provenant de la caséine- β qui améliorait la mémoire spatiale et la mémoire de reconnaissance des objets chez les souris. Les fromages seraient donc une source de peptides agissant contre le déclin cognitif.

8.1.4.2. Acides gras

Comme cela a été décrit précédemment dans cet ouvrage, les fromages sont une source d'acide gras à courte chaîne directe ou indirecte via l'apport de probiotiques favorisant la synthèse de ceux-ci dans notre tube digestif. Ces acides peuvent impacter le fonctionnement de notre cerveau via l'axe intestin/cerveau mais leur rôle vis-à-vis des maladies neurologiques fait actuellement débat.

Des études ont mis en évidence des effets néfastes de certains de ces composés sur les maladies neurodégénératives, comme cela a été le cas pour le propionate (Neuffer et al. 2022). D'autres ont montré l'effet protecteur de certains acides gras à courte chaîne, comme le butyrate, via son effet anti-inflammatoire (Mirzaei et al. 2021). Le butyrate peut aussi améliorer certains

troubles intestinaux fréquents chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Chen et al. (2022) et Ameen et al. (2022) ont aussi montré les rôles bénéfiques du butyrate, d'autres acides gras à courte chaîne ainsi que de certains acides gras à chaîne moyenne contre la maladie d'Alzheimer.

Ces acides gras interviennent dans la modulation de l'inflammation cérébrale ou dans la réduction de l'accumulation de peptide amyloïde bêta. Chen et al. (2022) ont noté que d'autres acides gras à courte chaîne pouvaient être bénéfiques ou néfastes vis-à-vis du développement de la maladie d'Alzheimer. Cela souligne la complexité du rôle des acides gras dans la pathogenèse des maladies neurologiques.

8.1.4.3. Caroténoïdes

Liu et al (2021) ont observé que la présence de taux élevés d' α -carotène, de lutéine et de zéaxanthine (caroténoïdes) dans le sang de patients était associée à de meilleurs scores vis-à-vis des tests cognitifs et concernant la mémoire sémantique (langage, connaissances générales). Ces auteurs ont aussi noté que la consommation de végétaux et de fromages était associée aux taux les plus élevés de ces caroténoïdes dans le sang des individus testés.

8.1.4.3. Acide urique

Concernant l'impact négatif de la consommation des produits laitiers sur la maladie de Parkinson, il a été démontré que la consommation de ces aliments réduisait le taux de l'acide urique. Or l'acide urique jouerait un rôle protecteur via son pouvoir anti-oxydant. De faibles niveaux d'acide urique sont associés à une plus grande incidence de la maladie de Parkinson et à une progression plus rapide de celle-ci (Mischley et al. 2017).

8.2.

Impact sur la réduction de l'anxiété et des troubles dépressifs

La dépression est une maladie psychiatrique courante affectant près de 5 % des adultes dans le monde. Cette maladie est caractérisée par une tristesse persistante, la fatigue, des troubles de la concentration, un manque de sommeil et d'ap-

pétit. Ces différents symptômes peuvent avoir un effet profond sur tous les aspects de la vie, qu'ils soient personnels ou professionnels. La dépression est due à des interactions complexes entre des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques.

Des études montrent également qu'il existe des liens étroits entre la dépression et la santé physique, notamment en cas de maladies cardiovasculaires. Enfin, cette maladie touche tous les types de personnes quel que soit l'âge ou le niveau socio-économique. Toutefois, les femmes sont plus susceptibles de sombrer dans la dépression que les hommes (https://www.who.int/fr/health-topics/depression#tab=tab_2).

L'objectif de cette partie est de faire un point sur l'impact de la consommation de fromages sur la dépression.

8.2.1. Observation chez les patients

Hockey et al. (2022) ont observé chez 2 603 hommes finlandais (âgés de 42 à 60 ans) que chaque augmentation de 100 g de la consommation de produits laitiers non fermentés était associée à un risque plus élevé de symptômes dépressifs (OR = 1,06 ; IC à 95% : 1,01 - 1,10). À l'inverse, une consommation de produits laitiers fermentés élevée, en comparaison d'une consommation plus faible, était associée à une diminution du risque de développer des symptômes dépressifs (OR = 0,70 ; IC à 95 % : 0,52 - 0,96).

De manière assez intéressante, Hockey et al. (2022) ont constaté que ces effets bénéfiques étaient plus marqués en excluant les fromages de leurs analyses. Les fromages étaient associés, pour ces auteurs finlandais, à la consommation d'aliments pauvres en nutriments et à forte densité énergétique (burger...).

Les travaux de Tambalis et al. (2022) précédemment cités ont en revanche mis en évidence, chez des enfants âgés de 8 à 17 ans en Grèce que la consommation de yaourts et de fromages était liée à une meilleure hygiène de vie. Cela reflète bien les différences de perception alimentaire d'un pays à l'autre.

Mahdavifar et al. (2022) ont observé chez 7 387 adultes en Iran que la consommation de lait (OR

= 0,73 ; IC à 95% : 0,58 - 0,92) et de yaourts (OR = 0,78 ; IC à 95% : 0,62 - 0,97) était associée à une diminution du risque de développer une dépression. En revanche, ces auteurs ont observé qu'une consommation plus importante de fromage était liée à un risque plus élevé de stress (OR = 1,52 ; IC à 95 % : 1,02 - 2,26).

À l'inverse, Sousa et al. (2022) ont observé chez 317 étudiants au Portugal âgés en moyenne de 20,5 ans que la consommation de produits laitiers fermentés comme les yaourts et les fromages (à l'exception des fromages frais) était associée à des niveaux d'anxiété plus faibles.

Almasaudi et al. (2023) ont observé, chez 49 femmes suivies dans l'année de leur accouchement, que la consommation de lait fermenté (Laban) était associée à une diminution du risque de dépression postpartum (OR = 0,01 ; IC à 95 % : 0 - 0,3) tout comme la consommation de produits laitiers totaux (OR = 0,17 ; IC à 95 % : 0,03 - 0,83). La consommation de yaourts ou de fromages avait par contre un effet neutre sur le risque de dépression postpartum.

Luo et al. (2023), dans leur méta-analyse incluant 8 études et 83 533 participants, ont observé que la consommation de fromages et de yaourts diminuait significativement le risque de dépression.

Ces résultats, pour certains contradictoires, tendent tout de même à montrer que la consommation de produits laitiers est associée à une diminution du stress et de l'anxiété et permettrait de lutter contre la dépression.

8.2.2. Mécanismes pouvant expliquer les impacts de la consommation de fromages sur la dépression

Luo et al. (2023) ont suggéré que la consommation de produits laitiers fermentés avait potentiellement un effet bénéfique sur la dépression. Cet effet serait médié par l'axe intestin-cerveau via l'action de probiotiques sur le microbiote. En effet, le GABA, ce neurotransmetteur produit par certaines bactéries lactiques comme celles appartenant au genre *Lactobacillus*, peut impacter la transmission du message nerveux et réduire l'anxiété et la dépression (Coelho et al. 2022 ; Sousa et al. 2022).

8. MALADIES NEUROLOGIQUES

Yun et al. (2020) ont aussi observé que la consommation de fromages chez des souris stressées permettait d'améliorer leur état psychologique. La consommation de fromages avait aussi un impact sur la composition du microbiote de ces rongeurs, avec une augmentation de la concentration des bactéries appartenant au phylum des Bacteroidetes (qui diminue en cas de stress) et une diminution de celle des bactéries appartenant à celui des Firmicutes.

Aprèa et al. ont aussi recensé dans leur revue bibliographique de 2023 des études qui avaient mis en évidence l'impact de plusieurs bactéries associées aux produits laitiers sur les troubles dépressifs. La consommation d'une souche de *Lactiplantibacillus plantarum* chez des patients stressés réduisait l'anxiété notamment en stimulant la voie de la sérotonine (inhibition du stress). Cela diminuait l'expression de certaines enzymes comme la dopamine beta-hydroxylase impliquée dans la production de la noradrénaline (hormone de stress) via l'hydroxylation de la dopamine.

L'ingestion d'une souche de *L. helveticus* isolée dans un yaourt améliorait l'état de stress et de dépression de souris de laboratoire. Cette souche diminuait le niveau élevé de corticostérone (hormone de stress présente chez les rongeurs équivalente au cortisol chez l'Homme).

En conclusion, les résultats des études concernant l'impact de la consommation des fromages sur les maladies neurologiques et psychiatriques sont assez contradictoires. Il semblerait toutefois que ces aliments puissent avoir un effet neutre, voire positif, notamment du fait de leur

richesse en micro-organismes et en composés divers (GABA...).

La consommation de fromages ayant un effet bénéfique sur le microbiote digestif, elle pourrait aussi impacter le développement de ces maladies via l'axe intestin/cerveau. Des recherches plus poussées seront nécessaires pour mieux appréhender ces différents effets et notamment le rôle du microbiote.

Enfin, la santé telle qu'elle est définie par l'OMS comprend la notion de bien-être social. Le bien-être social est une notion relativement difficile à définir. Il s'inscrit dans une notion d'appartenance. L'individu fait partie d'une société qui doit contribuer à son bien-être et lui-même doit y être intégré pour participer à son évolution. Ce bien-être regroupe plusieurs aspects comme une bonne qualité de vie ou encore une bonne intégration sociale qui participent à son bonheur.

Les fromages s'inscrivent tout à fait dans cette notion d'appartenance à un pays, à une région, à un patrimoine. Le fromage est fréquemment un produit de terroir, souvent fabriqué dans une aire géographique restreinte et selon des méthodes bien caractéristiques.

C'est souvent le lieu de production qui donne son nom au fromage, et son savoir-faire prend une place importante dans l'identité de nos régions. Ainsi, les fromages français procurent un sentiment d'identité fort et maintiennent les liens communautaires et collectifs (<https://www.senat.fr/rap/r07-440/r07-44018.html>). Ce volet concernant le bien-être social ne sera pas abordé dans cet ouvrage, mais il serait intéressant de plus approfondir cette notion à l'avenir. ●

Conclusion

Ce travail a permis de faire un point sur les connaissances actuelles concernant les effets de la consommation de fromages vis-à-vis de la santé humaine. Basé sur un corpus exhaustif de la littérature scientifique internationale, abordant l'ensemble des principales pathologies et présentant les mécanismes d'actions connus ou supposés, il constitue, à notre connaissance, une synthèse unique en son genre.

Le premier constat qui ressort de cette synthèse est, qu'en dépit d'un nombre important de travaux récents disponibles, très peu traitent de manière spécifique des produits au lait cru, soit qu'ils ne concernent que des produits au lait pasteurisé, soit que l'information sur l'origine des laits utilisés soit manquante. Or leur consommation a beaucoup diminué dans notre alimentation, alors qu'ils portent des spécificités uniques tant biochimiques que microbiennes.

Ce travail met donc en évidence la nécessité de réaliser rapidement des études spécifiques concernant les effets des fromages au lait cru sur la santé pour consolider les premiers résultats ou hypothèses disponibles. Malgré cette lacune, ce travail a été riche en observations.

Certains bénéfices étaient attendus, notamment en ce qui concerne l'impact de la consommation de fromages sur le microbiote intestinal humain. L'apport de différents types de micro-organismes par les fromages (d'autant plus diversifiés pour les fromages au lait cru) est bénéfique pour le microbiote digestif qui joue un rôle central dans le bon fonctionnement de notre organisme. D'autres bénéfices importants ont été présentés vis-à-vis des maladies allergiques et atopiques.

Ainsi, de larges études internationales dont l'étude européenne PASTURE ont mis en évidence que la diversité microbienne et la composition physico-chimique des fromages réduisaient le risque de développer des maladies atopiques et modulaient la composition du microbiote intestinal et la réponse immunitaire. Par ailleurs, certaines espèces microbiennes pouvant dégrader les allergènes, quelques

études suggèrent que la diversité microbienne des fromages et les spécificités des technologies mises en œuvre pour leur production pourraient permettre aux consommateurs allergiques au lait de consommer du fromage.

Concernant les maladies inflammatoires de l'intestin, différents travaux réalisés *in vitro* et chez les rongeurs ont montré que les micro-organismes ainsi que différents métabolites présents dans les fromages sont capables de réduire les symptômes liés à ces maladies. Cependant, les données concernant l'être humain ne sont pas encore suffisamment robustes pour statuer sur l'impact de la consommation de fromage sur ces maladies inflammatoires.

De même, le champ de recherche très récent concernant l'impact de la consommation des fromages sur les maladies neurologiques et psychiatriques montre pour l'instant des résultats assez contradictoires. Il semblerait toutefois que ces aliments puissent avoir un effet neutre, voire positif, notamment sur la dépression, du fait de leur richesse en micro-organismes et autres composés (GABA...). Par ailleurs, une observation intéressante concerne l'impact bénéfique des fromages sur le vieillissement, notamment grâce à l'apport d'anti-oxydants et de calcium.

Ce travail de synthèse a permis de mettre en évidence que la majorité des méta-analyses concluent que la consommation de fromages n'est pas délétère vis-à-vis de la survenue de cancers tous types confondus. Ces aliments présenteraient même un effet légèrement bénéfique vis-à-vis de certains de ces cancers. Toutefois, quelques rares travaux ont observé une association entre la consommation de fromages et certains types de cancers comme les cancers de la prostate ou les lymphomes.

Certains bénéfices liés à la consommation de fromages présentés dans cet ouvrage vont à contre-courant des idées reçues. En effet, cette consommation, réalisée dans le cadre d'une alimentation et d'une hygiène de vie saines, est plutôt protectrice vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Les études récentes ont ainsi

CONCLUSION

démontré que la consommation de fromages ne présentait pas de risque vis-à-vis de l'obésité, de l'hypertension, du diabète de type 2. La consommation de fromage pourrait même être une des clefs du fameux « paradoxe français ».

Ces résultats ont aussi mis en évidence l'importance de considérer l'aliment comme un tout et non comme des composés indépendants les uns des autres. Si, par exemple, les acides gras saturés tels quels représentent un certain danger pour la santé, leur impact est différent une fois qu'ils sont intégrés dans un aliment complexe et « vivant », comme le fromage, du fait des nombreux micro-organismes qui le composent.

Enfin, ce travail prend en compte la présence des différents agents pathogènes qui peuvent contaminer les laits ainsi que les fromages, même si, en France, les produits laitiers ne sont actuellement impliqués que dans 3% des toxi-infections alimentaires collectives, mais qui sont très médiatisées. Parmi les différentes bactéries concernées, dont la plupart, de par leur caractère ubiquitaire, peuvent aussi affecter les produits pasteurisés, ce sont les *E. coli* producteurs de shigatoxines (STEC) qui sont les plus problématiques pour les filières au lait cru.

L'absence de traitement notamment contre les maladies induites par les STEC (particulièrement chez les jeunes enfants et les personnes

vulnérables) et leur capacité à survivre dans les fromages font de la lutte contre ces pathogènes un enjeu crucial de sécurité alimentaire. La lutte contre l'ensemble de ces micro-organismes pathogènes passe par de multiples barrières, liées notamment aux pratiques d'élevage et de traite et au traitement du lait en amont.

La technologie fromagère constitue aussi une sécurisation sanitaire, notamment via l'effet barrière des micro-organismes d'intérêt qui constitue une voie de recherche importante, en particulier contre les STEC. Malgré d'immenses progrès faits ces dernières années dans la maîtrise des risques et les capacités d'analyse, le risque infectieux reste donc un combat permanent pour la filière.

Au final, une fois maîtrisés ces risques infectieux, les fromages apparaissent comme porteur de nombreux bénéfices à moyen et long terme pour la santé, notamment en raison de leur biodiversité microbienne. Des recherches sont encore nécessaires pour préciser les bénéfices de la consommation de produits élaborés à base de lait cru et comprendre tous les mécanismes impliqués, les risques étant déjà très largement explorés. Enfin, que les fromages soient au lait cru ou non, ce travail pose les bases d'une mise en perspective et d'une véritable analyse bénéfice-risque de la consommation de cet aliment clé de notre alimentation. ●

ANNEXE 1

Méthodes statistiques

« Dans notre domaine les méthodes statistiques, qui peuvent être fécondes, peuvent facilement aussi être dangereuses. Le biologiste doit avant tout rester biologiste, c'est à dire poser exactement les éléments biologiques d'un problème que l'on veut traiter par la méthode statistique. L'appareil mathématique a ses dangers, car souvent il est artificiel en biologie. Les solutions qui résultent de sa mise en jeu découlent automatiquement des mises en équations initiales. Si ces dernières correspondent vraiment à la réalité, la solution est adéquate à celle-ci : s'il en est autrement, les conclusions auxquelles on aboutit ne concernent pas le problème réel et donnent une idée fautive des choses. » *Maurice Caullery (1935)*

Comme cette citation l'indique, les statistiques forment un ensemble formidable d'outils mathématiques. Elles permettent d'identifier certaines informations pertinentes dans des listes de nombres difficilement interprétables. Les statistiques sont de plus en plus demandées et utilisées dans les travaux scientifiques (biologie, médecine...) mais une mauvaise utilisation de ces tests et/ou une mauvaise interprétation des résultats peut conduire à des conclusions erronées. Les statistiques ne sont pas non plus une fin en soi, mais une aide à la compréhension et il est nécessaire d'analyser avec un esprit critique les résultats découlant de ces méthodes.

L'objectif de cette partie n'est pas de réaliser un cours de statistique ni même de lister tous les différents tests qui existent. Le but est de permettre au lecteur de comprendre certains grands principes et de développer un certain esprit critique vis à vis de ces méthodes.

La base de toute étude statistique est la collecte des données. Celle-ci implique généralement d'effectuer un échantillonnage et la qualité de l'échantillonnage est primordiale dans la qualité de l'analyse statistique des données. En effet, étudier une population entière serait bien évidemment l'idéal, mais la mise en œuvre de telles études s'avérerait compliquée voire irréalisable (à l'échelle d'un pays par exemple).

C'est pourquoi il est courant/nécessaire d'étudier les données issues d'un échantillon de la population. L'analyse des données se déroule en deux étapes:

► **la première**, appelée statistique descriptive, consiste à décrire les données obtenues sur l'échantillon par des graphiques et des résumés numériques (moyenne...),

► **la seconde**, appelée statistique inférentielle, consiste, à partir des données issues de l'échantillon, de tenter de tirer des conclusions généralistes sur la population entière.

1. La statistique descriptive

En premier lieu, il est nécessaire d'identifier le type de variable aléatoire étudiée.

Une variable peut être qualitative, c'est à dire non quantifiable. Ce type de variable peut être nominale, par exemple la couleur des cheveux, ou ordinale s'il y a une relation d'ordre entre les catégories, par exemple la satisfaction : mauvais, moyen, bon.

Une variable peut être quantitative, c'est à dire quantifiable. Ce type de variable peut être continue, par exemple le poids ou la vitesse, ou discrète si elle ne peut prendre en compte qu'un nombre fini de valeurs, par exemple le nombre d'enfant par famille.

Enfin, une variable peut être semi-quantitative. Cela signifie que sa mesure est basée sur une échelle arbitraire, par exemple un score clinique.

1.1. L'importance de la représentation graphique

Les représentations graphiques des données sont primordiales bien que souvent négligées dans les publications scientifiques. Ces représentations doivent être simples, facilement compréhensibles et dépendent du type de variable.

Pour les variables qualitatives, les diagrammes en bâton sont souvent privilégiés (les diagrammes en secteur ou « camemberts » sont bien moins lisibles).

Pour les variables quantitatives discrètes, le diagramme en bâton est généralement le plus utilisé tandis que l'histogramme ou le diagramme en boîte permettent d'illustrer correctement les variables quantitatives continues. Le diagramme en boîte, aussi appelé boîte à moustache, à l'avantage de faire apparaître la médiane ainsi que les valeurs extrêmes.

1.2. Statistique descriptive multidimensionnelle

Il s'agit de méthodes purement descriptives qui permettent de traiter simultanément un nombre quelconque de variable par des représentations graphiques. Les plus utilisées sont l'analyse en composantes principales ou ACP (permettant de traiter un nombre quelconque de variables quantitatives), l'analyse factorielle des correspondances ou AFC (permettant d'analyser la liaison entre 2 variables qualitatives) et l'analyse des correspondances multiples ou ACM (permettant d'analyser la liaison pouvant exister entre un nombre quelconque de variables qualitatives).

1.3. Résumé des données

Dans le cas de variables quantitatives continues, plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour résumer les données. La plus connue et utilisée est la moyenne qui est le quotient de la somme des différentes valeurs. Cependant, la moyenne peut fortement être influencée par des valeurs extrêmes, auquel cas la médiane, qui divise les valeurs en deux part égales, peut s'avérer plus robuste. C'est la médiane qui doit être utilisée quand les analyses statistiques utilisent des tests non paramétriques, et qui est le plus souvent pertinente dans les études chez l'homme où les nombres d'individus étudiés sont généralement restreints.

Par exemple, sur une série de 7 chiffres :

1 - 1 - 3 - 5 - 7 - 10 - 50

La moyenne est égale à 11 (fortement influencée par la valeur extrême « 50 ») alors que la médiane est égale à 5.

1.4. La dispersion autour de la moyenne

Les paramètres de dispersion visent à décrire comment les valeurs observées se dispersent autour de la valeur centrale. Les paramètres de dispersion les plus couramment utilisés sont :

► la variance qui est un indicateur de la dispersion des valeurs : plus la variance est élevée, plus les données sont dispersées ;

► l'écart type qui est la racine carrée de la variance ; il est la distance moyenne entre la moyenne de la série statistique et chacun des points correspondants aux valeurs de cette série.

L'écart-type est exprimé avec la même unité de mesure que les données, il est donc assez simple à interpréter. La variance est utilisée pour différents types de calculs statistiques, dont celui de la loi normale. L'analyse de la variance permet de déterminer si toutes les données suivent une même loi normale.

La loi normale est la plus importante des lois utilisées en statistique pour les variables quantitatives continues. Elle définit une représentation de données centrées autour de la moyenne, c'est à dire que la médiane d'une distribution normale est égale à sa moyenne. Les autres données s'écartent symétriquement des deux côtés de la moyenne. Les paramètres tels que la moyenne, la variance ou l'écart type caractérisent très bien les données issues d'une distribution proche d'une loi normale. En revanche, si la distribution observée s'éloigne de la loi normale (dissymétrie), ces paramètres ne permettront pas d'analyser correctement ces données.

Les tests paramétriques fonctionnent en supposant que les données testées suivent un type de loi de distribution connu (en général la loi normale). Les tests non paramétriques sont basés sur l'étude des rangs des observations et ne font aucune hypothèse sur le type de loi de distribution des données et peuvent donc être utilisés si les données ne suivent pas une loi normale.

2. La statistique inférentielle

L'inférence statistique consiste à déduire, à partir des observations réalisées sur un échantillon, des conclusions sur la population dont il est issu.

2.1. L'échantillonnage

La collecte des données est la première étape d'une étude statistique. Au cours de cette étape,

il est important d'éviter tout biais d'échantillonnage qui pourrait induire des conclusions erronées sur la population étudiée.

Un échantillonnage aléatoire simple (tirage au hasard au sein de la population) permet à chaque élément de la population d'avoir une chance et une probabilité égales d'être sélectionné. Lorsqu'il s'agit de populations pathologiques, les différentes formes cliniques, stades d'évolution, étiologies de la pathologie en question doivent être soigneusement étudiées pour que l'échantillon représente réellement une population homogène. Nombreux sont les exemples en médecine de conclusions erronées, débouchant sur des attitudes thérapeutiques délétères, parfois durables, dont la source était la mauvaise qualité de l'échantillonnage.

2.2. Le test de signification - la valeur de p ou p-value

Pour comprendre cette notion, il faut définir l'hypothèse nulle H_0 . Cette hypothèse consiste à dire qu'il n'existe pas de différence entre les paramètres comparés ou que la différence observée n'est pas significative et est due aux fluctuations d'échantillonnage.

Ainsi, si on observe des différences entre des éléments de plusieurs échantillons, est-ce que ces différences sont dues aux aléas de l'échantillonnage ou à une vraie différence entre les échantillons, différence qui pourra être extrapolée à l'ensemble des populations ?

La réponse à cette question est une probabilité que l'on appelle la valeur de p ou p-value en anglais.

Cette valeur est donnée par les tests statistiques choisis pour analyser les données. Si la p-value est faible, on rejette H_0 et on conclut qu'il existe bien une différence qui n'est pas uniquement due aux fluctuations d'échantillonnage. Un seuil de 5% est généralement utilisé pour la p-value (mais il peut aussi être inférieur). Ainsi, si la p-value est inférieure à 0,05, l'usage est de dire que la différence est significative (dans la limite du risque de se tromper dans 5% des cas).

Il faut cependant être très prudent avec cette p-value. De plus en plus de statisticiens remettent en cause son usage comme cela a été

particulièrement bien décrit par Wasserstein et Lazar (2016) de l'American Statistical Association. Il est important de ne pas prendre en considération uniquement cette valeur. Ces auteurs recommandent d'utiliser d'autres approches en complément (voire en remplacement) de la p-value comme l'utilisation de statistiques bayésiennes.

2.3. Les principaux tests utilisés en statistiques

En fonction de la question biologique et du type de données à disposition, il incombe au statisticien de choisir correctement le test le plus pertinent. Les tests sont généralement réalisés à l'aide de logiciels payants ou gratuits (comme le logiciel R).

Le choix d'un test statistique dépend de plusieurs critères :

- ▶ la nature des variables à comparer (quantitative, qualitative...),
- ▶ les éléments étudiés (moyennes, effectifs, variances...),
- ▶ la nature du problème (comparaison d'un échantillon à une population de référence, comparaison de deux échantillons...),
- ▶ le type de séries comparées (indépendantes ou appariées),
- ▶ la taille des échantillons,
- ▶ les conditions d'applications des tests (normalité de la distribution, taille de l'échantillon...).

Une liste non exhaustive et synthétique des principaux tests statistiques et de leurs conditions d'utilisation sont présentées dans le Tableau 10.

Les statistiques forment un ensemble de méthodes et d'outils extrêmement utile pour analyser les données, qu'elles soient issues d'études épidémiologiques ou d'études *in vitro*. Cependant, leur utilisation doit se faire à bon escient et par des personnes compétentes sur ces disciplines. La simple observation des données permet parfois, avec uniquement du bon sens, d'interpréter correctement les résultats d'une étude.

S'agissant des études publiées sur la consommation des fromages, le très large éventail des méthodologies d'études et des méthodes statistiques actuellement disponibles a été utilisé. La

Tableau 10. Descriptions simplifiées des conditions d'utilisation de différents tests statistiques

Test	Type de comparaison		Type de variable	Condition d'application
	Éléments testés	Comparaison		
χ^2 de conformité (ou d'ajustement)	Effectifs	Plusieurs observés à plusieurs théoriques	Qualitatives	<ul style="list-style-type: none"> • Test non paramétrique • A utiliser pour des échantillons de grandes tailles
	Proportions	Une observée à une théorique		
	Distribution	Une observée à une théorique	Quantitatives	
χ^2 d'homogénéité (ou d'indépendance)	Effectifs	Plusieurs observés	Qualitatives	<ul style="list-style-type: none"> • Test non paramétrique • A utiliser pour des échantillons de grandes tailles
	Proportions	Deux observées		
		Plusieurs observées		
		Plusieurs observées à plusieurs théoriques		
Distribution	Deux observées			
Exact de Fisher	Effectifs	Plusieurs observés	Qualitatives	<ul style="list-style-type: none"> • Test non paramétrique • A utiliser pour des échantillons de petites tailles
	Binomial	Une observée à une théorique		
Deux observées				
Deux observées				
Mac Nemar		Deux observées	Qualitatives	Test non paramétrique
Mantel-Haenszel	Effectifs	Plusieurs observés	Qualitatives	Test non paramétrique
	Proportions	Plusieurs observés		
T de Student	Moyennes	Une observée à une théorique	Quantitatives	<ul style="list-style-type: none"> • Test paramétrique • A utiliser pour des échantillons de grandes tailles
		Deux observées	Quantitatives/Qualitatives	
		Plusieurs observés	Quantitatives/Qualitatives	

pertinence et l'intérêt de leurs conclusions en sont tout naturellement affectés.

De plus, des paramètres non rationnels peuvent intervenir dans l'interprétation des données, en dépit de résultats statistiques convaincants : en matière de pathologie, il est habituel d'être plus sensible à des événements graves groupés dans un espace de temps (et/ou de lieu) limité qu'à des événements aussi

graves mais distribués dans le temps (mois, années...).

C'est particulièrement vrai quand il s'agit d'effets indésirables des médicaments, mais aussi (et surtout) des vaccinations, ou de la consommation de produits alimentaires. Ce sont des paramètres qui doivent être pris en compte dans une analyse globale 'bénéfices/risques'. ●

Test	Type de comparaison		Type de variable	Condition d'application	
	Éléments testés	Comparaison			
Rangs signés de Wilcoxon	Moyennes	Une observée à une théorique	Quantitatives	Test non paramétrique (alternative au test de Student)	
		Deux observées	Quantitatives/ Qualitatives		
	Médianes	Une observée à une théorique	Quantitatives		
Welch	Moyennes	Deux observées	Quantitatives/ Qualitatives	Test paramétrique	
Mann - Whitney - Wilcoxon		Deux observées		Test non paramétrique	
		Médianes	Deux observées		
Anova	Moyennes	Plusieurs observés		Test paramétrique	
Kruskal - Wallis		Plusieurs observés		<ul style="list-style-type: none"> • Test non paramétrique • A utiliser si le nombre d'échantillons est supérieur à 10 	
	Médianes				
Fisher - Snedecor	Variances	Deux observées		Test paramétrique (très sensible à un défaut de normalité)	
Ansari - Bradley		Deux observées		Test non paramétrique	
Bartlett		Plusieurs observés		Test paramétrique (très sensible à un défaut de normalité)	
Fligner - Killeen		Plusieurs observés		Test non paramétrique très robuste contre les écarts de normalité	
Pearson	Corrélations	Une observée à une théorique		Test paramétrique	
Spearman		Une observée à une théorique		Test non paramétrique	
Kendall		Une observée à une théorique		Test non paramétrique	
Shapiro - Wilk	Distribution	Une observée à une théorique		Test utilisé pour déterminer si une série de données suit une loi normale	
Kolmogorov - Smirnov		Une observée à une théorique		Quantitatives	Test non paramétrique
		Deux observées		Quantitatives/ Qualitatives	
Mantel-Cox	Courbe de survie	Deux observées		Test non paramétrique	

ANNEXE 2

Caractéristiques des épidémies impliquant les STEC*, les *L. monocytogenes* et les *Salmonella enterica* de divers sérotypes, à la suite de la consommation de fromages au lait cru en France entre 2004 et 2019.

Pathogène impliqué	Nombre de cas	Âge médian
<i>STEC O26:H11</i>	14 SHU*	22 mois
<i>STEC O26:H11</i>	2 SHU	-
<i>STEC O26</i>	13 SHU	24 mois
<i>STEC O157:H7</i>	5 SHU	-
<i>STEC O26:H11</i>	12 SHU	15 mois
<i>STEC O157:H7</i>	2 SHU	-
<i>L. monocytogenes</i>	2 cas de listériose	65 ans
<i>L. monocytogenes</i>	3 cas de listériose	83,5 ans
<i>L. monocytogenes</i>	2 cas de listériose	74,5 ans
<i>L. monocytogenes</i>	19 cas de listériose	91 ans
<i>L. monocytogenes</i>	23 cas de listériose	77 ans
<i>L. monocytogenes</i>	2 cas de listériose	51 ans
<i>L. monocytogenes</i>	6 cas de listériose	84 ans
<i>L. monocytogenes</i>	2 cas de listériose	80 ans
<i>L. monocytogenes</i>	2 cas de listériose	46 ans
<i>L. monocytogenes</i>	17 cas de listériose	76 ans
<i>L. monocytogenes</i>	4 cas de listériose	37 ans
<i>L. monocytogenes</i>	4 cas de listériose	49,5 ans
<i>L. monocytogenes</i>	6 cas de listériose	44 ans
<i>L. monocytogenes</i>	11 cas de listériose	48 ans
<i>Salmonella Enteritidis</i>	104 cas de salmonellose	33 ans
<i>Salmonella Newport</i>	147 cas de salmonellose	46 ans
<i>Salmonella Eastbourne</i>	30 cas de salmonellose	63 ans
<i>Salmonella Diarizonae</i>	44 cas de salmonellose	66 ans
<i>Salmonella Enteritidis</i>	55 cas de salmonellose	34 ans
<i>Salmonella Dublin</i>	83 cas de salmonellose	70 ans
<i>Salmonella Typhimurium et Enteritidis</i>	116 cas de salmonellose	-
<i>Salmonella Kedougou</i>	31 cas de salmonellose	72 ans
<i>Salmonella Enteritidis</i>	181 cas de salmonellose	40 ans
<i>Salmonella Newport</i>	4 cas de salmonellose	65 ans
<i>Salmonella Dublin</i>	103 cas de salmonellose	49 ans
<i>Salmonella Oranienburg</i>	81 cas de salmonellose	44 ans
<i>Salmonella Dublin</i>	6 cas de salmonellose	73 ans
<i>Salmonella 1,4,[5],12:i:-</i>	13 cas de salmonellose	-
<i>Salmonella Typhimurium</i>	35 cas de salmonellose	40 ans
<i>Salmonella Newport</i>	28 cas de salmonellose	-
<i>Salmonella Newport</i>	28 cas de salmonellose	64 ans
<i>Salmonella Muenster</i>	25 cas de salmonellose	58 ans

(*) STEC : *E. coli* producteurs de shigatoxines - SHU : syndrome hémolytique et urémique.

ANNEXE 3

Métabolites synthétisés par les bactéries lactiques ayant un effet inhibiteur sur les bactéries pathogènes.

Type de métabolite	Principales caractéristiques
Acides organiques	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Diminution du pH, conditions hostiles à la croissance de nombreux pathogènes ▶ Forme non dissociée peut diffuser à l'intérieur du pathogène et perméabiliser la membrane, perdre un proton dans le cytoplasme et ainsi acidifier celui-ci ▶ Acide phényllactique inhibe la croissance de bactéries et retarde celle de certaines moisissures
Peroxyde d'hydrogène	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Produit par la plupart des bactéries lactiques en présence d'oxygène ▶ Ne pouvant être dégradé (les bactéries lactiques ne fabriquent pas de catalase), le peroxyde d'hydrogène s'accumule dans le fromage ▶ Effet oxydant sur les lipides des membranes ▶ Effet bactéricide vis-à-vis d'<i>E. coli</i>, <i>L. ivanovii</i>, <i>S. aureus</i>.
Diacétyl	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Présente un effet anti-moisissure et bactéricide en présence de pH acide (la concentration requise pour que l'effet antimicrobien soit observé peut altérer les caractéristiques organoleptiques du fromage)
Réutérine	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Produite par de nombreuses bactéries lactiques par la fermentation du glycérol ▶ Bactéries à coloration de Gram positive sont plus résistantes vis-à-vis de cet anti-microbien que celles à coloration de Gram négative ▶ Peut induire un stress oxydant ▶ Activité anti-moisissure
Acides gras	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'acide laurique et l'acide caprique sont les acides gras qui présentent le plus fort pouvoir antimicrobien ▶ Activité anti-moisissure
Dipeptides cycliques	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Produits par les levures et les bactéries lactiques au cours de la fermentation ▶ Activité anti-moisissure
Bactériocines	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peptides présentant des propriétés anti-microbiennes ▶ Capables de détruire d'autres bactéries, généralement apparentées à la souche productrice ▶ La plupart des bactériocines produites par les bactéries lactiques inhibent spécifiquement les bactéries à coloration de Gram positive en formant des pores au niveau de la membrane plasmique (les bactéries à coloration de Gram négative sont protégées par leur membrane externe, sauf en cas de présence de substance pouvant l'endommager) ▶ Certaines bactériocines présentent des propriétés anti-microbiennes vis-à-vis de <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. aureus</i> ou encore <i>S. enterica</i> ▶ Certaines bactéries lactiques peuvent synthétiser des bactériocines présentant des propriétés anti-moisissures ▶ Les bactériocines sont actives sur une large gamme de pH, résistent au chauffage, ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes et sont sensibles aux enzymes digestives (pas d'impact sur les microorganismes du microbiote intestinal)

ANNEXE 4

Méthodes permettant d'éliminer les agents pathogènes dans le lait ou les fromages.

Facteur	Description	Référence
Pasteurisation	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Traitement thermique pouvant varier de 62,8°C - 30 min à 71,1°C - 15 s ou encore 135°C - 1 s ▶ Efficace contre la plupart des pathogènes ▶ Les bactéries pouvant sporuler sont résistantes (sous forme de spores) à la pasteurisation ▶ Température insuffisante pour éliminer la plupart des virus d'origine alimentaire (température > 90°C) ▶ Traitement par pasteurisation (62,5°C - 30min) sur des produits artificiellement contaminés permettait une inactivation allant de 1,91 log₁₀ (<i>L. monocytogenes</i> dans le lait de vache) à 6 log₁₀ (<i>S. aureus</i> dans le lait de vache) mais la pasteurisation (62,5°C - 30 min) ne parvenait pas à éliminer totalement les pathogènes présents dans ces laits à des taux élevés ▶ Dénaturation de certaines protéines et enzymes qui possèdent un pouvoir antimicrobien (lactoferrine, lactopéroxydase) ▶ Elimination de tous les micro-organismes d'intérêt du lait cru 	Bosch et al. 2018 ; Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Gabriel et al. 2020 ; Gillis et Ayerbe 2018 ; Martinez et al. 2017
Thermisation	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Traitement thermique de 62 à 65°C pendant 15 à 20 s ayant pour objectif de réduire le nombre de micro-organismes 	Gillis et Ayerbe 2018
Microfiltration	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Repose sur l'utilisation de filtre ▶ Permet d'éliminer efficacement les pathogènes ▶ Elimine aussi tous les micro-organismes d'intérêt du lait cru 	Chughtai et al. 2021 ; Gillis et Ayerbe 2018
Traitement du lait cru avec hautes pressions	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Préserve les caractéristiques nutritionnelles de l'aliment ▶ Peut être utilisé à des températures allant de 2 à 50 °C et à des pressions allant jusqu'à 400 MPa contre <i>E. Coli</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. Typhimurium</i> ou <i>S. aureus</i> ▶ Utilisation de températures plus élevées (de 75 °C à 90 °C) et de pressions allant de 300 à 700 MPa contre les spores de <i>Bacillus</i> et <i>Clostridium sporogenes</i>, ▶ Pression de 600 MPa pendant plus de 10 min généralement suffisante pour éliminer les virus d'origine alimentaire 	Bosch et al. 2018 ; Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Chugh-tai et al. 2021
Irradiation	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La plupart des virus sont plus résistants que les bactéries à l'irradiation ▶ Traitement de 3 kGy permet une réduction du taux de <i>L. innocua</i> de 6 log₁₀ et une réduction taux de <i>S. Enteritidis</i> et d'<i>E. coli</i> de 5 log₁₀ dans le lait 	Bosch et al. 2018 ; Lima et al. 2023
Traitement du lait cru par champ électrique pulsé	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Application d'un courant électrique de 20 à 80 kV/cm pendant moins d'une seconde (2 à 200 µs) à température ambiante ▶ Traitement qui ne dégage pas de chaleur ▶ Permet une forte réduction du taux des <i>E. coli</i>, <i>L. innocua</i> et <i>S. aureus</i> 	Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Chughtai et al. 2021

Facteur	Description	Référence
Traitement du lait cru par ultrasons	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Technologie permettant de détruire les micro-organismes et les enzymes sans affecter la qualité nutritionnelle, ni modifier les propriétés organoleptiques ▶ Certains traitements provoquent une augmentation de la température du lait (jusqu'à 80°C) ▶ Traitement de 20 kHz à 60°C pendant 12 min permet une réduction de 1 à 3 log₁₀ du taux <i>E. coli</i> dans le lait cru de vache ▶ Peut aussi être efficace contre <i>Brucella melitensis</i>, <i>S. Typhimurium</i>, et <i>S. aureus</i>. ▶ Traitement efficace contre certaines spores ▶ Traitement encore plus efficace si utilisé avec du peroxyde d'hydrogène et la lactopéroxydase ou avec certaines températures et pressions 	Abrahamsen et al. 2022 ; Chughtai et al. 2021 ; Tavsanli et al. 2022
Traitement du lait cru par UV	<ul style="list-style-type: none"> ▶ N'affecte pas le pH, la couleur ou la viscosité du lait, mais peut altérer les acides gras et les protéines ▶ Traitement de 1,07 W/m² à 5,6°C pendant 60 s permet une réduction de 7 log₁₀ du taux de <i>S. aureus</i> ▶ Peut aussi permettre une réduction de la concentration d'<i>E. coli</i> de plus de 4 log 10 	Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Chughtai et al. 2021
Traitement par ozone	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peut inactiver totalement <i>L. monocytogenes</i> dans du lait après un traitement de 15 min ▶ Agit aussi contre les biofilms de <i>L. monocytogenes</i> ▶ Impacte négativement les caractéristiques nutritionnelles du lait 	Calahorrano-Moreno et al. 2022 ; Macleod et al. 2022
Utilisation de bactériophages	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Virus spécifiques à certaines bactéries : ils éliminent uniquement leur cible (genre ou espèce) et n'impactent pas les autres micro-organismes présents dans le lait cru ▶ Utilisation de phage obligatoirement lytique ▶ Possibilité d'utiliser plusieurs phages en cocktail ▶ Peuvent être utilisés contre <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. aureus</i> ou certains sérotypes de STEC ▶ Peuvent être considérés comme une alternative aux antibiotiques, essentiellement vis-à-vis des bactéries résistantes aux antibiotiques ▶ N'impactent pas les qualités organoleptiques de l'aliment et restent stables au cours de la conservation de celui-ci 	Falardeau et al. 2021 ; Macleod et al. 2022 ; Pujato et al. 2019 ; Vikram et al. 2020
Bactériocines	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Utilisation comme alternative aux produits chimiques dans les aliments ; avantage : rapidement hydrolysées dans le système digestif humain ▶ Nisine produite par <i>L. lactis</i> et pédiocine produite par <i>P. acidilactici</i> sont commercialisées et inhibent la croissance de la plupart des bactéries à coloration de Gram positive pouvant contaminer les aliments comme <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. aureus</i> et <i>Clostridium perfringens</i>. ▶ Nisine peut être utilisée avec d'autres bactériocines pour être plus efficace (bovicine...) pour inhiber <i>L. monocytogenes</i>. ▶ Entérine plus efficace que la nisine pour inhiber <i>L. monocytogenes</i>. ▶ Nisine ne doit pas être utilisée dans les aliments présentant un pH neutre ou alcalin ou qui nécessitent une fermentation réalisée par des bactéries lactiques 	Falardeau et al. 2021 ; Coehlo et al. 2022

Glossaire

- **Acide gras insaturé** : acide gras qui comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone.
- **Acide gras saturé** : acide gras ayant des atomes de carbone totalement saturés en hydrogène.
- **Acides linoléiques conjugués** : acides gras essentiels de la famille des oméga-6 principalement présents dans la viande et dans les produits laitiers.
- **Adipocytes** : cellules présentes dans les tissus adipeux, et spécialisées dans le stockage des lipides.
- **Allergie** : dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances *a priori* inoffensives, les allergènes. Elle peut avoir des manifestations cutanées, respiratoires, digestives ou systémiques.
- **Angine de poitrine** : aussi appelé angor, symptôme caractérisant la maladie coronarienne qui se manifeste sous forme de douleurs thoraciques consécutives à un manque d'apport en oxygène au niveau du cœur. L'angine de poitrine n'est pas caractérisée par la nécrose du tissu cardiaque comme en cas d'infarctus du myocarde.
- **Antigène flagellaire H** : il est situé au niveau des flagelles qui permettent la mobilité de la bactérie. La diversité des antigènes H est due aux différents types de flagelline (protéine) composant la structure du flagelle.
- **Antigène somatique de surface O** : il définit le sérotype. Cet antigène est contenu dans les lipopolysaccharides présents sur la paroi bactérienne des souches à coloration de Gram négative.
- **Apports nutritionnels conseillés (ANC)** : recommandations portant sur la quantité de macro et de micronutriments nécessaires à la couverture de l'ensemble des besoins physiologiques moyens.
- **Anaphylaxie** : réaction systémique d'hypersensibilité sévère du système immunitaire, potentiellement mortelle.
- **Anti-oxydant** : molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres molécules à leur contact. L'oxydation est une réaction chimique (oxydoréduction) qui entraîne le transfert des électrons d'une molécule vers un agent oxydant (comme l'oxygène). Cette réaction produit des radicaux libres (atomes ou molécules qui ont perdu un électron) qui ont un effet délétère sur la cellule (cascade de transfert d'électrons). Les antioxydants sont capables de « redonner » un électron aux radicaux libres bloquant ainsi leur action.
- **Apoptose** : processus par lequel les cellules, suite à un signal spécifique, déclenchent leur autodestruction. Cette mort cellulaire est programmée, la cellule se fragmentant en plusieurs « sacs » qui sont absorbés et éliminés par l'organisme. L'apoptose est en opposition avec la nécrose qui correspond à une mort non programmée qui conduit à l'explosion de la cellule.
- **Artères** : vaisseaux sanguins qui transportent le sang sous pression en provenance du cœur vers les organes.
- **Asthme** : maladie respiratoire des petites voies aériennes par hyperréactivité bronchique, et obstruction réversible (bronchospasme) des voies aériennes, suivies d'inflammation chronique. Les principaux facteurs favorisant et entretenant ces symptômes sont les infections virales, les allergies respiratoires et les irritants bronchiques.
- **Athérome** : modification de la paroi interne (ou intima) d'une artère consécutive à l'accumulation de lipides, glucides, sang, tissus adipeux, calcium et autres minéraux. Cette accumulation conduit à la diminution du débit sanguin pouvant aller jusqu'à l'obstruction de l'artère et à une rupture de celle-ci.
- **Athérosclérose** : maladie touchant les artères, caractérisée par la formation de plaques d'athérome.

- **Atopie** : prédisposition génétique favorisant le développement d'allergies à des allergènes de l'environnement. Le rhume des foins (rhinite allergique), l'asthme, la dermatite atopique sont des manifestations de l'atopie.

- **AVC** : accident vasculaire cérébral qui survient lorsque la circulation sanguine vers ou dans le cerveau est interrompue parce qu'un vaisseau sanguin est obstrué (AVC ischémique - 85 % des cas) ou lorsqu'un vaisseau sanguin est rompu (AVC hémorragique - 15 % des cas). Les AVC ischémiques sont qualifiés de thrombose cérébrale s'ils sont provoqués suite à la présence d'athérome ou d'embolie cérébrale s'ils sont provoqués par un caillot de sang.

- **aw** : désigne l'activité de l'eau (water activity). L'aw estime la part d'eau libre dans un produit. Sa valeur, sans unité, est comprise entre 0 et 1, 1 étant la valeur de l'eau pure.

- **Bactéries à coloration de Gram négative** : bactéries qui présentent une membrane plasmique externe, un espace périplasmique comportant une couche de peptidoglycane fine, constituant la paroi cellulaire, et une membrane plasmique interne.

- **Bactéries à coloration de Gram positive** : bactéries qui présentent une couche de peptidoglycane très épaisse, constituant la paroi cellulaire, un espace périplasmique très étroit et une membrane plasmique.

- **Bactéries lactiques** : bactéries à coloration de Gram positive capables de fermenter les sucres en acide lactique. Elles sont anaérobies aérotoles c'est à dire qu'elles n'utilisent pas le dioxygène pour leur métabolisme (bactéries anaérobies) mais qu'elles ne sont pas affectées par sa présence. Ce sont des bactéries non pathogènes, présentes au niveau des muqueuses intestinales animales y compris humaines mais aussi dans différents habitats (lait, végétaux...) pouvant être utilisées dans la fabrication d'aliments (fromages...) ou encore comme probiotiques.

- **Bénéfice/risque (rapport)** : cette expression décrit le rapport théorique qui existe entre le bénéfice attendu d'un traitement (bénéfice thérapeutique), d'une pratique, d'un régime alimentaire et le risque potentiel d'effets indési-

rables de ce même traitement, pratique, régime alimentaire.

- **Cachexie** : fonte des tissus adipeux et des muscles provoquant un affaiblissement important de l'organisme et impossible à contrôler. Elle est fréquente lors de cancers.

- **Cellules dendritiques** : cellules du système immunitaire qui sont impliquées dans le déclenchement initial des réponses immunitaires dans tout l'organisme.

- **Cellules épithéliales (intestinales)** : aussi appelées entérocytes, ce sont les cellules les plus abondantes au niveau de l'épithélium intestinal. Elles ont pour rôle principal l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments.

- **Cellules NK (« Natural Killer »)** : sous population de lymphocytes qui a la particularité de ne pas posséder de récepteurs spécifiques pour une cible antigénique particulière. Ces cellules sont capables d'assurer une réponse immunitaire non spécifique. Lorsque les cellules n'expriment plus à leur surface les marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (système de reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés), par exemple en cas de transformation maligne, rendant les autres lymphocytes « aveugles », les cellules NK interviennent pour éliminer ces cellules.

- **Cholestérol** : lipide de la famille des stérols, synthétisé au niveau du foie. Il est un des constituants essentiels de la membrane des cellules chez les animaux. Il participe aussi à la formation des connexions entre les neurones, à la synthèse de certaines hormones ou encore à celle de la vitamine D. Communément, on distingue 2 types de cholestérol :

- + le cholestérol-HDL : cholestérol transporté dans le sang par les lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoproteins),

- + le cholestérol-LDL : cholestérol transporté dans le sang par les lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoproteins).

- **Conjugaison bactérienne** : mécanisme permettant à une bactérie donneuse de transmettre une copie d'un de ses plasmides à une bactérie receveuse.

- **Critères d'inclusion/ exclusion** : ces critères définissent les caractéristiques des sujets ou des patients qui doivent être inclus dans une étude.
- **Cytokines** : messagers solubles (protéines ou glycoprotéines) qui assurent les communications entre les cellules du système immunitaire.
- **Cytotoxicité** : propriété d'un agent, chimique ou biologique, d'être toxique pour les cellules, pouvant entraîner leur mort.
- **Démyélinisation** : amincissement, voire perte complète, de la gaine de myéline qui entoure et protège les fibres nerveuses du système nerveux périphérique et central.
- **Dermatite atopique** : maladie inflammatoire chronique de la peau se manifestant sous la forme d'un eczéma.
- **Diabète** : le diabète est une affection chronique qui se déclare lorsque le pancréas ne parvient pas à fabriquer suffisamment d'insuline (diabète de type 1 - cause auto-immune et impossible à éviter) ou lorsque le corps ne parvient plus à utiliser correctement l'insuline qu'il produit (diabète de type 2 - phénomène de résistance à l'insuline). Plusieurs mesures préventives de l'apparition du diabète de type 2 sont connues telles qu'une alimentation équilibrée, la pratique régulière d'activités physiques et l'éviction du tabac.
- **Dose-réponse** : relation entre la quantité d'une substance (par exemple un agent pathogène) à laquelle est exposé un organisme, une population ou un écosystème et la manière dont il ou elle répond (par exemple développement de symptômes).
- **Dysbiose** : déséquilibre du microbiote intestinal notamment dû à une diminution de sa diversité.
- **Dyslipidémie** : facteur de risque cardiovasculaire caractérisé par des taux anormalement élevés de lipides dans le sang comme ceux du cholestérol-LDL et les triglycérides et/ou des taux anormalement bas de cholestérol-HDL dans le sang.
- **Epidémiologie** : voir Chapitre 1 : Méthodes d'évaluation des bénéfiques et des risques chez l'être humain.
- **Etude prospective** : suivi d'un ensemble de sujets choisis selon des critères définis et suivis dans une enquête longitudinale, c'est à dire au cours du temps. Le recueil des données est optimisé comparé aux études rétrospectives (examens standardisés et pas de perte d'information) ce qui limite les biais et les erreurs. Ces études sont plus longues et plus difficiles à mettre en place : obtenir le consentement des individus, comité d'éthique, réglementation, constitution des dossiers, cohorte pouvant être plus petite que celle d'une étude rétrospective.
- **Etude rétrospective** : ce type d'étude *a posteriori* recherche des liens entre un phénomène présent et des événements antérieurs. Si ce type d'étude est plus facile à mettre en place qu'une étude prospective et peut permettre d'avoir de grands effectifs, elle se base sur des documents existants potentiellement imparfaits (dossiers d'individus qui peuvent être incomplets, données entrées de manière différente et décalées dans le temps par rapport à la survenue de l'événement...).
- **Facteur de confusion** : une variable est un facteur de confusion si elle est associée à la fois à l'exposition et à l'événement, mais non impliquée dans le chemin causal entre l'exposition et l'événement. Par exemple, dans le cadre d'une étude portant sur l'impact de la consommation de café sur l'incidence du cancer des poumons, la consommation de café pourrait être identifiée comme un facteur de risque. Or la consommation de café est souvent associée à la cigarette (association « pause-café » à la « pause-cigarette »). En pareil cas, le tabagisme est un facteur de confusion dans la relation apparente entre consommation de café et le cancer du poumon. Pour qu'une variable soit un facteur de confusion, il faut qu'elle soit elle-même un déterminant de la maladie étudiée (c'est-à-dire un facteur de risque) et qu'elle soit associée à l'exposition considérée. Ainsi, si l'on étudie l'association entre cancer du poumon et exposition au radon, le tabagisme n'est pas un facteur de confusion si les habitudes tabagiques sont identiques dans le groupe témoin et dans le groupe exposé au radon. Il est nécessaire de tenir compte des facteurs de confusion, soit lors

de la conception de l'étude (randomisation, restriction de la population d'étude), soit lors de l'analyse des résultats (stratification, modélisation statistique).

- **Fermentation homolactique** : ce type de fermentation désigne une fermentation où un seul produit est obtenu. Dans le cas des fromages, le lactose est converti à plus de 90 % en acide lactique.

- **Globules gras** : matière grasse présente dans la phase aqueuse du lait sous forme de gouttelettes microscopiques. Les globules gras sont entourés par une membrane issue de la membrane plasmique de la cellule épithéliale mammaire.

- **Granzyme B** : protéase stockée dans les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques, qui permet l'induction rapide de l'apoptose des cellules qu'elle cible.

- **Homéostasie intestinale** : ce principe repose principalement sur l'intégrité des cellules épithéliales intestinales qui forment la plus grande surface du corps exposé à l'environnement. Cette homéostasie est un processus complexe qui implique un équilibre entre le microbiote intestinal, le système immunitaire, le système nerveux entérique et les dépenses énergétiques.

- **Hormone parathyroïdienne** : protéine qui régule le taux de calcium dans le sang et les tissus par ses effets sur les os, les reins et l'intestin. Elle augmente le taux de calcium dans le sang lorsqu'il est trop faible.

- **Hypercholestérolémie** : taux élevé de cholestérol dans le sang.

- **Hypertension artérielle** : maladie caractérisée par une tension artérielle trop élevée (140/90 mmHg ou plus). L'hypertension artérielle peut entraîner de nombreuses complications et notamment l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde ou encore des AVC.

- **Immunité innée** : le système immunitaire inné agit comme la première barrière de défense visant à empêcher la pénétration et la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. Il est à l'origine d'une réponse immédiate

et non spécifique au point d'entrée de l'agent pathogène sous forme de réactions inflammatoires. L'immunité innée agit même en l'absence d'un contact antérieur avec les agents pathogènes. Les cellules immunitaires impliquées dans cette réponse sont principalement les cellules phagocytaires (macrophages, cellules dendritiques) et les granulocytes (divers types de polynucléaires, mastocytes...).

- **Immunoglobuline (Ig)** : toute globuline ayant des propriétés d'anticorps. Les immunoglobulines ont un rôle capital dans la lutte anti-infectieuse mais aussi dans les maladies allergiques et inflammatoires. Elles sont produites essentiellement par les plasmocytes dérivés des lymphocytes B. On distingue cinq classes d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgE, IgA et IgD).

- **Infarctus du myocarde** : aussi appelé crise cardiaque, résulte de la nécrose d'une partie des cellules du muscle cardiaque consécutive à un manque d'apport sanguin suite à la maladie coronarienne.

- **Insuline** : hormone qui régule la glycémie, c'est à dire le taux de glucose dans le sang.

- **Intégron** : éléments génétiques capables de promouvoir l'acquisition et l'expression de gènes de résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques. Ils sont intégrés dans des plasmides, des transposons ou dans le chromosome bactérien.

- **Intelligence fluide** : capacité à résoudre des problèmes nouveaux, sans qu'il soit possible d'utiliser ses connaissances. C'est la capacité à analyser les différents éléments d'un problème, à comprendre les relations entre ces éléments et à utiliser son raisonnement logique pour résoudre le problème.

- **Interleukine 12 (IL-12)** : cytokine produite par les cellules dendritiques ainsi que par les macrophages et les lymphocytes B. Elle permet la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T CD4+ Th1.

- **Interférons** : cytokines possédant une activité régulatrice et stimulatrice du système immunitaire, notamment dotées de propriétés antivirales et anticancéreuses.

- **Lactosérum** : aussi appelé petit-lait, il correspond à la partie liquide résiduelle qui reste après la coagulation du lait lors de la fabrication des fromages.
- **Lipoprotéines** : grands complexes de protéines et de lipides qui transportent les lipides dans tout l'organisme. Ils sont classés en fonction de leur densité (plus le pourcentage de lipide est grand par rapport au pourcentage de protéine, plus la lipoprotéine a une densité faible et inversement).
- **Lymphocyte T CD4+** : aussi appelés lymphocytes T auxiliaires, ce sont des lymphocytes non cyto-toxiques jouant un rôle dans la régulation de l'immunité.
- **Lymphocytes T CD4+ Th1** : sous-type de lymphocytes T auxiliaires, ce sont des lymphocytes qui produisent principalement l'interféron gamma et l'interleukine 2. Ces 2 molécules servent à l'activation des macrophages, des cellules NK et des Lymphocytes T CD8+.
- **Lymphocytes T CD8+** : aussi appelés lymphocytes T cytotoxiques, ce sont des lymphocytes capables d'éliminer des cellules présentant des éléments du non-soi (cellules infectées par des virus, cellules cancéreuses...).
- **Lymphocytes Th17** : type de lymphocytes T auxiliaires (Th) caractérisés par la production d'interleukine 17 (pro-inflammatoire). Ils sont issus d'une différenciation des lymphocytes T CD4+ initiée par certains facteurs comme le TGF- β . Ces lymphocytes sont impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques.
- **Macrophages** : cellules du système immunitaire ayant la capacité d'ingérer (processus appelé phagocytose) et de digérer des corps étrangers à éliminer comme des virus, ou des bactéries.
- **Maladies cardio-neurovasculaires (ou cardio-vasculaires)** : ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins.
- **Maladie coronarienne** : aussi appelée coronaropathie, maladie des artères qui vascularisent le cœur. Elle est caractérisée par un apport insuffisant en sang au muscle cardiaque et est généralement provoquée par l'athérosclérose.
- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)** : les MICI regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire.
- **Morbidité/mortalité** : ces deux termes renvoient à un nombre d'individus dans une population donnée et pendant une période déterminée : la morbidité fait référence à un nombre d'individus atteints par une maladie alors que la mortalité fait référence un nombre d'individus décédés.
- **micro-ARN** : ce sont de petits ARN non codants impliqués dans la régulation de l'expression des gènes.
- **Microbiote** : ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique. Dans l'organisme, il existe différents microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons... Le microbiote intestinal est le plus « peuplé » d'entre eux, abritant 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon.
- **Microglie** : macrophages résidents du système nerveux central (SNC). La microglie constitue le premier niveau de défense contre les pathogènes au niveau du SNC et est aussi impliquée dans la réparation tissulaire.
- **Obésité générale et abdominale** : l'obésité correspond à un excès de masse grasse et à une modification du tissu adipeux. On parle de surpoids si l'IMC (Indice de Masse Corporelle qui correspond au poids en kg divisé par le carré de la taille en mètre) est supérieur à 25 et d'obésité s'il est supérieur à 30. L'obésité peut être à l'origine de nombreuses maladies dont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou encore la dyslipidémie. L'obésité abdominale est caractérisée par un tour de taille supérieur à 90 cm chez la femme (non enceinte) ou à 100 cm chez l'homme.
- **Paucimicrobien** : relatif à une très faible quantité de micro-organismes.

- **PBMC** : Abréviation de « Peripheral Blood Mononuclear Cell » ou en français : cellules mononucléaires sanguines périphériques. Ce terme regroupe les lymphocytes (cellules T, cellules B, cellules NK) et les monocytes.
- **Peptide amyloïde bêta** : peptide capable de s'agréger, formant des plaques amyloïdes potentiellement à l'origine de la maladie d'Alzheimer.
- **Plasmide** : élément génétique présent dans le cytoplasme d'une bactérie (indépendant du chromosome bactérien) dont la réplication est autonome.
- **Postbiotique/Parabiotique** : préparation de micro-organismes inactivés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice sur la santé à son hôte.
- **Prébiotiques** : substances non digestibles utilisées par le microbiote digestif de l'hôte, conférant des bénéfices sur la santé.
- **Probiotiques** : micro-organismes vivants (bactéries, levures...) qui exercent un effet bénéfique sur l'organisme qui les ingère.
- **Recrutement des patients** : en amont de l'inclusion dans une étude, le patient fait l'objet d'une sélection (critères d'inclusion et d'exclusion). Si le patient répond aux exigences de l'étude, il est alors invité à participer à l'étude. Son médecin (et/ou le médecin instigateur de l'étude) l'informe des objectifs de l'étude et lui indique les modalités de participation à celle-ci ainsi que les risques et bénéfices potentiels associés. Le patient doit décider de sa participation ou non en tout état de cause. S'il est d'accord, sa participation ne sera validée formellement que lorsqu'il aura signé un formulaire de consentement éclairé.
- **Stress oxydant** : déséquilibre entre la production de radicaux libres (fabriqués naturellement par les cellules) et la capacité à neutraliser ces composés toxiques au sein de la cellule.
- **Syndrome métabolique** : syndrome qui se caractérise par l'association d'anomalies métaboliques telles que l'hypertension artérielle, l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie. Il n'est pas à proprement parlé une maladie, mais un ensemble de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques qui augmentent considérablement le risque de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires.
- **Système nerveux entérique** : partie du système nerveux périphérique qui contrôle le système digestif. Il contrôle à la fois la motricité du tube digestif (contractions musculaires permettant la progression des aliments...), les sécrétions hydroélectrolytiques (eau et ions) de la muqueuse ou de la circulation sanguine et la barrière épithéliale intestinale.
- **TIAC** : une Toxi-Infection Alimentaire Collective est définie par l'apparition d'au moins 2 cas d'une symptomatologie similaire, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à un même aliment. En France, les TIAC sont à déclaration obligatoire (DO) depuis 1987.
- **Transduction** : transfert de matériel génétique issu d'un chromosome bactérien d'une bactérie à une autre, par l'intermédiaire d'un bactériophage.
- **Transposon** : séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome, par un mécanisme appelé transposition.
- **Transformation bactérienne** : processus naturel dans lequel les bactéries dites compétentes peuvent absorber de l'ADN étranger de l'environnement et le recombinaison à leur chromosome bactérien.
- **Triglycérides** : constituants principaux des graisses animales et des produits laitiers, ils forment une réserve importante d'énergie et sont stockés dans les adipocytes. ●

Bibliographie

Introduction

● Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 17;11:625913.

● Eggerickx T, Léger JF, Sanderson JP, Vandeschrick C. L'évolution de la mortalité en Europe du 19^e siècle à nos jours. *Espace populations sociétés.* 2017. URL : <http://journals.openedition.org/eps/7314> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/eps.7314>

● Gillis JC, Ayerbe A. Le Fromage. Lavoisier - Technique Et Documentation. 2018. EAN 9782743023157.

Chapitre 1

Méthodes d'évaluation

des bénéfiques et des risques chez l'être humain

● Académie de médecine. 2022. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Consulté à l'adresse: <http://dictionnaire.academie-medicine.fr/search?titre=%C3%A9pid%C3%A9miologie>.

● Ancelle T. 2006. *Statistique épidémiologie*, 2^e édition. Edition Maloine. ISBN (13) 978-2-224-02968-5.

● Bonita R, Beaglehole R, Kjellström R & World Health Organization. 2010. *Éléments d'épidémiologie*, 2^e éd. Organisation mondiale de la Santé.

● Buteau S, Goldberg MS. 2015. Methodological issues related to pooling results from panel studies of heart rate variability and its association with ambient air pollution. *Environmental Research* ; 140(0) : 462-5.

● Domenighetti C. 2021. Randomisation mendélienne et interactions gène-environnement dans la maladie de Parkinson. *Santé publique*

et épidémiologie. Université Paris-Saclay. (NNT : 2021UPASR032). (tel-03793817)

● Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Smith GD. 2008. Mendelian randomization : using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statistics in Medicine*, 27(8) :1133-1163, 2008.

● Millot G. 2011. Comprendre et réaliser les tests statistiques à l'aide de R, Manuel de bio statistique, 2^{ème} édition. Edition de Boeck. ISBN 978-2-8041-6365-5.

● Schlienger JL. 2022. Petite histoire de l'épidémiologie de l'Antiquité à nos jours. *Med Mal Metab* ; 16: 191-199.

● Theil H. 1971. *Principles of Econometrics*. Wiley.

● Zuccolo L, Holmes MV. Commentary: Mendelian randomization-inspired causal inference in the absence of genetic data. *Int J Epidemiol.* 2017 Jun 1;46(3):962-965.

Chapitre 2

Rappels et généralités concernant les fromages et le microbiote digestif

● Aljutaily T, Huarte E, Martinez-Monteagudo S, Gonzalez-Hernandez JL, Rovai M, Sergeev IN. Probiotic-enriched milk and dairy products increase gut microbiota diversity: a comparative study. *Nutr Res.* 2020 Oct;82:25-33.

● Almena-Aliste M, Mietton B. 2014. Cheese classification, characterization, and categorization: a global perspective. *In Cheese microbes*, ed. CW Donnelly, ASM Press, Washington, USA. p. 39-72.

● ANSES. Contribution des macronutriments à l'AET. 2016. Saisine n° 2012-SA-0186. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA-0103Ra-2.pdf>

- Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:45-60.
- Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* 2018 Jan;32(1):9-25.
- Bautista-Gallego J, Ferrocino I, Botta C, Ercolini D, Cocolin L, Rantsiou K. Probiotic potential of a *Lactobacillus rhamnosus* cheese isolate and its effect on the fecal microbiota of healthy volunteers. *Food Res Int.* 2019 May;119:305-314.
- Bielik V, Hric I, Ugrayová S, Kubáňová L, Putala M, Grznár Ľ, Penesová A, Havranová A, Šardzíková S, Grendar M, Baranovičová E, Šoltys K, Kolisek M. Effect of High-intensity Training and Probiotics on Gut Microbiota Diversity in Competitive Swimmers: Randomized Controlled Trial. *Sports Med Open.* 2022 May 10;8(1):64.
- Cani PD, Moens de Hase E, Van Hul M. Gut Microbiota and Host Metabolism: From Proof of Concept to Therapeutic Intervention. *Microorganisms.* 2021 Jun 15;9(6):1302.
- Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods.* 2022 Jul 29;11(15):2276.
- Comerlato CB, Prichula J, Siqueira FM, Ritter AC, Varela APM, Mayer FQ, Brandelli A. Genomic analysis of *Enterococcus durans* LAB18S, a potential probiotic strain isolated from cheese. *Genet Mol Biol.* 2022 Feb 25;45(1):e20210201.
- de Lamas C, de Castro MJ, Gil-Campos M, Gil Á, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2019 May 1;10(suppl_2):S88-S96.
- Dapkevicius MLE, Sgardoli B, Câmara SPA, Poeta P, Malcata FX. Current Trends of Enterococci in Dairy Products: A Comprehensive Review of Their Multiple Roles. *Foods.* 2021 Apr 10;10(4):821.
- Fardet A, Dupont D, Rioux LE, Turgeon SL. Influence of food structure on dairy protein, lipid and calcium bioavailability: A narrative review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):1987-2010.
- Ferreiro AL, Choi J, Ryou J, Newcomer EP, Thompson R, Bollinger RM, Hall-Moore C, Ndao IM, Sax L, Benzinger TLS, Stark SL, Holtzman DM, Fagan AM, Schindler SE, Cruchoaga C, Butt OH, Morris JC, Tarr PI, Ances BM, Dantas G. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2023 Jun 14;15(700):eabo2984.
- Firmesse O, Alvaro E, Mogenet A, Bresson JL, Lemée R, Le Ruyet P, Bonhomme C, Lambert D, Andrieux C, Doré J, Corthier G, Furet JP, Rigottier-Gois L. Fate and effects of Camembert cheese micro-organisms in the human colonic microbiota of healthy volunteers after regular Camembert consumption. *Int J Food Microbiol.* 2008 Jul 15;125(2):176-81.
- Gillis JC, Ayerbe A. *Le Fromage. Lavoisier - Technique Et Documentation.* 2018. EAN 9782743023157.
- González S, Fernández-Navarro T, Arbolea S, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N, Gueimonde M. Fermented Dairy Foods: Impact on Intestinal Microbiota and Health-Linked Biomarkers. *Front Microbiol.* 2019 May 24;10:1046.
- Hadeif S, Idoui T, Sifour M, Genay M, Dary-Mouro A. Screening of Wild Lactic Acid Bacteria from Algerian Traditional Cheeses and Goat Butter to Develop a New Probiotic Starter Culture. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023 Apr;15(2):387-399.
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7):1613.
- Hric I, Ugrayová S, Penesová A, Rádiková Ž, Kubáňová L, Šardzíková S, Baranovičová E, Klučár Ľ, Beke G, Grendar M, Kolisek M, Šoltys K, Bielik V. The Efficacy of Short-Term Weight Loss Programs and Consumption of Natural Probiotic Bryndza Cheese on Gut Microbiota Composition in Women. *Nutrients.* 2021 May 21;13(6):1753.

BIBLIOGRAPHIE

- Ibarlucea-Jerez M, Canivenc-Lavier MC, Beuvier E, Barbet P, Menetrier F, Neyraud E, Licandro H. Persistence of fermented food bacteria in the oral cavity of rats after one week of consumption. *Food Microbiol.* 2022 Oct;107:104087.
- Irlinger F, Mariadassou M, Dugat-Bony E, Rué O, Neuvéglise C, Renault P, Rifa E, Theil S, Loux V, Cruaud C, Gavory F, Barbe V, Lasbleiz R, Gaucheron F, Spelle C, Delbès C. A comprehensive, large-scale analysis of «terroir» cheese and milk microbiota reveals profiles strongly shaped by both geographical and human factors. *ISME Communications*, 2024, 4(1), 1-14, doi : 10.1093/ismeco/ycae095.
- Kariyawasam KMGMM, Lee NK, Paik HD. Fermented dairy products as delivery vehicles of novel probiotic strains isolated from traditional fermented Asian foods. *J Food Sci Technol.* 2021 Jul;58(7):2467-2478. doi: 10.1007/s13197-020-04857-w.
- Kaur H, Kaur G, Ali SA. Dairy-Based Probiotic-Fermented Functional Foods: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Fermentation.* 2022, 8, 425.
- Kim T, Mondal SC, Jeong CR, Kim SR, Ban OH, Jung YH, Yang J, Kim SJ. Safety evaluation of *Lactococcus lactis* IDCC 2301 isolated from homemade cheese. *Food Sci Nutr.* 2021 Nov 17;10(1):67-74.
- Kamodyová N, Minárik G, Hodosy J, Celec P. Single consumption of Bryndza cheese temporarily affects oral microbiota and salivary markers of oxidative stress. *Curr Microbiol.* 2014 Nov;69(5):716-24.
- Kurbanova M, Voroshilin R, Kozlova O, Atuchin V. Effect of Lactobacteria on Bioactive Peptides and Their Sequence Identification in Mature Cheese. *Microorganisms.* 2022 Oct 19;10(10):2068.
- Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique [Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications]. *Rev Med Interne.* 2016 Jun;37(6):418-23.
- Lorenzini EC, Lazzari B, Tartaglia GM, Farronato G, Lanteri V, Botti S, Biscarini F, Cozzi P, Stella A. Oral ecological environment modifications by hard-cheese: from pH to microbiome: a prospective cohort study based on 16S rRNA metabarcoding approach. *J Transl Med.* 2022 Jul 9;20(1):312.
- Lozano J, Fernández-Ciganda S, González Revello Á, Hirigoyen D, Martínez M, Scorza C, Zunino P. Probiotic potential of GABA-producing lactobacilli isolated from Uruguayan artisanal cheese starter cultures. *J Appl Microbiol.* 2022 Sep;133(3):1610-1619.
- Mahaut, M., Jeantet, R. & Brulé, G. *Initiation à la technologie fromagère.* 2000. TEC & DOC.
- Partula V, Mondot S, Torres MJ, Kesse-Guyot E, Deschasaux M, Assmann K, Latino-Martel P, Buscail C, Julia C, Galan P, Hercberg S, Rouilly V, Thomas S, Quintana-Murci L, Albert ML, Duffy D, Lantz O, Touvier M; Milieu Intérieur Consortium. Associations between usual diet and gut microbiota composition: results from the *Milieu Intérieur* cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2019 May 1;109(5):1472-1483.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14
- RMT filières fromagères valorisant leur terroir. Composés d'intérêt nutritionnel du lait et des fromages de terroir. 2014. <https://www.rmt-fromagesdeterroirs.com/download/composes-interet-nutritionnel-du-lait-et-des-fromages-de-terroir/>
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Epub 2021 May 4.
- Schwartz A. Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:v
- Summer A, Formaggioni P, Franceschi P, Di Frangia F, Righi F, Malacarne M. Cheese as Functional Food: The Example of Parmigiano Reggiana.

no and Grana Padano. *Food Technol Biotechnol*. 2017 Sep;55(3):277-289.

- Turgeon SL, Brisson G. Symposium review: The dairy matrix-Bioaccessibility and bioavailability of nutrients and physiological effects. *J Dairy Sci*. 2020 Jul;103(7):6727-6736.

- Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018 Jan;17(1):137-164.

- Widyastuti Y, Febrisiantosa A, Tidona F. Health-Promoting Properties of Lactobacilli in Fermented Dairy Products. *Front Microbiol*. 2021 May 21;12:673890. doi: 10.3389/fmicb.2021.673890.

- Yang Z, Amal FE, Yang L, Liu Y, Zhu L, Zhu Z, Jiang L. Functional Characterization of *Clostridium tyrobutyricum* L319: A Promising Next-Generation Probiotic for Short-Chain Fatty Acid Production. *Front Microbiol*. 2022 Jun 17;13:926710.

- Yao M, Zhang M, Lai T, Yang Z. Characterization and *In Vitro* Fecal Microbiota Regulatory Activity of a Low-Molecular-Weight Exopolysaccharide Produced by *Lactiplantibacillus plantarum* NMGL2. *Foods*. 2022 Jan 29;11(3):393.

Chapitre 3

Bénéfices et risques vis-à-vis de l'allergie au lait et des maladies allergiques atopiques

- Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rancé F, Scheinmann P, Wal JM. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*. 2006 Nov;61(11):1358-65.

- Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, Lambertini F, Paolella S, Zennaro D, Rafaianni C, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, Zuzzi S, Giangrieco I, Dossena A, Mari A. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS One*. 2012;7(7):e40945.

- Bahal S, Bansal R, Bansal A. Second Reported Case of Buffalo Milk Protein Allergy without Cross Reactivity to Cow's Milk. *J Allergy Immunol*. 2017; 1:005.

- Beaumesnil M, Denery-Papini S, Drouet M, Gaudin JC. Allergy to Goat/Sheep's Milk with Good Tolerance to Cow's Milk but Not to Cow's Milk Cheese: Identification of 1-105 Peptide from κ -Casein as the Molecular Basis of Reactivity toward Cow's Milk Cheese for Two Patients. *Research in Immunology: An International Journal*. 2013; Vol. 2013.

- Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Moulliac J, Tressol C, Garcette K, Juchet A, Michaud E, Languépin J, Lamireau T, Lachaux A, Tounian P. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Revue Française d'Allergologie*. 2019. Volume 59, Issue 1, Pages 41-53.

- Biscola V, Choiset Y, Rabesona H, Chobert JM, Haertlé T, Franco BDGM. Brazilian artisanal ripened cheeses as sources of proteolytic lactic acid bacteria capable of reducing cow milk allergy. *J Appl Microbiol*. 2018 Aug;125(2):564-574.

- Braun-Fahrlander C, von Mutius E. Can farm milk consumption prevent allergic diseases? *Clin Exp Allergy*. 2011 Jan;41(1):29-35.

- Brick T, Schober Y, Böcking C, Pekkanen J, Genuneit J, Loss G, Dalphin JC, Riedler J, Lauener R, Nockher WA, Renz H, Vaarala O, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ, Pfefferle PI; PASTURE study group. ω -3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1699-1706.e13.

- Broekaert SM, Darsow U, Ollert M, Ring J, Krause I, Schulmeister U, Spitzauer S, Valenta R. Anaphylactic shock caused by buffalo's mozzarella cheese. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jul;101(1):105-7.

- Celik V, Beken B, Yazicioglu M, Ozdemir PG, Sut N. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):540-546.

- Chen M, Sutherland A, Birrueta G, Laubach S, Leonard S, Peters B, Schulten V. Analysis of Allergen-Specific T Cell and IgE Reactivity to Different Preparations of Cow's Milk-Containing Food Extracts. *Cells*. 2019 Jul 2;8(7):667.

BIBLIOGRAPHIE

- Cigerci Gunaydin N, Severcan EU, Akarcan SE, Bal CM, Gulen F, Tanac R, et al. Effects of Cow's Milk Components, Goat's Milk and Sheep's Milk Sensitivities on Clinical Findings, and Tolerance Development in Cow's Milk Allergy. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2021;55(3):391–397.
- Collin JC, Berdagué JL, Dognin-Bergeret M, Grappin R. Affinage et qualité du Gruyère de Comté. IV. Etude de la protéolyse. *Lait*. 1987, 67(3), 299-318.
- Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, Velasco R, Trujillo J. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients*. 2023 Mar 14;15(6):1397.
- Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S, Schmausser-Hechfellner E, Roduit C, Frei R, Lauener R, Divaret-Chauveau A, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Kabesch M, Renz H, Pekkanen J, Farquharson FM, Louis P, Mills DA, von Mutius E; PASTURE study group; Ege MJ. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1766-1775.
- Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, Stevens WJ. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1558-1560.
- El-Ghaish S, Dalgalarondo M, Choiset Y, Sitohy M, Ivanova I, Haertlé T, Chobert JM. Characterization of a new isolate of *Lactobacillus fermentum* IFO 3956 from Egyptian Ras cheese with proteolytic activity. *Eur Food Res Technol*. 2010 230, 635–643.
- Gaiaschi A, Beretta B, Poiesi C, Conti A, Giuffrida MG, Galli CL, Restani P. Proteolysis of alphas-casein as a marker of Grana Padano cheese ripening. *J Dairy Sci*. 2000 Dec;83(12):2733-9.
- Gaiaschi A, Beretta B, Poiesi C, Conti A, Giuffrida MG, Galli CL, Restani P. Proteolysis of beta-casein as a marker of Grana Padano cheese ripening. *J Dairy Sci*. 2001 Jan;84(1):60-5.
- Gillis JC, Ayerbe A. *Le Fromage*. Lavoisier
- *Technique Et Documentation*. 2018. EAN 9782743023157.
- Global Burden of Disease Study 2019. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 19<90-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22 – <https://www.thelancet.com/gbd/summaries>.
- Huang M, Li X, Wu Y, Meng X, Tong P, Yuan J, Yang A, Wu Z, Chen H, Xiong C. Potential allergenicity and hydrolysis assessment of bovine casein and β -casein by treatment with lactic acid bacteria. *J Food Biochem*. 2022 Dec;46(12):e14424.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014 Mar 1;66(1):22-33.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):33-7.
- Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, Büchele G, Boznanski A, Danielewicz H, Cullinan P, Heederik D, Braun-Fahrlander C, von Mutius E; GABRIELA Study Group. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;129(6):1470-7.
- Illikoud N, Mantel M, Rolli-Derkinderen M, Gagnaire V, Jan G. Dairy starters and fermented dairy products modulate gut mucosal immunity. *Immunol Lett*. 2022 Dec;251-252:91-102.
- Kääriö H, Nieminen JK, Karvonen AM, Hutunen K, Schröder PC, Vaarala O, von Mutius E, Pfefferle PI, Schaub B, Pekkanen J, Hirvonen MR, Roponen M. Circulating Dendritic Cells, Farm Exposure and Asthma at Early Age. *Scand J Immunol*. 2016 Jan;83(1):18-25.
- Kazemi R, Taheri-Kafrani A, Motahari A, Kordesedehi R. Allergenicity reduction of bovine milk β -lactoglobulin by proteolytic activity of *Lactococcus lactis* BMC12C and BMC19H isolated from Iranian dairy products. *Int J Biol Macromol*. 2018 Jun;112:876-881.
- Kim JH, Kim K, Kim W. Cream Cheese-Derived

Lactococcus chungangensis CAU 28 Modulates the Gut Microbiota and Alleviates Atopic Dermatitis in BALB/c Mice. *Sci Rep*. 2019 Jan 24;9(1):446.

- Lee JB. Regulation of IgE-Mediated Food Allergy by IL-9 Producing Mucosal Mast Cells and Type 2 Innate Lymphoid Cells. *Immune Netw*. 2016 Aug;16(4):211-8.

- Loo EXL, Ong L, Goh A, Chia AR, Teoh OH, Colega MT, Chan YH, Saw SM, Kwek K, Gluckman PD, Godfrey KM, Van Bever H, Lee BW, Chong YS, Chong MF, Shek LP. Effect of Maternal Dietary Patterns during Pregnancy on Self-Reported Allergic Diseases in the First 3 Years of Life: Results from the GUSTO Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(2):105-113.

- Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, Weber J, Sozanska B, Danielewicz H, Horak E, van Neerven RJ, Heederik D, Lorenzen PC, von Mutius E, Braun-Fahrländer C; GABRIELA study group. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):766-773.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.048.

- Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Dalphin ML, Riedler J, von Mutius E, Weber J, Kabesch M, Michel S, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE study group. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):523-30.e9.

- Loss G, Depner M, Ulfman LH, van Neerven RJ, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Lauener R, Pfefferle PI, Pekkanen J, Vaarala O, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE study group. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):56-62.

- Lluís A, Depner M, Gaugler B, Saas P, Casaca VI, Raedler D, Michel S, Tost J, Liu J, Genuneit J, Pfefferle P, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Lauener R, Vuitton DA, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Schaub B; Protection Against Allergy: Study in Rural Envi-

ronments Study Group. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):551-9.

- Marseglia A, Castellazzi AM, Valsecchi C, Licari A, Piva G, Rossi F, Fiorentini L, Marseglia GL. Outcome of oral provocation test in egg-sensitive children receiving semi-fat hard cheese Grana Padano PDO (protected designation of origin) containing, or not, lysozyme. *Eur J Nutr*. 2013 Apr;52(3):877-83. doi: 10.1007/s00394-012-0394-5.

- Martikainen MV, Kääriö H, Karvonen A, Schröder PC, Renz H, Kaulek V, Dalphin JC, von Mutius E, Schaub B, Pekkanen J, Hirvonen MR, Roponen M. Farm exposures are associated with lower percentage of circulating myeloid dendritic cell subtype 2 at age 6. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1278-87.

- Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Schmitz G. Milk: a postnatal imprinting system stabilizing FoxP3 expression and regulatory T cell differentiation. *Clin Transl Allergy*. 2016 May 12;6:18.

- Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Jul;113(1):82-7.

- Montel MC, Buchin S, Mallet A, Delbes-Paus C, Vuitton DA, Desmases N, Berthier F. Traditional cheeses: rich and diverse microbiota with associated benefits. *Int J Food Microbiol*. 2014 May 2;177:136-54.

- Mulé P, Gabrielli S, Upton J, Em A, Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to goat/sheep's milk in a 4-year-old boy tolerant to cow's milk. *BMJ Case Rep*. 2020 Jan 8;13(1):e232844. doi: 10.1136/bcr-2019-232844. PMID: 31919067; PMCID: PMC6954805.

- Müller-Rompa SEK, Markevych I, Hose AJ, Loss G, Wouters IM, Genuneit J, Braun-Fahrländer C, Horak E, Boznanski A, Heederik D, von Mutius E, Heinrich J, Ege MJ; GABRIELA Study Group. An approach to the asthma-protective farm effect by geocoding: Good farms and better farms.

BIBLIOGRAPHIE

Pediatr Allergy Immunol. 2018 May;29(3):275-282.

● Nicklaus S, Divaret-Chauveau A, Chardon ML, Roduit C, Kaulek V, Ksiazek E, Dalphin ML, Karvonen AM, Kirja-vainen P, Pekkanen J, Lauener R, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Vuitton DA, Mutius EV, Dalphin JC; Pasture Study Group. The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy*. 2019 Apr;74(4):788-798.

● Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):342-7, 347.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043. Epub 2008 Jul 11. PMID: 18620743.

● Pescuma M, Hébert EM, Haertlé T, Chobert JM, Mozzi F, Font de Valdez G. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CRL 454 cleaves allergenic peptides of β -lactoglobulin. *Food Chem*. 2015 Mar 1;170:407-14.

● Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1374-81.

● Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, Genuneit J, Hyvärinen A, Hirvonen MR, Lauener R, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin JC, Brunekeef B, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Renz H; PASTURE Study Group. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):108-15.e1-3.

● Plé C, Breton J, Richoux R, Nurdin M, Deutsch SM, Falentin H, Hervé C, Chuat V, Lemée R, Maguin E, Jan G, Van de Guchte M, Foligné B. Combining selected immunomodulatory *Propionibacterium freudenreichii* and *Lactobacillus delbrueckii* strains: Reverse engineering development of an anti-inflammatory cheese. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Apr;60(4):935-48.

● Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens

and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem*. 2009 Sep;395(1):47-56.

● Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1129-33.

● RMT filières fromagères valorisant leur terroir. Composés d'intérêt nutritionnel du lait et des fromages de terroir. 2014. <https://www.rmt-fromagesdeterroirs.com/download/composes-interet-nutritionnel-du-lait-et-des-fromages-de-terroir/>

● Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrlander C, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Hirvonen MR, Büchele G, Renz H, Lauener R, Krauss-Etschmann S, von Mutius E; PASTURE Study group. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010 May;40(5):786-94.

● Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, Pfefferle P, Hyvärinen A, Karvonen AM, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1056-64. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1044.

● Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Akdis C, Lauener R, O'Mahony L; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019 Apr;74(4):799-809.

● Rosenkranz RR, Rosenkranz SK, Neessen KJ. Dietary factors associated with lifetime asthma or hayfever diagnosis in Australian middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2012 Oct 12;11:84. doi: 10.1186/1475-2891-11-84.

- Santé Publique France. 2022a. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/notre-action/#tabs>
- Santé Publique France. 2022b. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/asthme>
- Schröder PC, Illi S, Casaca VI, Lluís A, Böck A, Roduit C, Depner M, Frei R, Genuneit J, Pfefferle PI, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, Lauener R, von Mutius E, Schaub B; PASTURE study group. A switch in regulatory T cells through farm exposure during immune maturation in childhood. *Allergy*. 2017 Apr;72(4):604-615.
- Suzuki T, Nishiyama K, Kawata K, Sugimoto K, Isome M, Suzuki S, Nozawa R, Ichikawa Y, Watanabe Y, Suzutani T. Effect of the *Lactococcus lactis* 11/19-B1 Strain on Atopic Dermatitis in a Clinical Test and Mouse Model. *Nutrients*. 2020 Mar 14;12(3):763.
- Tamazouzt S, Adel-Patient K, Deschildre A, Charles MA, De Lauzon-Guillain B, Divaret-Chauveau A. Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. *Revue Française d'Allergologie*. 2021. Volume 61, Issue 4, page 233.
- Tanabe S, Tesaki S, Watanabe J, Fukushi E, Sonoyama K, Kawabata J. Isolation and structural elucidation of a peptide derived from Edam cheese that inhibits beta-lactoglobulin transport. *J Dairy Sci*. 2003 Feb;86(2):464-8.
- Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 May-Jun;35(3):113-6. doi: 10.1157/13106780. PMID: 17594876.
- Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019 Sep 2;32(9):606-613.
- Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018 Jan;17(1):137-164.
- von Mutius E, Vercelli D. Author Correction: Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2019 Sep;19(9):594. doi: 10.1038/s41577-019-0199-3. Erratum for: *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):861-8.
- Vuitton DA, Divaret-Chauveau A, Dalphin ML, Laplante JJ, von Mutius E, Dalphin JC. Protection contre l'allergie par l'environnement de la ferme : en 15 ans, qu'avons-nous appris de la cohorte européenne « PASTURE » ?, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2019 Volume 203, Issue 7: 618-630.
- Waser M, Michels KB, Bieli C, Flöistrup H, Pershagen G, von Mutius E, Ege M, Riedler J, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Lauener R, Braun-Fahrländer C; PARSIFAL Study team. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5):661-70.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):805-12.
- Weir RR, Strain JJ, Johnston M, Lewis C, Fearon AM, Stewart S, Pourshahidi LK. Environmental and genetic factors influence the vitamin D content of cows' milk. *Proc Nutr Soc*. 2017 Feb;76(1):76-82.
- Zago M, Massimiliano L, Bonvini B, Penna G, Giraffa G, Rescigno M. Functional characterization and immunomodulatory properties of *Lactobacillus helveticus* strains isolated from Italian hard cheeses. *PLoS One*. 2021 Jan 25;16(1):e0245903.
- Zhu R, Kobric D, Susan GL, FAAAAI. A Rare Presentation of Milk Cheese Anaphylaxis with Tolerance to Milk. *J Allergy Clin Immune*. 2018 Volume 141, number 2.

Chapitre 4

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies inflammatoires du tractus digestif

- Alp D, KuleaŞan H. Determination of competition and adhesion abilities of lactic acid bacteria

BIBLIOGRAPHIE

against gut pathogens in a whole-tissue model. *Biosci Microbiota Food Health*. 2020;39(4):250-258. doi: 10.12938/bmfh.2020-033. Epub 2020 Aug 1.

● Aslam H, Jacka FN, Marx W, Karatzi K, Mavrogianni C, Karaglani E, Mohebbi M, Pasco JA, O'Neil A, Berk M, Nomikos T, Kanellakis S, Androutsos O, Manios Y, Moschonis G. The Associations between Dairy Product Consumption and Biomarkers of Inflammation, Adipocytokines, and Oxidative Stress in Children: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020 Oct 6;12(10):3055.

● Bailey JR, Vince V, Williams NA, Cogan TA. *Streptococcus thermophilus* NCIMB 41856 ameliorates signs of colitis in an animal model of inflammatory bowel disease. *Benef Microbes*. 2017 Aug 24;8(4):605-614.

● Belo GA, Cordeiro BF, Oliveira ER, Braga MP, da Silva SH, Costa BG, Martins FDS, Jan G, Le Loir Y, Gala-García A, Ferreira E, Azevedo V, do Carmo FLR. SlpB Protein Enhances the Probiotic Potential of *L. lactis* NCDO 2118 in Colitis Mice Model. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 20;12:755825.

● Berlec A, Perše M, Ravnikar M, Lunder M, Erman A, Cerar A, Štrukelj B. Dextran sulphate sodium colitis in C57BL/6J mice is alleviated by *Lactococcus lactis* and worsened by the neutralization of Tumor necrosis Factor α . *Int Immunopharmacol*. 2017 Feb;43:219-226.

● Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D, Nunes Dos Santos C, Pinto P, Re R, Rémond D, Shahar DR, Vergères G. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Aug 13;57(12):2497-2525.

● Bouzid YY, Chin EL, Spearman SS, Alkan Z, Stephensen CB, Lemay DG. No Associations between Dairy Intake and Markers of Gastrointestinal Inflammation in Healthy Adult Cohort. *Nutrients*. 2023 Aug 8;15(16):3504.

● Campmans-Kuijpers MJE, Dijkstra G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). *Nutrients*. 2021 Mar 25;13(4):1067.

● Chen Y, Zhang M, Ren F. A Role of Exopolysaccharide Produced by *Streptococcus thermophilus* in the Intestinal Inflammation and Mucosal Barrier in Caco-2 Monolayer and Dextran Sulphate Sodium-Induced Experimental Murine Colitis. *Molecules*. 2019 Jan 31;24(3):513.

● Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods*. 2022 Jul 29;11(15):2276.

● Cordeiro BF, Alves JL, Belo GA, Oliveira ER, Braga MP, da Silva SH, Lemos L, Guimarães JT, Silva R, Rocha RS, Jan G, Le Loir Y, Silva MC, Freitas MQ, Esmerino EA, Gala-García A, Ferreira E, Faria AMC, Cruz AG, Azevedo V, do Carmo FLR. Therapeutic Effects of Probiotic Minas Frescal Cheese on the Attenuation of Ulcerative Colitis in a Murine Model. *Front Microbiol*. 2021 Mar 2;12:623920.

● do Carmo FLR, Rabah H, Cordeiro BF, da Silva SH, Pessoa RM, Fernandes SOA, Cardoso VN, Gagnaire V, Deplanche M, Savassi B, Figueiroa A, Oliveira ER, Fonseca CC, Queiroz MIA, Rodrigues NM, Sandes SHC, Nunes AC, Lemos L, Alves JL, Faria AMC, Ferreira Ê, Le Loir Y, Jan G, Azevedo V. Probiotic *Propionibacterium freudenreichii* requires SlpB protein to mitigate mucositis induced by chemotherapy. *Oncotarget*. 2019 Dec 31;10(68):7198-7219.

● Domingos-Lopes M, Nagy A, Stanton C, Ross P, Gelencsér E, Silva C. Immunomodulatory activity of exopolysaccharide producing *Leuconostoc citreum* strain isolated from Pico cheese. *J. Funct. Foods*. 2017;33:235-243.

● dos Santos LM, Santos MM, de Souza Silva HP, Arantes RM, Nicoli JR, Vieira LQ. Monoassociation with probiotic *Lactobacillus delbrueckii* UFV-H2b20 stimulates the immune system and protects germfree mice against *Listeria monocytogenes* infection. *Med Microbiol Immunol*. 2011 Feb;200(1):29-38.

● Foligné B, Deutsch SM, Breton J, Cousin FJ, Dewulf J, Samson M, Pot B, Jan G. Promising immunomodulatory effects of selected strains of dairy propionibacteria as evidenced *in vitro* and *in vivo*. *Appl Environ Microbiol*. 2010 Dec;76(24):8259-64.

- Gadotti TN, Norde MM, Rogero MM, Fisberg M, Fisberg RM, Oki E, Martini LA. Dairy consumption and inflammatory profile: A cross-sectional population-based study, São Paulo, Brazil. *Nutrition*. 2018 Apr;48:1-5.
- Hosoya T, Sakai F, Yamashita M, Shiozaki T, Endo T, Ukibe K, Uenishi H, Kadooka Y, Moriya T, Nakagawa H, Nakayama Y, Miyazaki T. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 inhibits lymphocyte proliferation by regulation of the JNK signaling pathway. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108360.
- Illikoud N, Mantel M, Rolli-Derkinderen M, Gagnaire V, Jan G. Dairy starters and fermented dairy products modulate gut mucosal immunity. *Immunol Lett*. 2022 Dec;251-252:91-102.
- Ito M, Ohishi K, Yoshida Y, Okumura T, Sato T, Yokoi W, Sawada H. Preventive effect of *Streptococcus thermophilus* YIT 2001 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008 Oct;72(10):2543-7.
- Kanmani P, Albarracin L, Kobayashi H, Hebert EM, Saavedra L, Komatsu R, Gatica B, Miyazaki A, Ikeda-Ohtsubo W, Suda Y, Aso H, Egusa S, Mishima T, Salas-Burgos A, Takahashi H, Villena J, Kitazawa H. Genomic Characterization of *Lactobacillus delbrueckii* TUA4408L and Evaluation of the Antiviral Activities of its Extracellular Polysaccharides in Porcine Intestinal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2018 Sep 24;9:2178.
- Kanmani P, Kim H. Immunobiotic Strains Modulate Toll-Like Receptor 3 Agonist Induced Innate Antiviral Immune Response in Human Intestinal Epithelial Cells by Modulating IFN Regulatory Factor 3 and NF- κ B Signaling. *Front Immunol*. 2019 Jul 3;10:1536.
- Lawrence GW, Begley M, Cotter PD, Guinane CM. Potential Use of Biotherapeutic Bacteria to Target Colorectal Cancer-Associated Taxa. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 30;21(3):924.
- Levit R, Savoy de Giori G, de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of riboflavin-producing bacteria against chemically induced colitis in mice. *J Appl Microbiol*. 2018a Jan;124(1):232-240.
- Levit R, Savoy de Giori G, de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Folate-producing lactic acid bacteria reduce inflammation in mice with induced intestinal mucositis. *J Appl Microbiol*. 2018b Nov;125(5):1494-1501.
- Liu Y, Zheng S, Cui J, Guo T, Zhang J, Li B. Alleviative Effects of Exopolysaccharide Produced by *Lactobacillus helveticus* KLDS1.8701 on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. *Microorganisms*. 2021 Oct 2;9(10):2086.
- Luerce TD, Gomes-Santos AC, Rocha CS, Moreira TG, Cruz DN, Lemos L, Sousa AL, Pereira VB, de Azevedo M, Moraes K, Cara DC, LeBlanc JG, Azevedo V, Faria AMC, Miyoshi A. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. *Gut Pathog*. 2014 Jul 29;6:33.
- Ma S, Yeom J, Lim YH. Dairy *Propionibacterium freudenreichii* ameliorates acute colitis by stimulating MUC2 expression in intestinal goblet cell in a DSS-induced colitis rat model. *Sci Rep*. 2020 Mar 26;10(1):5523.
- Mizuno H, Tomotsune K, Islam MA, Funabashi R, Albarracin L, Ikeda-Ohtsubo W, Aso H, Takahashi H, Kimura K, Villena J, Sasaki Y, Kitazawa H. Exopolysaccharides From *Streptococcus thermophilus* ST538 Modulate the Antiviral Innate Immune Response in Porcine Intestinal Epithelial Cells. *Front Microbiol*. 2020 May 19;11:894.
- Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019 Aug;103(16):6463-6472.
- Moon HR, Yun JM. Sodium butyrate inhibits high glucose-induced inflammation by controlling the acetylation of NF- κ B p65 in human monocytes. *Nutr Res Pract*. 2023 Feb;17(1):164-173.
- Nieman KM, Anderson BD, Cifelli CJ. The Effects of Dairy Product and Dairy Protein Intake on Inflammation: A Systematic Review of the Literature. *J Am Coll Nutr*. 2021 Aug;40(6):571-582.
- Ogita T, Nakashima M, Morita H, Saito Y, Suzuki T, Tanabe S. *Streptococcus thermophilus* ST28 ameliorates colitis in mice partially by suppression of inflammatory Th17 cells. *J Biomed Biotechnol*. 2011a;2011:378417.

BIBLIOGRAPHIE

- Ogita T, Nakashima M, Morita H, Saito Y, Suzuki T, Tanabe S. *Streptococcus thermophilus* ST28 ameliorates colitis in mice partially by suppression of inflammatory Th17 cells. *J Biomed Biotechnol.* 2011b;2011:378417.
- Okada Y, Tsuzuki Y, Miyazaki J, Matsuzaki K, Hokari R, Komoto S, Kato S, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Watanabe T, Miura S. *Propionibacterium freudenreichii* component 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of bacterial flora and lymphocyte homing. *Gut.* 2006 May;55(5):681-8.
- Plé C, Richoux R, Jardin J, Nurdin M, Briard-Bion V, Parayre S, Ferreira S, Pot B, Bouguen G, Deutsch SM, Falentin H, Foligné B, Jan G. Single-strain starter experimental cheese reveals anti-inflammatory effect of *Propionibacterium freudenreichii* CIRM BIA 129 in TNBS-colitis model. *J. Funct. Foods.* 2015, 18, pp. 575-585,
- Plé C, Breton J, Richoux R, Nurdin M, Deutsch SM, Falentin H, Hervé C, Chuat V, Lemée R, Maguin E, Jan G, Van de Guchte M, Foligné B. Combining selected immunomodulatory *Propionibacterium freudenreichii* and *Lactobacillus delbrueckii* strains: Reverse engineering development of an anti-inflammatory cheese. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016, 60: 935-948
- Rabah H, Rosa do Carmo FL, Jan G. Dairy Propionibacteria: Versatile Probiotics. *Microorganisms.* 2017 May 13;5(2):24.
- Rabah H, do Carmo FLR, Carvalho RDO, Cordeiro BF, da Silva SH, Oliveira ER, Lemos L, Cara DC, Faria AMC, Garric G, Harel-Oger M, Le Loir Y, Azevedo V, Bouguen G, Jan G. Beneficial Propionibacteria within a Probiotic Emmental Cheese: Impact on Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis in Mice. *Microorganisms.* 2020 Mar 7;8(3):380.
- Rolim FRL, Oliveira CJB, de Freitas Neto OC, Dos Santos KMO, Guerra GCB, Rodrigues RV, de Assis POA, Araújo DFS, de Carvalho VAG, Lemos MLP, da Silva NMV, Soares JKB, Garcia HEM, de Souza EL, Souza FAL, de Barros MEG, de Oliveira MEG, Queiroga RCRE. Microbiological, immunological, and histological changes in the gut of *Salmonella Enteritidis*-challenged rats fed goat cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* EM1107. *J Dairy Sci.* 2021 Jan;104(1):179-197.
- Rong J, Zheng H, Liu M, Hu X, Wang T, Zhang X, Jin F, Wang L. Probiotic and anti-inflammatory attributes of an isolate *Lactobacillus helveticus* NS8 from Mongolian fermented koumiss. *BMC Microbiol.* 2015 Oct 2;15:196.
- Rong J, Liu S, Hu C, Liu C. Single probiotic supplement suppresses colitis-associated colorectal tumorigenesis by modulating inflammatory development and microbial homeostasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;34(7):1182-1192.
- Rundblad A, Holven KB, Øyri LKL, Hansson P, Ivan IH, Gjevestad GO, Thoresen M, Ulven SM. Intake of Fermented Dairy Products Induces a Less Pro-Inflammatory Postprandial Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression Response than Non-Fermented Dairy Products: A Randomized Controlled Cross-Over Trial. *Mol Nutr Food Res.* 2020 Nov;64(21):e2000319.
- Santos Rocha C, Lakhdari O, Blottière HM, Blugeon S, Sokol H, Bermúdez-Humarán LG, Azevedo V, Miyoshi A, Doré J, Langella P, Maguin E, van de Guchte M. Anti-inflammatory properties of dairy lactobacilli. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Apr;18(4):657-66.
- Sengül N, Işık S, Aslım B, Uçar G, Demirbağ AE. The effect of exopolysaccharide-producing probiotic strains on gut oxidative damage in experimental colitis. *Dig Dis Sci.* 2011 Mar;56(3):707-14.
- She Y, Wang K, Makarowski A, Mangat R, Tsai S, Willing BP, Proctor SD, Richard C. Effect of High-Fat and Low-Fat Dairy Products on Cardiometabolic Risk Factors and Immune Function in a Low Birthweight Swine Model of Diet-Induced Insulin Resistance. *Front Nutr.* 2022 Jun 17;9:923120.
- Silveira DSC, Veronez LC, Lopes-Júnior LC, Anatriello E, Brunaldi MO, Pereira-da-Silva G. *Lactobacillus bulgaricus* inhibits colitis-associated cancer via a negative regulation of intestinal inflammation in azoxymethane/dextran sodium sulfate model. *World J Gastroenterol.* 2020 Nov 21;26(43):6782-6794.
- Sokovic Bajic S, Djokic J, Dinic M, Veljovic K,

Golic N, Mihajlovic S, Tolinacki M. GABA-Producing Natural Dairy Isolate From Artisanal Zlatar Cheese Attenuates Gut Inflammation and Strengthens Gut Epithelial Barrier *in vitro*. *Front Microbiol.* 2019 Mar 18;10:527.

- Tenore GC, Pagano E, Lama S, Vanacore D, Di Maro S, Maisto M, Capasso R, Merlino F, Borrelli F, Stiuso P, Novellino E. Intestinal Anti-Inflammatory Effect of a Peptide Derived from Gastrointestinal Digestion of Buffalo (*Bubalus bubalis*) Mozzarella Cheese. *Nutrients.* 2019 Mar 13;11(3):610.

- Tognocchi M, Conte M, Testai L, Martucci M, Serra A, Salvioli S, Calderone V, Mele M, Conte G. Supplementation of Enriched Polyunsaturated Fatty Acids and CLA Cheese on High Fat Diet: Effects on Lipid Metabolism and Fat Profile. *Foods.* 2022 Jan 29;11(3):398.

- Trentesaux C, Fraudeau M, Romagnolo B. L'autophagie, l'homéostasie intestinale et ses pathologies. *Med Sci (Paris).* 2017 Volume 33, Number 3, 290 - 296.

- Wachi S, Kanmani P, Tomosada Y, Kobayashi H, Yuri T, Egusa S, Shimazu T, Suda Y, Aso H, Sugawara M, Saito T, Mishima T, Villena J, Kitazawa H. *Lactobacillus delbrueckii* TUA4408L and its extracellular polysaccharides attenuate enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced inflammatory response in porcine intestinal epitheliocytes via Toll-like receptor-2 and 4. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Oct;58(10):2080-93.

- Yan Y, Li X, Yang Q, Zhang H, Hettinga K, Li H, Chen W. Dietary d-Lactate Intake Facilitates Inflammatory Resolution by Modulating M1 Macrophage Polarization. *Mol Nutr Food Res.* 2022 Dec;66(24):e2200196.

- Yuan M, Singer MR, Moore LL. Yogurt Consumption Is Associated with Lower Levels of Chronic Inflammation in the Framingham Offspring Study. *Nutrients.* 2021 Feb 4;13(2):506.

- Zago M, Massimiliano L, Bonvini B, Penna G, Giraffa G, Rescigno M. Functional characterization and immunomodulatory properties of *Lactobacillus helveticus* strains isolated from Italian hard cheeses. *PLoS One.* 2021 Jan 25;16(1):e0245903.

Chapitre 5

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires

- Alegria-Lertxundi I, Rocandio Pablo A, Arroyo-Izaga M. Cheese consumption and prevalence of overweight and obesity in a Basque adult population: a cross-sectional study. *Int J Food Sci Nutr.* 2014 Feb;65(1):21-7.

- Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, Irvin SR, Miller PE, Watson H, Fryzek JP. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016 Feb 28;115(4):737-50.

- Ambroselli D, Masciulli F, Romano E, Catanzaro G, Besharat ZM, Massari MC, Ferretti E, Migliaccio S, Izzo L, Ritieni A, Grosso M, Formichi C, Dotta F, Frigerio F, Barbiera E, Giusti AM, Ingallina C, Mannina L. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients.* 2023 Jan 26;15(3):640.

- Aprea G, Del Matto I, Tucci P, Marino L, Scatoloni S, Rossi F. *In Vivo* Functional Properties of Dairy Bacteria. *Microorganisms.* 2023 Jul 11;11(7):1787.

- Asbaghi O, Ashtary-Larky D, Naseri K, Saadati S, Zamani M, Rezaei Kelishadi M, Nadery M, Doaei S, Haghghat N. The effects of conjugated linoleic acid supplementation on lipid profile in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr.* 2022 Nov 3;9:953012.

- Astrup A, Geiker NRW, Magkos F. Effects of Full-Fat and Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Disease: Food Is More Than the Sum of Its Parts. *Adv Nutr.* 2019 Sep 1;10(5):924S-930S.

- Babio N, Becerra-Tomás N, Nishi SK, López-González L, Paz-Graniel I, García-Gavilán J, Schröder H, Martín-Calvo N, Salas-Salvadó J. Total dairy consumption in relation to overweight and obesity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022 Jan;23 Suppl 1:e13400.

- Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allerge-

BIBLIOGRAPHIE

nicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 103 (6), 1191-1194.

● Boon N, Hul GB, Stegen JH, Sluijsmans WE, Valle C, Langin D, Viguierie N, Saris WH. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov;31(11):1704-12.

● Booth AO, Huggins CE, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. Effect of increasing dietary calcium through supplements and dairy food on body weight and body composition: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015 Oct 14;114(7):1013-25.

● Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J, Rajendiran E, She Y, Ramprasath V, Gignoux I, Talbot D, Levy E, Tremblay A, Jones PJ, Couture P, Lamarche B. Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):800-809.

● Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Oct;11(10):577-91.

● Chen GC, Wang Y, Tong X, Szeto IMY, Smit G, Li ZN, Qin LQ. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2017 Dec;56(8):2565-2575.

● Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods*. 2022 Jul 29;11(15):2276.

● Crichton GE, Alkerwi A. Whole-fat dairy food intake is inversely associated with obesity prevalence: findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. *Nutr Res*. 2014 Nov;34(11):936-43.

● de Goede J, Geleijnse JM, Ding EL, Soedamah-Muthu SS. Effect of cheese consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2015 May;73(5):259-75.

● Dixon A, Robertson K, Yung A, Que M, Randall H, Wellalagodage D, Cox T, Robertson D, Chi C, Sun J. Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 29;22(9):74.

● Dougkas A, Barr S, Reddy S, Summerbell CD. A critical review of the role of milk and other dairy products in the development of obesity in children and adolescents. *Nutr Res Rev*. 2019 Jun;32(1):106-127.

● EFSA. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies, Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. 2010 J 8 (3) 1461.

● Farvid MS, Malekshah AF, Pourshams A, Poustchi H, Sepanlou SG, Sharafkhan M, Khoshnia M, Farvid M, Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Brennan P, Pharoah PD, Boffetta P, Willett WC, Malekzadeh R. Dairy Food Intake and All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality: The Golestan Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2017 Apr 15;185(8):697-711.

● Feeney EL, Daly A, Dunne S, Dible V, Barron R, Seratlic S, Jacquier JC, O'Sullivan M, Beresford T, Jensen SK, Gibney ER. Effect of reduced-calcium and high-calcium cheddar cheese consumption on the excretion of faecal fat: a 2-week cross-over dietary intervention study. *Eur J Nutr*. 2023 Jun;62(4):1755-1765.

● Fontecha J, Calvo MV, Juarez M, Gil A, Martínez-Vizcaino V. Milk and Dairy Product Consumption and Cardiovascular Diseases: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl_2):S164-S189.

● Fuke G, Nornberg JL. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Jan 2;57(1):1-7.

● GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis

for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659-1724.

- Gillis JC, Ayerbe A. *Le Fromage. Lavoisier - Technique Et Documentation*. 2018. EANI9782743023157.

- Giosuè A, Calabrese I, Vitale M, Riccardi G, Vaccaro O. Consumption of Dairy Foods and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Feb 16;14(4):831.

- Glazunova OA, Moiseenko KV, Savinova OS, Fedorova TV. *In Vitro* and *In Vivo* Antihypertensive Effect of Milk Fermented with Different Strains of Common Starter Lactic Acid Bacteria. *Nutrients*. 2022 Dec 16;14(24):5357.

- Gomes JM, Costa JA, Alfenas RC. Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity? *Br J Nutr*. 2015 Dec 14;114(11):1756-65.

- González-González F, Delgado S, Ruiz L, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Functional bacterial cultures for dairy applications: Towards improving safety, quality, nutritional and health benefit aspects. *J Appl Microbiol*. 2022 Jul;133(1):212-229.

- Haugsgjerd TR, Egeland GM, Nygård OK, Iglund J, Sulo G, Lysne V, Vinknes KJ, Bjornevik K, Tell GS. Intake of carbohydrates and SFA and risk of CHD in middle-age adults: the Hordaland Health Study (HUSK). *Public Health Nutr*. 2022 Mar;25(3):634-648.

- Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019 Aug 18;11(8):1943.

- Jacobsen R, Lorenzen JK, Toubro S, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Mar;29(3):292-301.

- Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr*. 2013 Feb;52(1):1-24.

- Langslet G. Dairy fat and cardiovascular disease: good or bad? A lipidologist's view. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Feb 14;30(3):217-218.

- Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, Sacks FM, Thorndike AN, Van Horn L, Wylie-Rosett J. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Dec 7;144(23):e472-e487.

- Lorenzen JK, Astrup A. Dairy calcium intake modifies responsiveness of fat metabolism and blood lipids to a high-fat diet. *Br J Nutr*. 2011 Jun 28;105(12):1823-31. doi: 10.1017/S0007114510005581.

- Manaer T, Yu L, Nabi XH, Dilidaxi D, Liu L, Sailike J. The beneficial effects of the composite probiotics from camel milk on glucose and lipid metabolism, liver and renal function and gut microbiota in db/db mice. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Apr 22;21(1):127.

- Mishali M, Prizant-Passal S, Avrech T, Shoenfeld Y. Association between dairy intake and the risk of contracting type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis with subgroup analysis of men versus women. *Nutr Rev*. 2019 Jun 1;77(6):417-429.

- O'Connor S, Turcotte AF, Gagnon C, Rudkowska I. Increased Dairy Product Intake Modifies Plasma Glucose Concentrations and Glycated Hemoglobin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2019 Mar 1;10(2):262-279.

- OMS. Alimentation saine. 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.

- Osman A, El-Gazzar N, Almana TN, El-Hadary A, Sitohy M. Lipolytic Postbiotic from *Lactobacillus paracasei* Manages Metabolic Syndrome in Albino Wistar Rats. *Molecules*. 2021 Jan 18;26(2):472.

- Sandby, K. Magkos, F. Chabanova, E. « et col. » The effect of dairy products on liver fat and metabolic risk markers in males with abdominal obesity e a four-arm randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 2024, 43, p. 534-542, doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.018.

BIBLIOGRAPHIE

- Santurino C, López-Plaza B, Fontecha J, Calvo MV, Bermejo LM, Gómez-Andrés D, Gómez-Candela C. Consumption of Goat Cheese Naturally Rich in Omega-3 and Conjugated Linoleic Acid Improves the Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers of Overweight and Obese Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 May 5;12(5):1315.
- Satija A, Agrawal S, Bowen L, Khandpur N, Kirra S, Prabhakaran D, Reddy KS, Smith GD, Ibrahim S. Association between milk and milk product consumption and anthropometric measures in adult men and women in India: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013 Apr 8;8(4):e60739.
- She Y, Wang K, Makarowski A, Mangat R, Tsai S, Willing BP, Proctor SD, Richard C. Effect of High-Fat and Low-Fat Dairy Products on Cardiometabolic Risk Factors and Immune Function in a Low Birthweight Swine Model of Diet-Induced Insulin Resistance. *Front Nutr*. 2022 Jun 17;9:923120.
- Slurink IA, Chen L, Magliano DJ, Kupper N, Smeets T, Soedamah-Muthu SS. Dairy Product Consumption and Incident Prediabetes in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study With 12 Years of Follow-Up. *J Nutr*. 2023 Jun;153(6):1742-1752.
- Soerensen KV, Thorning TK, Astrup A, Kristensen M, Lorenzen JK. Effect of dairy calcium from cheese and milk on fecal fat excretion, blood lipids, and appetite in young men. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5):984-91.
- Song X, Li R, Guo L, Guo P, Zhang M, Feng R. Association between dairy consumption and prevalence of obesity in adult population of northeast China: An internet-based cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(1):110-119.
- Tambalis KD, Panagiotakos D, Psarra G, Sidossis LS. Recommended dairy intake is associated with healthy dietary habits, better physical fitness, less obesity and a healthier lifestyle profile in school age children. *Br J Nutr*. 2022 Nov 28;128(10):2046-2053.
- Tong X, Chen GC, Zhang Z, Wei YL, Xu JY, Qin LQ. Cheese Consumption and Risk of All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2017 Jan 13;9(1):63.
- Usinger L, Reimer C, Ibsen H. Fermented milk for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD008118.
- Van Parys A, Sæle J, Puauschitz NG, Anfinsen ÅM, Karlsson T, Olsen T, Haugsgjerd TR, Vinknes KJ, Holven KB, Dierkes J, Nygård OK, Lysne V. The association between dairy intake and risk of cardiovascular disease and mortality in patients with stable angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Feb 14;30(3):219-229.
- Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, Hercberg S, Castetbon K. *International journal of public health*. 2013, n°. 6, p. 855-64
- Wang H, Troy LM, Rogers GT, Fox CS, McKeown NM, Meigs JB, Jacques PF. Longitudinal association between dairy consumption and changes of body weight and waist circumference: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Feb;38(2):299-305.
- Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tomé D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:21-41.
- Wu H, Wang J, Jiang H, Liu X, Sun X, Chen Y, Hu C, Wang Z, Han T, Sun C, Wei W, Jiang W. The association of dietary spermidine with all-cause mortality and CVD mortality: The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2014. *Front Public Health*. 2022 Sep 28;10:949170.
- Yuan M, Hu FB, Li Y, Cabral HJ, Das SK, Deeney JT, Moore LL. Dairy Food Intakes, Postpartum Weight Retention, and Risk of Obesity. *Nutrients*. 2022 Dec 27;15(1):120.
- Zemel MB, Miller SL. Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. *Nutr Rev*. 2004 Apr;62(4):125-31.
- Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(7):1189-1194.
- Zhang J, Lim K, Shin S. Dairy product consumption and type 2 diabetes among Korean adults: a prospective cohort study based on the Health

Examinees (HEXA) study. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022019.

● Zhang M, Dong X, Huang Z, Li X, Zhao Y, Wang Y, Zhu H, Fang A, Giovannucci EL. Cheese consumption and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr*. 2023 Sep;14(5):1170-1186.

Chapitre 6

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies infectieuses

● Abrahamsen RK, Narvhus JA. Can ultrasound treatment replace conventional high temperature short time pasteurization of milk? A critical review. *Int Dairy J*. 2022 - 131:105375.

● Abril AG, G Villa TG, Barros-Velázquez J, Cañas B, Sánchez-Pérez A, Calo-Mata P, Carrera M. *Staphylococcus aureus* Exotoxins and Their Detection in the Dairy Industry and Mastitis. *Toxins (Basel)*. 2020 Aug 20;12(9):537.

● Addis MF, Tanca A, Uzzau S, Oikonomou G, Bicalho RC, Moroni P. The bovine milk microbiota: insights and perspectives from -omics studies. *Mol Biosyst*. 2016 Jul 19;12(8):2359-72.

● Albuquerque PPF, Cezar, RDS, Pinheiro JWJr, Grazielle Nascimento G, Santos AS, Mota RA. Occurrence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in coalho cheese in the State of Pernambuco, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2019 - 71(6), 1917-1921.

● Alghizzi M, Shami A. The prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in milk and dairy products in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Dec;28(12):7098-7104.

● Altafini A, Roncada P, Guerrini A, Minkoumba Sonfack G, Fedrizzi G, Caprai E. Occurrence of Ochratoxin A in Different Types of Cheese Offered for Sale in Italy. *Toxins (Basel)*. 2021 Aug 2;13(8):540.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Norovirus. 2011.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Rotavirus. 2012.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Listeria monocytogenes*. 2016 - mise à jour 2020. Saisine n°2016-SA-0081.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Staphylococcus aureus* et entérotoxines staphylococciques. 2016b - mise à jour 2022. Saisine n°2016-SA-0076.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Salmonella* spp. 2016c - mise à jour : Juin 2021. Saisine n°2016-SA-0080.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*. 2016d. Mise à jour : Juin 2020. Saisine n°2016-SA-0079.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Cronobacter* spp. 2016e. Mise à jour : Février 2020. Saisine n°2016-SA-0082.

● ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC). 2019.

● ANSES. Avis relatif aux modalités de maîtrise du risque lié à la présence de dangers microbiologiques dans les fromages et autres produits laitiers fabriqués à partir de lait cru (saisine 2019-SA-0033). 2022. Partie 1 : Priorisation des couples « danger microbiologique/fromage et autre produit laitier au lait cru », bilan des mesures de maîtrise disponibles. Maisons-Alfort: Anses, 126 p.

● ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la définition des souches pathogènes d'*Escherichia coli* productrices de Shigatoxines. 2023. Saisine n° 2020-SA-0095.

● Bagel A, Sergentet D. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* and Milk Fat Globules. *Microorganisms*. 2022 Feb 23;10(3):496. doi: 10.3390/microorganisms10030496.

BIBLIOGRAPHIE

- Bagel A, Bouvier-Crozier M, Canizares M, Hamadou B, Courcol L, Lopez C, Michel V, Douellou T, Sergentet D. Surface proteins of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* mediate association with milk fat globules in raw milk. *Front Microbiol.* 2023 Jun 23;14:1156374.
- Bertrand X, Dufour V, Millon L, Beuvier E, Gbaguidi-Haore H, Piarroux R, Vuitton DA, Talon D. Effect of cheese consumption on emergence of antimicrobial resistance in the intestinal microflora induced by a short course of amoxicillin-clavulanic acid. *J Appl Microbiol.* 2007 Apr;102(4):1052-9.
- Bosch A, Gkogka E, Le Guyader FS, Loisy-Hamon F, Lee A, van Lieshout L, Marthi B, Myrmel M, Sansom A, Schultz AC, Winkler A, Zuber S, Phister T. Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *Int J Food Microbiol.* 2018 Nov 20;285:110-128.
- Cai H, Kou X, Ji H, Wang X, Wang H, Zhang Y, Lu S, Li B, Dong J, Wang Q, Zhou J, Hu D. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from Kazak cheese in Xinjiang, China. *Food Control.* 2021;123:107759.
- Cama BAV, Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Ferraiolo F, Paolucci IA, Maranto D, Mondello P, Lo Presti Costantino MR, Marano F, D'Andrea G, Di Marco V, Puglisi G, Valenzise M, D'Angelo G, Mondello L, Strano G, Condorelli F, Spicola D, Nunnari G, Pellicanò GF. Outbreak of *Brucella melitensis* infection in Eastern Sicily: risk factors, clinical characteristics and complication rate. *New Microbiol.* 2019 Jan;42(1):43-48.
- Calahorrano-Moreno MB, Ordoñez-Bailon JJ, Baquerizo-Crespo RJ, Dueñas-Rivadeneira AA, B S M Montenegro MC, Rodríguez-Díaz JM. Contaminants in the cow's milk we consume? Pasteurization and other technologies in the elimination of contaminants. *F1000Res.* 2022 Jan 25;11:91.
- Casalnuovo F, Rippa P, Battaglia L, Parisi N. Isolation of *Cronobacter* spp. (*Enterobacter sakazakii*) from Artisanal Mozzarella. *Ital J Food Saf.* 2014 Feb 4;3(1):1526.
- Chemidlin Prévost-Bouré N, Karimi B, Sadet Bourgeteau S, Djemiel C, Brie M, Dumont J, Campedelli M, Nowak V, Guyot P, Letourneur C, Manneville V, Gillet F, Bouton Y 2021. Microbial transfers from permanent grassland ecosystems to milk in dairy farms in the Comté cheese area. <http://www.nature.com/scientificreports>. 11:18144. 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97373-6>
- Chughtai MFJ, Farooq MA, Ashfaq SA, Khan S, Khaliq A, Antipov S, Rebezov M, Khayrullin M, Vorobeva A, Nelyubina E, et al. Role of Pascalization in Milk Processing and Preservation: A Potential Alternative towards Sustainable Food Processing. *Photonics.* 2021; 8(11):498.
- Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods.* 2022 Jul 29;11(15):2276.
- Comerlato CB, Prichula J, Siqueira FM, Ritter AC, Varela APM, Mayer FQ, Brandelli A. Genomic analysis of *Enterococcus durans* LAB18S, a potential probiotic strain isolated from cheese. *Genet Mol Biol.* 2022 Feb 25;45(1):e20210201.
- Contesa CR, de Souza NB, Gonçalves GB, Almeida L, Manera Ziotti AP, Moraes CC. A New Bacteriocin from *Lactobacillus sakei*: *In vitro* and *In situ* Application. *Curr Drug Discov Technol.* 2023;20(2):e021122210557.
- Costa D, Razakandrainibe R, Basmaciyan L, Raibaut J, Delaunay P, Morio F, Gargala G, Villier V, Mouhajir A, Levy B, Rieder C, Larreche S, Lesthelle S, Coron N, Menu E, Demar M, de Santi VP, Blanc V, Valot S, Dalle F, Favennec L. A summary of cryptosporidiosis outbreaks reported in France and overseas departments, 2017-2020. *Food Waterborne Parasitol.* 2022 Apr 29;27:e00160.
- Dalmasso M., Morvan-Bertrand A., Chagnot C., Meuriot F.F., Goux D., Schlusshuber M., Lone-Sang H., Prud'Homme M.P., Elie N., Desmasures N., Noiraud-Romy N., Cretenet M., 2017. Microbiota diversity of pastures : from grass to milk. 13ème congrès national de la Société Française de Microbiologie (SFM), Oct 2017, Paris, France. (hal-02466104)
- Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, Blair JMA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol.* 2023 May;21(5):280-295.

- da Silva Abreu AC, Matos LG, da Silva Cândido TJ, Barboza GR, de Souza VVMA, Munive Nuñez KV, Cirone Silva NC. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. isolated from organic and conventional Minas Frescal cheese producers in São Paulo, Brazil. *J Dairy Sci.* 2021 Apr;104(4):4012-4022.
- de Klerk JN, Robinson PA. Drivers and hazards of consumption of unpasteurised bovine milk and milk products in high-income countries. *PeerJ.* 2022 May 16;10:e13426.
- de Paula ACL, Medeiros JD, de Azevedo AC, de Assis Chagas JM, da Silva VL, Diniz CG. Antibiotic Resistance Genetic Markers and Integrons in White Soft Cheese: Aspects of Clinical Resistome and Potentiality of Horizontal Gene Transfer. *Genes (Basel).* 2018 Feb 19;9(2):106.
- Delbès-Paus C, Miszczycha S, Ganet S, Helinck S, Veisseire P, Pochet S, Thévenot D, Montel MC. Behavior of *Escherichia coli* O26:H11 in the presence of *Hafnia alvei* in a model cheese ecosystem. *Int J Food Microbiol.* 2013 Jan 1;160(3):212-8.
- Delgado J, Álvarez M, Cebrián E, Martín I, Roncero E, Rodríguez M. Biocontrol of Pathogen Microorganisms in Ripened Foods of Animal Origin. *Microorganisms.* 2023 Jun 14;11(6):1578.
- Dugat-Bony E et al.,. Highlighting the microbial diversity of 12 French cheese varieties. *Int J Food Microbiol.*, 2016 vol. 238, pp. 265–273.
- EFSA. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. *EFSA Journal.* 2018 16 (1): e05134.
- EFSA. Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA Journal.* 2020; 18 (5): 6113.
- EFSA. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA Journal.* 2022 - 20(12):7666.
- EFSA BIOHAZ Panel. Pathogenicity assessment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and the public health risk posed by contamination of food with STEC. *EFSA Journal.* 2020 Volume18, Issue1.
- EFSA Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk. *EFSA Journal.* 2015 - 13 (1): 3940.
- Egger L, Ménard O, Abbühl L, Duerr D, Stoffers H, Berthoud H, Meola M, Badertscher R, Blasler C, Dupont D, Portmann R. Higher microbial diversity in raw than in pasteurized milk Raclette-type cheese enhances peptide and metabolite diversity after *in vitro* digestion. *Food Chem.* 2021 Mar 15;340:128154.
- Falardeau J, Trmčić A, Wang S. The occurrence, growth, and biocontrol of *Listeria monocytogenes* in fresh and surface-ripened soft and semisoft cheeses. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021 Jul;20(4):4019-4048.
- Farrokh C, Jordan K, Auvray F, Glass K, Oppegaard H, Raynaud S, Thevenot D, Condron R, De Reu K, Govaris A, Heggum K, Heyndrickx M, Hummerjohann J, Lindsay D, Miszczycha S, Moussiégt S, Verstraete K, Cerf O. Review of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and their significance in dairy production. *Int J Food Microbiol.* 2013 Mar 15;162(2):190-212.
- Ferrante P, Galli A, Mendozzi E, Maffezzoli I, Ottogalli G. Rotavirus research and evidentiatiion in some foods. *Health & Environmental Research Online (HERO).* 1992 Volume 42, Issue 2, pages 275-280.
- Ferrari ID, Ramos CL, da Costa MM, Schwan RF, Dias FS. Selection of autochthonous lactic acid bacteria from goat dairies and their addition to evaluate the inhibition of *Salmonella typhi* in artisanal cheese. *Food Microbiol.* 2016 Dec;60:29-38.
- Ferrari RG, Rosario DKA, Cunha-Neto A, Mano SB, Figueiredo EES, Conte-Junior CA. Worldwide Epidemiology of *Salmonella* Serovars in Animal-Based Foods: a Meta-analysis. *Appl Environ Microbiol.* 2019 Jul 1;85(14):e00591-19.
- Flórez AB, Campedelli I, Delgado S, Alegría Á, Salvetti E, Felis GE, Mayo B, Torriani S. Antibiotic Susceptibility Profiles of Dairy *Leuconostoc*, Analysis of the Genetic Basis of Atypical Resistances and Transfer of Genes *In Vitro* and in a Food Matrix. *PLoS One.* 2016 Jan 4;11(1):e0145203.
- Fréтин M, Martin B, Rifa E, Verdier-Metz I, Pomiès D, Ferlay A, Montel MC, Delbès C.

Bacterial community assembly from cow teat skin to ripened cheeses is influenced by grazing systems. *Sci Rep* 8, 2018. 200.. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18447-y>

- Friesema, IHM, VAN DE Kassteele, J, DE Jager CM, Heuvelink AE, VAN Pelt W. Geographical association between livestock density and human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections. 2010. *Epidemiol Infect* 1–7.

- Fusco V, Chieffi D, Fanelli F, Logrieco AF, Cho GS, Kabisch J, Böhnlein C, Franz CMAP. Microbial quality and safety of milk and milk products in the 21st century. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020 Jul;19(4):2013-2049.

- Gabriel AA, Bayaga CLT, Magallanes EA, Aba RPM, Tanguilig KMN. Fates of pathogenic bacteria in time-temperature-abused and Holder-pasteurized human donor-, infant formula-, and full cream cow's milk. *Food Microbiol*. 2020 Aug;89:103450.

- Gillis JC, Ayerbe A. Le Fromage. Lavoisier - Technique Et Documentation. 2018. EAN9782743023157.

- Giovanni N, Elisa S, Marta C, Rosa F, Loredana C, Alessandra B, Antonio P. Occurrence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in buffalo bulk tank milk and the farm workers in Italy. *Food Microbiol*. 2020 Oct;91:103509.

- Gonzalez G, Bournez L, Moraes RA, Marine D, Galon C, Vorimore F, Cochin M, Nougairède A, Hennechart-Collette C, Perelle S, Leparç-Goffart I, Durand GA, Grard G, Bénet T, Danjou N, Blanchin M, Lacour SA, Franck B, Chenut G, Mainguet C, Simon C, Brémont L, Zientara S, Moutailler S, Martin-Latil S, Dheilly NM, Beck C, Lecollinet S. A One-Health Approach to Investigating an Outbreak of Alimentary Tick-Borne Encephalitis in a Non-endemic Area in France (Ain, Eastern France): A Longitudinal Serological Study in Livestock, Detection in Ticks, and the First Tick-Borne Encephalitis Virus Isolation and Molecular Characterisation. *Front Microbiol*. 2022 Apr 11;13:863725.

- Gonzales-Barron U, Gonçalves-Tenório A, Rodrigues V, Cadavez V. Foodborne pathogens in raw milk and cheese of sheep and goat origin:

a meta-analysis approach. *Current Opinion in Food Science*. 2017 Volume 18, Pages 7-13, ISSN 2214-7993.

- Guri A, Griffiths M, Khursigara CM, Corredig M. The effect of milk fat globules on adherence and internalization of *Salmonella Enteritidis* to HT-29 cells. *J Dairy Sci*. 2012 Dec;95(12):6937-45.

- Gyles CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. 2007. *J Anim Sci* 85, E45–62.

- Hassani S, Moosavy MH, Gharajalar SN, Khatibi SA, Hajibemani A, Barabadi Z. High prevalence of antibiotic resistance in pathogenic foodborne bacteria isolated from bovine milk. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):3878.

- Igwaran A, Okoh AI. Human campylobacteriosis: A public health concern of global importance. *Heliyon*. 2019 Nov 14;5(11):e02814.

- Jansen W, Linard C, Noll M, Nöckler K, Al Dahouk S. Brucella-positive raw milk cheese sold on the inner European market: A public health threat due to illegal import? 2019. *Food Control*, 100, 130–137.

- Jöhler S, Weder D, Bridy C, Huguenin MC, Robert L, Hummerjohann J, Stephan R. Outbreak of staphylococcal food poisoning among children and staff at a Swiss boarding school due to soft cheese made from raw milk. *J Dairy Sci*. 2015 May;98(5):2944-8.

- Kačániová M, Borotová P, Terentjeva M, Kunová S, Felšöciová S, Haščík P, Lopašovský L, Štefániková J. Bryndza cheese of Slovak origin as potential resources of probiotic bacteria. *Potravin Slovak J. Food Sci*. 2020;14:641–646.

- Karmali MA, Gannon V, Sargeant JM. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). 2010. *Vet Microbiol* 140, 360–370.

- Kayili E., Sanlibaba P. Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from traditional cheeses in Turkey. *Int. J. Food Prop*. 2020;23:1441–1451.

- Lameei A, Rahimi E, Shakerian A, Momtaz H. Genotyping, antibiotic resistance and prevalence of *Arcobacter* species in milk and dairy products. *Vet Med Sci*. 2022 Jul;8(4):1841-1849.

- Lee S, Chen Y, Gorski L, Ward TJ, Osborne J, Kathariou S. *Listeria monocytogenes* Source Distribution Analysis Indicates Regional Heterogeneity and Ecological Niche Preference among Serotype 4b Clones. *mBio*. 2018 Apr 17;9(2):e00396-18.
- Lima FR, de Souza Costa Sobrinho P, de Oliveira Ferreira Rocha L, Mendes de Souza P. Modeling of *Listeria innocua*, *Escherichia coli*, and *Salmonella Enteritidis* inactivation in milk treated by gamma irradiation. *Braz J Microbiol*. 2023 Jun;54(2):1047-1054.
- Macleod J, Beeton ML, Blaxland J. An Exploration of *Listeria monocytogenes*, Its Influence on the UK Food Industry and Future Public Health Strategies. *Foods*. 2022 May 17;11(10):1456.
- Mahmudiono T, Mazaheri Y, Sadighara P, Akbarlou Z, Hoseinvandtabar S, Fakhri Y. Prevalence and concentration of aflatoxin M1 and ochratoxin A in cheese: a global systematic review and meta-analysis and probabilistic risk assessment. *Rev Environ Health*. 2023 Oct 9.
- Mallet A, Guéguen M, Kauffmann F, Chesneau C, Sesboué A, Desmasures N.. Quantitative and qualitative microbial analysis of raw milk reveals substantial diversity influenced by herd management practices. *Int. Dairy Journal* 2012 27, 13-21.
- Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Bingen E. Diagnostic bactériologique des infections gastro-intestinales. *Bactériologie Médicale*. 2016:149-61.
- Martin B, Delbès C, 2020. Vers une maîtrise de la qualité sanitaire du lait cru dès la gestion des surfaces fourragères. In : Fromages au lait cru. Entre risques et bénéfiques, la diversité au coeur du débat ! Colloque organisé par le CNAOL et l'INAO, 30 janvier 2020. Verbatim du colloque, p 18.
- Martinez BA, Stratton J, Bianchini A. Isolation and genetic identification of spore-forming bacteria associated with concentrated-milk processing in Nebraska. *J Dairy Sci*. 2017 Feb;100(2):919-932.
- Martinez-Rios V, Paw Dalgaard P. Prevalence of *Listeria monocytogenes* in European cheeses: A systematic review and meta-analysis. *Food Control*. 2018 volume 84, 205-214.
- Miszczycha SD, Perrin F, Ganet S, Jamet E, Tenenhaus-Aziza F, Montel MC, Thevenot-Sergentet D. Behavior of different Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotypes in various experimentally contaminated raw-milk cheeses. *Appl Environ Microbiol*. 2013 Jan;79(1):150-8.
- Miszczycha SD, Bel N, Gay-Perret P, Michel V, Montel MC, Sergentet-Thevenot D. Short communication: Behavior of different Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotypes (O26:H11, O103:H2, O145:H28, O157:H7) during the manufacture, ripening, and storage of a white mold cheese. *J Dairy Sci*. 2016 Jul;99(7):5224-5229.
- Møller SM, Hansen TB, Andersen U, Lillevang SK, Rasmussen A, Bertram HC. Water properties in cream cheeses with variations in pH, fat, and salt content and correlation to microbial survival. *J Agric Food Chem*. 2012 Feb 22;60(7):1635-44.
- Montel MC, Buchin S, Mallet A, Delbes-Paus C, Vuitton DA, Desmasures N, Berthier F. Traditional cheeses: rich and diverse microbiota with associated benefits. *Int J Food Microbiol*. 2014 May 2;177:136-54.
- Muhammad Z, Ramzan R, Abdelazez A, Amjad A, Afzaal M, Zhang S, Pan S. Assessment of the Antimicrobial Potentiality and Functionality of *Lactobacillus plantarum* Strains Isolated from the Conventional Inner Mongolian Fermented Cheese Against Foodborne Pathogens. *Pathogens*. 2019 May 21;8(2):71.
- Necedová L, Bursová Š, Haruštiaková D, Bogdanovičová K, Lačanin I. Effect of heat treatment on activity of staphylococcal enterotoxins of type A, B, and C in milk. *J Dairy Sci*. 2019 May;102(5):3924-3932.
- Nunziata L, Brasca M, Morandi S, Silveti T. Antibiotic resistance in wild and commercial non-enterococcal Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria strains of dairy origin: An update. *Food Microbiol*. 2022 Jun;104:103999.
- Oh JH, Vinay-Lara E, McMinn R Jr, Glass KA, Johnson ME, Steele JL. Evaluation of NaCl, pH, and lactic acid on the growth of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in a liquid Cheddar cheese extract. *J Dairy Sci*. 2014 Nov;97(11):6671-9. doi: 10.3168/jds.2014-7946.

BIBLIOGRAPHIE

- Oliveira FS, da Silva Rodrigues R, de Carvalho AF, Nero LA. Genomic Analyses of *Pediococcus pentosaceus* ST65ACC, a Bacteriocinogenic Strain Isolated from Artisanal Raw-Milk Cheese. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023 Jun;15(3):630-645.
- Oliveira R, Pinho E, Almeida G, Azevedo NF, Almeida C. Prevalence and Diversity of *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Enterotoxins in Raw Milk From Northern Portugal. *Front Microbiol*. 2022 Mar 22;13:846653.
- Possas A, Bonilla-Luque OM, Valero A. From Cheese-Making to Consumption: Exploring the Microbial Safety of Cheeses through Predictive Microbiology Models. *Foods*. 2021 Feb 7;10(2):355.
- Piras F, Siddi G, Le Guern AS, Brémont S, Fredriksson-Ahomaa M, Sanna R, Meloni MP, De Santis EPL, Scarano C. Traceability, virulence and antimicrobial resistance of *Yersinia enterocolitica* in two industrial cheese-making plants. *Int J Food Microbiol*. 2023 Aug 2;398:110225.
- Pujato SA, Quiberoni A, Mercanti DJ. Bacteriophages on dairy foods. *J Appl Microbiol*. 2019 Jan;126(1):14-30.
- Quintieri L, Fanelli F, Caputo L. Antibiotic Resistant *Pseudomonas* Spp. Spoilers in Fresh Dairy Products: An Underestimated Risk and the Control Strategies. *Foods*. 2019 Sep 1;8(9):372.
- Ramos-Vivas J, Tapia O, Elexpuru-Zabaleta M, Pifarre KT, Armas Diaz Y, Battino M, Giampieri F. The Molecular Weaponry Produced by the Bacterium *Hafnia alvei* in Foods. *Molecules*. 2022 Aug 30;27(17):5585.
- RASFF - European Commission Rapid Alert System for Food and Feed [(consulté le 17 novembre 2023)]. Available online: <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/search>
- Ribeiro AC, Almeida FAd, Medeiros MM, Miranda BR, Pinto UM, Alves VF. *Listeria monocytogenes*: An Inconvenient Hurdle for the Dairy Industry. *Dairy*. 2023; 4(2):316-344.
- Rios EA, Ramos-Pereira J, Santos JA, López-Díaz TM, Otero A, Rodríguez-Calleja JM. Behaviour of Non-O157 STEC and Atypical EPEC during the Manufacturing and Ripening of Raw Milk Cheese. *Foods*. 2020 Sep 1;9(9):1215.
- Rogalla D, Bomar PA. *Listeria Monocytogenes*. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
- Rosshaug PS, Detmer A, Ingmer H, Larsen MH. Modeling the growth of *Listeria monocytogenes* in soft blue-white cheese. *Appl Environ Microbiol*. 2012 Dec;78(24):8508-14.
- Schwartzman MS, Maffre A, Tenenhaus-Aziza F, Sanaa M, Butler F, Jordan K. Modelling the fate of *Listeria monocytogenes* during manufacture and ripening of smeared cheese made with pasteurised or raw milk. *Int J Food Microbiol*. 2011 Mar 1;145 Suppl 1:S31-8.
- Sebastianski M, Bridger NA, Featherstone RM, Robinson JL. Disease outbreaks linked to pasteurized and unpasteurized dairy products in Canada and the United States: a systematic review. *Can J Public Health*. 2022 Aug;113(4):569-578.
- Silva MR, Ferreira FC, Maranhão AG, Lanzarini NM, de Carvalho Castro KN, Miagostovich MP. Assessment of Viral Contamination of Five Brazilian Artisanal Cheese Produced from Raw Milk: a Randomized Survey. *Food Environ Virol*. 2021 Dec;13(4):528-534.
- Sprong RC, Hulstein MF, Lambers TT, van der Meer R. Sweet buttermilk intake reduces colonisation and translocation of *Listeria monocytogenes* in rats by inhibiting mucosal pathogen adherence. *Br J Nutr*. 2012 Dec 14;108(11):2026-33.
- Stephan R, Schumacher S, Tasara T, Grant IR. Prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Swiss raw milk cheeses collected at the retail level. *J Dairy Sci*. 2007 Aug;90(8):3590-5.
- Szczuka E, Porada K, Wesółowska M, Łęska B. Occurrence and Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolated from Dairy Products. *Molecules*. 2022 Jul 21;27(14):4649.
- Taponen S, McGuinness D, Hiitiö H, Simojoki H, Zadoks R, Pyörälä S. Bovine milk microbiome: a more complex issue than expected. *Vet Res*. 2019 Jun 6;50(1):44.

BIBLIOGRAPHIE

- Tavsanlı H, Aydin M, Ede ZA, Cibik R. Influence of ultrasound application on the microbiota of raw goat milk and some food pathogens including *Brucella melitensis*. *Food Sci Technol Int*. 2022 — 28 (7):634-40.
- Tirloni E, Stella S, Celandroni F, Mazzantini D, Bernardi C, Ghelardi E. *Bacillus cereus* in Dairy Products and Production Plants. *Foods*. 2022 Aug 25;11(17):2572.
- Toomey N, Monaghan A, Fanning S, Bolton DJ. Assessment of antimicrobial resistance transfer between lactic acid bacteria and potential foodborne pathogens using *in vitro* methods and mating in a food matrix. *Foodborne Pathog Dis*. 2009 Oct;6(8):925-33.
- Vacheyrou M, Normand AC, Guyot P, Casagne C, Piarroux R, Bouton Y. Cultivable microbial communities in raw cow milk and potential transfers from stables of sixteen French farms. *Int J Food Microbiol*. 2011 146: 253-262.
- Vikram A, Tokman JI, Woolston J, Sulakvelidze A. Phage Biocontrol Improves Food Safety by Significantly Reducing the Level and Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 in Various Foods. *J Food Prot*. 2020 Apr 1;83(4):668-676.
- Wang HH, Manuzon M, Lehman M, Wan K, Luo H, Wittum TE, Yousef A, Bakaletz LO. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2006 Jan;254(2):226-31.
- Wemmenhove E, van Valenberg HJF, van Hooijdonk ACM, Wells-Bennik MH., Zwietering MH. Factors that inhibit growth of *Listeria monocytogenes* in nature-ripened Gouda cheese: A major role for undissociated lactic acid. *Food Control*. 2018 84:413-418.
- Wemmenhove E, Wells-Bennik MHJ, Zwietering MH. A model to predict the fate of *Listeria monocytogenes* in different cheese types - A major role for undissociated lactic acid in addition to pH, water activity, and temperature. *Int J Food Microbiol*. 2021 Nov 2;357:109350.
- Yang C, Yu T. Characterization and transfer of antimicrobial resistance in lactic acid bacteria from fermented dairy products in China. *J Infect Dev Ctries*. 2019 Feb 28;13(2):137-148.
- Yesilmen S, Vural A, Erkan ME, Yildirim IH. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Arcobacter* species in cow milk, water buffalo milk and fresh village cheese. *Int J Food Microbiol*. 2014 Oct 1;188:11-4.
- Yoon SH, Kim GB. Inhibition of *Listeria monocytogenes* in Fresh Cheese Using a Bacteriocin-Producing *Lactococcus lactis* CAU2013 Strain. *Food Sci Anim Resour*. 2022 Nov;42(6):1009-1019.
- Zarzecka U, Chajęcka-Wierzchowska W, Zadernowska A. Microorganisms from starter and protective cultures-Occurrence of antibiotic resistance and conjugal transfer of tet genes *in vitro* and during food fermentation. *LWT*. 2022, 153, p. 112490, 10.1016.

Chapitre 7

Bénéfices et risques vis-à-vis des cancers et du vieillissement

- Aindelis G, Tiptiri-Kourpeti A, Lampri E, Spyridopoulou K, Lamprianidou E, Kotsianidis I, Ypsilantis P, Pappa A, Chlichlia K. Immune Responses Raised in an Experimental Colon Carcinoma Model Following Oral Administration of *Lactobacillus casei*. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 5;12(2):368. doi: 10.3390/cancers12020368.
- Alvandi E, Wong WKM, Joglekar MV, Spring KJ, Hardikar AA. Short-chain fatty acid concentrations in the incidence and risk-stratification of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 Oct 3;20(1):323.
- Aprea G, Del Matto I, Tucci P, Marino L, Scatoloni S, Rossi F. *In Vivo* Functional Properties of Dairy Bacteria. *Microorganisms*. 2023 Jul 11;11(7):1787.
- Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Jun 28;9(7):674.

- Baidara P, Korpole S, Grover V. Bacteriocins: perspective for the development of novel anti-cancer drugs. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Dec;102(24):10393-10408.

BIBLIOGRAPHIE

- Barcellos Jaskulski I, Uecker J, Bordini F, Moura F, Gonçalves T, Garcia Chaves N, Camargo F, Borelli Grecco F, Fiorentini ÂM, Padilha da Silva W, Andrezza R, Pieniz S. *In vivo* action of *Streptococcus lactis* subsp. *lactis* isolate (R7) with probiotic potential in the stabilization of cancer cells in the colorectal epithelium. *Process Biochemistry*. 2020 Volume 91,165-171.
- Basak S, Duttaroy AK. Conjugated Linoleic Acid and Its Beneficial Effects in Obesity, Cardiovascular Disease, and Cancer. *Nutrients*. 2020 Jun 28;12(7):1913.
- Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2020 Feb 1;49(1):246-258.
- Cardin G, Ripoche I, Poupet C, Bonnet M, Veisseire P, Chalard P, Chauder A, Saunier E, Priam J, Bornes S, Rios L. Development of an innovative methodology combining chemical fractionation and *in vivo* analysis to investigate the biological properties of cheese. *PLoS One*. 2020 Nov 19;15(11):e0242370.
- Cardin G, Poupet C, Bonnet M, Veisseire P, Ripoche I, Chalard P, Chauder A, Saunier E, Priam J, Bornes S, Rios L. A Mechanistic Study of the Antiaging Effect of Raw-Milk Cheese Extracts. *Nutrients*. 2021 Mar 10;13(3):897. doi: 10.3390/nu13030897.
- Chikindas ML, Weeks R, Drider D, Chistyakov VA, Dicks LM. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol*. 2018 Feb;49:23-28.
- de Lamas C, de Castro MJ, Gil-Campos M, Gil Á, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl_2):S88-S96.
- Deschasaux-Tanguy M, Barrubés Piñol L, Sellem L, Debras C, Srouf B, Chazelas E, Wendeu-Foyet G, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E, Julia C, Babio Sánchez NE, Salas Salvador J, Touvier M. Dairy product consumption and risk of cancer: A short report from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2022 Jun 15;150(12):1978-1986.
- El Roz A, Bard JM, Huvelin JM, Nazih H. The anti-proliferative and pro-apoptotic effects of the trans9, trans11 conjugated linoleic acid isomer on MCF-7 breast cancer cells are associated with LXR activation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013 Apr;88(4):265-72.
- Fardet A, Rock E. *In vitro* and *in vivo* antioxidant potential of milks, yoghurts, fermented milks and cheeses: a narrative review of evidence. *Nutr Res Rev*. 2018 Jun;31(1):52-70.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
- Fonseca Santos RK, Santos CB, Reis AR, Brandão-Lima PN, de Carvalho GB, Martini LA, Pires LV. Role of food fortification with vitamin D and calcium in the bone remodeling process in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):826-837.
- Fuke G, Nornberg JL. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Jan 2;57(1):1-7.
- Gillis JC, Ayerbe A. *Le Fromage*. Lavoisier - Technique Et Documentation. 2018. EAN9782743023157.
- González-González F, Delgado S, Ruiz L, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Functional bacterial cultures for dairy applications: Towards improving safety, quality, nutritional and health benefit aspects. *J Appl Microbiol*. 2022 Jul;133(1):212-229.
- Helal A, Tagliacuzzi D. Peptidomics Profile, Bioactive Peptides Identification and Biological Activities of Six Different Cheese Varieties. *Biology (Basel)*. 2023 Jan 2;12(1):78.
- Hu J, Wang C, Ye L, Yang W, Huang H, Meng F, Shi S, Ding Z. Anti-tumour immune effect of oral administration of *Lactobacillus plantarum* to CT26 tumour-bearing mice. *J Biosci*. 2015 Jun;40(2):269-79.
- Iuliano S, Poon S, Robbins J, Bui M, Wang X, De Groot L, Van Loan M, Zadeh AG, Nguyen T, Seeman E. Effect of dietary sources of calcium

and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Oct 20;375:n2364.

● INCa (Institut national du cancer). Panorama des cancers en France – Édition 2023. ISBN : 978-2-37219-988-9. ISBN net : 978-2-37219-989-6.

● Kakkoura MG, Du H, Guo Y, Yu C, Yang L, Pei P, Chen Y, Sansome S, Chan WC, Yang X, Fan L, Lv J, Chen J, Li L, Key TJ, Chen Z; China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. Dairy consumption and risks of total and site-specific cancers in Chinese adults: an 11-year prospective study of 0.5 million people. *BMC Med*. 2022 May 6;20(1):134.

● Kaur S, Kaur S. Bacteriocins as Potential Anticancer Agents. *Front Pharmacol*. 2015 Nov 10;6:272. doi: 10.3389/fphar.2015.00272.

● Khaleghi M, Khorrami S, Jafari-Nasab T. *Pediococcus acidilactici* isolated from traditional cheese as a potential probiotic with cytotoxic activity against doxorubicin-resistant MCF-7 cells. *3 Biotech*. 2023 Jun;13(6):170.

● Khan K, Pal S, Yadav M, Maurya R, Trivedi AK, Sanyal S, Chattopadhyay N. Prunetin signals via G-protein-coupled receptor, GPR30(GPER1): Stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated activation of MAPK signaling induces Runx2 expression in osteoblasts to promote bone regeneration. *J Nutr Biochem*. 2015 Dec;26(12):1491-501.

● Kurbanova M, Voroshilin R, Kozlova O, Atuchin V. Effect of Lactobacteria on Bioactive Peptides and Their Sequence Identification in Mature Cheese. *Microorganisms*. 2022 Oct 19;10(10):2068.

● Lawrence GW, Begley M, Cotter PD, Guinane CM. Potential Use of Biotherapeutic Bacteria to Target Colorectal Cancer-Associated Taxa. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 30;21(3):924.

● Li Q, Hu W, Liu WX, Zhao LY, Huang D, Liu XD, Chan H, Zhang Y, Zeng JD, Coker OO, Kang W, Ng SSM, Zhang L, Wong SH, Gin T, Chan MTV, Wu JL, Yu J, Wu WKK. *Streptococcus thermophilus* Inhibits Colorectal Tumorigenesis Through Secreting β -Galactosidase. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1179-1193.e14.

● Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 26;13:757-772.

● Melnik BC, Stadler R, Weiskirchen R, Leitzmann C, Schmitz G. Potential Pathogenic Impact of Cow's Milk Consumption and Bovine Milk-Derived Exosomal MicroRNAs in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 23;24(7):6102.

● Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR, Babolhavaeji K, Khani Ali Akbari S, Yousefi-mashouf R, Karampoor S. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jul;139:111619. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111619.

● Oczkowski M, Dziendzikowska K, Pasternak-Winiarska A, Włodarek D, Gromadzka-Ostrowska J. Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients*. 2021 Feb 3;13(2):496.

● OMS. Promoting physical activity and healthy diets for healthy ageing in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

● Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 12;15(2):485.

● Patel K, Patel DK. The Potential Therapeutic Properties of Prunetin against Human Health Complications: A Review of Medicinal Importance and Pharmacological Activities. *Drug Metab Bioanal Lett*. 2022;15(3):166-177.

● Rodriguez-Archilla A, Gomez-Fernandez M. Influence of dairy products consumption on oral cancer risk: A meta-analysis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2023 Winter;17(1):1-7.

● Saberi Hosnijeh F, Casabonne D, Nieters A, Solans M, Naudin S, Ferrari P, McKay JD, Benavente Y, Weiderpass E, Freisling H, Severi G, Boutron Ruault MC, Besson C, Agnoli C, Masala G, Sacerdote C, Tumino R, Huerta JM, Amiano P, Rodriguez-Barranco M, Bonet C, Barricarte A,

Christakoudi S, Knuppel A, Bueno-de-Mesquita B, Schulze MB, Kaaks R, Canzian F, Späth F, Jerkeman M, Rylander C, Tjønneland A, Olsen A, Borch KB, Vermeulen R. Association between anthropometry and lifestyle factors and risk of B-cell lymphoma: An exposome-wide analysis. *Int J Cancer*. 2021 May 1;148(9):2115-2128.

- Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Gavriatopoulou M, Sergentanis IN, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Meat, fish, dairy products and risk of hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Leuk Lymphoma*. 2019 Aug;60(8):1978-1990.

- Shafique B, Murtaza MA, Hafiz I, Ameer K, Basharat S, Mohamed Ahmed IA. Proteolysis and therapeutic potential of bioactive peptides derived from Cheddar cheese. *Food Sci Nutr*. 2023 Jun 13;11(9):4948-4963.

- Shuwen H, Miao D, Quan Q, Wei W, Zhongshan Z, Chun Z, Xi Y. Protective effect of the «food-microorganism-SCFAs» axis on colorectal cancer: from basic research to practical application. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Sep;145(9):2169-2197.

- van Lanen AS, Kok DE, Wesselink E, Winkels RM, van Halteren HK, de Wilt JHW, Kampman E, van Duijnhoven FJB. Pre- and post-diagnostic dairy intake in relation to recurrence and all-cause mortality in people with stage I-III colorectal cancer. *Eur J Nutr*. 2023 Oct;62(7):2891-2904.

- Wang J, Li X, Zhang D. Dairy Product Consumption and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016 Feb 27;8(3):120.

- Wu X, Chen L, Cheng J, Qian J, Fang Z, Wu J. Effect of Dietary Salt Intake on Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14(20):4260.

- Zhang M, Dong X, Huang Z, Li X, Zhao Y, Wang Y, Zhu H, Fang A, Giovannucci EL. Cheese consumption and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr*. 2023 Sep;14(5):1170-1186.

- Zhao Z, Wu D, Gao S, Zhou D, Zeng X, Yao Y, Xu Y, Zeng G. The association between dairy

products consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2023 May 28;129(10):1714-1731.

Chapitre 8

Bénéfices et risques vis-à-vis des maladies neurologiques

- Almasaudi AS, Alashmali S, Baattaiah BA, Zedan HS, Alkhalaf M, Omran S, Alghamdi A, Khodary A. Dairy products intake and the risk of postpartum depression among mothers: A pilot study. *SAGE Open Med*. 2023 Jul 20;11:20503121231187756.

- Ano Y, Yoshino Y, Kutsukake T, Ohya R, Fukuda T, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Tryptophan-related di-peptides in fermented dairy products suppress microglial activation and prevent cognitive decline. *Aging (Albany NY)*. 2019a May 23;11(10):2949-2967.

- Ano Y, Kutsukake T, Sasaki T, Uchida S, Yamada K, Kondo K. Identification of a Novel Peptide from α -Casein That Enhances Spatial and Object Recognition Memory in Mice. *J Agric Food Chem*. 2019b Jul 24;67(29):8160-8167.

- Aprea G, Del Matto I, Tucci P, Marino L, Scatolini S, Rossi F. *In Vivo* Functional Properties of Dairy Bacteria. *Microorganisms*. 2023 Jul 11;11(7):1787.

- Chen H, Meng L, Shen L. Multiple roles of short-chain fatty acids in Alzheimer disease. *Nutrition*. 2022 Jan;93:111499.

- Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods*. 2022 Jul 29;11(15):2276.

- Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl_2):S105-S119.

- Dieu DYR, Dunlop E, Daly A, Lucas RM, Probst Y, Black LJ. Total Dairy Consumption Is Not Associated With Like-lihood of a First Clinical Diagno-

sis of Central Nervous System Demyelination. *Front Neurol.* 2022 May 13;13:888559.

- Domenighetti C, Sugier PE, Ashok Kumar Sreelatha A, Schulte C, Grover S, Mohamed O, Portugal B, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Singleton AB, Hernandez DG, Edsall C, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Corvol JC, Chartier-Harlin MC, Mutez E, Brockmann K, Deutschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Straniero L, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Quattrone A, Gagliardi M, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC, Bloem BR, Aasly J, Toft M, Pihlstrøm L, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Tan M, Krainc D, Burbulla LF, Farrer MJ, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Elbaz A; Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) Consortium. Dairy Intake and Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Study. *Mov Disord.* 2022 Apr;37(4):857-864.

- Hockey M, Hoare E, Mohebbi M, Tolmunen T, Hantunen S, Tuomainen TP, Macpherson H, Staudacher H, Jacka FN, Virtanen JK, Rocks T, Ruusunen A. Nonfermented Dairy Intake, but Not Fermented Dairy Intake, Associated with a Higher Risk of Depression in Middle-Age and Older Finnish Men. *J Nutr.* 2022 Aug 9;152(8):1916-1926.

- Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017 Jul 4;89(1):46-52.

- Klinedinst BS, Le ST, Larsen B, Pappas C, Hoth NJ, Pollpeter A, Wang Q, Wang Y, Yu S, Wang L, Allenspach K, Mochel JP, Bennett DA, Willette AA. Genetic Factors of Alzheimer's Disease Modulate How Diet is Associated with Long-Term Cognitive Trajectories: A UK Biobank Study. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(3):1245-1257.

- Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease:

a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014 Sep;29(9):613-9.

- Liu X, Dhana K, Furtado JD, Agarwal P, Aggarwal NT, Tangney C, Laranjo N, Carey V, Barnes LL, Sacks FM. Higher circulating α -carotene was associated with better cognitive function: an evaluation among the MIND trial participants. *J Nutr Sci.* 2021 Aug 16;10:e64.

- Luo Y, Li Z, Gu L, Zhang K. Fermented dairy foods consumption and depressive symptoms: A meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2023 Feb 6;18(2):e0281346.

- Mahdavifar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A, Mirzaei M, Vafa M. The association between dairy products and psychological disorders in a large sample of Iranian adults. *Nutr Neurosci.* 2022 Nov;25(11):2379-2389.

- Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, Jalalifar S, Karimitabar Z, Teimoori A, Keyvani H, Zamani F, Yousefimeashouf R, Karampoor S. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111661.

- Mischley LK, Lau RC, Bennett RD. Role of Diet and Nutritional Supplements in Parkinson's Disease Progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6405278.

- Neuffer J, González-Domínguez R, Lefèvre-Arbogast S, Low DY, Driollet B, Helmer C, Du Preez A, de Lucia C, Ruigrok SR, Altendorfer B, Aigner L, Lucassen PJ, Korosi A, Thuret S, Manach C, Pallàs M, Urpi-Sardà M, Sánchez-Pla A, Andres-Lacueva C, Samieri C. Exploration of the Gut-Brain Axis through Metabolomics Identifies Serum Pro-pionic Acid Associated with Higher Cognitive Decline in Older Persons. *Nutrients.* 2022 Nov 5;14(21):4688.

- Olsson E, Byberg L, Höjjer J, Kilander L, Larsson SC. Milk and Fermented Milk Intake and Parkinson's Disease: Cohort Study. *Nutrients.* 2020 Sep 10;12(9):2763.

- Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Milk and dairy consump-

BIBLIOGRAPHIE

tion and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jul;62(7):1224-30.

- Pelay H, Thomas A, Baillet M, Helmer C, Catheline G, Marmonier C, Samieri C, Féart C. Dairy products and brain structure in French older adults. *Br J Nutr*. 2023 Sep 11:1-9.

- Sousa RJM, Baptista JAB, Silva CCG. Consumption of fermented dairy products is associated with lower anxiety levels in Azorean university students. *Front Nutr*. 2022 Aug 18;9:930949.

- Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Uchida K, Takasugi S, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1664-1671.

- Yun B, Yoo JY, Park MR, Ryu S, Lee WJ, Choi HJ, Kang MK, Kim Y, Oh S. Ingestion of Gouda Cheese Ameliorates the Chronic Unpredictable Mild Stress in Mice. *Food Sci Anim Resour*. 2020 Jan;40(1):145-153

ANNEXES

Annexe 1

- Ancelle T. 2006. *Statistique épidémiologie*, 2ème édition. Edition Maloine. ISBN (13) 978-2-224-02968-5.

- Millot G. 2011. *Comprendre et réaliser les tests statistiques à l'aide de R*, Manuel de bio statistique, 2ème édition. Edition de Boeck. ISBN 978-2-8041-6365-5.

Annexe 2

- ANSES. Avis relatif aux modalités de maîtrise du risque lié à la présence de dangers microbiologiques dans les fromages et autres produits laitiers fabriqués à partir de lait cru (saisine 2019-SA-0033). 2022. Partie 1 : Priorisation des couples « danger microbiologique/fromage et autre produit laitier au lait cru », bilan des mesures de maîtrise disponibles. Maisons-Alfort: Anses, 126 p.

Annexe 3

- Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods*. 2022 Jul 29;11(15):2276.

Annexe 4

- Abrahamsen RK, Narvhus JA. Can ultrasound treatment replace conventional high temperature short time pasteurization of milk? A critical review. *Int Dairy J*. 2022 - 131:105375.

- Bosch A, Gkogka E, Le Guyader FS, Loisy-Hamon F, Lee A, van Lieshout L, Marthi B, Myrmel M, Sansom A, Schultz AC, Winkler A, Zuber S, Phister T. Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *Int J Food Microbiol*. 2018 Nov 20;285:110-128.

- Calahorrano-Moreno MB, Ordoñez-Bailon JJ, Baquerizo-Crespo RJ, Dueñas-Rivadeneira AA, B S M Montenegro MC, Rodríguez-Díaz JM. Contaminants in the cow's milk we consume? Pasteurization and other technologies in the elimination of contaminants. *F1000Res*. 2022 Jan 25;11:91.

- Chughtai MFJ, Farooq MA, Ashfaq SA, Khan S, Khaliq A, Antipov S, Rebezov M, Khayrullin M, Vorobeva A, Nelyubina E, et al. Role of Pascalization in Milk Processing and Preservation: A Potential Alternative towards Sustainable Food Processing. *Photonics*. 2021; 8(11):498.

- Coelho MC, Malcata FX, Silva CCG. Lactic Acid Bacteria in Raw-Milk Cheeses: From Starter Cultures to Probiotic Functions. *Foods*. 2022 Jul 29;11(15):2276.

- Falardeau J, Trmčić A, Wang S. The occurrence, growth, and biocontrol of *Listeria monocytogenes* in fresh and surface-ripened soft and semisoft cheeses. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021 Jul;20(4):4019-4048.

- Gabriel AA, Bayaga CLT, Magallanes EA, Aba RPM, Tanguilig KMN. Fates of pathogenic bacteria in time-temperature-abused and Holder-pasteurized human donor-, infant formula-, and full cream cow's milk. *Food Microbiol*. 2020 Aug;89:103450.

- Gillis JC, Ayerbe A. *Le Fromage*. Lavoisier - Technique Et Documentation. 2018. EAN1 9782743023157.

- Lima FR, de Souza Costa Sobrinho P, de Oliveira Ferreira Rocha L, Mendes de Souza P. Modeling of *Listeria innocua*, *Escherichia coli*, and *Salmonella Enteritidis* inactivation in milk treated by gamma irradiation. *Braz J Microbiol.* 2023 Jun;54(2):1047-1054.
- Macleod J, Beeton ML, Blaxland J. An Exploration of *Listeria monocytogenes*, Its Influence on the UK Food Industry and Future Public Health Strategies. *Foods.* 2022 May 17;11(10):1456.
- Martinez BA, Stratton J, Bianchini A. Isolation and genetic identification of spore-forming bacteria associated with concentrated-milk processing in Nebraska. *J Dairy Sci.* 2017 Feb;100(2):919-932.
- Pujato SA, Quiberoni A, Mercanti DJ. Bacteriophages on dairy foods. *J Appl Microbiol.* 2019 Jan;126(1):14-30.
- Tavsanlı H, Aydın M, Ede ZA, Cibik R. Influence of ultrasound application on the microbiota of raw goat milk and some food pathogens including *Brucella melitensis*. *Food Sci Technol Int.* 2022 — 28 (7):634-40.
- Vikram A, Tokman JI, Woolston J, Sulakvelidze A. Phage Biocontrol Improves Food Safety by Significantly Reducing the Level and Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 in Various Foods. *J Food Prot.* 2020 Apr 1;83(4):668-676. ●

LIVRE BLANC

Bénéfices et risques pour la santé de la consommation de fromages

Intérêts de la biodiversité microbienne