



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Ostéoporose : avec ou sans lait ?[☆]



Patrice Fardellone^{a,*}, Alice Séjourné^{a,b}, Hubert Blain^c, Bernard Cortet^d,
Thierry Thomas^e, le comité scientifique du GRIO^f

^a Service de rhumatologie, hôpital Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 1, France

^b Inserm 1088, 80054 Amiens cedex 1, France

^c Centre de prévention et de traitement des maladies du vieillissement Antonin-Balmes, centre régional équilibre et prévention de la chute du Languedoc-Roussillon, centre hospitalier régional universitaire de Montpellier, 39, avenue Charles-Flahault, 34295 Montpellier cedex 5, France

^d Service de rhumatologie, hôpital Roger-Salengro, CHU de Lille, EA 4490, 59037 Lille cedex, France

^e Unité de rhumatologie, hôpital de Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^f Centre d'évaluation des maladies osseuses, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :
Accepté le 17 mai 2016

Mots clés :
Lait de vache
Fracture
Densité minérale osseuse
Marqueurs du remodelage osseux

RÉSUMÉ

Le lait de vache fait régulièrement l'objet d'attaques répétées l'accusant d'être la cause de très nombreux problèmes de santé parmi lesquels on retrouve un risque augmenté de fractures. Lorsqu'on examine attentivement la littérature scientifique concernant le lait et la santé osseuse, on est frappé par la discordance qui existe entre les études expérimentales portant sur des critères intermédiaires : marqueurs du remodelage osseux, densité minérale osseuse (DMO), qui donnent la plupart du temps des résultats favorables à la consommation de lait de vache alors que les études épidémiologiques offrent des résultats contradictoires et déstabilisants. À tous les âges de la vie, notamment chez l'enfant et la femme ménopausée, la consommation de lait de vache ou la supplémentation de l'alimentation habituelle en poudre de lait ou bien encore en protéines du petit-lait réduit le remodelage osseux et améliore ou protège la DMO. Ces effets bénéfiques sont d'autant plus importants qu'ils se produisent au sein de populations carencées en calcium comme les populations asiatiques. Il n'y a pas d'études d'intervention évaluant le risque fracturaire lié à la consommation de lait de vache, mais seulement des études épidémiologiques, observationnelles. Les résultats de ces dernières montrent des résultats contradictoires ne permettant pas de conclure : tantôt protection contre les fractures, ou bien absence d'effet ou encore augmentation du risque fracturaire. Les auteurs de ces publications mettent en avant plusieurs mécanismes possibles : effet nocif du D-galactose, intolérance au lactose, augmentation de la charge acide, entre autres. Les études épidémiologiques rencontrent des difficultés pour mettre en évidence des effets d'un seul composant alimentaire en raison du grand nombre d'interactions nutritionnelles, des difficultés à recueillir sur de longues périodes les habitudes alimentaires des sujets, parfois très antérieures au recueil des données fracturaires, ce qui est à l'origine de nombreux biais, pas toujours identifiés, au sein de populations qui ne sont pas forcément carencées en apports calciques. En l'état actuel de nos connaissances scientifiques, il n'existe pas d'argument incontestable justifiant qu'on se passe d'un aliment aussi largement consommé que le lait de vache.

© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction : le lait sur la sellette

Depuis de nombreuses années, le lait de vache fait l'objet d'attaques répétées mettant en avant d'éventuels effets néfastes sur la santé humaine. Ces attaques sont sous-tendues par un discours

« complotiste » qui accuse les industriels de vouloir « écouler leurs stocks », les experts médicaux ainsi que les sociétés savantes, voire les instances de santé publique d'être achetés par ces mêmes industries laitières afin de cautionner une plus grande consommation de lait. Le lait, aliment complexe et consommé en grandes quantités sous forme native ou transformée depuis des millénaires est ainsi accusé d'être la cause de très nombreuses maladies, aussi variées que le cancer de la prostate, le cancer de l'ovaire, l'obésité, le diabète, la sclérose en plaques, l'otite. Plus récemment, chez les femmes, sa prise a été associée à une surmortalité et il pourrait favoriser ostéoporose et fractures [1]. Les dérivés transformés et les laits provenant d'autres animaux que la vache semblent

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.006>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fardellone.patrice@chu-amiens.fr (P. Fardellone).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.05.012>

1169-8330/© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

relativement épargnés par cette cabale. Les arguments avancés par les « anti-lait de vache » sont aussi nombreux qu'éclectiques : philosophiques, éthiques, spécistes ou scientifiques. Écartons d'emblée les arguments irrationnels quoique très répandus et racoleurs : « le lait de vache est fait pour le veau mais pas pour l'homme », « l'homme ne boit du lait que depuis quelques milliers d'années » et surtout « l'homme est la seule espèce animale qui continue de consommer du lait après le sevrage » ou encore « ce sont les scandinaves qui boivent le plus de lait de vache et ce sont eux également qui présentent l'incidence la plus élevée de fractures de hanche ». Ces campagnes sont largement médiatisées par de nombreux livres et relayés par des articles dans des revues « grand public » et des émissions radiophoniques. Notre analyse de la littérature se limitera ici au lait de vache à l'exclusion des autres produits laitiers et uniquement à son effet sur la santé osseuse en abordant successivement les articles traitant du remodelage osseux et de la densité minérale osseuse (DMO) pour terminer par ceux abordant l'incidence des fractures ostéoporotiques.

2. Une discordance troublante entre les études portant sur le remodelage osseux et la DMO, et les études sur les fractures

Historiquement, le lait de vache a été largement consommé depuis des millénaires et possède des qualités nutritionnelles remarquables. C'est notamment une source de calcium particulièrement biodisponible comparée à d'autres sources de calcium alimentaire, avec un rapport calcium/phosphore optimal pour la minéralisation osseuse. Le lait entier ou écrémé contient en moyenne 1150 mg de calcium par litre, à comparer à des apports nutritionnels conseillés de 900 à 1200 mg par jour. Il est également particulièrement bien équilibré au plan nutritionnel, puisqu'il contient dans sa matière sèche un tiers de protéines, un tiers de lipides et un tiers de glucides sous forme de lactose. Lorsqu'on examine attentivement la littérature scientifique concernant le lait et la santé osseuse, on est frappé par la différence existant entre les études, qu'elles soient expérimentales ou observationnelles portant sur des critères intermédiaires, comme les marqueurs biologiques de la formation et de la résorption et la densité minérale osseuse (DMO) qui montrent la plupart du temps une réduction du remodelage osseux et une augmentation de la masse osseuse (Tableau 1) et celles ayant comme critère les fractures ostéoporotiques dont les résultats sont parfois opposés : effet protecteur, neutre ou aggravant du lait... (Tableau 2).

3. Le lait freine le remodelage osseux et protège la masse osseuse à tous les âges

Chez les enfants et les adolescents, dont le remodelage osseux est physiologiquement élevé en raison de la croissance squelettique, le lait freine la sécrétion de parathormone (PTH) [2] et diminue les marqueurs de la résorption osseuse, tout en permettant une meilleure croissance osseuse, et cela mieux qu'un repas carné [3]. Chez les femmes ménopausées en bonne santé, une supplémentation en lait diminue également les paramètres biologiques du remodelage osseux [4–6]. La freination du remodelage osseux par le lait, comme pour tout apport de calcium, est particulièrement marquée dans les populations aux faibles apports alimentaires de calcium comme les Asiatiques âgés [2,7–10].

La consommation de lait durant l'adolescence, du fait de sa richesse en calcium et en protéines, est encouragée dans de nombreux pays pour optimiser le pic de masse osseuse. De nombreuses études observationnelles ont montré que la consommation de lait est associée à une acquisition squelettique plus importante mesurée par la DMO, que ce soit en Asie [11] ou en occident [12,13],

et augmentait significativement les valeurs d'*insulin like growth factor* (IGF) et d'hormone de croissance [12]. La DMO est positivement corrélée à la consommation de protéines du lait ce qui, pour certains auteurs, serait lié à l'aptitude qu'ont les protéines de favoriser l'absorption intestinale de calcium [14]. Les protéines du lait (écrémé) ont d'ailleurs un effet plus favorable sur la masse osseuse au col fémoral que les protéines issues de la viande ou d'aliments préparés industriellement [15].

La DMO des femmes ménopausées est corrélée positivement à la quantité de lait consommée pendant l'enfance et l'adolescence [16–21]. Chez les sujets plus âgés la consommation de lait permet une préservation du capital osseux [15]. Comme chez les enfants et adolescents, on trouve un effet majoré du lait chez les personnes de plus de 50 ans dans les populations où la consommation de calcium est faible comme les Asiatiques [7,8,22] ou les Polonais [21].

Les études d'intervention avec le lait sont moins critiquables méthodologiquement que les études cas témoins mais sont peu nombreuses et menées chez la femme ménopausée où elles montrent que le lait protège de la perte osseuse à certains sites [22–26].

L'existence d'un syndrome métabolique semble potentialiser l'effet protecteur du calcium du lait chez des femmes ménopausées âgées de 65 (± 5) ans [27]. L'une des explications avancées par les auteurs implique la production d'incrétines liées au syndrome métabolique, hormones qui exercent leurs propres effets anaboliques sur l'os.

4. « Petit-lait », gros effets ?

Les effets bénéfiques du lait sont essentiellement attribuables au calcium et aux protéines, comme la caséine, mais peut être aussi à l'effet bénéfique d'autres composants sur l'os. Plusieurs études, souvent asiatiques, ont analysé l'effet sur l'os des protéines du petit-lait (MBP) ou partie liquide issue de la coagulation du lait, appelée également lactosérum. Chez la souris, les MBP réduisent le remodelage osseux [28], augmentent la DMO et la résistance mécanique du fémur [29] et pourraient aussi favoriser la consolidation osseuse après fracture [30]. Elles augmentent la DMO au rachis lombaire chez les femmes ménopausées [26] et la masse maigre chez des femmes plus âgées [27]. Morita et al. [31] ont mis en évidence la forte activité anti-ostéoclastique, *in vitro* comme *in vivo* chez la souris, de l'angiogénine bovine présente dans la fraction des protéines basiques du petit-lait. La protéine s'oppose à la formation de l'anneau de F-actine et diminue les concentrations d'ARNm de la TRAP et de la cathepsine K dont on connaît le rôle dans la résorption osseuse. Ces travaux méritent d'être confirmés.

5. Lait et fractures : tout et son contraire

Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas tous cohérents avec les données des études plus fondamentales portant notamment sur les marqueurs du remodelage osseux et la DMO. On peut légitimement supposer qu'elles rencontrent des difficultés pour mettre en évidence des effets en raison du grand nombre d'interactions nutritionnelles dans des populations qui ne sont pas forcément carencées en apports calciques. Les apports alimentaires sont difficiles à mesurer, surtout rétrospectivement, et les biais sont particulièrement nombreux. Le critère fracture est un critère fiable et relativement facile à recueillir pour les études épidémiologiques car la fracture amène la plupart du temps à un contact médical voire à une hospitalisation, tout au moins pour les fractures périphériques. Cependant, le critère fracture est aussi difficile à interpréter car la survenue de la fracture dépend non seulement de paramètres osseux mais aussi de facteurs de risque de la chute. Il n'y a pas d'étude interventionnelle avec le lait ayant comme

Tableau 1
Étude de l'effet de la consommation de lait de vache sur les marqueurs du remodelage osseux.

Auteurs (ref) Pays	Type d'étude	Produits testés	Population Âge moyen (ans) ± DS	Apports calciques quotidiens (mg ± DS)	PTH	PAO	P1NP	OC	NTXu	Déoxypyridinoline	CTXs
Du et al. [2]	Essai randomisé contrôlé 2 ans	330 mL lait enrichi en cal- cium ± vitamine D vs témoins	G ¹ : lait enrichi en calcium : 238 filles G ² : lait enrichi en calcium + vit D : 260 G ³ : témoins : 259 10 à 12 ans 27 femmes ménopausées 50,5 ± 3,0	457,5 ± 197,3	G ¹ : 6,68 ± 3,03 G ² : 5,64 ± 3,34 G ³ : 8,19 ± 6,30						
Aoe et al. [26]	Essai randomisé contrôlé 6 mois	Protéines basiques du lait	27 femmes ménopausées 50,5 ± 3,0	≈ 500				5,73 ± 0,59	47,3 ± 8,3 [*]		
Bonjour et al. [5]	Essai randomisé croisé 6 semaines	250 mL de lait écrémé 300 mg de calcium	30 femmes ménopausées 59,3 ± 3,3	600	-3,2 pg/mL ^{**}		-5,5 ng/mL ^{**}	-2,8 ng/mL ^{***}			-624 pg/mL ^{***}
Budek et al. [3]	Essai randomisé contrôlé 7 jours	1,5 L de lait vs 250 g de viande/j	24 garçons 8 ans			-3,9 % ^{NS}		-30,9 % [*]			-18,7 % [*]
Cadogan et al. [12]	Essai randomisé contrôlé 18 mois	450 mL de lait vs 150 mL de lait	80 filles 12,2 ± 0,3	746	-8,9 % ^{NS}	-29,7 % ^{NS}		-26,8 % ^{NS}	-16,6 % ^{NS}	-7,6 % ^{NS}	
Ma et al. [6]Asie, Occident	Méta-analyse d'essais cliniques randomisés et contrôlés 11 études	Lait, « laits » enrichis	2397 hommes et femmes					- 5,90 ng/mL ^{***} IC95 % : 7,23–4,57	-5,41 nmol/L [*] IC 95 % : -10,35–0,47		

NS : non significatif ; PAO : phosphatase alcaline osseuse ; P1NP : propeptide N-terminal du procollagène de type 1 ; OC : ostéocalcine ; NTXu : tôleptide N-terminal urinaire ; CTXs : tôleptide C-terminal du collagène type I sérique ; ^{*}p < 0,05 ; ^{**}p < 0,01 ; ^{***}p < 0,001 ; PTH : parathormone.

Tableau 2
Étude de l'effet de la consommation de lait de vache sur l'incidence des fractures.

Auteurs (réf)	Type d'étude durée	Pays	Nombre de sujets Âges	Prise en compte des suppléments en calcium et en vitamine D	Efficacité globale du calcium	Efficacité globale de vitamine D	Effet du lait
Kanis et al. [53]	Méta-analyse EVOS/EPOS, CaMos, DOES, étude Rotterdam, étude Sheffield, cohorte de Gothenburg II	19 pays européens	39 563 hommes et femmes 21 à 103 ans	Non	Non	–	Pas d'augmentation du risque fracturaire < 1 verre de lait/jour vs reste de la population Sauf > 80 ans (disparaît quand ajusté sur DMO)
Feskanish et al. [44]	Prospective Nurses' Health Study 12 ans	États-Unis	77 761 infirmières 34 à 59 ans	Oui	Non	Non	Pas de diminution du risque de fracture de hanche ou de l'avant bras en fonction de la consommation de lait dans l'enfance ou à l'âge adulte
Feskanich et al. [46]	Prospective Nurses' Health Study 18 ans	États-Unis	72 337 femmes ménopausées	Oui	Non	Oui	Pas de diminution de l'incidence des fractures de hanche Effet protecteur de la prise de vitamine D
Mickaëlsson et al. [47]	Prospective Swedish Mammography Screening Cohort	Suède	60 689 femmes 40 à 74 ans	Oui	Non	Non	Pas de diminution de l'incidence des fractures de hanche ni des autres fractures ostéoporotiques
Kalkwarf et al. [20]	Étude transversale NHANES III	États-Unis	3251 femmes caucasoïdes ≥ 50 ans	Oui	–	–	Une faible consommation de lait pendant l'enfance s'accompagne d'une DMO plus basse et d'une incidence fracturaire doublée après 50 ans
Bischoff-Ferrari et al. [48]	Méta-analyse 7 études prospectives 3 à 26 ans	États-Unis Europe Canada Australie Japon	195 102 femmes et 75 149 hommes 47 à 71 ans	Oui selon les études	–	–	Pas d'association entre la consommation de lait et le risque de fracture de hanche Tendance vers un effet protecteur chez l'homme
Mickaëlsson et al. [1]	Prospective Swedish Mammography Cohort Cohort of Swedish Men 20 ans	Suède	61 433 femmes 39 à 74 ans 45 339 hommes 45 à 79 ans	Oui	Non	Non	Augmentation du risque de fractures ostéoporotiques dont fracture de hanche chez les femmes
Feskanish et al. [51]	Prospective Nurses' Health Study Hommes > 50 ans 22 ans	États-Unis	96 000 femmes ménopausées caucasoïdes Hommes > 50 ans	Oui	Oui	Oui	Consommation de lait entre 13 et 18 ans Chaque verre de lait augmente de 9 % le risque de fracture chez les hommes ayant de faibles apports en calcium et en vitamine D Disparaît quand ajusté sur la taille ou quand calcium et vit D satisfaisants
Sahni et al. [39]	Prospective Framingham Original Cohort	États-Unis	830 hommes et femmes 68 à 96 ans	Oui	–	–	La consommation de > 1 verre de lait/jour diminue de 40 % le risque de fracture de hanche

critère principal l'incidence des fractures comme cela a pu être le cas pour les traitements anti-ostéoporotiques, et cela pour des raisons évidentes de faisabilité. Les études sont parfois de type cas témoins, mais le plus souvent observationnelles sur de vastes cohortes, permettant d'évaluer une association statistique mais en aucun cas un lien de causalité entre la consommation de lait et l'événement fracturaire contrairement aux essais randomisés contrôlés en double insu. Seule l'étude de Lau [7], citée récemment par Bolland [32], utilisant de la poudre de lait chez des femmes ménopausées chinoises, a observé, grâce à un essai randomisé et contrôlé, une fracture incidente dans le groupe ayant pris de la

poudre de lait contre trois fractures dans le groupe témoins, ce qui donne une diminution du risque non significative. Il faut noter que les données sur les fractures ne figurent pas dans la publication de Lau qui portait essentiellement sur les résultats des variations de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux.

Chez les enfants, la consommation de lait semble parfois associée à une réduction du risque de fractures durant l'enfance même [33–35] et parfois pas [36,37]. Par contre, quand la consommation de lait est faible durant l'enfance, l'incidence des fractures ostéoporotiques est doublée à l'âge adulte [20]. Chez des femmes du bord de la Méditerranée de plus de 50 ans, l'étude cas témoins MEDOS

objectivait un effet protecteur de la consommation de lait vis-à-vis des fractures de hanche [38]. Cependant, le lien entre consommations de lait et risque fracturaire pouvait être expliqué par certains facteurs de confusion : les femmes consommant moins de lait avaient davantage de facteurs de risque de fracture : ménopause plus précoce, moindre exercice physique et consommation accrue de tabac. Un effet également favorable a pu être montré chez les sujets âgés de plus de 68 ans de la célèbre cohorte Framingham [39] chez qui la consommation de plus d'un verre de lait par jour par rapport à ceux qui n'en buvaient pratiquement pas diminuait de 40 % le risque de fracture de hanche, alors que les autres produits laitiers étaient sans effet. Inversement, chez les descendants de la précédente cohorte, la « Framingham Offspring Study », âgés de 55 ± 10 ans, le lait avait un effet protecteur sur la DMO à la hanche mais pas sur le risque de fractures [40].

Chez l'adulte, d'autres études ne montrent par contre aucune association entre le risque de fractures et la consommation de lait [41–49]. Ces études qui ne retrouvent aucun effet significatif ont porté sur des populations ayant un régime de base non carencé en calcium. Il est évident que plus l'apport calcique de base se rapproche du besoin nutritionnel moyen (BNM), soit environ 700 mg par jour, plus il est difficile de mettre en évidence un effet statistiquement significatif.

Inversement, certaines études de cohorte suggéreraient une association entre une consommation importante de lait et un risque augmenté de fractures. Il s'agit d'études épidémiologiques qui font certes état d'un nombre impressionnant de sujets et qui ont ému la communauté scientifique et le grand public, mais qui ont également soulevé de nombreux questionnements du fait de biais, toujours à craindre avec ce type d'études nutritionnelles observationnelles.

La plus ancienne de ces études, de type cas témoins [50], portant sur les femmes et les hommes de plus de 65 ans, montrait que la consommation de produits laitiers (lait et fromage) depuis l'âge de 13 ans et durant le reste de la vie était associée à un risque augmenté de fracture de hanche. De nombreux biais sont identifiables dans cette étude, biais d'ailleurs reconnus par les auteurs eux-mêmes. Il n'y avait pas eu d'ajustement sur l'état de santé, ni sur les chutes. Les « cas » étaient en moins bonne santé et plus vieux que les témoins. Soulignons également la difficulté pour ces patients âgés de se remémorer l'alimentation de leur jeunesse, ce d'autant plus qu'un quart des patients étaient incapables de répondre par eux-mêmes et que les questionnaires étaient posés à des proches. Enfin, en raison du nombre important de données manquantes l'analyse statistique n'avait finalement porté que sur 230 sujets.

Feskanish [51] a évalué l'influence de la consommation de lait durant l'adolescence (13 à 18 ans) et ses conséquences sur le risque ultérieur de fractures de hanche. C'est ainsi qu'il observait une augmentation de 9 % du risque de fractures par verre de lait consommé mais seulement chez les hommes ayant par ailleurs de faibles apports en calcium et en vitamine D. Lorsque le RR était ajusté sur la taille, la significativité disparaissait. On peut en déduire que l'augmentation du risque de fractures est la conséquence d'une taille plus grande chez les sujets ayant consommé du lait riche en calcium et surtout en protéines durant la phase d'acquisition osseuse de l'adolescence. Chaque verre de lait augmentait significativement la taille de 0,47 cm chez les hommes et de 0,38 cm chez les femmes. Il a déjà été montré par ailleurs que l'augmentation de la taille s'accompagnait d'un risque plus important de fracture de hanche pour des raisons strictement mécaniques : chute d'une plus grande hauteur et col du fémur plus long.

Mickaëlsson [1], au sein de deux cohortes d'adultes d'âge moyen ou avancé (la « Swedish Mammography Cohort » et la « Cohort of Swedish Men ») a observé une augmentation du risque de présenter une fracture quelconque mais aussi des fractures de hanche

chez les femmes consommant 3 verres de lait ou plus comparées à celles buvant 1 verre de lait ou moins. Chez les hommes, il n'était pas retrouvé de lien entre la consommation de lait et le risque de fractures. On ne comprend pas pourquoi il existerait une différence d'effet du lait sur le risque fracturaire entre les sexes, ce qui autorise un sérieux doute quant à l'existence même d'un lien de causalité [52]. La différence des risques observée entre les femmes et les hommes pourrait être due à des facteurs confondants résiduels et inconnus ou bien aux différences structurelles entre les cohortes, ce d'autant plus qu'aucune interaction n'a été testée par les auteurs.

Enfin, dans la méta-analyse plus ancienne de Kanis [53], une faible consommation de lait n'était associée à un risque augmenté de fractures ostéoporotiques que chez les femmes et les hommes confondus qu'après l'âge de 80 ans mais cette association disparaissait après ajustement sur la DMO. Dans cette étude, le lait était considéré comme un marqueur des apports calciques sans qu'il n'y ait eu d'évaluation véritable de la consommation totale de calcium. La consommation de lait était par contre faiblement corrélée avec la DMO. De l'aveu même des auteurs, cette faible corrélation ne permettait pas de montrer un éventuel lien entre le lait et le risque fracturaire, ce qui nécessiterait d'inclure plus de 500 000 sujets.

6. Quels mécanismes seraient potentiellement délétères ?

Les mécanismes invoqués pour expliquer l'effet possiblement délétère sur l'os de certains composants du lait sont multiples.

Mickaëlsson et al. [1] avaient retrouvé une association positive entre la consommation de lait et l'excrétion urinaire de marqueurs de l'inflammation : l'8-iso-PGF2 α dans les urines et l'interleukine 6 sérique. Les mêmes auteurs avaient montré également que l'8-iso-PGF2 α était négativement corrélé à la DMO [54]. Inversement, dans la même étude, la consommation de produits laitiers fermentés (yaourts, lait fermenté, fromages) était par contre associée à une réduction de l'incidence fracturaire. Le D-galactose (chaque verre de lait non fermenté en contient à peu près 5 grammes) est évoqué par certains auteurs comme pouvant avoir une action délétère sur la masse osseuse et le risque cardio-vasculaire, comme cela s'observe de façon caricaturale dans la galactosémie [55]. L'hypothèse avancée par les auteurs impliquant le D-galactose, n'a pas véritablement été testée dans leur population et, en dehors de la galactosémie, il n'y a pas d'étude démontrant son effet chez l'homme.

Autre accusée, l'intolérance au lactose réelle ou fantasmée, est fréquemment avancée par les patients pour expliquer leur réticence à boire du lait. Cette intolérance affecte environ 10 % des populations caucasoïdes. L'absorption intestinale de nombreux nutriments du lait, notamment du calcium est favorisée par la capacité enzymatique de digérer le lactose en D-glucose et D-galactose. Cette faculté de digérer le lactose à l'âge adulte est permise par une mutation du gène de la lactase, mutation fréquente dans les populations qui ont des ancêtres provenant des régions européennes du nord qui ont coévolué de longue date avec le cheptel bovin, et ceci depuis la révolution néolithique qui a vu la naissance de l'élevage et de l'agriculture.

En ce qui concerne la « charge acide » liée aux protéines animales contenues dans le lait, qui conduirait à une excrétion urinaire excessive de calcium, l'argument a pu être réfuté car il a bien été démontré que l'augmentation de la calciurie était en fait due à une augmentation de l'absorption intestinale de calcium par les protéines du lait [14].

L'allergie aux protéines du lait de vache, quant à elle, disparaît progressivement après l'âge de deux ans. Chez les enfants pré-pubères, ayant une allergie authentifiée aux protéines du lait et bénéficiant d'un régime privé de produits laitiers, on observait une diminution du rapport OPG/RANKL [56].

7. De nombreux biais sont observés dans ces études

Le premier biais possible est le biais de causalité inversée, impliquant que les sujets se sachant à risque d'ostéoporose augmentent leur consommation de lait [57].

Les autres biais sont ensuite des biais de mémoire, qui peuvent être de deux types opposés : difficultés à se souvenir de son alimentation passée (enfance, adolescence) mais également plus grande aptitude des individus ayant connu un événement de santé comme une fracture ou un simple diagnostic d'ostéoporose à se souvenir de la consommation de certains aliments comme le lait, fortement connoté vis-à-vis du risque osseux [58]. Même si les habitudes concernant la consommation de lait sont relativement stables au cours de la vie [44], de nombreuses études font appel à la mémoire sur des consommations alimentaires parfois très anciennes [16,17,19,20,45]. Certaines de ces études ne tenaient pas compte de la consommation de lait courante [16,17].

Un autre des principaux écueils à éviter dans l'interprétation des études épidémiologiques est de ne pas confondre facteur de risque et marqueur du risque. Les détracteurs du lait de vache se plaisent à dire que les pays dans lesquels les apports en calcium (principalement à partir des produits laitiers) sont les plus élevés sont aussi ceux qui présentent les incidences de fractures ostéoporotiques les plus élevées. Si les Scandinaves fracturent beaucoup cela tient plus à des facteurs génétiques conditionnant leur masse osseuse qu'à leur consommation culturellement élevée de lait. À l'inverse, la consommation de lait est parfois un marqueur d'une meilleure hygiène de vie [17,44]. Les consommateurs de lait fument moins, boivent moins d'alcool, font plus d'exercice physique mais prennent également plus de supplémentation calcique. Ils sont probablement en meilleure santé physique car ils prennent moins de traitements comme les diurétiques [17].

Enfin, nous ne savons pas dans ce travail si les consommateurs de lait et ceux de produits laitiers fermentés ont le même risque de décès ou d'accidents pour des raisons étrangères à la consommation de ces produits laitiers. Enfin, aucune distinction n'a été faite entre la consommation de lait frais et celle de lait pasteurisé qui diffèrent par leurs contenus, leurs structures, leurs caractéristiques nutritionnelles et leur association avec différentes pathologies. Dans le lait frais de vache, on peut trouver des bactéries bénéfiques comme le *Lactobacillus acidophilus* et des concentrations élevées de vitamines (A, B, C, D, E et K), différentes enzymes et des acides linoléiques. La pasteurisation diminue les risques de contamination par des germes pathogènes mais tue aussi le lactobacille qui produit de la vitamine K, augmente l'absorption de certains nutriments et régule la fonction intestinale. La pasteurisation dénature les protéines et les enzymes du lait, et diminue le contenu en vitamines. Les auteurs n'ont pas évalué non plus le contenu du lait en matière grasse, dans laquelle se trouvent les vitamines liposolubles (A, D, E, K) dont la carence est associée à une réduction de la masse osseuse et à un risque accru d'ostéoporose [59].

8. Conclusion

Cette polémique sur le lait de vache et les fractures est à replacer dans l'atmosphère de méfiance qui s'installe à l'égard de la science, des technologies et bien sûr des industries qui les utilisent. Comme le dit Léon Guéguen ancien chercheur à l'Inra : « À ceux qui, de plus en plus nombreux, arguent du fait que l'organisme humain n'est pas adapté à une forte consommation de calcium, d'une part, parce que l'accès au lait ne date que de quelques milliers d'années et, d'autre part, parce que le lait de vache n'est pas destiné à l'homme, seule espèce animale qui continue de boire du lait après le sevrage, il est facile de répondre que la plupart de nos aliments actuels n'étaient pas consommés par nos ancêtres préhistoriques et qu'aucune autre

espèce n'a su domestiquer et appris à traire les vaches ! ». En l'état actuel de nos connaissances scientifiques, il n'existe pas d'argument incontestable justifiant qu'on se passe d'un aliment aussi largement consommé que le lait de vache alors que les apports en calcium sont fréquemment inférieurs aux recommandations, notamment dans les populations les plus exposées aux fractures ostéoporotiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Patrice Fardellone a reçu des honoraires de CANDIA, AMGEN, BMS, EXPANSCIENCE, LILLY, MSD.

Références

- [1] Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* 2014;349:g6015.
- [2] Du X, Zhu K, Trube A, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing. *Br J Nutr* 2004;92:159–68.
- [3] Budek AZ, Hoppe C, Michaelsen KF, et al. High intake of milk, but not meat, decreases bone turnover in prepubertal boys after 7 days. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:957–62.
- [4] Green JH, Booth C, Bunning R. Acute effect of high-calcium milk with or without additional magnesium, or calcium phosphate on parathyroid hormone and biochemical markers of bone resorption. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:61–8.
- [5] Bonjour JP, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, et al. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2008;100:866–74.
- [6] Ma DF, Zheng W, Ding M, et al. Milk intake increases bone mineral content through inhibiting bone resorption: meta-analysis of randomized controlled trials. *e-SPEN J* 2013;8:e1–7.
- [7] Lau E, Woo J, Lam V, et al. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;16:1704–9.
- [8] Sato Y, Iki M, Fujita Y, et al. Greater milk intake is associated with lower bone turnover, higher bone density, and higher bone microarchitecture index in a population of elderly Japanese men with relatively low dietary calcium intake: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int* 2015;26:1585–94.
- [9] Kruger M, Ha P, Todd J, et al. High-calcium, vitamin D fortified milk is effective in improving bone turnover markers and vitamin D status in healthy postmenopausal Chinese women. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:856–61.
- [10] Chen Y, Xiao Y, Xie B, et al. Effect of milk powder supplementation with different calcium contents on bone mineral density of postmenopausal women in northern China: a randomized controlled double-blind trial. *Calcif Tissue Int* 2016;98:60–6.
- [11] Du XQ, Greenfield H, Fraser DR, et al. Milk consumption and bone mineral content in Chinese adolescent girls. *Bone* 2002;30:521–8.
- [12] Cadogan J, Eastell R, Jones N, et al. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997;315:1255–60.
- [13] Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa E. Physical activity and lifestyle effects on bone mineral density among young adults: sociodemographic and biochemical analysis. *J Phys Ther Sci* 2015;27:2261–70.
- [14] Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women. *J Nutr* 2011;141:391–7.
- [15] Mangano KM, Sahni S, Kiel DP, et al. Bone mineral density and protein-derived food clusters from the Framingham offspring study. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1605–13.
- [16] Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985;42:270–4.
- [17] Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, et al. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994;84:1319–22.
- [18] New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, et al. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1831–9.
- [19] Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, et al. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1014–7.
- [20] Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:257–65.
- [21] Włodarek D, Głowska D, Kołota A, et al. Calcium intake and osteoporosis: the influence of calcium intake from dairy products on hip bone mineral density and fracture incidence – a population-based study in women over 55 years of age. *Public Health Nutr* 2014;17:383–9.
- [22] Chen Y, Zhang Q, Wang Y, et al. Estimating the causal effect of milk powder supplementation on bone mineral density: a randomized controlled trial with both non-compliance and loss to follow-up. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:824–30.

- [23] Prince R, Devine A, Dick I, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in post-menopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1068–75.
- [24] Storm D, Eslin R, Porter ES, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3817–25.
- [25] Chee W, Suriah A, Chan S, et al. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int* 2003;14:828–34.
- [26] Aoe S, Koyama T, Toba Y, et al. A controlled trial of the effect of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy menopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:2123–8.
- [27] Thomas SDC, Morris HA, Nordin BE. Acute effect of a supplemented milk drink on bone metabolism in healthy postmenopausal women is influenced by the metabolic syndrome. *Nutr J* 2015;14:99.
- [28] Takada Y, Kobayashi N, Matsuyama H, et al. Whey protein suppresses the osteoclast-mediated bone resorption and osteoclast cell formation. *Int Dairy J* 1997;7:821–5.
- [29] Toba Y, Takada Y, Matsuoka Y, et al. Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:1353–7.
- [30] Yoneme H, Hatakeyama J, Danjo A, et al. Milk basic protein supplementation enhances fracture healing in mice. *Nutrition* 2015;31:399–405.
- [31] Morita Y, Matsuyama H, Serizawa A, et al. Identification of angiogenin as the osteoclastic bone resorption-inhibitory factor in bovine milk. *Bone* 2008;42:380–7.
- [32] Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580.
- [33] Händel MN, Heitmann BL, Abrahamsen B. Nutrient and food intakes in early life and risk of childhood fractures: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1182–95.
- [34] Goulding A, Rockell JE, Black RE, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004;104:250–3.
- [35] Pires LA, Souza AC, Laitano O, et al. Bone mineral density, milk intake and physical activity in boys who suffered forearm fractures. *J Pediatr* 2005;81:332–6.
- [36] Ma D, Jones G. Soft drink and milk consumption, physical activity, bone mass, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. *Calcif Tissue Int* 2004;75:286–91.
- [37] Ryan LM, Teach SJ, Singer SA, et al. Bone mineral density and vitamin D status among African American children with forearm fractures. *Pediatrics* 2012;130:e553–60.
- [38] Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study, Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802–15.
- [39] Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, et al. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res* 2014;29:1756–62.
- [40] Sahni S, Tucker KL, Kiel DP, et al. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham offspring study. *Arch Osteoporos* 2013;8:119.
- [41] Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol* 1992;135:477–89.
- [42] Nieves J, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int* 1992;2:122–7.
- [43] Tavani A, Negri E, La Becchia C. Calcium, dairy products, and the risk of hip fracture in women in Northern Italy. *Epidemiology* 1995;6:554–7.
- [44] Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health* 1997;87:992–7.
- [45] Stracke H, Renner E, Knie G, et al. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:617–22.
- [46] Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504–11.
- [47] Michaëlsson K, Melhus H, Bellocco R, et al. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32:694–703.
- [48] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res* 2011;26:833–9.
- [49] Feart C, Lorrain S, Ginder Coupez V, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporos Int* 2013;24:3031–41.
- [50] Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139:493–503.
- [51] Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, et al. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. *JAMA Pediatr* 2014;168:54–60.
- [52] Boneux L. Unaccounted sex differences undermine association between milk intake and risk of mortality and fractures. *BMJ* 2014;349:g7012.
- [53] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 2005;16:799–804.
- [54] Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, et al. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:275–9.
- [55] Batey LA, Welt CK, Rohr F, et al. Skeletal health in adult patients with classic galactosemia. *Osteoporos Int* 2013;24:501–9.
- [56] Ambroszkiewicz J, Rowicka G, Chelchowska M, et al. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. *Arch Med Sci* 2014;6:1135–41.
- [57] Labos C, Brophy J. Statistical problems with study on milk intake and mortality and fractures. *BMJ* 2014;349:g6991.
- [58] Tucker KL. Does milk intake in childhood protect against later osteoporosis? *Am J Clin Nutr* 2003;77:10–1.
- [59] Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:238–42.