

Année: 2023

Thèse N°: 050

MALDIGESTION ET INTOLÉRANCE AUX SUCRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Kawtar EL HADDAOUI

Née le 12 Décembre 1998

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Intolérances, Sucres, Intestin, Enzymes, Malabsorption

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAIKHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécoologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie ALLAH le tout puissant, de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail.

Je dédie cette thèse :

A mon très cher père :

Tant de phrases, aussi bien expressives soient-elles, ne sauraient exprimer mon respect, mon amour éternel et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien-être. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as consacrés à mon éducation et à ma formation. Tu n'as jamais cessé de fournir tous tes efforts pour subvenir à mes besoins, m'encourager et me guider vers le chemin de la réussite, je t'aime papa. Que le bon Dieu te protège et t'accorde une longue vie.

A ma très chère mère :

A celle qui m'est la plus chère au monde, je te remercie infiniment pour les efforts et les sacrifices que tu as consentis, pour ton soutien dans les moments difficiles de mon parcours et pour tes prières que tu m'as toujours confiées. Tu n'as jamais hésité à me soutenir et à m'encourager pendant toutes ces années d'études, et tu as toujours été présente à mes côtés pour me réconforter lorsque c'était nécessaire. En ce jour particulier, pour moi comme pour toi, je vous prie de recevoir ce travail en guise de témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

Que Dieu, le Très-Haut, vous accorde, chers parents, santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois et faire en sorte de ne jamais vous décevoir.

A ma chère sœur : Zineb

Les mots ne peuvent exprimer la profonde gratitude que j'ai envers toi. Je te remercie pour ton aide, ton soutien, ton réconfort et ta patience. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A ma chère sœur Salma et sa petite famille

*Merci beaucoup pour le soutien quotidien que vous m'avez apporté.
Que Dieu vous apporte le bonheur et protège vos enfants.*

A ma charmante petite nièce Alae

Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Tu m'a soutenu et tu as été la personne qui me comprends le plus malgré ton petit âge. Je t'aime beaucoup.

A mes frères Othman et Karim

*Je vous remercie pour vos efforts et vos encouragements durant toutes ces années.
Je vous souhaite plein de bonheur et réussite dans votre vie .*

A mon cher mari Youssef

*Je te remercie énormément pour la patience et le soutien dont tu as fait preuve pendant toute la durée de ce travail. Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme.
J'espère te combler et te rendre toujours heureux,*

A ma chère belle mère

*Merci pour le soutien et l'effort que tu as consentis pour nous,
que dieu te guérisse et t'accorde une longue vie .*

A mon cher bébé à venir

*Je te dédie ce travail à toi mon bébé, qui est dans mon ventre.
Je t'aime déjà, chaque jour, chaque seconde. Pendant ces 7 mois passés, un lien unique se crée entre nous et je suis si heureuse que tu faisais partie de chaque étape de ce travail avec des hauts et des bas et des moments inoubliables.*

A toute ma famille et ma belle famille

Merci pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mon parcours universitaire. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes très chères amies : mon âme sœur Khawla , aya , salma et nada

Vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter . En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Remerciements

*A notre Président du jury et Directeur de Thèse,
Monsieur Mimoun Zouhdi,
professeur de microbiologie*

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter
la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver
dans ce travail le témoignage de notre sincère appréciation.*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse,
Madame le Professeur Saïda TELLAL
Professeur de Biochimie*

*Je vous remercie énormément pour votre humanisme, votre spontanéité
votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils précieux,
Veuillez agréer, l'expression de ma profonde et respectueuse considération.*

A Notre Maitre et Membre du jury,

Monsieur Ahmed GAOUZI,

professeur de pédiatrie

*Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté
sans réserve de faire partie du jury de notre thèse. Veuillez agréer,
Monsieur, l'expression de notre grande admiration et de nos sincères respects .*

A Notre Maitre et Membre du jury,

Monsieur Yassine SEKHSOKH ,

professeur de microbiologie

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir siéger parmi nos
membres de jury. En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand hon-
neur. Veuillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.*



Liste des abréviations

LISTE DE ABREVIATIONS

4SLHBT	: Four-sample lactose hydrogen breath test
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGCC	: Acide gras à chaîne courte
ALDOB	: Aldolase B
AMP-désaminase	: Adénosine monophosphate désaminase.
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
AR	: Aldose réductase .
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine-Triphosphate
CH₄	: Méthane
CO₂	: Dioxyde de carbone
DCL	: Déficit congénital en lactase
DCSI	: Déficit congénital en sucrase Isomaltase
DHAP	: Dihydroxyacétone phosphate.
DP	: Degrés de polymérisation.
F-1,6P₂	: Fructose 1,6- bisphosphate.
F-1P	: Fructose 1 phosphate.
FAO	: Organisation pour l'alimentation et l'agriculture.
FODMAPs	: Fermentable Oligo or Disaccharide or Monosaccharide and Polyols.
FOS	: Fructo- oligosaccharides.
G3P	: Glyceraldehyde 3 phosphate.
G6PI	: Isomérase du glucose-6-phosphate.
Gal-1-P	: Galactose-1-phosphate.
GALE	: UDP-galactose 4-épimérase.
GALK	: Galactokinase.
GALT	: Gal-1-P uridylyltransférase .
GE	: Gastro-œsophagienne.

GLUT	: Glucose-transporter
GOS	: Galacto-oligosaccharides .
GP	: Glycogène phosphorylase .
H2	: Hydrogène
HBT	: Le test respiratoire à l'hydrogène ou Hydrogen breath test
HFCS	: Sirops de maïs à haute teneur en fructose .
HFI	: Hereditary fructose intolerance ou intolérance héréditaire au ructose
IG	: Indice glycémique
IMP	: Inosine monophosphate.
IOP	: Insuffisance ovarienne primaire .
K+	: Potassium
LCT	: Gène de la lactase
LNP	: Lactase non persistante
LP	: lactase persistante
LPH	: Lactase phlorizine hydrolase
MGG	: Malabsorption du glucose-galactose
Na+	: Sodium
NBS	: Dépistage néonatal ou newborn screening.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
Pi	: Phosphate inorganique.
Ppm	: parties par million
QI	: Quotient intellectuel.
Se	: Sensibilité
SGLT	: Sodium- glucose linked transporter
SGLT1	: Sodium-Glucose Transporter 1
SI	: Sucrase Isomaltase
SIBO	: Prolifération bactérienne de l'intestin grêle ou Small Intestinal Bacterial Overgrowth
SII	: Syndrome de l'intestin irritable
Sp	: Spécificité

TD : Tube digestif.

UDP-Gal : Uridine diphosphate-galactose.

UDP-GalNAc : UDP-N-acétylgalactosamine .

UDP-Glc : Uridine diphosphate-glucose.

UDP-GlcNAc : UDP-N-acétylglucosamine .



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 ; Présentation du système digestif.....	5
Figure 2: Processus digestif.....	6
Figure 3: Schémas de l'estomac	9
Figure 4: Localisation du pancréas.....	10
Figure 5: Le foie et les canaux hépatiques	11
Figure 6: L'intestin grêle.....	12
Figure 7: Structure d'une villosité intestinale.....	14
Figure 8: Classification des glucides.....	20
Figure 9: Les glucides dans l'alimentation.....	22
Figure 10 : Présentation des sucres dans l'alimentation.....	23
Figure 11: Digestion des glucides	30
Figure 12: Etapes de digestion des glucides.....	30
Figure 13: Absorption des sucres	33
Figure 14: Métabolismes du glucose, du saccharose et du fructose	37
Figure 15: Classification des intolérances aux sucres	45
Figure 16: Mécanismes impliqués dans les principales intolérances aux glucides.	44
Figure 17: Représentation des distributions géographiques des fréquences de non-persistance de la lactase des populations dans le monde	57
Figure 18: Physiopathologie de l'intolérance au lactose.....	59
Figure 19: Facteurs influençant l'intensité des symptômes d'intolérance au lactose.....	65
Figure 20: Principe du test respiratoire à l'hydrogène	68
Figure 21: Gestion clinique et options thérapeutiques en cas de malabsorption primaire et secondaire de lactose	78
Figure 22: Les conséquences métaboliques de l'intolérance héréditaire au fructose.....	84
Figure 23: Mécanismes pathologiques de la galactosémie.....	94
Figure 24: Physiopathologie des complications à long terme de la galactosémie.....	98
Figure 25: Approche " descendante " et " ascendante " du régime pauvre en FODMAP	112

LISTE DE TABLEAUX

Tableau I: Types et fonction des cellules épithéliales intestinales	15
Tableau II : Classification des glucides selon DP.....	20
Tableau III : Classification des glucides en fonction de devenir digestif.....	21
Tableau IV: Teneur en sucres de quelques fruits et légumes (en g/100 g de produit frais).....	24
Tableau V: Utilisation des sucres dans l'alimentation	27
Tableau VI: Rôle énergétique des glucides.....	28
Tableau VII: Génotypes des mutations liés à l'intolérance au saccharose.	48
Tableau VIII: Régime pauvre en saccharose : aliments autorisés et aliments à éviter	52
Tableau IX: Types de déficience en lactase.....	54
Tableau X: Prévalence du déficit primaire en lactase dans différentes populations	56
Tableau XI: Âge du déclin naturel de la lactase intestinale	57
Tableau XII: Symptômes cliniques rencontrés lors de l'intolérance au lactose.	61
Tableau XIII: Récapitulatif des principales méthodes de diagnostic de l'intolérance au lactose.	72
Tableau XIV: Aliments à éviter et autorisés dans l'intolérance héréditaire au fructose	89



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 :SUCRES ET DIGESTION	4
CHAPITRE 1 : LA PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME DIGESTIF :	5
1. Définition :	5
2. Les principales fonctions du tube digestif :.....	6
2.1. Digestion	6
2.2. Absorption.....	6
2.3. Motilité.....	7
2.4. Sécrétion.....	7
3. Présentation de l'appareil digestif :	7
3.1 La cavité buccale :.....	8
3.1.1 Fonctions de la salive :	8
a. Lubrification	8
b. Digestion	8
c. Fonctions protectrices de la salive.....	8
3.2 L'œsophage :	8
3.3 L'estomac :.....	9
3.3.1 Anatomie et physiologie fonctionnelle :.....	9
3.3.2 Digestion gastrique :.....	10
3.4 Pancréas :.....	10
3.5 Le foie :	11
4. Physiologie de l'intestin grêle	12
4.1 Rappel anatomique :	12
4.1.1 Le duodénum :.....	12
4.1.2 Le jéjunum :.....	13
4.1.3 L'iléon :	13
4.2 Caractéristiques histologiques de la muqueuse de l'intestin grêle :	14
4.2.1 La muqueuse.....	14

4.2.2 La sous-muqueuse :	16
4.2.3 La musculuse :	16
4.2.4 La séreuse :	16
4.3 Les rôles de l'intestin grêle :	16
4.3.1 La digestion des aliments :	16
4.3.2 L'absorption des aliments :	17
4.4 Le microbiote intestinal :	17
4.5 L'intégrité de la barrière intestinale :	18
5. Le gros intestin :	18
CHAPITRE 2 : SUCRES : BIOCHIMIE, DIGESTION ET MÉTABOLISME :	19
1. Introduction :	19
2. Définition d'un glucide :	19
3. Classification des glucides :	19
3.1 Classification biochimique en fonction du degré de polymérisation :	19
3.1.1 Glucides simples et glucides complexes :	20
3.2 Classification en fonction du devenir digestif :	21
3.2.2 Utilisation du terme « sucre » :	22
4. Apport des glucides dans l'alimentation :	22
4.1 Les besoins en glucides :	23
5. Les sucres dans l'alimentation :	23
5.1 Sources et teneurs des sucres dans l'alimentation :	23
5.1.1 Les sucres totaux, ajoutés et libres :	23
5.1.2 Teneur en sucres de quelques fruits et légumes :	24
5.2 Les principaux sucres alimentaires :	25
5.2.1 Glucose :	25
5.2.2 Fructose :	25
5.2.3 Saccharose :	26
5.2.4 Maltose :	26
5.2.5 Lactose :	26
5.2.6 Sucre inverti :	27

5.2.7 Sirops de glucose :	27
5.2.8 Sirops de fructose :	27
5.3 Les six rôles principaux joués par le sucre ajouté dans les aliments :	27
6. Rôles des glucides :	28
6.1 Rôle énergétique majeur :	28
6.2 Rôle structural :	29
6.3 Rôle dans la synthèse des nucléotides, et précurseurs :	29
6.4 Rôle dans l'épuration des produits insolubles et toxiques :	29
7. Digestion des glucides.....	30
7.1-Digestion pré-intestinale :	31
7.2 Digestion intestinale :	31
8. Absorption des glucides :	32
8.1 Absorption du glucose :	34
8.2 Absorption du fructose :	34
9. Facteurs physiologiques influençant la digestion et de l'absorption :	35
10. Pathologies de digestion, absorption et transport des glucides :	36
11. Le métabolisme des sucres :	37
12. Devenir et métabolisme des sucres non absorbés :	39
PARTIE 2 :LES INTOLERANCES AUX SUCRES	40
CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS	41
1. Introduction :	41
2. Définition :	41
3. Classification des intolérances aux sucres :	42
CHAPITRE 2 : LES PRINCIPALES INTOLÉRANCES AUX SUCRES :	45
I. Les intolérances héréditaires aux disaccharides et aux monosaccharides :	45
1.Introduction :	45
2. L'intolérance au saccharose :	46
2.1 Epidémiologie :	46
2.2 Etiopathogénie :	47
2.3 Symptomatologie et diagnostic :	49

2.3.1 Signes cliniques :.....	49
2.3.2 . Diagnostic :.....	50
2.4 Prise en charge thérapeutique et hygiéno-diététique :.....	51
3.L'intolérance au lactose :	53
3.1 Etiologies et épidémiologie :.....	53
3.1.1 Déficit congénital en lactase.....	55
3.1.2 Déficit primaire en lactase de type adulte :	55
3.2 Physiopathologie :.....	58
3.2.1. Distinction entre intolérance et malabsorption ou maldigestion au lactose :	58
3.2.2 Mécanisme physiopathologique de l'intolérance au lactose :	58
3.3 Symptômes cliniques et facteurs influençant leurs intensité :.....	60
3.3.1. Les symptômes de l'intolérance au lactose :	60
3.3.2. Les facteurs ayant un impact sur la tolérance au lactose :.....	61
A. La quantité et la qualité de la dose du lactose ingérée et la charge lactasique :	62
B. La vitesse de vidange gastrique, temps de transit intestinal et aliments associés :.....	63
C. La composition de la flore colique :	63
D. Adaptation de la flore intestinale :.....	64
E. La capacité compensatoire du côlon à réabsorber l'eau et les acides gras à chaîne courte :	65
F . La motilité gastro-intestinale et la sensibilité individuelle dans la perception des symptômes :.....	65
3.4 Méthodes de diagnostic :.....	66
3.4.1. Diagnostic positif :	66
A. Test génétique :	66
B. Test respiratoire à l'hydrogène :	67
C. Test rapide de la lactase :.....	70
D. Test de tolérance au lactose :.....	71
3.4.2 Diagnostic différentiel et associations pathologiques :	73
3.5 Prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique :.....	73
3.5.1 Gestion nutritionnelle des nourrissons présentant un déficit en lactase :	73
3.5.2 Gestion clinique et options thérapeutiques de l'intolérance au lactose type adulte : ...	74

A. Règles d'un régime d'exclusion ou de réduction de lactose :.....	75
B. Études :	76
C. Rôle de la lactase exogène :.....	77
D. Les principaux bénéfices des probiotiques :.....	79
4. La fructosémie congénitale :	81
4.1 Génétique et épidémiologie :.....	81
4.2 Etiopathogénie et conséquences métaboliques :.....	82
4.3 Signes cliniques :.....	84
4.4 Diagnostic :.....	85
4.4.1 Diagnostic biologique avec moyens biochimiques :	85
4.4.2 Diagnostic direct par biopsie et test génétique de confirmation :.....	85
4.4.3 Diagnostic différentiel :.....	86
4.5 Pronostic et complications :	87
4.6 Prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique :.....	88
5. La galactosémie héréditaire par déficit en GALT :.....	90
5.1 Le métabolisme du galactose :	90
5.2 Epidémiologie :	91
5.3 Etiologie et génétique :.....	92
5.4 Physiopathologie :.....	93
5.5 Manifestations cliniques :.....	94
5.6 Diagnostic :.....	95
5.6.1 Diagnostic biologique :.....	95
5.6.2 Dépistage des nouveau-nés :	96
5.6.3 Tests de génétique moléculaire :	96
5.7 Complications aiguës et à long terme :.....	97
5.7.1 Complications neurologiques et cognitives :.....	97
5.7.2 Insuffisance ovarienne primaire :.....	97
5.7.3 Effet sur la santé osseuse :.....	99
5.7.4 Retard de croissance corporelle :.....	99
5.7.5 Effet de la galactosémie classique sur la santé gastro-intestinale.....	99

5.8 Prise en charge :	100
5.8.1 Prise en charge hygiéno-diététique :	100
5.8.2 Les nouvelles approches thérapeutiques de la galactosémie :	101
A. Les thérapies géniques :	101
B. Molécules pharmacologiques :	102
6. Malabsorption du glucose et du galactose :	102
II. Les intolérances aux glucides d'étiologie non génétique :	105
1. Les intolérances aux disaccharides acquises :	105
1.1 Les intolérances aux disaccharides secondaires aux entérites:	105
1.2 Malabsorption du lactose secondaire ou acquise :	105
1.3 Intolérance au saccharose acquise ou secondaire :	106
2. La malabsorption du fructose :	106
2.1 Epidémiologie :	106
2.2 Etiopathogénie :	106
2.3 Diagnostic positif :	108
2.4 Prise en charge :	108
3. Malabsorption des sucres et maladie fonctionnelle de l'intestin :	109
4. Les régimes à teneur réduite en glucides dans les maladies intestinales fonctionnelles : ...	111
5. Mécanismes d'amélioration du régime pauvre en glucides dans la maladie intestinale fonctionnelle :	113
CONCLUSION	114
RESUMES	116
REFERENCES	120



Introduction

Les glucides alimentaires comprennent les sucres, l'amidon ainsi que les fibres. Les sucres et l'amidon sont les principales sources alimentaires de glucose, qui est la principale source d'énergie dans le corps [1].

Les intolérances aux sucres désignent des anomalies biochimiques et métaboliques provoquées par l'ingestion de sucres ou de constituants alimentaires à base de sucres. Il s'agit d'une incapacité à digérer et/ou absorber certains sucres [2] principalement due à une déficience des enzymes ou des transporteurs ou à une surcharge d'un système de transport situé sur la bordure en brosse de l'épithélium qui tapisse l'intestin grêle. Ce sont des réactions dose-dépendantes [3].

L'intolérance aux glucides est le type le plus courant des intolérances alimentaires à médiation non immunitaire. La prévalence de cette affection semble avoir augmenté au cours des dernières décennies en raison de l'augmentation de la consommation de glucides dans l'alimentation [3].

La malabsorption des glucides peut provoquer un afflux osmotique de liquide dans l'intestin grêle, entraînant une distension intestinale et une propulsion rapide dans le côlon. En outre, les glucides non absorbés sont rapidement fermentés par le microbiote colique, générant des gaz, du lactate et des acides gras à chaîne courte qui ont des effets sur la fonction gastro-intestinale [4]. Il a été décrit que jusqu'à 80 % des patients atteints du syndrome du côlon irritable (SCI) pensent que leurs symptômes sont liés à l'alimentation, dont les trois quarts pourraient être liés à une intolérance aux glucides [3].

La gravité des symptômes est plus élevée chez les patients atteints de SCI que chez les témoins [4].

Les intolérances aux sucres regroupent des étiologies variées dont l'origine peut être génétique précoce ou tardive (exemple : Déficit congénital en Sucrase-Isomaltase.), ainsi qu'elle peut être non génétique (exemple : malabsorption du fructose).

L'approche thérapeutique est basée sur un traitement diététique qui doit être supervisé par un nutritionniste expérimenté pour adapter le régime en fonction des besoins du patient en limitant le risque de malnutrition.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les principales intolérances aux sucres permet une démarche diagnostique et des mesures thérapeutiques ciblées.

Les objectifs de ce travail sont :

- Mettre en évidence les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les principales intolérances aux sucres.
- Définir les outils diagnostiques, les diagnostics différentiels et les étiologies de ces intolérances.
- Eclairer la prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique.



Partie 1 :
Sucres et digestion

CHAPITRE 1 : LA PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME DIGESTIF :

1. Définition :

L'appareil digestif est de loin le plus grand et le plus complexe des systèmes d'organes internes [5]. Le tractus gastro-intestinal est un tube de diamètre variable, d'environ 15 pieds de long chez les adultes humains vivants. Il s'étend à travers le corps de la bouche à l'anus [6].

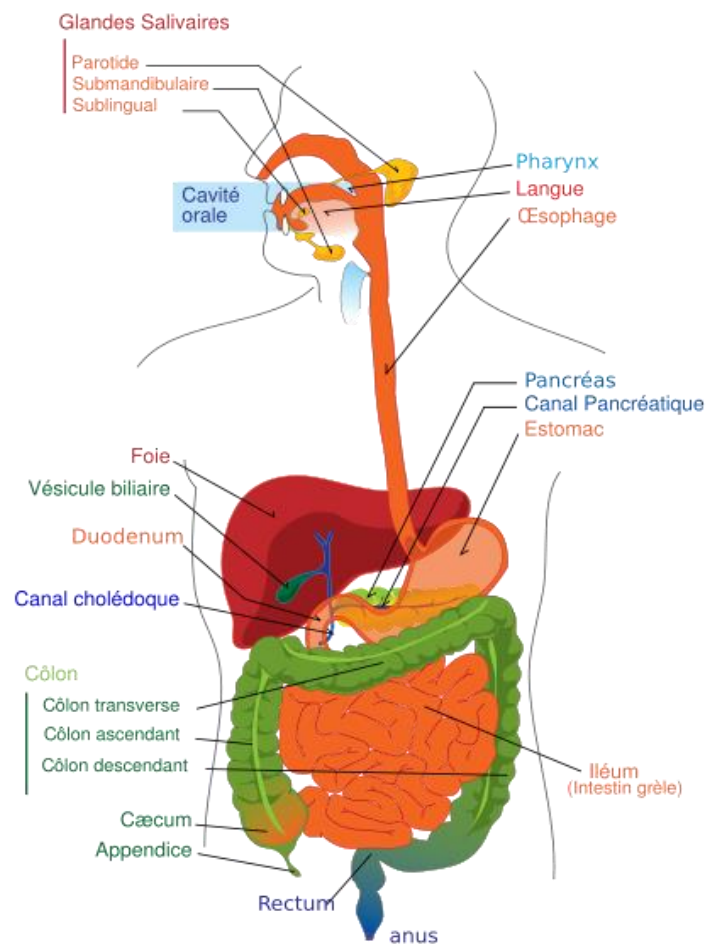


Figure 1 ; Présentation du système digestif [7] .

2. Les principales fonctions du tube digestif :

Les processus physiologiques qui sont importants pour le fonctionnement du système digestif sont les suivants :

- ❖ La digestion
- ❖ L'absorption et motilité
- ❖ Sécrétion (et excrétion).

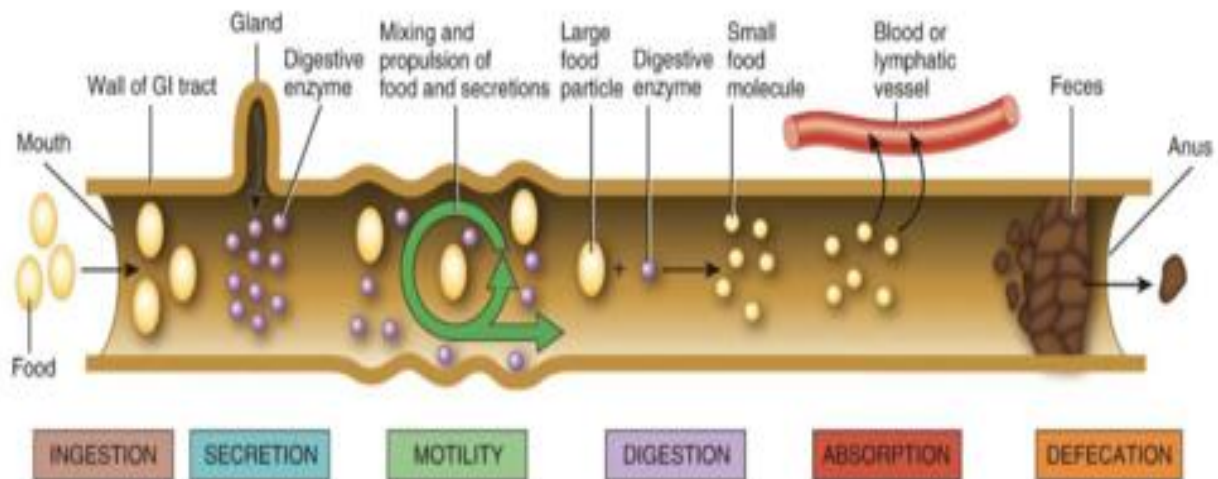


Figure 2: Processus digestif [8] .

2.1. Digestion

La digestion est le processus par lequel les grosses molécules sont décomposées en molécules plus petites.

2.2. Absorption

Les produits de la digestion et d'autres petites molécules ainsi que des ions et de l'eau sont transportés à travers les membranes des cellules épithéliales, principalement dans l'intestin grêle. Les molécules transportées passent dans le sang ou la lymphe pour circuler vers les tissus.

2.3. Motilité

Les aliments doivent être déplacés le long du TD pour atteindre les sites appropriés pour le mélange, la digestion et l'absorption. Deux couches de muscles lisses tapissent le tractus gastro-intestinal, les contractions de ce muscle mélangent le contenu de la lumière et le déplacent dans le tractus. Le processus de motilité est sous le contrôle des nerfs et des hormones.

2.4. Sécrétion

Les glandes exocrines sécrètent des enzymes, des ions, de l'eau, des mucines dans le tube digestif. Les glandes sont situées à l'intérieur du TD dans les parois de l'estomac et des intestins, ou en dehors de celui-ci : glandes salivaires, pancréas et foie. La sécrétion est sous le contrôle des nerfs et des hormones [6].

3. Présentation de l'appareil digestif :

Cavité buccale → œsophage → estomac → intestin grêle → gros intestin constitué du colon ascendant puis traverse du flanc droit au flanc gauche, puis descendant puis sigmoïde puis rectum et enfin anus.

Tout au long du tube digestif sont disposés des sphincters permettant le renforcement musculaire : -Sphincter supérieur de l'œsophage -Sphincter inférieur de l'œsophage = cardia -Pylore -Valve iléo-caecale -Sphincter anal

Il existe deux glandes externes au TD :

-Foie : forme la bile.

-Pancréas : excrète le suc pancréatique

Le foie et le pancréas déversent leurs sécrétions au niveau du duodénum, jéjunum ou iléon à travers le sphincter d'Oddi [9].

3.1 La cavité buccale :

Constitue la première partie du système digestif. Ses fonctions sont la mastication, le goût, la déglutition, la lubrification, la digestion, la parole, la signalisation de la soif et la protection du corps contre les substances nocives ingérées [10] .

3.1.1 Fonctions de la salive :

La salive est sécrétée par trois grandes paires de glandes salivaires : les glandes parotides, les glandes submandibulaires et les glandes sublinguales.

a. Lubrification

Dépend de sa teneur en mucines. Cette propriété lubrifiante de la salive permet la mastication et aide à avaler.

b. Digestion

L'amylase est la principale enzyme digestive de la salive. Elle hydrolyse les liaisons glycosidiques -1,4 de l'amidon. Ainsi la lipase linguale hydrolyse les lipides.

c. Fonctions protectrices de la salive

Le pH alcalin de la salive produite lors de la prise d'un repas, tamponne les acides présents dans les aliments. La sécrétion abondante de salive avant les vomissements protège la bouche de l'acide gastrique présent dans le vomi. Elle est aussi bactériostatique. Ainsi la salive joue un rôle de défense immunitaire et d'antibactérien grâce au lysozyme et IgA [10] .

3.2 L'œsophage :

Situé entre le pharynx et l'estomac, l'œsophage est un conduit musculo-membraneux destiné à transporter le bol alimentaire de la cavité buccale à l'estomac. La longueur totale de l'œsophage est d'environ 25 cm variant selon le sexe, l'âge et la taille [10].

3.3 L'estomac :

3.3.1 Anatomie et physiologie fonctionnelle :

L'estomac comporte 5 régions : le cardia et la jonction gastro-œsophagienne (GE), le fundus, le corps, l'antre et le pylore.

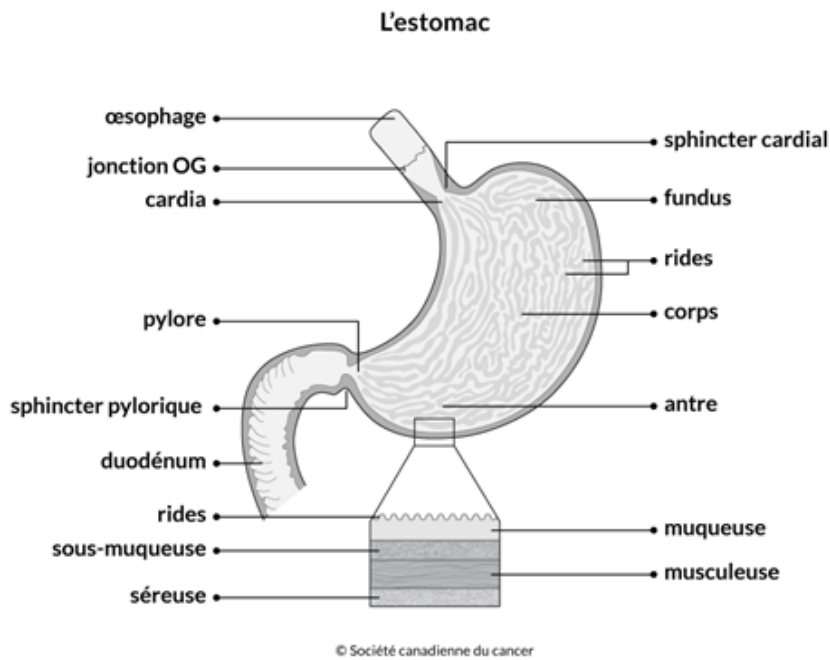


Figure 3: Schémas de l'estomac [11].

Le fundus et le corps abritent des glandes sécrétant de l'acide et du pepsinogène, tandis que l'antre abrite un épithélium de surface caractérisé par une sécrétion alcaline et des cellules G endocrines sécrétant de la gastrine au niveau du pylore.

3.3.2 Digestion gastrique :

L'estomac contribue à la digestion des aliments solides en mélangeant le chyme avec de l'acide et de la pepsine (pepsinogène auto-activé en présence d'acide luminal), qui aide à décomposer les protéines en peptides simples qui seront absorbés ou décomposés davantage par les peptidases intestinales [12].

3.4 Pancréas :

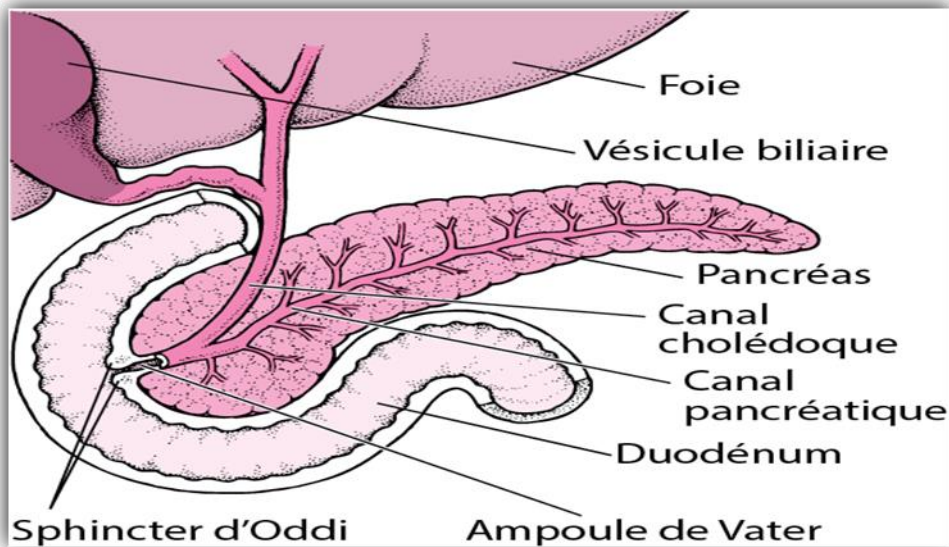


Figure 4: Localisation du pancréas [13].

Le pancréas humain est une glande amphicrine : à la fois exocrine et endocrine.

Le pancréas exocrine est composé des **acini** qui désignent des cavités épithéliales arrondies délimitées par des cellules sécrétrices qui débouchent dans des **canaux excréteurs** [14].

Le pancréas excrète un suc pancréatique contenant de l'amylase servant à la digestion des sucres (glucides), de la lipase permettant la digestion des graisses (lipides) et de la trypsine servant à la digestion des protéines.

Le pancréas endocrine est composé de cinq types de cellules sécrétrices des îlots de Langerhans et sécrète des hormones peptidiques pour le maintien de l'homéostasie du glucose [15].

3.5 Le foie :

Le foie est un organe volumineux qui pèse entre 1,6 et 2 kg

Les lobules hépatiques constituent l'unité fonctionnelle du tissu hépatique, ils sont constitués de trois éléments principaux : les sinusoides, entourées d'hépatocytes, formant les travées hépatocytaires, et les canicules biliaires.

Les hépatocytes synthétisent la bile qui sera collectée au niveau des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et, enfin, des voies biliaires. Elle est ensuite stockée dans la vésicule biliaire et va permettre l'émulsion des lipides et leur absorption dans le tractus digestif grâce aux sels biliaires.

Le foie participe au métabolisme des glucides par la glycogénèse et la glycogénolyse, au métabolisme des protéines, à l'activation de la vitamine D et à l'élimination des produits toxiques et des médicaments grâce à des enzymes spécifiques [16].

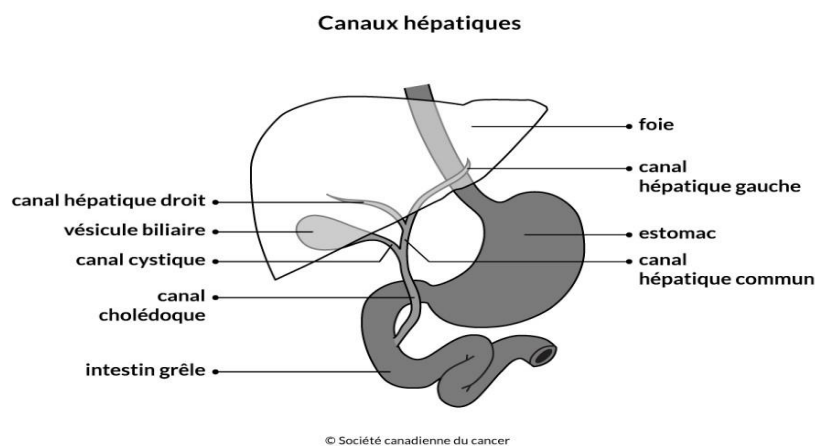


Figure 5: Le foie et les canaux hépatiques [17].

4. Physiologie de l'intestin grêle

4.1 Rappel anatomique :

L'intestin grêle est un tube creux de 6 à 7 m de long qui commence au pylore et se termine à la valve iléocœcale. Il est composé de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

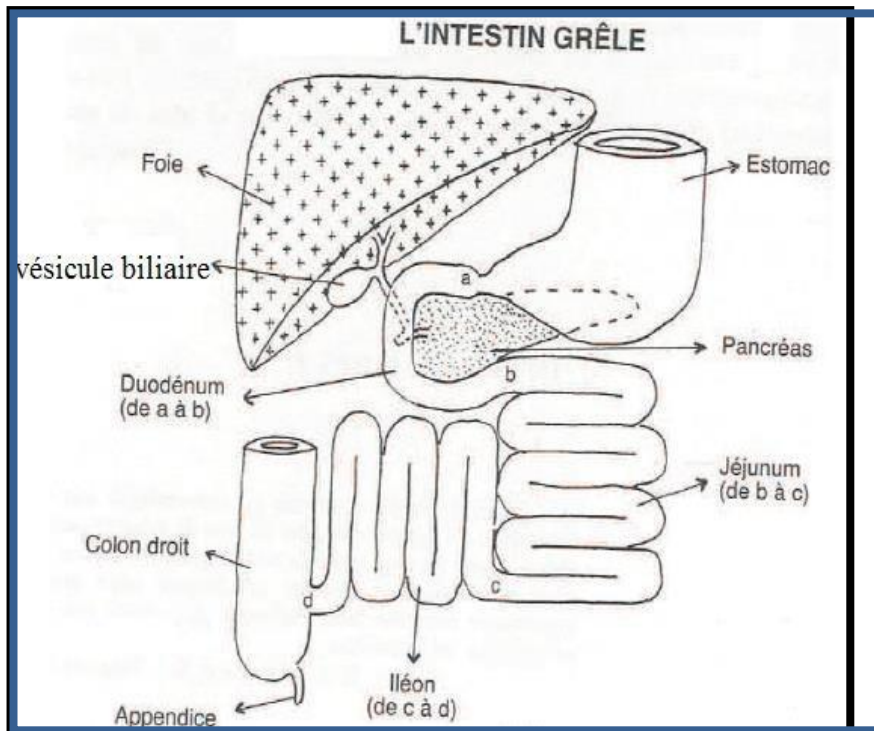


Figure 6: L'intestin grêle [18].

4.1.1 Le duodénum :

Le duodénum est la partie la plus proximale de l'intestin intra-mésentérique courte de 25 cm et incurvé [19].

Il commence au niveau du pylore avec le bulbe duodéal correspondant au niveau de l'ombilic. La première partie du duodénum est la seule n'étant pas rétro-péritonéale et reliée au foie par le ligament hépato-duodéal [20] . Il se déplace

ensuite rapidement dans l'espace rétropéritonéal et descend en contournant la tête du pancréas. La partie descendante du duodénum est le site de la papille duodénale majeure et mineure ; la majeure sert d'entrée commune pour les canaux biliaires et pancréatiques et la mineure d'entrée des canaux pancréatiques accessoires.

Le duodénum retourne ensuite dans la cavité péritonéale où il est fixé au rétropéritoine par ligament de Treitz, marquant la transition du duodénum au jéjunum [21].

4.1.2 Le jéjunum :

Le jéjunum, mesure environ 2,5 m de long et est suspendu dans la cavité péritonéale par un mince mésentère attaché à la paroi abdominale postérieure, ce qui lui permet de se déplacer de manière relative [22].

L'examen de la surface luminal du jéjunum révèle des plis circulaires de la muqueuse et de la sous-muqueuse servant à augmenter la surface. Ils sont particulièrement nombreux dans le jéjunum proximal mais existent également dans le duodénum et diminuent au fur et à mesure que l'on se déplace dans l'intestin grêle et sont totalement absents au niveau de l'iléon terminal [23].

4.1.3 L'iléon :

Le jéjunum fait la transition avec l'iléon sans délimitation anatomique ; Les follicules lymphoïdes peuvent être visualisés dans l'intestin grêle, en particulier chez les enfants. Ils sont plus nombreux dans l'iléon et sont appelés plaques de Peyer.

La valve iléocœcale, composée de deux lèvres semi-lunaires qui font saillie dans le cæcum et servent de barrière à l'écoulement rétrograde du contenu colique dans l'intestin grêle [24].

4.2 Caractéristiques histologiques de la muqueuse de l'intestin grêle :

L'intestin grêle est composé de 4 couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse.

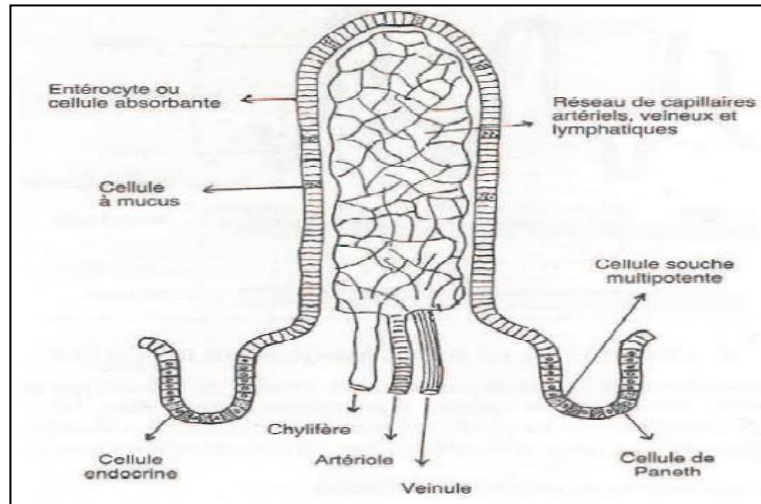


Figure 7: Structure d'une villosité intestinale [27] .

4.2.1 La muqueuse

La surface de l'intestin grêle qui fait face à la lumière est tapissée par la muqueuse, qui est composée de trois couches distinctes : l'épithélium, la propria laminaire et la muscularis mucosae. Le type de cellule prédominant de l'épithélium est constitué de cellules absorbantes appelées entérocytes [25]. Chaque entérocyte possède environ 3000 microvillosités à sa surface luminale, qui apparaissent comme une bordure en brosse striée à la surface des villosités. Les villosités, les microvillosités et les plis circulaires multiplient par 600 la surface absorbante de l'intestin grêle.

Les cellules épithéliales prolifèrent et se différencient constamment. Les cellules souches intestinales situées dans la base de la crypte alimentent cette prolifération. Ces cellules se différencient en 1 des 7 types cellulaires différents (entérocytes absorbants, cellules entéroendocrines, cellules de Paneth, cellules en gobelet, cellules en touffe, cellules en coupe et cellules M) [26] .

Tableau I: Types et fonction des cellules épithéliales intestinales [26].

Cellule	Fonction	Structure	Localisation
Entérocytes	Les principales cellules absorbantes.	Cellules colonnaires hautes avec microvillosités sur le côté apical liés l'un à l'autre par complexes de jonction.	Type de cellule prédominant de l'épithélium.
Cellules de Paneth	Secrètent du lysozyme qui va servir de défense contre les bactéries et peut réguler la flore bactérienne.	Grandes cellules pyramidales avec des granules éosinophiles au niveau apical , qui contiennent du lysozyme et autres glycoprotéines.	Base des cryptes de Lieberkühn.
Cellules entéroendocrines	Régule localement l'activité intestinale par la sécrétion d'hormones dans les capillaires.	Les granules sont plus proches au niveau basal qu'à l'extrémité apicale de la cellule.	Principalement situées dans les cryptes mais on peut les trouver dans d'autres emplacements au sein de l'épithélium.
Cellules à gobelets	Cellules sécrétant de la mucine qui joue un rôle cytoprotecteur et lubrifiant dans le tube digestif .	En forme de gobelets avec grands granules situés au niveau apicale de la cellule.	situées tout au long de l'intestin grêle en quantité beaucoup plus dans l'iléon que le jéjunum.
Celles de la touffe	Jouent un rôle dans chimio-réception et potentiellement une défense parasitaire.	Ont un faisceau apical de microfilaments connectés à de longues microvillosités qui font saillie dans la lumière .	Un type de cellules rare comprenant 0.4 % de l'épithélium intestinal.
Cellules de coupe	Aucune fonction connue.	L'extrémité apicale est large et se rétrécit vers la base .	Limitées à l'iléon.
Cellules M	Cellules présentatrices d'antigènes qui endocytosent les bactéries et les virus de la lumière à plaque de Peyer.	Des cellules épithéliales sans bordure en brosse et qui contiennent plusieurs vésicules au niveau apical.	

4.2.2 La sous-muqueuse :

La sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif composée de fibroblastes et de mastocytes ainsi un réseau dense d'artères et de tissus lymphatiques qui aident l'intestin grêle dans son rôle d'absorption. Des cellules spécialisées de la couche sous-muqueuse du duodénum sécrètent du mucus et du bicarbonate pour aider à neutraliser le contenu gastrique acide.

4.2.3 La musculuse :

La musculuse est principalement responsable du péristaltisme de l'intestin grêle. Elle est constituée de deux couches de muscles : la couche circulaire interne et la couche longitudinale externe. Entre ces couches se trouve le plexus myentérique essentiel à la coordination du péristaltisme.

4.2.4 La séreuse :

La séreuse est composée d'une fine couche de cellules mésoliales et d'une structure de tissu conjonctif lâche sous-jacente [26].

4.3 Les rôles de l'intestin grêle :

4.3.1 La digestion des aliments :

La digestion consiste en l'hydrolyse des glucides, lipides et protéines en molécules plus petites pour permettre leur absorption à travers la muqueuse intestinale.

Elle débute dans l'estomac sous l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine pour se poursuivre dans la partie proximale de l'intestin grêle sous l'action des enzymes pancréatiques (amylase, lipase et trypsine).

- ✓ Les hydrates de carbone sont réduits en mono- et disaccharides.
- ✓ Les protéines en peptides et acides aminés
- ✓ Les lipides en monoglycérides et acides gras [19] .

4.3.2 L'absorption des aliments :

L'absorption des nutriments digérés a lieu dans l'intestin grêle grâce à sa longueur et la morphologie de sa muqueuse soulevée en plis et recouverte de villosités, elles-mêmes tapissées de microvillosités formant une bordure en brosses.

Il existe quatre types de mécanismes physiologiques de transport des nutriments à travers la muqueuse intestinale :

- **Le transport actif** : le transfert de substances à travers la muqueuse contre un gradient électrique ou chimique nécessitant de l'énergie et des transporteurs membranaires.
- **La diffusion passive** : un transport sans dépense énergétique, pas contre un gradient, mais en utilisant un gradient électrique ou chimique et sans l'intervention de transporteurs membranaires.
- **La diffusion facilitée** : ressemble à la diffusion passive à la différence qu'il est probablement médié par un transporteur membranaire [19].
- **L'endocytose**

4.4 Le microbiote intestinal :

L'intestin constitue un écosystème complexe de micro-organismes (100 000 milliards de bactéries) ou microbiote propre à chaque personne [28].

Le microbiote intestinal a des fonctions physiologiques essentiels :

- Effet barrière : Protéger le tractus digestif contre les bactéries pathogènes ainsi stimuler le développement du système immunitaire.
- Fonction métabolique par fermentation colique.

Il est constitué de plus de 500 espèces différentes connues.

La flore est plus abondante dans le grêle et extrêmement abondante dans le côlon, 10^9 à 10^{11} par millilitre si bien que les bactéries représentent la moitié du poids des selles [29].

4.5 L'intégrité de la barrière intestinale :

Les entérocytes sont liés entre eux par des complexes jonctionnels qui constituent une véritable barrière anatomique et fonctionnelle par contre l'étanchéité du grêle est imparfaite [30]. Des atteintes de l'intégrité de la barrière intestinale par augmentation de la perméabilité intestinale. . L'agression des entérocytes entraîne le raccourcissement et l'atrophie des villosités [31].

5. Le gros intestin :

Le côlon ou le gros intestin est le dernier élément de l'appareil digestif. Il est divisé en trois segments : Le cæcum, Le côlon et Le rectum.

Le côlon comporte 4 segments : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. Le rectum forme le dernier segment précédant l'anus.

Le rôle du gros intestin est la progression des matières jusqu'au rectum avec au même temps une poursuite de la digestion des glucides par la flore colique avec production de gaz. Ainsi, le colon effectue la réabsorption d'un litre d'eau.

La défécation ou élimination des selles est la dernière étape du fonctionnement du gros intestin [32].

CHAPITRE 2 : SUCRES : BIOCHIMIE, DIGESTION ET MÉTABOLISME :

1. Introduction

Les glucides alimentaires représentent une famille de molécules qui sont à la fois structurellement et métaboliquement importantes.

Les sucres et l'amidon sont les principales sources alimentaires de glucose, principale source d'énergie de l'organisme.

Les cellules ont besoin d'énergie pour réaliser certaines activités, comme le transport de substances ou la contraction des muscles ; les glucides sont la source de cette énergie. [33], [34].

2. Définition d'un glucide :

Les glucides, ou hydrates de carbone, sont des molécules hydrosolubles polyhydroxylées contenant des fonctions pseudoaldéhydes, dans lesquelles l'oxygène aldéhydique participe sous la forme cyclique du groupement sucre ou cétone [35].

3. Classification des glucides :

Les glucides constituent une classe de molécules très hétérogène en termes de poids moléculaire et de devenir métabolique [36].

Les glucides sont classés chimiquement en fonction de leur degré de polymérisation (DP) ou physiologiquement en fonction de leur devenir digestif [35].

3.1 Classification biochimique en fonction du degré de polymérisation :

Divise les glucides en sucres qui sont des mono et disaccharides (DP 1 et 2), en oligosides ($3 \leq DP \leq 10$) et en polysides ($DP > 10$) [34].

Les glucides (hors polyols) avec un $DP \leq 2$ sont des sucres d'un point de vue réglementaire et sont donc mentionnés sur les étiquettes des aliments [35].

Le glucose, le fructose, le galactose, l'arabinose, ou le ribose sont des oses. Le saccharose, le lactose et le maltose, sont des diosides [37].

Tableau II : Classification des glucides selon DP [36].

Classes	Dénomination	Exemple de glucides alimentaires	Autres dénominations	
$DP \leq 2$	Oses Diosides	Glucose, fructose, galactose Saccharose, lactose, maltose	Glucides simples	sucres
	Polyols	Sorbitol, xylitol		
$3 \leq DP \leq 9$	Oligosides	Maltodextrines, inuline, fructoligosaccharides	Glucides complexes	
$DP \geq 10$	Polyosides	Amidon, glycogène, pectines		

3.1.1 Glucides simples et glucides complexes :

La terminologie « glucides simples » et « glucides complexes » est très répandue. Les glucides simples correspondent aux sucres ($DP = 1$ et 2) alors les glucides complexes comprennent tous les glucides de poids moléculaire supérieur ($DP \geq 3$) et ils sont essentiellement représentés par l'amidon [35].

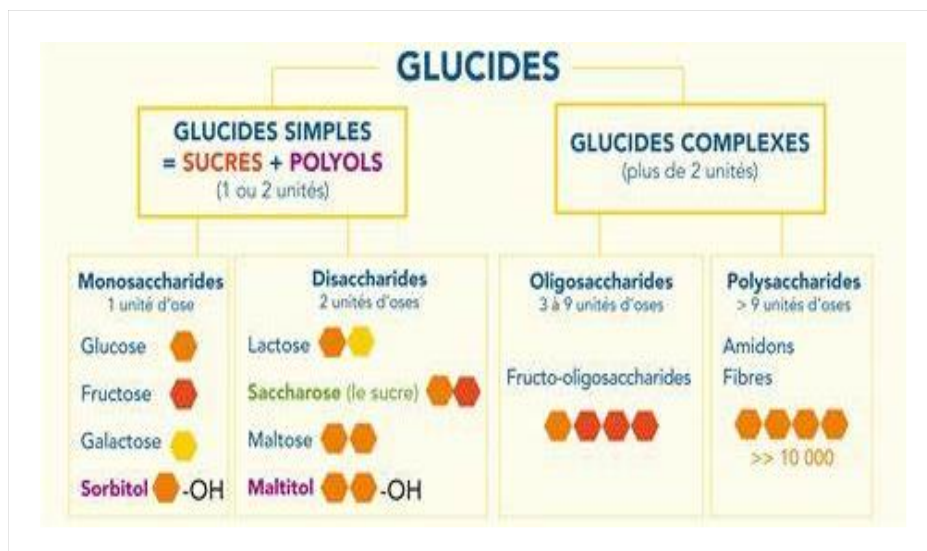


Figure 8: Classification des glucides [38].

3.2 Classification en fonction du devenir digestif :

Cette classification distingue les glucides digestibles (et/ou absorbables) qui regroupent le glucose, fructose, saccharose, lactose et l'amidon digestible sous forme de glucose, et les glucides non digestibles dans l'intestin grêle incluant les fibres tel que la cellulose, la pectine, l'amidon résistant, ou les oligosaccharides non digestibles. Ces derniers seront partiellement ou totalement fermentés en atteignant le côlon [39].

En outre, les glucides digestibles peuvent être classés en glucides rapides et glucides lents qui correspondent respectivement aux sucres et à l'amidon.

Le pouvoir glycémiant correspond à la notion d'indice glycémique.

L'amidon contenu dans une pomme de terre bouillie riche est rapidement absorbé et très hyperglycémiant à un degré supérieur au saccharose considéré comme un sucre rapide à index glycémique élevé [40].

Tableau III : Classification des glucides en fonction de devenir digestif [36] .

Classes	Dénomination	Exemple de glucides alimentaires
Glucides digestibles et glycémiant	Oses	Glucose, fructose, galactose
	Diosides digestibles	Saccharose, lactose
	Oligosides	Maltodextrines, sirops de glucose
	Polyosides	Amidon digestible
Glucides non digestibles	Oses non absorbés ou FODMAPs	Fructose chez les hypersensibles aux FODMAPs
	Diosides non digestibles	Lactose chez les sujets avec carence ou absence d'activité lactasique
	Fibres alimentaires : Oligosides et polyosides non digestibles	Inuline, FOS, GOS Amidon résistant

3.2.2 Utilisation du terme « sucre » :

La terminologie « sucre » et « sucres » a des désignations très différentes. Le terme « sucre » peut être utilisé pour signifier le saccharose, de plus il peut désigner un ose.

Le mot « sucres » est utilisé au lieu de « glucides » de façon inappropriée ; bien que le but soit de se référer non seulement aux glucides de DP 1 et 2 mais aussi à l'amidon et autres glucides de DP > 2 [35] .

4. Apport des glucides dans l'alimentation :

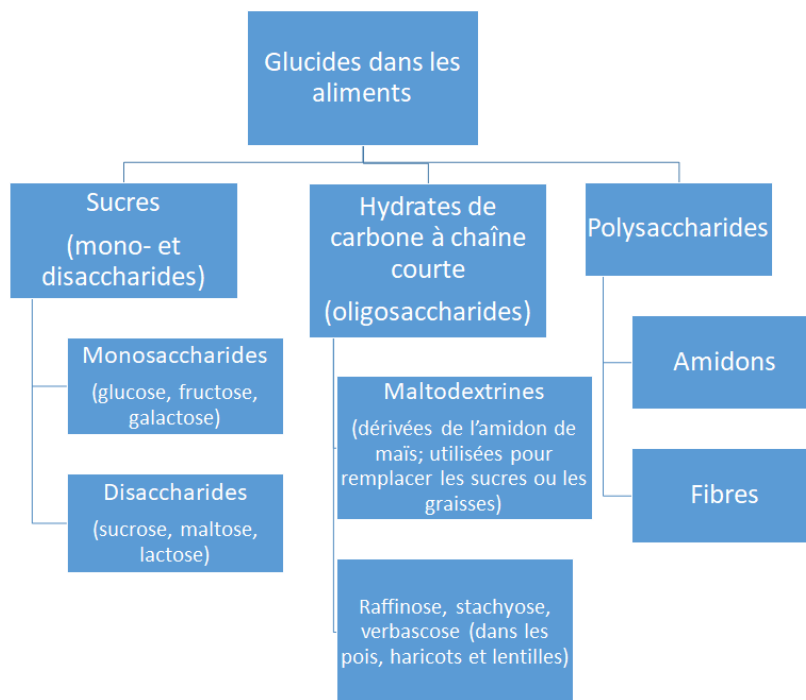


Figure 9: Les glucides dans l'alimentation [41].

Environ 400g de glucides sont apportés quotidiennement constituant 50 % de la ration énergétique.

Les sources principales riches en glucides incluent les céréales (blé, maïs et riz), fruits (banane), légumes (pomme de terre), légumineuses (haricot, pois), les sucres raffinés et le lait.

Les différents glucides contenus dans l'alimentation sont :

- ❖ Amidon alimentaire constitue 55-65% des glucides apportés.
- ❖ Disaccharides : le saccharose constitue 20-30% et le lactose 10 % de l'apport des glucides
- ❖ Monosaccharides (glucose, fructose) [34].

4.1 Les besoins en glucides :

L'ANSES propose un intervalle de référence de 40 à 55% pour les glucides de l'apport énergétique total, afin d'éviter les maladies par excès d'apport comme le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires. L'ANSES rappelle que les apports en sucres ajoutés ne doivent pas dépasser 10% des apports quotidiens car la consommation de sucres au-delà de certaines quantités présente des risques pour la santé [42] .

5. Les sucres dans l'alimentation :

5.1 Sources et teneurs des sucres dans l'alimentation :

Les sucres sont des monosaccharides et disaccharides ainsi que des sirops de glucose et/ou de fructose . Les sucres se trouvent naturellement dans les fruits, les légumes et les produits laitiers, ou sont ajoutés aux aliments et aux boissons [43].

5.1.1 Les sucres totaux, ajoutés et libres :

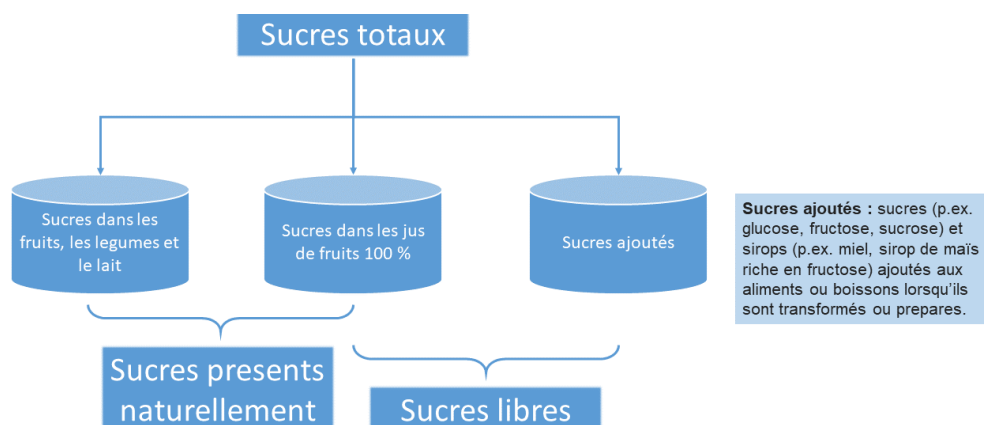


Figure 10 : Présentation des sucres dans l'alimentation [41].

Les sucres peuvent être de nature présents dans des aliments à titre d'exemple le lactose dans le lait, le glucose, fructose et saccharose dans les fruits et légumes.

Les sucres ajoutés correspondent aux sucres incluant glucose, fructose et saccharose ainsi que le miel et sirops de maïs ajoutés aux aliments ou aux boissons transformés ou préparés ; autant qu'édulcorants en aboutissant à un goût sucré.

Les sucres libres sont définis selon l'OMS et la FAO autant que des sucres ajoutés aux aliments par industriellement ou individuellement ainsi que des sucres naturellement présents dans le miel, les sirops et les jus de fruits [44] .

5.1.2 Teneur en sucres de quelques fruits et légumes :

Tableau IV: Teneur en sucres de quelques fruits et légumes
(en g/100 g de produit frais) [45], [46].

Aliment	Glucose	Fructose	Saccharose	Total
Tomate	1,1	1,4	0	2,5
Petit pois	0	0	4,3	4,3
Maïs	0.8	0.6	3.4	4.8
Carottes	1	1	3,6	5,6
Pêches	1,1	1,3	5,6	8
Pastèques	1,6	3,3	3,6	8,5
Oranges	2,2	2,5	4,2	8,9
Poires	1,9	6,4	1,8	10,1
Pommes	2,3	7,6	3,3	13,2
Bananes	4,2	2,7	6,5	13,4
Mangues	0,7	2,9	9,9	13,5
Raisins	5,5-17,6	3,6-10,0		14,6-16,7

5.2 Les principaux sucres alimentaires :

Les principaux sucres présents dans l'alimentation sont les monosaccharides glucose et fructose et le disaccharide saccharose.

Le disaccharide lactose est présent en quantités variables, selon la consommation de lait et de produits laitiers, bien qu'il soit de plus en plus facile à trouver comme ingrédient alimentaire et qu'il soit utilisé dans certains produits alimentaires qui ne sont pas manifestement d'origine laitière[47]. Le lactose est la principale source de glucides consommée par les nourrissons nourris au lait.

Le galactose, un monosaccharide, peut également être présent dans les régimes alimentaires contenant des produits laitiers fermentés tels que les yaourts [48].

Le disaccharide maltose n'est présent qu'à de faibles concentrations dans les produits céréaliers mais à des concentrations plus élevées dans les sirops de glucose, avec l'isomaltose.

5.2.1 Glucose :

Le glucose est un aldohexose et un substrat biologique qui se trouve naturellement dans plusieurs aliments tel que les fruits, le miel et quelques légumes. Il se présente sous forme de polymère dans l'amidon, ou associé à un autre ose sous forme de saccharose et de lactose.

Le glucose peut être employé sous sa forme pure pour la fabrication de pains et de biscuits. Il est caractérisé par un faible pouvoir sucrant [35], [49] .

5.2.2 Fructose :

Le fructose est un cétohexose caractérisé par sa présence dans les fruits mais ça n'empêche qu'on peut le trouver également dans beaucoup de légumes.

Il se trouve combiné du glucose formant le saccharose ainsi qu'il est présent sous forme polymérisée dans l'inuline de racines ou les tubercules de certaines plantes essentiellement l'artichaut et l'oignon.

Dans l'industrie alimentaire, il peut être obtenu par hydrolyse du saccharose et jouer le rôle de colorant, édulcorant et aromatisant des boissons.

Son pouvoir sucrant est élevé et son indice glycémique est de 19 d'après la table de Foster-Powell et al. (2002) [35], [49].

5.2.3 Saccharose :

Le saccharose ou sucre de table est un disaccharide qui associe le glucose et le fructose, il est mis en réserve dans les tiges de la canne à sucre et dans les racines des betteraves .Il est considéré comme référence pour la détermination du pouvoir sucrant des sucres.

Le saccharose constitue à peu près 75 % des sucres ajoutés dont 80 % ajouté industriellement et 20 % ajouté par le consommateur. Parmi ces utilisations industrielles du saccharose, il est responsable du croustillant des biscuits autant qu'agent de texture ; un agent de structure ainsi de conservation pour les confitures, support de cristallisation pour le chocolat et un colorant naturel [35], [49] .

5.2.4 Maltose :

Il s'agit du produit de dégradation des polysides, des amidons et des glycogènes, dont l'hydrolyse sous l'effet de la maltase fournit deux molécules de glucose [34].

5.2.5 Lactose

C'est le sucre du lait des mammifères. Il hydrolysé en galactose et en glucose par la lactase . Il peut être utilisé en industrie autant qu'épaississant [49].

5.2.6 Sucre inversé :

Il est obtenu par hydrolyse du saccharose avec changement du pouvoir rotatoire de la molécule. Ainsi, le glucose cristallise à des teneurs élevées de matière sèche donc il est commercialisé sous forme de sirop. Son pouvoir sucrant est élevé ainsi qu'il ne dessèche pas diminuant donc le délai de cuisson. C'est un stabilisant de sorbets et de glaces [35].

5.2.7 Sirops de glucose :

Les sirops de glucose sont obtenus à partir de l'amidon par hydrolyse acide ou enzymatique. Ils sont caractérisés par leur pouvoir sucrant élevé et se trouvent sous forme liquide ou déshydratée par atomisation.

5.2.8 Sirops de fructose :

Les sirops de fructose sont des hydrolysats d'amidon, ce sont des sirops de maïs à haute teneur en fructose (HFCS). Ils sont classés selon leur teneur en fructose et glucose. Ces sirops peuvent être plus sucrants que le saccharose [35].

5.3 Les six rôles principaux joués par le sucre ajouté dans les aliments :

Tableau V: Utilisation des sucres dans l'alimentation [50].

Édulcorant	Le sucre adoucit et équilibre les saveurs acides et amères des tomates et des sauces à base de vinaigre
Agent de conservation	Le sucre absorbe l'humidité diminuant ainsi la prolifération bactérienne et ralentit la détérioration des aliments.
Consistance et structure	Le sucre contribue à la structure moelleuse des aliments mis au four ainsi une consistance gélifiée adéquate pour les confitures.
Donne du volume	Le sucre donne du volume et permet d'adoucir le pain.
Couleur	Grâce à la caramélisation en réaction avec la chaleur ou avec la chaleur et les protéines aboutissant à une couleur brun dorée aux produits de boulangerie.
Amélioration du goût	Améliorer le goût des fibres.

6. Rôles des glucides :

Les glucides ont un large éventail d'effets physiologiques qui peuvent être importants pour la santé, tels que l'apport d'énergie, effets sur la satiété/la vidange gastrique et contrôle de la glycémie et du métabolisme de l'insuline, l'intégrité et la fonction gastro-intestinale, fermentation et effets sur la microflore du gros intestin.

6.1 Rôle énergétique majeur :

Les glucides alimentaires ont une valeur énergétique de 4 kcal/g. Ils représentent 50 à 55% de l'apport énergétique et il s'agit du seul substrat à produire de l'ATP même en anaérobiose. Les glucides non assimilables fermentés fournissent moins d'énergie à l'organisme [51].

Les glucides sont indispensables aux hématies autant que cellules glucodépendantes.

Ils constituent également la principale source énergétique du cerveau, en cas de jeun le corps va employer les corps cétoniques pour palier à la diminution d'apport des glucides [34].

Tableau VI: Rôle énergétique des glucides [34].

Importance des glucides dans l'apport énergétique total		
Glucides	Protéines	Lipides
55 % soit 400 g/j ❖ Amidon : 50 % ❖ Lactose : 10 % ❖ Saccharose : 30% ❖ Autres : 10 %	33%	12%

6.2 Rôle structural :

Contribuent à la constitution des glycoprotéines membranaires : des glycoaminoglycane, glycolipides, glycoprotéines [34] .

6.3 Rôle dans la synthèse des nucléotides, et précurseurs :

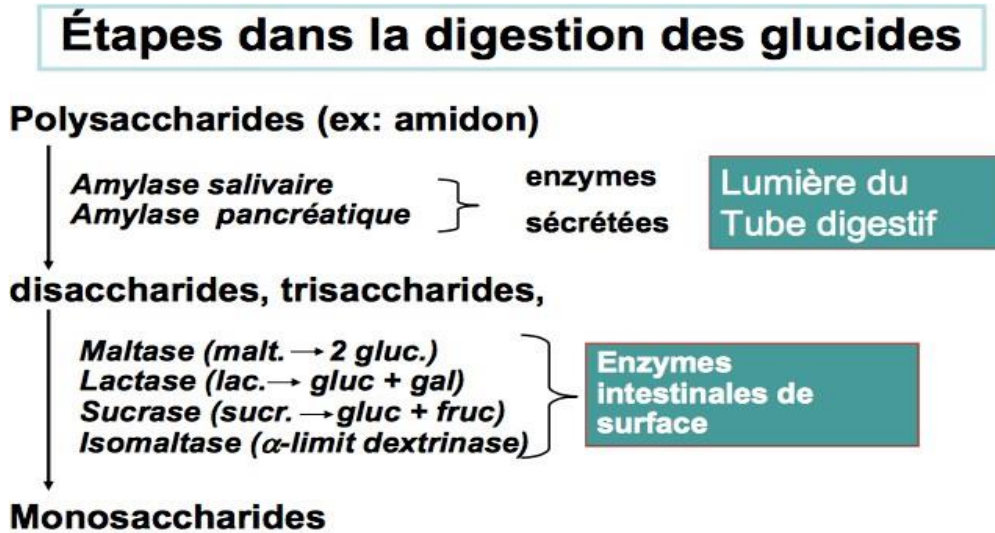
- Acides nucléiques : ADN et ARN.
- Coenzymes nucléotidiques : NAD⁺, NADP⁺, FAD.

6.4 Rôle dans l'épuration des produits insolubles et toxiques :

Glucuroconjugaison pour l'épuration de la bilirubine [34] .

7. Digestion des glucides

La digestion est l'hydrolyse des glucides apportés par l'alimentation composés essentiellement d'amidon et du saccharose et du lactose.



Les glucides sont exclusivement absorbés sous la forme de monosaccharides

Figure 11: Digestion des glucides [33].

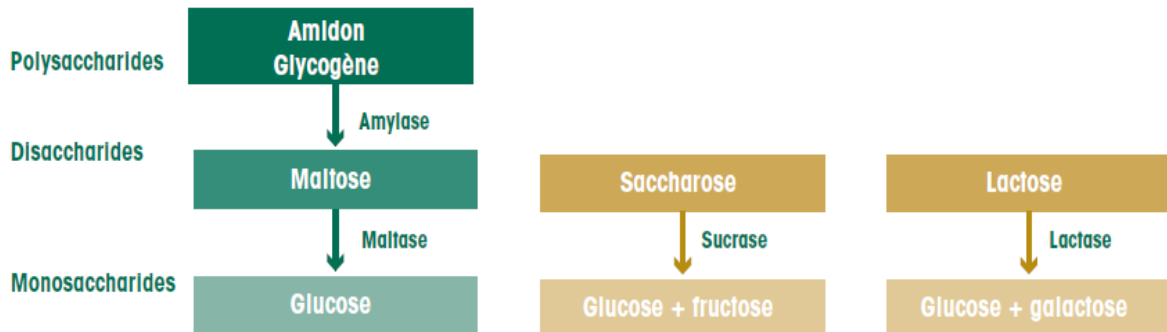


Figure 12: Etapes de digestion des glucides [55].

7.1-Digestion pré-intestinale :

La digestion des glucides débute au niveau de la cavité buccale avec la sécrétion enzymatique de l'amylase salivaire par les glandes salivaires.

Pendant l'ingestion, les aliments sont mélangés à ces sécrétions salivaires qui contiennent l' α amylase salivaire ; celle-ci initie l'hydrolyse des molécules d'amidon permettant de digérer 70 % de l'amidon [52] . Elle est inactive pour un $\text{pH} < 4.5$, par conséquent elle serait inactivée par l'acidité gastrique mais la motricité et les contractions continueront à dégrader les aliments en nutriments de base constituent le chyme [53].

Ces mouvements péristaltiques ont tendance à pousser les composants liquides vers

l'antre pylorique contrôlant ainsi la liquidité du chyme entrant dans le duodénum [54].

7.2 Digestion intestinale :

- ❖ Dans la lumière intestinale, l'amidon est convertit en oligomères de glucose grâce à l'amylase pancréatique. Elle est plus puissante que l'amylase salivaire, la totalité de l'amidon sera digérée en 15 à 30 minutes. Cette α amylase pancréatique hydrolyse les liaisons $\alpha 1-4$ de l'amidon aboutissant aux produits de digestion : maltose, maltotriose, dextrines à partir d'amidon [9], [34].
- ❖ Au sein de la bordure en brosse, différentes enzymes issues des entérocytes interviennent sur les différents de sucres afin de les dégrader en glucose, en fructose ou en galactose :
 - Sucrase-isomaltase : Elle décompose le saccharose en glucose et en fructose.

- Glucoamylase : Elle convertit les oligomères de glucose (maltotriose et dextrines) en glucose.
- Lactase : Elle scinde le lactose en glucose et en galactose.
- Maltase : Elle transforme le maltose en 2 glucoses [9].

8. Absorption des glucides :

Les glucides ne sont absorbés que sous forme de monosaccharides à savoir le glucose, le galactose et le fructose. L'absorption s'effectue essentiellement dans le duodénum et le jéjunum grâce aux entérocytes, elle est suivie par le transport de ces monosaccharides vers le foie où ils sont soit stockés par le foie, soit distribués au reste de l'organisme [33]. Les monosaccharides ont besoin de transporteurs pour être absorbés vu que la membrane est lipophile empêchant le passage direct des sucres [55].

Il existe deux familles de transporteurs qui ont été étudiés à partir de l'identification des ARN messagers codant pour ces protéines :

❖ La famille des GLUT (glucose-transporter) :

Permet le transport du glucose par diffusion facilitée ne nécessitant pas d'ATP. Il existe plusieurs isoformes ou membres avec une variation d'affinité pour le glucose et une spécificité tissulaire. On distingue les isoformes présentes dans tous les tissus dits ubiquitaires et les isoformes spécifiques de certains tissus.

Le transporteur du fructose GLUT5 appartient à cette famille des transporteurs qui ne sont pas couplés au Na⁺. Au niveau de la membrane basolatérale, le système principal de sortie des monosaccharides est le transporteur GLUT2.

❖ La famille des SGLT (sodium- glucose linked transporter)

Au niveau de la membrane luminale, le cotransporteur pour le glucose et le galactose, et le Na⁺ est une protéine codée par le gène SGLT1 (Sodium-Glucose Transporter 1) permettant ainsi une assimilation active secondaire du glucose exigeant de l'ATP.

L'énergie apportée par le Na⁺ permet l'accumulation du glucose au niveau intracellulaire, or le glucose, quant à lui, il facilite l'entrée du Na⁺ à travers la membrane intestinale.

La structure des transporteurs SGLT est complètement différente de celle de la famille GLUT [56].

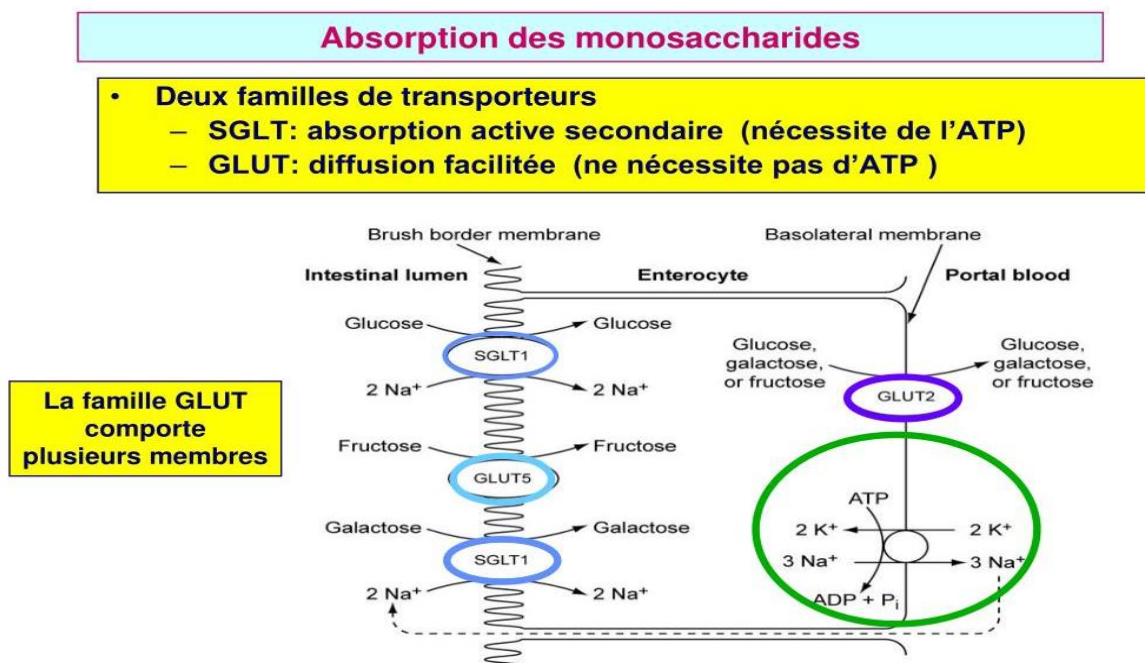


Figure 13: Absorption des sucres [57].

8.1 Absorption du glucose :

L'absorption se fait par transport actif via un système de cotransporteurs médié par un transporteur et dépendant du sodium. Ce système diffère par sa capacité de transport, ses caractéristiques cinétiques et son affinité relative pour le glucose ou le galactose, qui partagent les mêmes mécanismes de cotransporteurs.

La distribution et le nombre de sites de cotransporteurs changent le long de l'intestin grêle et sont les plus élevés et les plus actifs dans la partie supérieure du jéjunum et du duodénum[58].

Le système de transport du glucose est spécifique, saturable et nécessite de l'énergie fournie par le gradient électrochimique du sodium permettant l'accumulation du glucose dans la cellule qui à son tour facilite l'entrée du Na^+ au niveau des entérocytes .

Ce gradient est maintenu grâce au pompe Na^+ , K^+ -ATPase utilisant l'énergie de l' ATP de la cellule pour l'échange de 3Na^+ contre 2K^+ . Le K^+ accumulé quitte la cellule à travers des canaux sélectifs au niveau basolatérale [59].

Le passage du glucose depuis l'intestin vers la circulation sanguine à travers la membrane basolatérale se fait grâce au système principal de sortie des monosaccharides assuré par GLUT2. Le galactose est transporté par les cellules absorbantes par le même mécanisme que celui du glucose [52].

8.2 Absorption du fructose :

Les sirops à haute teneur en fructose sont utilisés fréquemment autant qu'ingrédients alimentaires ce qui a poussé vers l'étude approfondie de l'absorption du fructose.

Elle se fait par diffusion facilitée médiée par un transporteur GLUT 5.

L'absorption du fructose à partir du saccharose ou en présence de glucose est plus efficace que l'absorption du fructose libre [60].

9. Facteurs physiologiques influençant la digestion et de l'absorption :

Plusieurs facteurs affectent la digestion et l'absorption des glucides, à titre d'exemple, la matrice alimentaire et aliments consommés simultanément [61].

L'assimilation des aliments au niveau intestinal dépend de leur mode de préparation ; la digestion sera meilleure si la préparation est bien cuite et transformée. Or, les aliments moins cuits ou transformés sont digérés plus lentement et ont un indice glycémique IG plus faible que les aliments plus cuits ou transformés.

Les protéines présentes avec l'amidon influencent son assimilation, c'est le cas du gluten de blé et des inhibiteurs d'amylase. Cependant les graisses consommées avec des glucides aident à ralentir la digestion et réduisent l'IG des glucides [33], [55].

L'absorption des monosaccharides dépend de leur concentration au niveau de la lumière intestinale ainsi du débit de vidange gastrique qui dépend lui-même de l'absorption intestinale.

Le temps de transit est aussi un facteur essentiel pour l'absorption. Il est ralenti avec la consommation simultanée des fibres. Ainsi le lactose pris sous forme de lait entier comparé au lait écrémé, avec un repas comparé à une prise à jeun, ralentissent le temps de transit permettant l'hydrolyse plus complète du lactose par la lactase résiduelle et la réduction de la malabsorption du lactose. De plus, le yaourt est mieux digéré que le lait grâce à l'activité lactase d'origine bactérienne du yaourt, mais aussi grâce au ralentissement du transit oro-caecal par le yaourt [58].

La présence simultanée d'autres sucres peut influencer l'absorption du fructose : le glucose peut en améliorer l'absorption alors que le saccharose peut la diminuer. Cependant, le glucose est transporté par SGLT1, alors que le fructose utilise transporteur différent le GLUT5.

10. Pathologies de digestion, absorption et transport des glucides :

Les malabsorptions intestinales générales sont des modifications de fonctions digestives influençant non seulement les glucides, mais aussi les autres nutriments.

Elles peuvent être soit consécutives par déficit de sécrétion pancréatique ou anomalie de fonction de la muqueuse intestinale à titre d'exemple inflammations intestinales et maladie cœliaque, soit dues un excès de bactéries dans l'intestin grêle par pullulation bactérienne [62] .

Les malabsorptions intestinales spécifiques aux glucides sont des maladies bien définies récemment sur le plans clinique, physiopathologique et génétique.

Elles sont dues à un déficit spécifique en une enzyme ou un système de transport ; On distingue la malabsorption du lactose par diminution de l'activité lactasique , ainsi les déficiences génétiques et fonctionnelles de la sucrase-Isomaltase ou du transporteur SGLT1 qui se manifestent par une diarrhée osmotique dès l'introduction du saccharose ou du lactose ou de ses constituants .

En outre, le cas de la malabsorption du fructose a permis le développement des méthodes d'exploration de l'absorption des glucides. Le fructose alimentaire n'est pas absorbé complètement dans l'intestin grêle va être métabolisé par la suite par les bactéries coliques [63] .

11. Le métabolisme des sucres :

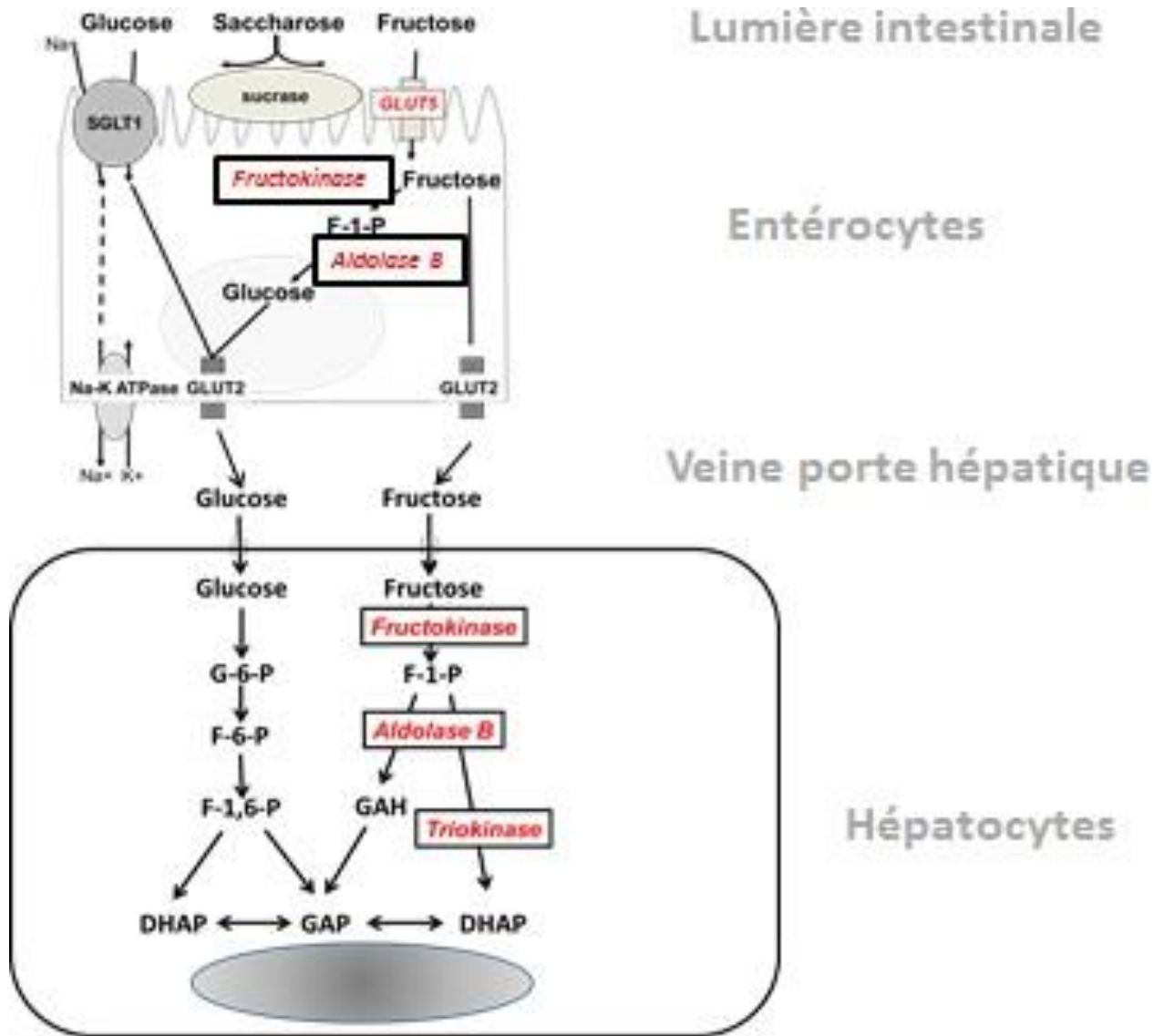


Figure 14: Métabolismes du glucose, du saccharose et du fructose [35].

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate, qui s'isomérisé en glucose-1-phosphate utilisé pour la synthèse du glycogène et ensuite métabolisé dans la voie des pentoses, isomérisé en fructose-6-phosphate et ensuite en fructose-1,6-biphosphate, qui entre dans la voie glycolytique.

Le fructose est converti dans le foie en fructose-1-phosphate, qui est divisé en glycéraldéhyde et en phosphate de dihydroxyacétone. Ce dernier est un intermédiaire pour la glycolyse et la néoglucogénèse.

Le glycéraldéhyde est phosphorylé et se recondense avec le phosphate de dihydroxyacétone pour produire du fructose-diphosphate et finalement le glycogène.

Les principaux effets métaboliques de l'ingestion de fructose se situent dans la voie glycolytique, où le fructose entraîne une augmentation de la production de pyruvate et de lactate. Cela a pour effet de déprimer l'oxydation des acides gras et d'augmenter l'estérification et la synthèse des lipoprotéines de très basse densité [64].

Le galactose est converti en galactose-1-phosphate, qui est ensuite converti par la galactose-1-phosphate uridyl transférase et l'uridyl diphosphatase épimérase en glucose-1-phosphate, qui peut être converti en glycogène ou être métabolisé. Les concentrations périphériques de galactose sont généralement faibles lorsque le lactose est la source alimentaire. Cependant, si le galactose est consommé en l'absence de glucose, ou si le lactose est ingéré avec de l'alcool, une galactosémie transitoire peut être observée.

Le sorbitol est converti en fructose dans le foie, puis phosphorylé en fructose-1-phosphate, et rejoint ainsi les voies métabolisantes suivies par le fructose. Le xylitol entre dans la voie de l'acide gluconique du métabolisme du glucose, étant converti en glucose-6-phosphate [65].

12. Devenir et métabolisme des sucres non absorbés :

Chez les sujets normaux, la capacité d'absorption de l'intestin grêle est telle que pratiquement tous les mono- et disaccharides libres ingérés dans le cadre d'un régime alimentaire normal sont complètement absorbés dans les régions supérieures de l'intestin. Il existe une variabilité individuelle considérable dans la capacité d'absorption des sucres [64].

La malabsorption de ces sucres ne se produit que lorsqu'il y a une anomalie génétique, ou un défaut enzymatique ou de transport ou, lorsqu'un problème gastro-intestinal ou une infection est présente, ou après des interventions chirurgicales qui contournent certaines parties de l'intestin grêle.

Les sucres non absorbés et les glucides alimentaires essentiellement apportés par les fibres alimentaires et les amidons résistants échappent à la digestion-absorption dans l'intestin grêle de l'homme sain et sont digérés presque en totalité par les bactéries de la flore colique. Cette dernière est composée de bactéries anaérobies strictes qui hydrolysent et fermentent ces glucides avec production d'acides gras à chaîne courte (acides acétique, propionique et butyrique) et de gaz (gaz carbonique, hydrogène et méthane).

Une partie de ces métabolites est employée par les bactéries coliques assurant leur croissance et leur maintien en équilibre. Le reste des métabolites est éliminé dans les selles ou les gaz rectaux. La majorité des métabolites est absorbée avec une récupération énergétique par les fermentations de 5 % de l'apport énergétique quotidien chez un sujet sain [52].



Partie 2 :
Les intolérances aux sucres

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS

1. Introduction :

Les intolérances aux sucres est le type le plus courant des intolérances alimentaires à médiation non immunitaire. La prévalence de cette affection semble avoir augmenté au cours des dernières décennies en raison de l'augmentation de la consommation de sucres dans l'alimentation.

Ce sont des situations pathologiques relativement fréquentes, mais elles restent toujours mal reconnues et mal prises en charge. Dernièrement, Il y avait un progrès dans le développement des recherches et des connaissances des mécanismes et traitements de ces affections.

2. Définition :

Les intolérances aux sucres désignent des anomalies biochimiques et métaboliques provoquées par l'ingestion de sucres ou de constituants alimentaires à base de sucres. Ce sont des réactions dose-dépendantes dues à une incapacité à assimiler certains sucres.

Les sucres non assimilés dans le tractus intestinal poussent les fluides dans la lumière par une force osmotique, provoquant une diarrhée osmotique. En outre, ils seront fermentés par le microbiote intestinal aboutissant à la production de gaz.

Dans le régime alimentaire occidental moyen, l'amidon alimentaire fournit environ 60 % des glucides absorbables ingérés ; les disaccharides saccharose et lactose et le monosaccharide fructose sont consommés dans une moindre mesure. Les glucides alimentaires assimilables doivent être dégradés en leurs composants sucrés simples avant d'être transportés à-travers la membrane de surface des entérocytes absorbants. Le processus de digestion est achevé par l'action d'hydrolases spécifiques des disaccharides, liées à la membrane de la bordure en brosse des entérocytes qui

tapissent les villosités de l'intestin grêle. Les produits monosaccharidiques de l'hydrolyse par les saccharidases (glucose et galactose) et les monosaccharides de l'alimentation humaine (glucose et fructose) sont finalement transportés dans l'entérocyte par des systèmes de transport membranaire spécifiques [66]. Alors que, dans des conditions normales, la majeure partie de la charge glucidique ingérée est complètement absorbée avant d'atteindre le côlon, plusieurs conditions peuvent entraîner une altération de l'absorption dans l'intestin grêle. La malabsorption des glucides peut provoquer un afflux osmotique de liquide dans l'intestin grêle, entraînant une distension intestinale et une propulsion rapide dans le côlon [67]. En outre, les glucides non absorbés sont rapidement fermentés par le microbiote colique, générant des gaz, du lactate et des acides gras à chaîne courte qui ont des effets sur la fonction gastro-intestinale. Tous ces facteurs peuvent produire de la diarrhée, des gaz, des ballonnements, des flatulences et des douleurs abdominales, qui sont les symptômes que les patients souffrant d'intolérance aux glucides signalent habituellement [68] .

3. Classification des intolérances aux sucres :

Les intolérances aux sucres s'expliquent par une carence en certaines enzymes nécessaires au métabolisme de certains sucres ce qui entraîne une incapacité à digérer ces aliments. Elles peuvent être génétique (intolérance héréditaire au fructose, galactosémie) ou acquise. Elles peuvent être congénitale, primaire ou secondaire.

Elles sont liées à des anomalies congénitales ou à des conditions acquises. L'intolérance secondaire ou acquise est expliquée par l'atrophie villositaire due aux maladies qui lèsent la muqueuse de l'intestin grêle et les infections intestinales comme la gastroentérite ce qui provoque une diminution de l'activité des diasccharidases ou du système de transport du sucre au niveau de la bordure en brosse des entérocytes [69] .

Les intolérances héréditaires aux sucres sont dues à une déficience des enzymes ou des transporteurs. Cependant les intolérances aux sucres à étiologies non génétique sont soit dues une surcharge d'un système de transport situé sur la bordure en brosse de l'épithélium qui tapisse l'intestin grêle ou secondaire à une atteinte fonctionnelle de ce dernier suite à une inflammation ou maladie intestinale [3].

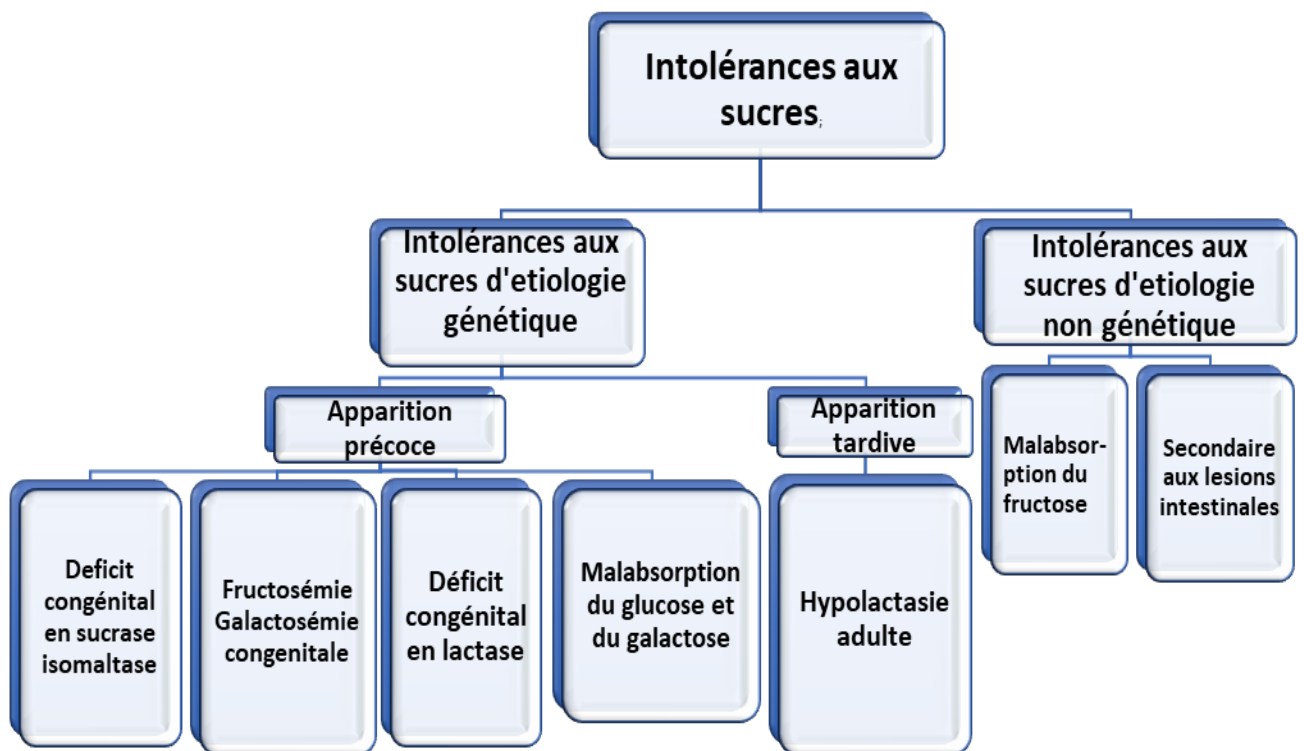


Figure 15: Classification des intolérances aux sucres [3].

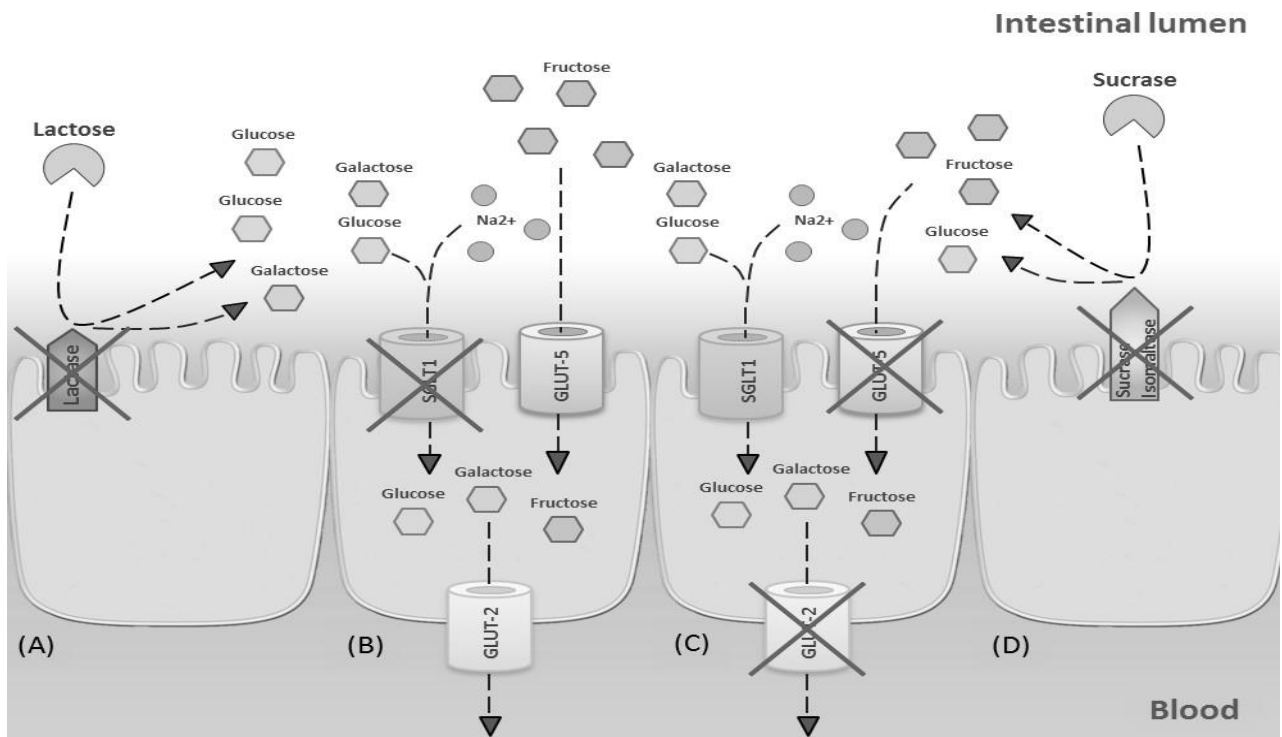


Figure 16: Mécanismes impliqués dans les principales intolérances aux glucides. (A) Intolérance au lactose due à une déficience de l'enzyme lactase ; (B) malabsorption du glucose-galactose due à un défaut génétique de l'expression du SGLT1 ; (C) malabsorption du fructose due à une surcharge dose-dépendante des transporteurs ; (D) malabsorption de la sucrose due à un défaut génétique de l'activité sucrase-Isomaltase [3] .

CHAPITRE 2 : LES PRINCIPALES INTOLÉRANCES AUX SUCRES :

I. Les intolérances héréditaires aux disaccharides et aux monosaccharides :

1.Introduction :

Les intolérances héréditaires aux sucres sont principalement liées au métabolisme des 2 principaux disaccharides alimentaires, à savoir le saccharose et le lactose . Lorsque l'enzyme défectueuse est celle qui hydrolyse le disaccharide aboutissant à l'ingestion intestinale d'oses simples, les symptômes seront essentiellement digestifs avec une diarrhée osmotique dès que le sucre est introduit dans l'alimentation ; ce sont des maladies digestives découvertes chez le nouveau-né ou le nourrisson [70], [71]. Le plus souvent, le diagnostic sera simplement clinique, mais la biologie permet d'établir le diagnostic dans les cas limites et chez l'adulte avec des analyses biochimiques du tissu défectueux et parfois avec analyse génétique identifiant certaines mutations responsables de phénotypes délétères. Ce diagnostic est important puisqu'il imposera une restriction spécifique en sucre, une substitution énergétique, et un éventuel traitement substitutif oral. L'intolérance au lactose est plus courante que l'intolérance au saccharose. ; le remplacement précoce du sucre mal toléré permet d'assurer une vie quasi normale [72].

Les intolérances aux monosaccharides, fructose et galactose, sont encore plus graves car les enzymes déficientes concernent le métabolisme hépatique de ces sucres. Ce sont des maladies du nourrisson mortelles [70], [71] . Les symptômes de cette galactosémie et fructosémie congénitale sont à la fois digestifs et hépatiques, souvent accompagnés d'une insuffisance rénale, par exemple dans le cas du syndrome de Fanconi. Parfois, seule une transplantation hépatique pourra sauver l'enfant. Une restriction spécifique en sucre est indispensable. Le diagnostic peut être plus difficile.

Le diagnostic biochimique est toujours nécessaire ; il peut être fait sur une biopsie du foie pour l'intolérance au fructose ou sur une prise de sang pour la galactosémie. La génétique est de plus en plus importante pour le diagnostic, le dépistage néonatal, et permet d'améliorer la nosologie. Le remplacement du sucre s'avérera souvent insuffisant [72].

2. L'intolérance au saccharose :

Le saccharose, connu commercialement sous le nom de sucre de canne ou de sucre de table ordinaire, est constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose. Le lien entre ces deux molécules est rompu par l'enzyme membranaire sucrase-Isomaltase. La même enzyme hydrolyse également les molécules de glucose dans les oligosaccharides courts et l'amidon. Elle se localise à la face apicale des entérocytes du jéjunum [73].

L'intolérance héréditaire au saccharose correspond à un déficit congénital en sucrase-Isomaltase (DCSI). Les personnes atteintes de cette maladie sont dépourvues de l'enzyme de la bordure en brosse de l'intestin nécessaire à la digestion des di- et oligosaccharides, dont le saccharose et l'isomaltose, ce qui entraîne une malabsorption [74].

2.1 Epidémiologie :

Le déficit congénital en sucrase-Isomaltase est une cause héréditaire rare de diarrhée chronique chez les enfants [75].

La prévalence du DCSI varie mais a été décrite comme étant de 5 à 10 % au Groenland, de 3 à 7 % au Canada et de 3 % en Alaska. La prévalence en Amérique du Nord et en Europe varie entre 1/500 et 1/2000. La prévalence dans la population européenne a été estimée à 1 sur 5000, mais elle est plus élevée parmi les populations indigènes d'Alaska, du Groenland et du Canada [75].

2.2 Etiopathogénie :

L'intolérance au saccharose est due à un déficit en saccharase/Isomaltase au niveau de la bordure en brosse de la muqueuse intestinale [76]. La saccharase/isomaltase est constituée de 2 chaînes de polypeptides ayant de multiples homologies avec d'autres maltases.

Le déficit enzymatique peut être complet, entraînant une intolérance dès l'introduction du saccharose dans l'alimentation du nourrisson, ou partiel, comme on peut le voir dans la "saccharosurie du gourmand", où seule la consommation excessive de sucre particulièrement de bonbons et sucreries riches en saccharose peut dépasser la capacité d'hydrolyse de l'enzyme intestinale [77].

Le déficit congénital en sucrase-Isomaltase est une maladie héréditaire autosomique récessive rare due à des mutations du gène humain codant pour la sucrase-Isomaltase situé sur le chromosome 3 au locus q25-q26 sur le chromosome [75]. L'activité de la sucrase dans les villosités intestinales est pratiquement inexistante ainsi que l'absence de la majeure partie de l'activité maltase [3].

Une diminution ou une absence de l'activité enzymatique de la sucrase et/ou de l'Isomaltase a été constatée chez les patients atteints de DCSI, et des études aux niveaux subcellulaire et moléculaire sur des échantillons de biopsie intestinale ont conduit à la description de plusieurs phénotypes, qui diffèrent en termes d'efficacité du transport, de traitement et de tri de la protéine, ce qui entraîne une altération des fonctions physiologiques. La plupart des mutations du saccharase entraînent une absence de protéine enzymatique. Tandis que d'autres produisent des protéines non ancrées ou mal placées, vu que cette protéine liée à la membrane doit se trouver à la surface de l'entérocyte pour son fonctionnement ordinaire [78].

Tableau VII: Génotypes des mutations liés à l'intolérance au saccharose [79] .

Type 1	Accumulation d'un précurseur mannose-riche de l'enzyme dans la membrane du réticulum endoplasmique, donc sans expression finale dans la membrane plasmique
Type 2	Accumulation de l'enzyme dans l'appareil de Golgi, sans expression dans la membrane plasmique identique au type 1. Le génotype responsable de ce phénotype s'agit d'une transversion remplaçant la glutamine par une proline.
Type 3	L'enzyme est peu active.
Type 4	L'enzyme est mal liée à la membrane plasmique.
Type 5	L'enzyme membranaire est dégradée trop vite.

Ces mutations peuvent être regroupées en 5 phénotypes malgré une faible relation génotype/phénotype .

Les trois derniers phénotypes correspondent à des déficits partiels, et les premiers à des déficits complets [80].

Les formes acquises de déficit en sucrase-Isomaltase peuvent être secondaires à d'autres affections gastro-intestinales chroniques associées à une atrophie des villosités intestinales, comme une infection entérique, la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et d'autres entéropathies affectant l'intestin grêle [4].

Dans la forme héréditaire avec déficit complet, le saccharose qui ne peut pas être hydrolysé et absorbé en sucres absorbables va s'accumuler dans le tube digestif entraînant une diarrhée osmotique. Ces diarrhées sont souvent mousseuses et peuvent être douloureuses, accompagnées de ballonnements avec altération de l'humeur du nourrisson. La déshydratation peut être dangereuse.

L'intolérance secondaire au saccharose découle d'une entérite infectieuse notamment virale, qui détruit plus ou moins complètement la muqueuse intestinale et lui fait perdre temporairement du saccharose [81].

2.3 Symptomatologie et diagnostic :

2.3.1 Signes cliniques :

Les symptômes gastro-intestinaux apparaissent généralement dans l'enfance et ne se manifestent qu'après le sevrage du lait maternel et la première exposition du nourrisson au saccharose et à l'amidon par l'introduction de fruits dans son régime alimentaire. Les signes cliniques peuvent également se manifester à la naissance si l'enfant est nourri avec un lait maternisé contenant du saccharose. Chez certains individus, elle apparaît à l'âge adulte avec des symptômes évoquant le syndrome du côlon irritable ; une anamnèse minutieuse du patient et de ses parents révèle généralement des antécédents de symptômes intestinaux depuis toujours [82].

Les symptômes dans l'enfance et à l'âge adulte sont similaires, mais les conséquences sont plus graves chez les enfants. Dans de nombreux cas, les symptômes de la maladie sont plus graves chez les nourrissons que chez les adultes. Il a été suggéré que la susceptibilité accrue aux symptômes chez les nourrissons est liée à la longueur réduite de l'intestin grêle [83].

Une diarrhée aqueuse sévère peut survenir après l'ingestion de petites quantités de saccharose, qui peut s'accompagner de douleurs abdominales, de ballonnements, d'un retard de croissance et du rejet des aliments sucrés. L'incapacité à absorber les disaccharides et l'amidon alimentaire entraîne des répercussions sur l'absorption d'autres nutriments et sur la régulation hormonale de la fonction gastro-intestinale. Pour ces raisons, les patients intolérants au saccharose sont exposés à un risque de malnutrition chronique et de retard de croissance [84]. L'isomaltose en tant que tel n'est pas consommé dans l'alimentation. Cependant, cet oligosaccharide est libéré lors

de l'hydrolyse de l'amidon. Bien que certains patients puissent présenter de légers symptômes après l'ingestion d'amidon, la plupart le tolèrent bien, principalement en raison du faible pouvoir osmotique de la molécule d'isomaltose non digérée [84] .

Outre le degré de déficience enzymatique, l'apparition de manifestations cliniques est partiellement déterminée par la quantité de sucre et d'amidon consommée [76].

Des études récentes sur des patients présentant des symptômes cliniques évocateurs du syndrome de l'intestin irritable, des douleurs abdominales, des diarrhées ou des ballonnements ont montré la présence d'un déficit en sucrase-isomaltase après évaluation de l'activité disaccharidase dans des échantillons de l'intestin grêle. Les variantes génétiques fonctionnelles de la sucrase-isomaltase semblent être plus fréquentes chez les patients présentant des symptômes évocateurs du SII que chez les témoins et peuvent entraîner des symptômes de maldigestion similaires à ceux décrits dans le DCSI [85] . Cela pourrait permettre d'identifier des groupes parmi les patients atteints de SII en vue d'une prise en charge individualisée. Il semble s'agir d'un trouble hétérogène, dont la sévérité est probablement liée aux phénotypes biochimiques des mutants sucrase- Isomaltase, ainsi qu'à l'environnement et au régime alimentaire des patients [86].

2.3.2 . Diagnostic :

Le diagnostic sera simplement clinique devant ce tableau de diarrhée au sevrage du lait, la preuve indirecte sera facile à mettre en évidence en proposant un régime sans saccharose et sans amidon. Le saccharose sera substitué par le glucose et le fructose en formes libres. Quand le diagnostic est posé tardivement, on peut avoir une malnutrition avec un retard progressif de la prise de taille et de poids. Dans ces cas de découvertes tardives le diagnostic génétique sera le plus intéressant ainsi en cas de formes partielles de déficit [70].

La génétique moléculaire est devenue utile pour obtenir un diagnostic précoce et sans ambiguïté chez les nourrissons souffrant de diarrhée chronique en écartant les autres permettant ainsi des stratégies thérapeutiques rapides et ciblées et réduisant les

procédures répétitives, invasives et coûteuses [75] . Bien que la biopsie intestinale soit encore adoptée dans de nombreux centres tertiaires pour le diagnostic du DCSI, les tests génétiques sont désormais largement disponibles. Le dosage de la diastase par la biopsie intestinale indique les niveaux de diverses enzymes telles que la sucrase-isomaltase, la lactase et la maltase. Les résultats sont cohérents avec le DCSI si la quantité de saccharose décomposée par la sucrase-isomaltase est inférieure à celle attendue [87].

D'autres diagnostics sont également disponibles, mais moins utilisés dans la pratique clinique, tels que les tests respiratoires à l'hydrogène au saccharose.

Il existe deux tests respiratoires au saccharose. Le test respiratoire au carbone 13 (¹³C) du saccharose consiste en une provocation au saccharose ¹³C, et il est considéré comme la mesure la plus directe et la plus définitive pour détecter le DCSI, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. De plus, le test HBT au saccharose peut également être utile pour diagnostiquer le DCSI , bien que de nombreux patients pédiatriques présentent des symptômes sévères, des selles liquides, un abdomen ballonné et des crampes suite à la charge de saccharose de 2 g/kg. En revanche, cette réponse symptomatique n'est pas observée avec le test au ¹³C-saccharose car la charge de saccharose ingérée n'est que de 0,02 g . Ces tests diagnostiques restent toujours difficile à réaliser et souvent peu fiable chez le jeune nourrisson [88].

2.4 Prise en charge thérapeutique et hygiéno-diététique :

Pour la prise en charge thérapeutique du déficit en sucrase-Isomaltase , l'administration d'une solution orale ou poudre lyophilisée de levure contenant de la sacrosidase (Sucraid®) comme traitement enzymatique substitutif pourrait être utile, parallèlement à une restriction alimentaire . Cette enzyme produite par la *Saccharomyces cerevisiae* hydrolyse le saccharose de manière efficace, elle est généralement bien tolérée et induit une réduction des symptômes en facilitant la digestion du saccharose. Des études en double aveugle ont révélé que cette enzyme, administrée avec de la nourriture, prévient de manière significative les symptômes d'intolérance chez les patients suivant un régime contenant du saccharose, par rapport au placebo [89].

La plupart des patients nécessitent une manipulation diététique qui, en général, doit être plus stricte dans l'enfance que dans la vie adulte. Le degré de restriction de saccharose nécessaire est différent pour chaque patient, qui, par une méthode d'essai et d'erreur, devient un expert dans la manipulation du régime pour être exempt de symptômes [3].

Tableau VIII: Régime pauvre en saccharose : aliments autorisés et aliments à éviter [3].

Aliments à éviter	Aliments autorisés
<ul style="list-style-type: none"> ● Sucre (saccharose), crème glacée, tous les desserts à base de sucre, bonbons, gelées, chocolat réglisse, biscuits et gâteaux commerciaux avec sucre ajouté, boissons sucrées. ● Céréales avec sucres ajoutés Yaourt sucré au saccharose, lait condensé sucré, crème sucrée ● Pomme, abricot, banane, pamplemousse, melon, mangue, orange, pêche, ananas, mandarine ● Carotte, pomme de terre, haricots, pois chiches, pois verts, lentilles, pois, soja 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fructose, miel, cacao, jus non sucré, biscuits et gâteaux faits maison à faible teneur en saccharose ✓ Lait, produits laitiers, beurre, crème, fromages, yaourts sucrés au dextrose ou au fructose. ✓ Blé, riz, maïs, avoine, seigle, pain, pâtes, farine, céréales sans sucre ajouté. ✓ Avocat, baies, cerises, figues, raisins, kiwi, citron, citron vert, olives, papaye, poire, grenade, pruneau, fraises. ✓ Tous les légumes, toutes les viandes, poissons et œufs.

3.L'intolérance au lactose :

Le lactose forme une source essentielle d'énergie pour le nouveau-né ainsi qu'il sera présent toujours dans le régime alimentaire de l'enfant et de l'adulte. Il sera apporté à partir du lait et des produits laitiers, des confiseries, biscuits et sauces fabriqués industriellement, et de certains médicaments [90].

Le lactose est constitué d'une molécule de glucose et une molécule de galactose. La digestion et l'assimilation du lactose dépendent de la présence de l'enzyme de bordure de la brosse intestinale proximale lactase phlorizine hydrolase (LPH). L'activité lactasique intestinale est maximale à la naissance et diminue progressivement avec le sevrage.

L'intolérance héréditaire au lactose est due à un déficit en lactase pouvant être soit congénitale (rare) ou primaire liée au déclin physiologique de l'activité lactasique des entérocytes. Ce dernier déficit est génétiquement programmé chez la plupart de la population mondiale.

La malabsorption secondaire est adjointe à des pathologies intestinales transitoires ou chroniques [90].

3.1 Etiologies et épidémiologie :

L'intolérance au lactose fait référence aux symptômes liés à la consommation de produits laitiers contenant du lactose, qui sont la source la plus courante de ce disaccharide.

Bien que quatre causes soient décrites, la plus courante est la maldigestion du lactose à l'âge adulte, déterminée génétiquement, due à la perte de lactase intestinale régie par le contrôle du gène par une région promotrice de 14 000 kb sur le chromosome [91].

L'intolérance au lactose est un état clinique caractérisé par des symptômes attribuables à une malabsorption du lactose. Celle-ci peut être causée par une activité ou synthèse réduite ou nulle de la lactase [92].

Tableau IX: Types de déficience en lactase [93].

<p>Déficit primaire congénital en lactase</p>	<p>Maladie autosomique récessive. Rare. Absence ou réduction de l'activité de la lactase depuis la naissance, provoque une diarrhée sévère, une acidose et une hypercalcémie.</p>
<p>Déficit primaire précoce en lactase</p>	<p>Activité lactasique réduite à la naissance. Transitoire, plus fréquent chez les prématurés, Réversible avec l'alimentation, en particulier l'allaitement.</p>
<p>Déficit primaire en lactase à apparition tardive ou type adulte</p>	<p>Expression génétique autosomique récessive. Peut commencer à l'âge de 5-6 ans ou pendant l'adolescence. Apparition irréversible, lente et progressive, observée chez 65% de la population adulte mondiale (LNP).</p>
<p>Déficience secondaire en lactase</p>	<p>Perte d'activité due à des villosités endommagées dans l'intestin grêle. Peut se produire à tout âge, chez les sujets avec Lactase persistante LP ou Lactase non persistante LNP. Réversible avec le traitement des lésions intestinales.</p>

3.1.1 Déficit congénital en lactase

Le déficit congénital en lactase (DCL) est une forme très rare (seuls quelques cas ont été décrits) et sévère de déficit en lactase dans laquelle cette activité enzymatique est très faible ou absente dès la naissance [94]. Avec le début de la lactation, on observe une diarrhée osmotique responsable d'une déshydratation et une dénutrition rapide d'évolution fatale si l'apport de lactose est maintenu [95].

Les symptômes disparaissent lorsque les patients passent à un régime sans lactose. La plupart des cas de DCL ont été décrits en Finlande, où le trouble est enrichi en raison d'un effet fondateur et d'une dérive génétique. Cela contraste avec l'hypolactasie de type adulte qui est commune dans le monde entier [96].

Des mutations sur le gène de la lactase sont responsables d'une perte totale ou subtotale de fonction. Les codons stop prématurés et une protéine tronquée résultant d'un décalage de cadre, de mutations faux-sens dans la région codante de la LPH ou d'une duplication d'hexon sont les génotypes les plus fréquemment identifiés chez les patients atteints de DCL [97]. D'autres cas incluent des mutations conduisant à des substitutions d'acides aminés uniques qui peuvent interférer avec la maturation et la fonction correcte de la LPH [98]. Récemment, des formes sévères de DCL provoquées par des mutations du gène LPH qui se produisent dans un modèle d'hérédité hétérozygote ou homozygote ont été décrites [99].

3.1.2 Déficit primaire en lactase de type adulte :

L'hypolactasie ou intolérance de type adulte appelée aussi déficit primaire est la forme la plus fréquente de déficit enzymatique et varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique. Elle correspond à une perte génétiquement programmée et progressive de l'activité lactasique après le sevrage [100].

Chez environ 70 % de la population générale mondiale, l'activité de la lactase diminue en dessous d'un seuil critique entre l'âge de deux et cinq ans. Le taux de

déficience en lactase de type adulte varie selon les groupes ethniques par exemple, en Asie de 80 % à 100 %, en Afrique de 70 % à 95 %, aux États-Unis de 15 % à 80 %, dans l'ensemble de l'Europe de 15 % à 70 % et repose sur la non-persistance de la lactase après l'enfance [101].

Il existe un gradient nord/sud ; la prévalence augmente au fur et à mesure que l'on se déplace du nord au sud sachant que la plupart des Européens du Nord produisent suffisamment de lactase durant toute leur vie. Cette capacité est associée à certaines mutations touchant le gène qui code pour la lactase, essentiellement chez les populations possédant une ancienne pratique de l'élevage [102].

La persistance ou la non-persistance (hypolactasie) de l'expression de la LPH est associée au polymorphisme ponctuel C/T ; Il s'agit d'une substitution d'une séquence d'ADN qui régule le gène LPH : le génotype CC est corrélé à l'hypolactasie, tandis que les génotypes C/T et TT correspondent à la persistance de la lactase. L'âge du déclin naturel de la lactase intestinale est également variable selon les pays [101].

Tableau X: Prévalence du déficit primaire en lactase dans différentes populations [90].

Pays	Prévalence (%)
Pays nordiques (Suède. . .)	
Angleterre	2
France (Nord)	25
France (Sud)	12
Italie, Grèce	50
États-Unis (population blanche)	70
États-Unis (population noire)	6
Japon, Thaïlande, Afrique	70
	100

Tableau XI: Âge du déclin naturel de la lactase intestinale [90].

Pays	Âge (ans)
Pays nordiques	10 – 15
Japon	6 - 8
Afrique	1 - 6
Thaïlande	Avant 2

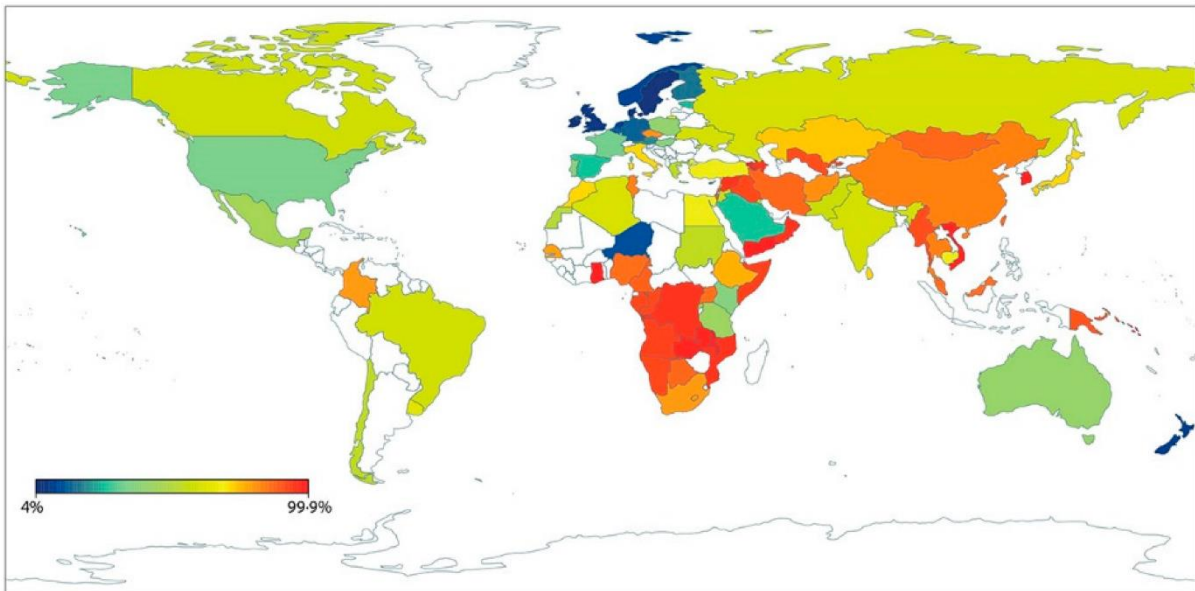


Figure 17: Représentation des distributions géographiques des fréquences de non-persistence de la lactase des populations dans le monde [91].

3.2 Physiopathologie :

3.2.1. Distinction entre intolérance et malabsorption ou maldigestion au lactose :

La maldigestion du lactose constitue la conséquence de l'hypolactasie qui s'exprime cliniquement sous la forme d'une intolérance au lactose. Le déficit en LPH ou hypolactasie consiste à un défaut de synthèse et/ou d'activité enzymatique de la lactase, on aura donc une maldigestion du lactose qui sera mal digéré et arrivera tel quel dans le côlon, où il sera fermenté [103].

L'intolérance au lactose est l'apparition de symptômes gastro-intestinaux tels que ballonnements, borborygmes, flatulences, douleurs abdominales et diarrhées chez les patients atteints de malabsorption après ingestion de lactose. La différence entre la malabsorption du lactose et l'intolérance au lactose est importante car un régime pauvre en lactose n'est indiqué que chez les patients présentant à la fois une malabsorption et une intolérance [4] .

3.2.2 Mécanisme physiopathologique de l'intolérance au lactose :

La maldigestion du lactose peut provoquer un afflux osmotique de liquide augmentant la teneur en eau de l'intestin grêle et entraînant une distension intestinale et une propulsion rapide dans le côlon [104] . Le lactose non digéré sera rapidement fermenté par le microbiote colique, il peut s'agir de bactéries saines produisant des métabolites bénéfiques pour l'hôte ou, de façon plus distale, de bactéries produisant des gaz, tels que l'hydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane (H₂, CO₂, et CH₄), et des métabolites nocifs [105] . Tous ces facteurs peuvent produire de la diarrhée, des gaz, des ballonnements, des flatulences et des douleurs abdominales.

La diarrhée est causée par l'acidification du contenu intestinal qui se produit à la suite de la production élevée d'acides gras à chaîne courte, qui augmentent la charge

osmotique. Ce phénomène est suivi par une augmentation de la sécrétion d'électrolytes et de liquides et un temps de transit intestinal rapide [106].

Si la capacité de fermentation bactérienne dans le côlon est diminuée entraînant une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte et, par conséquent, une moindre capacité d'absorption de l'eau et des électrolytes. En outre, les gaz produits par la fermentation sont consommés par les mêmes bactéries ou sont absorbés et passent dans l'organisme dans la circulation sanguine [107].

Les processus biochimiques de cette fermentation peuvent être variés et varient en fonction des genres et des espèces microbiennes présentes. Cette fermentation colique permet la plupart du temps de diminuer la charge osmotique dans le côlon. Mais quand cette dernière est dépassée, elle aboutit à une diarrhée malgré fermentation [107].

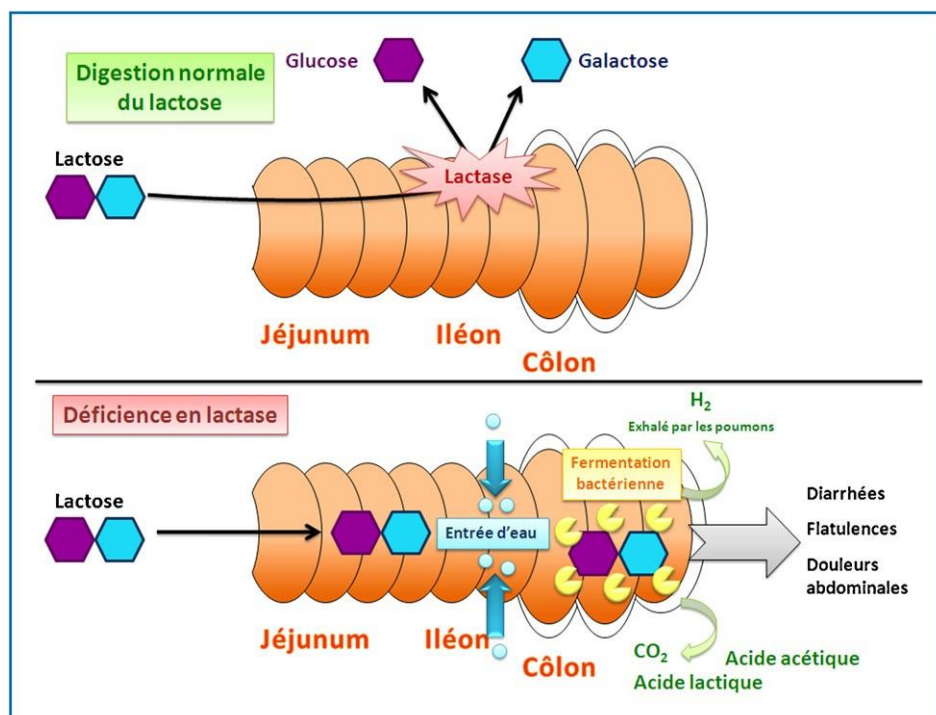


Figure 18: Physiopathologie de l'intolérance au lactose [90].

3.3 Symptômes cliniques et facteurs influençant leurs intensité :

3.3.1. Les symptômes de l'intolérance au lactose :

L'état clinique peut se développer entre 30 minutes et 2 heures après l'ingestion, et se caractérise par une diarrhée due à la présence de lactose dans la lumière intestinale, qui génère une pression osmotique et attire l'eau dans la lumière intestinale, avec des selles molles et liquides et un transit intestinal accéléré.

La fermentation produit des gaz, qui provoquent à leur tour une distension et des douleurs abdominales, des crampes et/ou une plénitude postprandiale, des rots, des nausées et des selles acides accompagnées d'un érythème périanal [108] .

Les symptômes de l'intolérance au lactose apparaissent généralement lorsque le pourcentage d'activité de la lactase est inférieur à 50%. Dans certains cas, la tolérance pourrait être induite par une adaptation de la flore intestinale. En fait, la plupart des personnes souffrant de non-persistance au lactose peuvent tolérer de petites quantités de lactose, surtout lorsqu'il est associé à d'autres aliments [109].

L'intolérance au lactose ne doit pas être confondue avec l'allergie au lait, qui est une affection distincte dans laquelle le système immunitaire réagit aux protéines présentes dans le lait. Les symptômes de l'allergie au lait peuvent inclure de l'urticaire, une respiration sifflante, des vomissements et même une réaction anaphylactique suite à la consommation de produits laitiers contenant du lactose [110].

En plus de ces symptômes, des symptômes extra- intestinaux peuvent aussi se produire chez les sujets présentant une intolérance au lactose : troubles de la mémoire, maux de tête, douleurs musculosquelettiques, troubles du rythme cardiaque, dépression, anxiété, ulcères de la muqueuse buccale, dyspareunie, troubles du cycle menstruel, eczéma et autres troubles de l'humeur, pathologies d'origine allergique (sinusite, rhinite, asthme), acné, fréquence accrue des mictions [111], [112].

Ces troubles pourraient être causés par la production excessive de substances chimiques telles que l'acétone, l'acétaldéhyde, l'éthanol, les peptides et autres, qui se forment au cours de la maldigestion et de la malabsorption du lactose et qui ont des effets toxiques sur l'organisme [113].

Tableau XII: Symptômes cliniques rencontrés lors de l'intolérance au lactose [90].

	Symptômes fréquents	% de patients présentant le symptôme
Symptômes digestifs	Douleurs abdominales	100 %
	Crampes	100 %
	Borborygmes	100 %
	Flatulence	100 %
	Diarrhée	70 %
	Constipation	30 %
	Nausées -vomissements	78 %
Symptômes extradiigestifs	Maux de tête	86 %
	Manque de concentration	82 %
	Fatigue chronique	63 %
	Douleurs musculaires Douleurs articulaires	71 %
		71 %

- La diarrhée due à la charge osmotique (lactose, AGCC)
- La fermentation du côlon : ballonnements, douleurs, constipation
- L'augmentation des taux de métabolites sanguins : maux de tête, nausées, douleurs musculaires.

3.3.2. Les facteurs ayant un impact sur la tolérance au lactose :

Il existe une grande variété interindividuelle, la quantité de lactose absorbée et l'activité lactasique sont les deux facteurs les plus importants à considérer ; de multiples autres facteurs tels que la composition de la flore colique, le temps de transit gastrique et intestinal, la capacité de fermentation de la flore intestinale [100], la

sensibilité à la stimulation chimique et mécanique de l'intestin et les facteurs psychologiques, la consommation unique ou multiple, et les prises alimentaires associées vont avoir un impact sur la manifestation des symptômes, ce qui permettra de déterminer un seuil de tolérance propre à chaque individu [100].

A. La quantité et la qualité de la dose du lactose ingérée et la charge lactasique :

- L'expression résiduelle de la lactase (symptômes si $< 50\%$) :
- Les symptômes de l'intolérance au lactose apparaissent généralement lorsque le pourcentage d'activité de la lactase est inférieur à 50% [114].
- Dose de lactose ingérée ($>12\text{g}$) :

Plus la quantité de lactose non assimilable est élevée, plus les signes d'intolérance sont fréquents. Cette partie du lactose non assimilée est fonction de la dose de lactose ingérée. À titre d'exemple, pour une prise de 12 g de lactose (soit 250 ml de lait) près de 20 % des personnes hypolactasiques manifestent des symptômes d'intolérance [108], [115].

Une étude portant sur une population chinoise présentant un déficit avéré en lactase a montré que les symptômes étaient peu nombreux à des doses faibles (10 g de lactose) et plus nombreux à des doses plus élevées (20 g et 40 g) [114].

Pourtant la même quantité de lactose ingérée ne provoque pas l'apparition des symptômes chez tous les sujets. Les symptômes apparaissent chez certaines personnes après l'ingestion de grandes quantités de lactose. Chez d'autres, même un pourcentage minime de lactose contenu dans les aliments peut conduire à l'ensemble des troubles associés [116].

- La qualité de la dose du lactose ingérée :

L'intolérance au lactose est étroitement liée au caractère purement liquide, solide ou semi-solide de l'aliment. Ainsi, selon les résultats d'une de nos études, le temps de demi-vidange du lait seul a duré 27 minutes et celui du yaourt 70 minutes. Cela veut dire que la lactase intestinale a trois fois plus de temps pour assimiler le lactose du yaourt que celui contenu dans un liquide comme le lait [117].

B. La vitesse de vidange gastrique, temps de transit intestinal et aliments associés :

La digestion d'une quantité de lactose ne dépend pas seulement de la teneur en lactase à la surface de chaque entérocyte, elle est également influencée par le flux de lactose dans l'intestin. La même quantité de lactase digérera bien mieux 12 g de lactose en 1 heure qu'en 10 minutes. Ce flux est le fait de la vidange gastrique [117].

Les facteurs susceptibles de ralentir la vidange gastrique renforcent la digestibilité du lactose. On constate ainsi que le lactose du lait entier est mieux digéré que celui du lait écrémé, ou que le lactose est mieux digéré quand il est accompagné de cacao, de fibres alimentaires ou d'un repas. En fait, les graisses et les fibres ralentissent la vidange de l'estomac. Un ralentissement de la vidange gastrique a aussi été constaté pour le yaourt par rapport au lait et cela explique en partie la plus forte digestibilité du lactose du yaourt par comparaison au lactose du lait [118].

La tolérance au lactose est favorisée en veillant à ne pas consommer de lait à jeun (condition de vidange gastrique rapide) au cours du petit-déjeuner. Il vaut mieux consommer le lait au milieu d'un repas varié enrichi en fibres pour ralentir la vidange gastrique [119].

C. La composition de la flore colique :

Les espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* possèdent une lactase bactérienne qui leur permet de digérer et d'utiliser le lactose comme source d'énergie. La fermentation produit des acides gras à chaîne courte (AGCC) bénéfiques, dont l'acide

butyrique, une source d'énergie importante pour l'épithélium colique, mais ne produit pas de gaz comme l'hydrogène et le méthane, comme dans le cas d'autres bactéries hétérofermentaires non saines vivant dans le côlon produisant des gaz, tels que l'hydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane (H₂, CO₂, et CH₄), et des métabolites nocifs [120].

À son tour, il a été démontré que la consommation régulière de lactose stimule la croissance de ces bactéries bénéfiques, comme un effet prébiotique [121] .

Un rôle très important est joué par la flore bactérienne du côlon, qui, si elle est altérée, peut contribuer à l'augmentation de la production de gaz, ainsi qu'à la prolifération bactérienne [122] .

D. Adaptation de la flore intestinale :

Dans certains cas, la tolérance pourrait être induite par une adaptation de la flore intestinale. L'adaptation du microbiote intestinal à une dose croissante de lactose, avec une augmentation de l'activité bactérienne de la b- galactosidase, est reconnue comme une cause de réduction des symptômes de l'intolérance au lactose. En fait, la plupart des personnes souffrant de non-persistance au lactose peuvent tolérer de petites quantités de lactose, surtout lorsqu'il est associé à d'autres aliments [123].

Certaines personnes intolérantes au lactose déclarent généralement avoir des symptômes gastro-intestinaux moins graves et moins fréquents lorsqu'elles introduisent progressivement et graduellement des aliments contenant du lactose. Cela suggère que certains mécanismes d'adaptation se produisent lors de l'ingestion progressive et soutenue de ce disaccharide [124] .

Ce processus d'adaptation colique aux aliments contenant du lactose semble être réversible, c'est-à-dire qu'une fois le lactose éliminé du régime alimentaire, l'adaptation disparaît progressivement, ce qui peut à son tour provoquer des symptômes d'intolérance lorsque le lactose est réintroduit [124].

E. La capacité compensatoire du côlon à réabsorber l'eau et les acides gras à chaîne courte :

Les symptômes ne se développent que lorsqu'ils consomment suffisamment de lactose pour surmonter les mécanismes compensatoires du côlon. Il semble y avoir un effet dose-dépendant avec une augmentation de façon linéaire de vitesse de fermentation bactérienne de ce sucre. Si la capacité de fermentation bactérienne dans le côlon est diminuée suite à une prise d'antibiotiques à titre d'exemple on aura une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte et, par conséquent, une moindre capacité d'absorption de l'eau et des électrolytes [4].

F. La motilité gastro-intestinale et la sensibilité individuelle dans la perception des symptômes :

L'intolérance au lactose résultant de sa malabsorption est aussi étroitement liée à des caractéristiques de sensibilité individuelle à savoir la sensibilité viscérale et un éventuel syndrome de l'intestin irritable. Ainsi, certains sujets sont intolérants pour des doses de 7 g de lactose en prise unique, alors que d'autres ne le sont que pour des doses de 96 g [121].

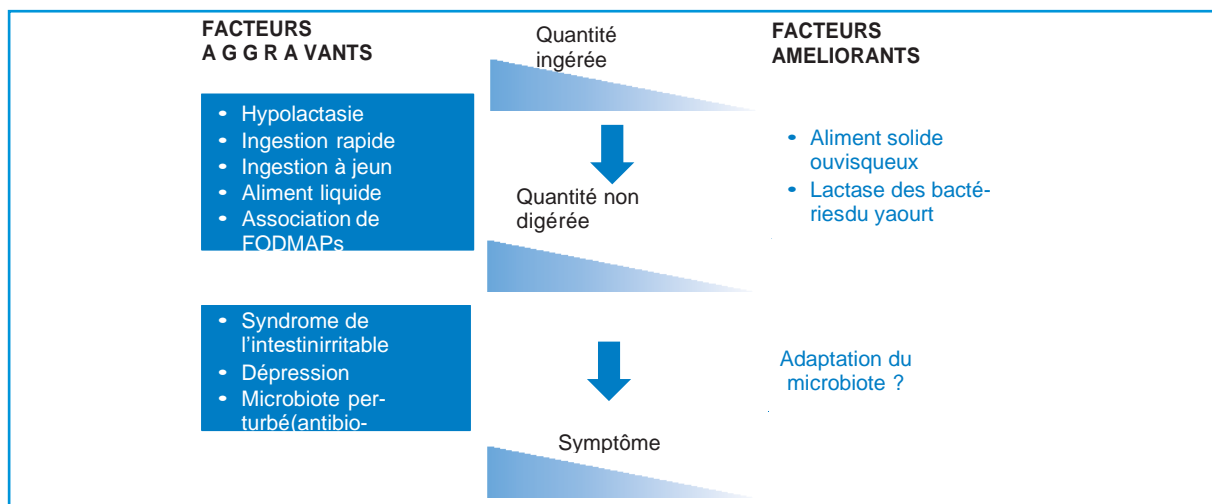


Figure 19: Facteurs influençant l'intensité des symptômes d'intolérance au lactose [117].

3.4 Méthodes de diagnostic :

3.4.1. Diagnostic positif :

L'anamnèse et le test respiratoire à l'hydrogène sont les piliers du diagnostic de l'intolérance au lactose de type adulte.

Tests diagnostiques :

- **Test respiratoire à l'hydrogène (et/ou méthane) réalisé après ingestion de lactose, combiné à une collecte des symptômes.**
- Analyse génétique du polymorphisme du gène codant pour la lactase.
- Dosage activité lactase sur biopsies jéjunales : invasif
- Test de tolérance au lactose par mesure de la glycémie : faible sensibilité et spécificité.

A. Test génétique :

Ces dernières années, une prédisposition génétique à l'intolérance au lactose a été démontrée. Des polymorphismes nucléotidiques liés à la persistance ou à la non-persistance de la lactase dans le gène codant pour la lactase ont été identifiés. Sur la base de ces données, une méthode de diagnostic de l'intolérance au lactose est le test génétique. Il est basé sur l'isolement de l'ADN, obtenu à partir d'un échantillon de sang, puis sur l'analyse des polymorphismes LCT-13910C>T et LCT-22018G>A [125]. Néanmoins, ce test possède d'importantes limites. La présence d'un polymorphisme prédisposant (C/C ou G/G) n'implique pas forcément une intolérance et ne prévoit pas si et quand elle va apparaître. Il faut noter que la présence du gène de non-persistance de la lactase ne présume pas de la manifestation concomitante d'une intolérance au lactose, qui peut apparaître ultérieurement dans la vie. Par conséquent, ce test ne permettra pas d'identifier une forme secondaire pourtant il pourrait être effectué après avoir vérifié l'intolérance au lactose par une autre méthode afin d'exclure ou de

confirmer une forme primaire [125]. Ainsi, le test génétique serait préféré comme premier choix en cas de présence de conditions qui ne permettent pas de réaliser les autres méthodes, à titre d'exemple, chez les enfants de moins de 6 ans [126].

B. Test respiratoire à l'hydrogène :

❖ Principe et avantages :

Le test respiratoire à l'hydrogène ou HBT (Hydrogen breath test) est le test de choix et la méthode la plus fréquemment utilisée pour évaluer la malabsorption et les symptômes d'intolérance au lactose. En fait, elle présente plusieurs avantages ; elle est peu coûteuse, non invasive, d'une sensibilité et spécificité élevées, et facile à réaliser et à interpréter [127]. L'alcooltest à hydrogène mesure l'hydrogène qui se produit lors de la fermentation du lactose non digéré par la flore microbienne. Ce test est réalisé à jeun, avec recueil de l'air expiré avant puis toutes les 15 minutes pendant 3 à 6 heures après ingestion d'une dose intermédiaire de lactose de 20-25 g (équivalent d'un demi-litre de lait) dans une solution aqueuse à 10 % de lactose) couplé au recueil des symptômes (délais) [128] .

Une augmentation de la concentration d'hydrogène exhalé supérieure à 20 ppm (parties par million) par rapport aux valeurs de base est évocatrice d'une hypolactasie. En fait, une portion du lactose non assimilé est convertie en gaz H₂ . Cet hydrogène va franchir la paroi du côlon et rejoindre les poumons à travers le sang et il y sera par la suite expiré [129] . Ainsi, l'hydrogène contenu dans l'air exhalé se retrouvera en quantité proportionnelle au lactose parvenant dans le côlon et donc inversement proportionnelle au niveau de digestion du lactose dans l'intestin grêle. Plus le niveau d'hydrogène exhalé est élevé, moins la digestion du lactose est efficace. Le test respiratoire au lactose labellisé ou C13 est moins courant et plus coûteux mais sa sensibilité et sa spécificité dépassent celles du test à l'hydrogène [129] .

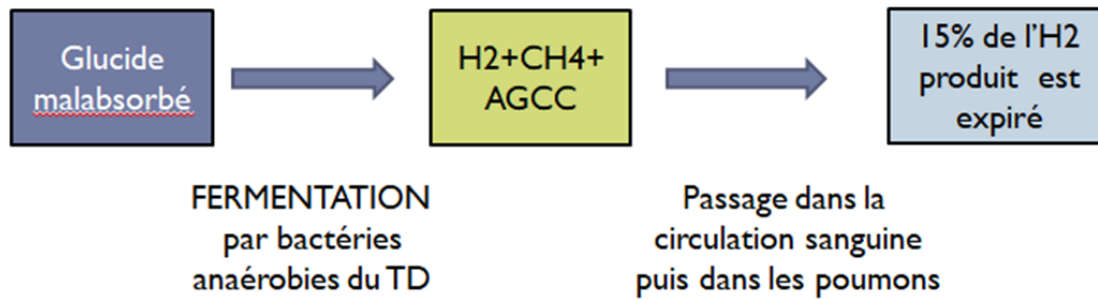


Figure 20: Principe du test respiratoire à l'hydrogène [130].

❖ **Inconvénients et limites :**

Un inconvénient du HBT est sa longue durée de 3 à 6 heures, avec 12 à 24 mesures, Yang et al [131] ont proposé un nouveau protocole (4SLHBT, four-sample lactose hydrogen breath test) qui ne fournit au total que 4 mesures réparties sur une période de 3 heures. Ils ont constaté une grande concordance entre l'HBT classique et le 4SLHBT. Cela améliore l'observance du patient. En plus, il permet de réduire les listes d'attente dans les hôpitaux publics car un plus grand nombre de personnes peuvent effectuer l'alcootest le même jour.

Le HBT peut également détecter des faux négatifs. L'une des raisons est que l'intestin peut également être colonisé par des bacilles producteurs de méthane (CH₄). Dans une étude de Houben et al. [132], la mesure de CH₄, en plus de celle de l'hydrogène, permettrait d'augmenter la précision diagnostique du test respiratoire. Cela permettrait de diagnostiquer l'intolérance au lactose même chez les patients dont la flore bactérienne ne produit pas d'hydrogène. Selon Rojo et al. [133], cette méthode pourrait être exploitée pour identifier les sujets intolérants dont l'excrétion de H₂ est normale.

Les faux négatifs peuvent également être causés par l'exercice physique, un transit oro-cæcal lent et une altération de la flore bactérienne normale suite à l'utilisation récente d'antibiotiques par voie orale, l'abus d'alcool ou de drogues, de laxatifs, ou des procédures invasives qui nécessitent un nettoyage intestinal préparatoire avec des purgatifs et/ou des lavements. L'utilisation de probiotiques peut également affecter la validité de l'HBT car ils provoquent également une altération de la flore bactérienne intestinale[134] .

Des résultats faux-positifs peuvent également être obtenus en plus des faux-négatifs et plusieurs conditions peuvent en être la cause. Une activité physique excessive à proximité de la réalisation de l'alcootest peut entraîner un faux positif [127] . Une autre condition est l'utilisation récente de médicaments tels que l'aspirine ou les inhibiteurs de la pompe à protons. Le tabagisme peut également être à l'origine de faux positifs car la combustion du tabac entraîne une augmentation des gaz, dont l'hydrogène. Il faut également mentionner certains aliments comme les haricots ou le maïs, qui peuvent provoquer une augmentation de la production d'hydrogène dont la concentration augmente, par conséquent, dans l'air expiré [135].

De plus, une condition qui peut causer un résultat faussement positif est la prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO). En fait, une étude observationnelle menée par *Varjù et al.* a comparé les résultats obtenus dans un groupe de patients subissant simultanément un test HBT et un test de tolérance au lactose . De cette comparaison, il ressort que 9,1 % des positifs au test HBT étaient effectivement affectés par le SIBO et non par une intolérance au lactose, car chez ces sujets, le test de tolérance au lactose était négatif. Une autre explication de la divergence des résultats obtenus dans les différentes études réside dans l'absence de critères de standardisation tant pour les indications de l'alcootest que pour les méthodes d'exécution et d'interprétation des résultats [136] .

C. Test rapide de la lactase :

Le test rapide à la lactase consiste à réaliser des biopsies de la muqueuse duodénale post-bulbaire. Celles-ci sont ensuite incubées avec du lactose sur une plaque de test. En même temps, une analyse histologique va être effectuée vu que dans la déficience totale la muqueuse est aplatie même si ce n'est pas particulier à ce déficit. Le test enzymatique fait intervenir le lactose qui constitue le substrat naturel de l'enzyme, avec mesure de la quantité de glucose produite au fil du temps (dP/dt) avec le glucose oxydase avec la mise en évidence du peroxyde d'hydrogène produit par une peroxydase, à titre d'exemple. L'augmentation de l'absorbance, déterminée à partir d'un spectrophotomètre à la longueur d'onde du produit de la réaction de la peroxydase, est proportionnelle à l'activité de la lactase, qui sera exprimée en U/mg de protéines après dosage des protéines tissulaires par la méthode de Lowry [73].

Ce procédé vise à vérifier la présence ou l'absence d'activité lactasique. Si l'activité lactase est présente, une réaction bleu foncé se produit ; si l'activité enzymatique est partielle, une couleur bleu clair apparaît ; si aucune coloration ne se développe, ce résultat indiquera une absence totale d'activité lactase et, par conséquent, une hypolactasie sévère [128].

Ogetti *et al.* ont proposé que cette méthode soit utilisée lorsque le test HBT commun s'avère négatif, malgré les symptômes, à la place du test génétique. En fait, de nombreux patients ayant obtenu des résultats négatifs au test HBT présentaient effectivement une hypolactasie révélée par biopsie. L'exécution du test rapide est utile seulement dans le cas d'un résultat négatif de HBT, puisque c'est un test invasif qui peut être évité dans le cas d'un HBT positif [137].

Le test rapide a des limites. Parmi celles-ci, la taille des biopsies qui, si elles sont plus grandes ou plus courtes que 2 mm, peuvent donner des faux négatifs ou des faux positifs d'hypolactasie, respectivement, en raison de l'expression irrégulière de la lactase. Ainsi que le coût élevé de la méthode endoscopique.

D. Test de tolérance au lactose :

Le test de tolérance au lactose consiste à administrer 50 g de lactose et à mesurer la glycémie avant la prise de lactose et après 30 min, 60 min et 120 min.

La digestion de lactose provoque l'élévation de la glycémie d'au moins 0,18 g/L et l'absence de cette élévation indique un manque d'absorption du lactose. Une augmentation maximale du glucose plasmatique de 1,4 mmol/L ou plus indique une tolérance au lactose [138]. Ce test est rarement réalisé en raison de sa faible sensibilité et spécificité. Des résultats faussement positifs et faussement négatifs sont obtenus chez 20 % des sujets normaux. Ces résultats altérés sont attribuables au temps de vidange gastrique, qui varie d'un patient à l'autre, et au métabolisme du glucose, qui est également subjectif [139].

On estime qu'il est plus approprié de réaliser le test de tolérance au lactose en combinaison avec le HBT . Parmi les avantages de ce test, il y a la possibilité de diagnostiquer l'intolérance au lactose même chez les sujets qui ont une flore bactérienne qui ne produit pas d'hydrogène et qui, par conséquent, sont négatifs pour le HBT. Cependant, une limitation importante est représentée par le diabète sucré. Chez les patients diabétiques, il peut y avoir une augmentation du taux de glucose dans le sang après l'ingestion de lactose, même en présence d'une intolérance [135].

Tableau XIII: Récapitulatif des principales méthodes de diagnostic de l'intolérance au lactose [92] .

Méthode de diagnostic	Echantillon testé	Substance recherchée	Changements attendus	Avantages	
Test génétique	ADN par prélèvement sanguin	Gène LCT	Présence de polymorphisme s13910 C >T et 22018 G>A	Elle permet de confirmer ou d'exclure une forme primaire d'intolérance ; elle est peu invasive.	Elle ne permet pas d'identifier une forme secondaire ; la présence de polymorphismes n'implique pas nécessairement que le sujet développera une intolérance au lactose au cours de sa vie.
Test respiratoire à l'hydrogène (HBT)	Echantillon d'air expiré	Hydrogène expiré avant et après l'ingestion de 25 ou 50 g de lactose	Augmentation d'au moins 20 ppm de l'hydrogène exhalé par rapport à la ligne de base	Peu coûteux ; non invasive ; sensibilité et spécificité élevées ; facile à réaliser et à interpréter	Longue durée (3-6 h) ; cependant, on peut obtenir des faux positifs et des faux négatifs.
Test rapide de la lactase	Echantillon de biopsie de la muqueuse duodénale post-bulbaire	Activité lactase	Activité absente ou réduite	Diagnostic de certitude de l'hypolactasie	Elle est invasive ; elle nécessite la présence d'un technicien de laboratoire dans la salle d'endoscopie ; elle est coûteuse.
Test de tolérance au lactose	Prise de sang	Glycémie 30, 60 et 120 min après l'ingestion de lactose	Pas de changement de la glycémie	Minimalement invasif ; faible coût	Faible sensibilité et spécificité ; étroitement lié aux caractéristiques du patient (temps de vidange gastrique, etc.)

3.4.2 Diagnostic différentiel et associations pathologiques :

La lactase est une enzyme fragile. L'intolérance transitoire au lactose est une anomalie souvent liée à toute maladie altérant de manière aiguë ou chronique la structure de digestion-absorption de l'intestin grêle, comme les gastro-entérites aiguës et les maladies inflammatoires de l'intestin. Cette pathologie est souvent associée, en particulier chez les nourrissons, à une intolérance transitoire au saccharose-Isomaltase ainsi qu'à une intolérance au fructose en raison d'un dysfonctionnement du transport du fructose par les entérocytes. En cas du syndrome de l'intestin irritable, quelques malades ont une mauvaise tolérance des sucres fermentescibles dits "FODMAP" (Fermentable Oligo or Disaccharide or Monosaccharide and Polyols). On retrouve aussi un problème lié à l'absorption/tolérance du lactose, du fructose-sorbitol et du saccharose-isomaltose [140].

Ainsi, le syndrome de malabsorption intestinale constitue une pathologie fréquente perturbant de manière plus ou moins importante l'absorption des nutriments, consécutive à une atteinte de la muqueuse intestinale. Le diagnostic différentiel est effectué sur la base des symptômes et de quelques tests complémentaires notamment le test au D-Xylose, qui correspond à un monosaccharide non présent chez l'homme. Les taux sériques et urinaires de D-xylose sont dosés après avoir absorbé une quantité précise de ce sucre. Cet examen est réalisé afin d'explorer la puissance d'absorption intestinale en cas d'intolérance au lactose, le test au D-xylose est normal en cas de déficit en lactase [81].

3.5 Prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique :

3.5.1 Gestion nutritionnelle des nourrissons présentant un déficit en lactase :

Chez les nouveau-nés atteints d'une déficience congénitale en lactase, confirmée par une biopsie intestinale, toute alimentation infantile devient impossible et une

élimination complète et permanente du lactose sera indiquée. La galactosémie constitue une autre indication absolue pour éliminer le lactose. Dans un tel cas, des formules spécifiques doivent être indiquées.

La réduction ou l'élimination du lactose n'est indiquée que comme mesure transitoire chez les nourrissons souffrant de malnutrition sévère associée à une maladie intestinale grave. Il ne faut pas interrompre l'allaitement maternel chez les nourrissons atteints de diarrhée aiguë ou prolongée [73]. Les nourrissons qui sont allaités pendant les épisodes de diarrhée ont moins de pertes et une durée de maladie plus courte que ceux chez qui l'allaitement maternel est interrompu.

Le lait maternel constitue l'aliment optimal pour la santé. Des préparations sans lactose sont également utilisées, elles contiennent des polymères de glucose en remplacement du lactose ; la plus courante est la maltodextrine. Cette dernière est rapidement digérée menant à une réponse insulémique semblable à celle de l'apport en glucose. Les préparations pour nourrissons réduites en lactose contiennent environ 1,6 g/100 ml, tandis que celles développées pour le soulagement des troubles gastro-intestinaux en contiennent 3-4 g/100 ml [113].

Le pronostic vital est menacé si ces mesures ne sont pas appliquées immédiatement ; le plus souvent, l'activité lactasique augmente assez rapidement pendant la croissance de l'enfant de sorte que le lait normal peut être réintroduit après six mois. En prenant des comprimés de lactase, on obtient une meilleure absorption du lactose et une amélioration des symptômes [73].

3.5.2 Gestion clinique et options thérapeutiques de l'intolérance au lactose type adulte :

On dispose actuellement d'un certain nombre d'approches pour gérer l'intolérance au lactose ; la première action porte sur la nutrition. Alors que dans le passé, l'accent

était mis sur l'exclusion du lait et des produits laitiers du régime alimentaire, aujourd'hui, on essaie de maintenir l'apport quotidien minimal de ces aliments.

En fait, les produits laitiers sont une source majeure de calcium, de protéines, de minéraux, d'acides gras polyinsaturés et d'autres substances contribuant à diverses fonctions physiologiques comme le remodelage osseux et la prévention de plusieurs maladies [93].

Parmi ces approches, on recommande de :

- Réduire la consommation de lait et d'aliments contenant du lait et effectuer une substitution au calcium.
- Augmenter la consommation en yaourts et laits fermentés contenant des bactéries vivantes (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus acidophiles*) ainsi que les fromages car le lactose y est déjà partiellement hydrolysé par ces bactéries.
- Orienter l'alimentation vers d'autres sources d'énergie, en particulier les protéines.
- Utiliser des laits et des produits laitiers dé lactosés dont le lactose y est déjà hydrolysé. La teneur en protéines et en calcium de ces produits est la même que celle des produits laitiers normaux, ce qui réduit le risque de carences nutritionnelles pour les personnes intolérantes.

A. Règles d'un régime d'exclusion ou de réduction de lactose :

Un régime d'éviction en lactose se définit comme une réduction en apport en lactose pendant 2 à 4 semaines afin d'évaluer la réponse symptomatique puis essayer de réintégrer graduellement le lactose dans le régime alimentaire. En associant un suivi diététique pour éviter les carences (calcium, phosphore, vit B2, D).

Une supplémentation en Ca⁺ est fortement recommandée ainsi qu'un apport en aliments enrichis en Ca⁺ comme les eaux minérales riches en Ca⁺, les fromages à pâtes dures, les laits et les yaourts dé lactosés contenant du calcium, etc. On recommande également une supplémentation en vitamine D et en gélules de lactase .

Une vigilance particulière concernant la composition des produits alimentaires est nécessaire pour les personnes souffrant d'intolérance au lactose. En effet, la présence de lactose dans les aliments ne sera pas toujours mentionnée explicitement sur l'emballage. A titre d'exemple, c'est le cas du caramel.

De plus, la réglementation ne demande pas que la présence de lactose soit indiquée en tant que tel en dessous d'un certain pourcentage.

B. Études :

Les données disponibles indiquent que les adultes et les adolescents chez lesquels on a diagnostiqué une intolérance au lactose pourraient ingérer jusqu'à 12 à 15 grammes de lactose par jour sans aucun symptôme, principalement lorsqu'ils sont pris avec d'autres aliments. Autrement dit, la consommation de lactose avec d'autres aliments ralentit probablement la vidange gastrique et le transit de l'intestin grêle, ce qui laisse plus de temps au lactose pour être hydrolysé et absorbé.

Une alimentation sans produits laitiers n'est plus recommandée chez les patients intolérants au lactose et de nombreuses personnes intolérantes au lactose peuvent tolérer jusqu'à 12-15 grammes de lactose par jour [141], [142] . Une stratégie intéressante consisterait à augmenter la tolérance au lactose chez ces malades.

Afin de garantir la prise de substances contenues dans les produits laitiers, sans causer d'inconfort abdominal dû au lactose, la production d'aliments sans lactose a été initiée. Sur le plan nutritionnel, ils se comparent aux produits laitiers classiques, sauf qu'ils ne contiennent pas de lactose [143]. Il serait bon d'encourager la consommation de fromages vieillis qui, à la différence des fromages frais, contiennent peu ou pas de lactose. En effet, durant le processus de affinage, les bactéries absorbent tout le lactose présent.

C. Rôle de la lactase exogène :

Le rôle de la supplémentation en lactase ou de la consommation de probiotiques qui produisent de la lactase dans l'intestin a été examiné, et un effet positif a été confirmé, bien que l'effet soit modeste et que la qualité de ces études soit médiocre [144][92].

Le rôle de la lactase exogène est de remplacer les fonctions assurées par l'enzyme natif, à savoir la scission du lactose en glucose et galactose [144] . Sa prise, sous forme de pilules, de capsules ou de liquides, est prévue à chaque fois que des aliments contenant du lactose sont ingérés. Son utilisation a permis d'obtenir une amélioration des caractéristiques cliniques chez les enfants, adolescents et adultes présentant une intolérance au lactose [145].

Ibba *et al.* [146] ont mené une étude pour évaluer l'efficacité de la lactase exogène chez des sujets intolérants au lactose. Le composé enzymatique exploité par ces auteurs était la Beta- Galactosidase, obtenue à partir de la fermentation d'*Aspergillus oryzae*. Une réduction de l'excrétion d'hydrogène, mesurée par HBT, a été obtenue chez 40% des patients. En revanche, chez les 60% restants, la quantité d'hydrogène excrétée n'a pas changé, mais une amélioration des symptômes a été constatée chez un pourcentage très élevé de patients.

Ojetti *et al.* [147] ont mené un essai clinique randomisé pour comparer les effets de la lactase exogène et ceux du *Lactobacillus reuteri*. Les effets de l'administration de l'une ou l'autre substance ont été contrôlés par HBT, effectué avant et après l'administration. Le résultat a été une réduction de la quantité d'hydrogène excrétée aussi bien chez les patients ayant pris le probiotique que chez ceux ayant reçu la lactase exogène. Cette réduction était plus marquée dans le cas de la lactase exogène. Les symptômes associés à l'intolérance (ballonnements, douleurs abdominales, flatulences, diarrhées) se sont également améliorés dans les deux groupes. Mais même

dans ce cas, l'amélioration était plus importante pour les patients qui avaient pris de la lactase .

Selon Ojetti *et al.* [148] l'utilisation de lactase exogène est recommandée pour le traitement de l'intolérance au lactose, afin de pouvoir ingérer du lait et des produits laitiers.

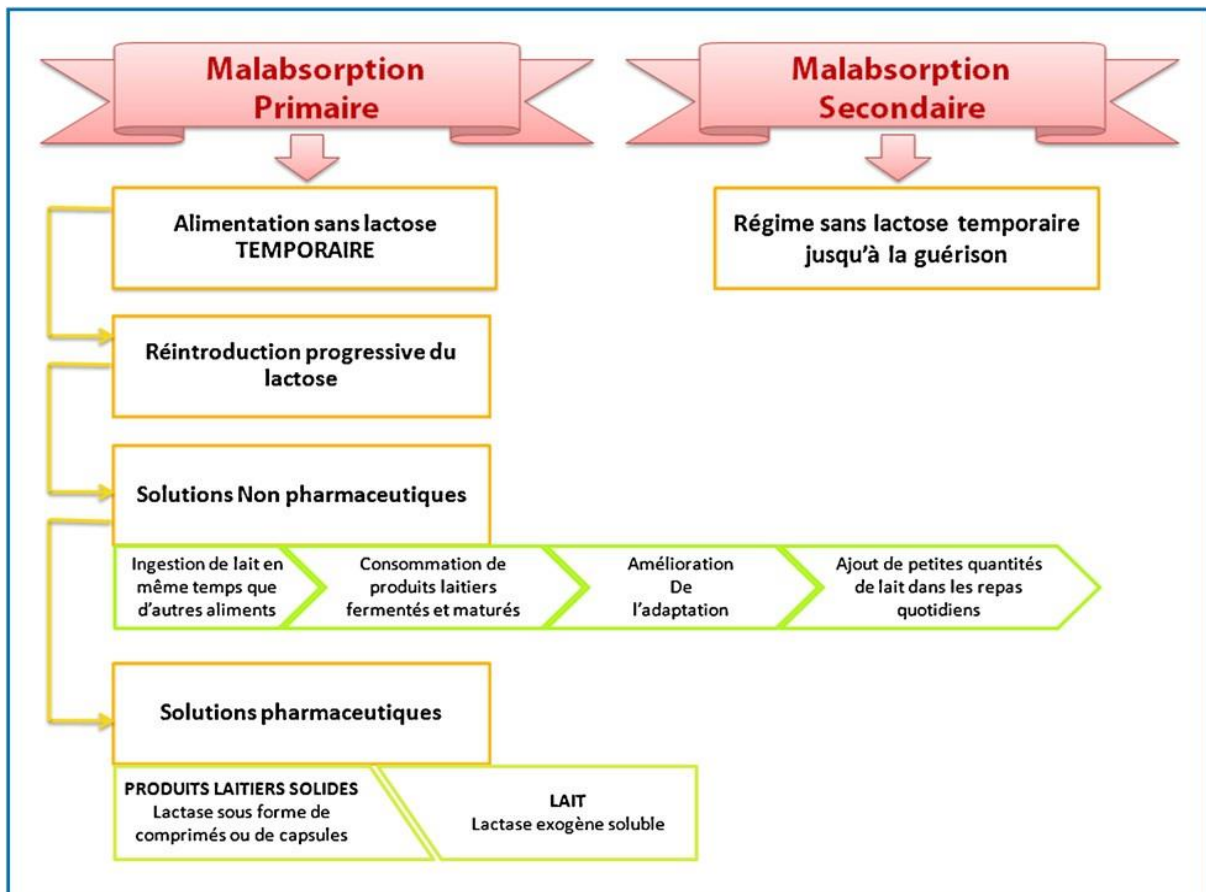


Figure 21: Gestion clinique et options thérapeutiques en cas de malabsorption primaire et secondaire de lactose [90] .

D. Les principaux bénéfices des probiotiques :

❖ Définition des probiotiques :

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en proportion convenable, exercent un impact favorable à la santé [149]. Les bactéries lactiques constituent l'un des probiotiques les plus puissants ; elles produisent notamment de la lactase.

Dans les cas de déficience en lactase chez les adultes, la prise de yaourt à base de *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* favorise la digestion du lactose.

❖ Effet des probiotiques sur la digestion du lactose :

Les processus responsables de l'effet bénéfique des bactéries probiotiques sur la digestion du lactose sont les suivants : [150]

- La consommation de produits laitiers contenant des probiotiques aurait pour effet de ralentir la vidange gastrique, donc de ralentir le transit intestinal et ainsi de rallonger l'action de la lactase résiduelle dans l'intestin. Cela entraîne une diminution de la charge osmotique due au lactose.
- La consommation régulière de produits laitiers contenant des probiotiques permettrait de modifier le pH intestinal et d'autres variables concernant le microbiote intestinal. Il en résulterait également une diminution des troubles digestifs. Par exemple, le lait fermenté (Kéfir) a prouvé son action sur la digestion du lactose [151].

Dans d'autres cas, l'ajout de vitamines aux probiotiques s'est également avéré bénéfique. Dans l'essai clinique de *Vitellio et al.* [152] une combinaison de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* et de vitamine B6 a été utilisée. Il ressort de cette étude que cette association a permis d'améliorer le tableau clinique des

intolérants au lactose. Cela est dû au fait que la composition et l'activité de la flore bactérienne intestinale sont modulées non seulement par le probiotique, mais aussi par la vitamine B6 . Par conséquent, l'ajout de composés vitaminiques, en particulier la vitamine B6, pourrait également être envisagé dans le cas de patients présentant une intolérance au lactose.

Les probiotiques sont souvent ajoutés aux produits laitiers, à la fois comme agents de fermentation et comme additifs alimentaires. Un exemple est le yaourt, un aliment obtenu par la fermentation du lait et qui est riche en calcium, en vitamines et en protéines. Il constitue une excellente source de ces substances pour les patients souffrant d'intolérance au lactose [153] .

Outre les probiotiques, les prébiotiques, qui sont des oligosaccharides non digestibles (fructanes et galactanes) ont également été pris en compte [154] . Ils stimulent la croissance et la prolifération de la flore bactérienne capable de fermenter le lactose. De manière indirecte, ils déterminent également des effets positifs sur le métabolisme du lactose et sur les symptômes causés par sa maldigestion [155] . Il a été démontré que les galacto-oligosaccharides (GOS) prébiotiques purs sont capables de provoquer une réduction des symptômes de l'intolérance au lactose. En fait, les GOS induisent des changements dans la composition de la flore bactérienne intestinale, augmentant la concentration de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, et *Roseburia* spp. qui fermentent le lactose. Ces changements suggèrent que, d'une certaine manière, les prébiotiques peuvent aider à retrouver la capacité de digérer le lactose, bien que ces effets ne se produisent pas chez tous les individus [156] .

4. La fructosémie congénitale :

Le fructose, consommé comme monosaccharide ou clivé du saccharose, est un sucre apporté dans l'alimentation essentiellement par l'hydrolyse intestinale du saccharose. Autant que monosaccharide, il est présent dans le miel, les fruits et de nombreux légumes consommés quotidiennement. C'est également le composant du principal agent sucrant, le saccharose, présent dans la majorité des bonbons et des sirops. De petites quantités de fructose sont également produites dans le cerveau humain par la voie des polyols [157]. Après ingestion, le fructose est absorbé dans l'intestin par les protéines de transport du glucose (GLUT) 5 et 2. Le métabolisme ultérieur est effectué principalement dans le foie, les reins et l'intestin grêle par les enzymes fructokinase, aldolase B et triokinase [158].

L'intolérance au fructose peut être héréditaire ou secondaire acquise. L'intolérance héréditaire au fructose appelée fructosémie congénitale est un état pathologique qui se produit en raison d'une déficience de l'enzyme aldolase B. Cette pathologie se manifeste généralement pendant la période de sevrage par des nausées, des vomissements, une jaunisse et une hypoglycémie. Une reconnaissance précoce et la mise en place rapide de mesures diététiques pour restreindre le fructose sont essentielles [159].

4.1 Génétique et épidémiologie :

En raison de la rareté relative de la maladie, il est difficile de déterminer la prévalence exacte dans la population. Cette intolérance congénitale demeure rare. Les estimations vont de 1 sur 20 000 à 1 sur 60 000 [160]. Le gène humain de l'aldolase B a été localisé sur le chromosome 9q22.3 L'hérédité est autosomique récessive, et il n'y a pas de prédiction du sexe. L'intolérance héréditaire au fructose peut être causée par diverses mutations, allant de simples mutations faux-sens à des délétions, des mutations de décalage de cadre et des mutations au niveau des sites d'épissage [161]. Actuellement, plus de 40 mutations causales du gène ALDOB ont été documentées et

représentent 59 % et 86 % des mutations HFI chez les Nord-Américains et les Européens, respectivement. Sur la base de la fréquence de portage des mutations les plus courantes chez les nouveau-nés, il a été estimé que l'incidence de l'HFI est de 1 / 18 000 - 1 / 20 000 chez les naissances vivantes [162] .

La maladie est généralement diagnostiquée quelques mois après la naissance. Les symptômes se manifestent généralement après l'introduction d'aliments contenant du fructose dans le régime alimentaire. Chez les patients non traités, les maladies hépatiques et rénales peuvent entraîner une morbidité importante. Toutefois, si des mesures diététiques appropriées sont prises, l'espérance de vie est normale.

Les hétérozygotes ne présentent aucun symptôme ; cependant, on signale une hyperuricémie chez les porteurs hétérozygotes de la maladie, ce qui les prédispose à la goutte [163].

4.2 Etiopathogénie et conséquences métaboliques :

La fructosémie congénitale est une maladie autosomique récessive caractérisée par un déficit en aldolase B hépatique ou fructose-1-phosphate-aldolase qui est une enzyme essentielle au métabolisme hépatique du fructose. Cette enzyme permet au fructose de rejoindre la glycolyse et par la suite la production des mêmes équivalents énergétiques que le glucose. Elle est responsable de la décomposition du fructose-1-phosphate en glycéraldéhyde et en dihydroxyacétone phosphate. En l'absence de cette enzyme, une accumulation de fructose-1-phosphate se produit, ce qui est toxique pour le foie [164].

Le phosphate est utilisé dans la synthèse du fructose-1-phosphate par l'enzyme fructokinase. Au fur et à mesure que le fructose-1-phosphate s'accumule, les réserves de phosphate intracellulaires s'épuisent. Des niveaux élevés de Fru 1P intrahépatique en combinaison avec la perte de Pi entraînent l'arrêt de la glycogénolyse par une altération de la glycogène phosphorylase (GP) [165].

Le déficit en aldolase B et l'accumulation du Fru 1P entraîne également une altération de la néoglucogénèse puisque le DHAP et le G3P ne peuvent pas être condensés pour former le fructose 1,6- bisphosphate par l'inhibition compétitive de l'isomérase du glucose-6-phosphate (G6PI) [166]. En conclusion, l'altération de la glycogénolyse et de la gluconéogénèse induite par le fructose entraîne une diminution de la production hépatique de glucose et, par conséquent, le développement rapide d'une hypoglycémie [167].

L'épuisement de l'ATP mène à une hypophosphorémie et une hyperuricémie responsable de la goutte à travers l'activation de l'AMP-désaminase qui produit l'IMP précurseur de l'acide urique [168]. En outre, une acidose lactique se produit en raison de l'activation de la voie glycolytique par l'augmentation de l'activité de la pyruvate kinase par le F-1P et l'incapacité de l'aldolase B à convertir le DHAP et le G3P en F-1,6P2.

La déplétion de l'ATP entraîne également une libération accrue de magnésium ainsi qu'une altération de la synthèse protéique et des lésions ultra structurales qui sont responsables du dysfonctionnement hépatique et rénal [169]. Le fructose accumulé exerce une toxicité directe sur les cellules hépatiques et rénales, à l'origine d'atteintes physiopathologiques du foie et des reins. Il entraîne une modification macrovésiculaire du foie [170]. La microscopie montre la dégénérescence des hépatocytes, des modifications graisseuses, une fibrose et des nodules régénératifs. Une hépatomégalie et une fibrose hépatique peuvent être observées. Les manifestations rénales comprennent le syndrome de Fanconi et la néphrocalcinose. Le mécanisme à l'origine du dysfonctionnement rénal n'est pas bien caractérisé [171], [172].

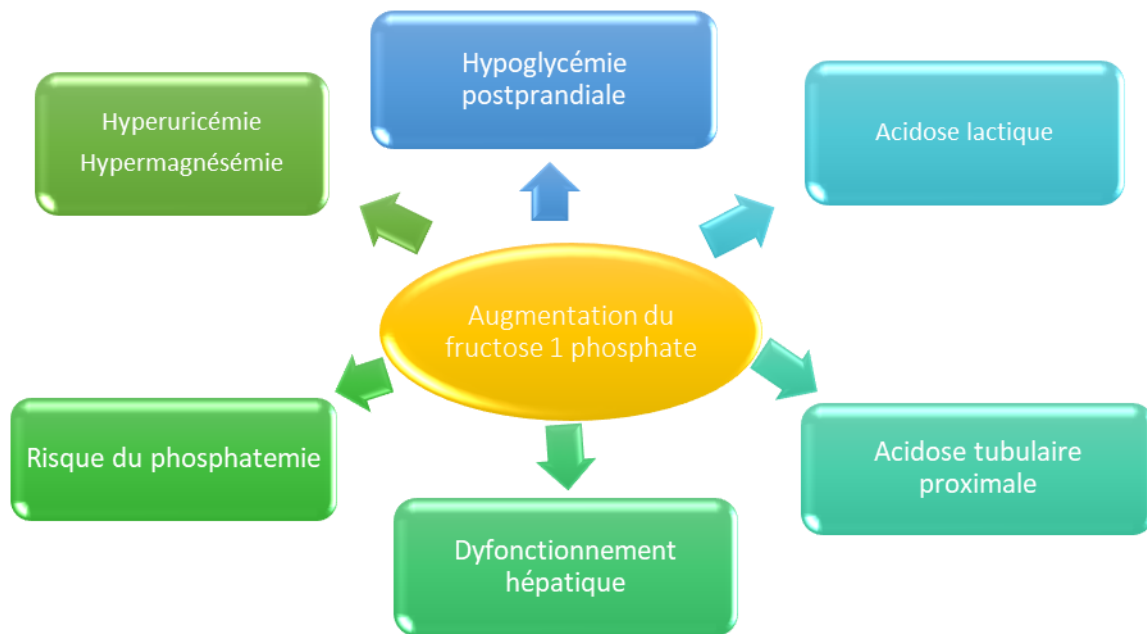


Figure 22: Les conséquences métaboliques de l'intolérance héréditaire au fructose [173].

4.3 Signes cliniques :

Les plus importants signes cliniques sont des vomissements, une anorexie avec une aversion pour les aliments sucrés, en particulier ceux comprenant du fructose ou du saccharose, une apathie et une hypoglycémie avec pâleur, transpiration et somnolence pouvant évoluer vers le coma. A défaut de traitement, on assistera à un retard de poids et de taille (retard staturo-pondéral) par insuffisance d'apport d'énergie, à un trouble gastro-intestinal et à une hépatomégalie susceptible de s'accompagner d'un ictère clinique et d'évoluer vers une cirrhose, et finalement à une tubulopathie rénale, marquée par une acidose tubulaire proximale de type syndrome de Fanconi [73] .

4.4 Diagnostic :

4.4.1 Diagnostic biologique avec moyens biochimiques :

La présence d'une intolérance héréditaire au fructose doit être suspectée chez tout patient présentant les signes cliniques caractéristiques. L'évaluation de l'intolérance héréditaire au fructose commence généralement par une recherche de substances réductrices dans les urines d'un patient présentant des symptômes évocateurs [174] . La bandelette réactive pour le glucose est généralement négative. Un test de Benedict positif dans l'urine avec une bandelette réactive au glucose négative indique la présence d'autres sucres réducteurs comme le fructose ou le lactose. Les tests provocateurs de tolérance au fructose chez les jeunes enfants sont lourds et comportent des risques d'hypoglycémie [175].

Les patients atteints d'HFI non traités présentent des profils anormaux de glycosylation de la transferrine (Tf) en raison de l'inhibition de la mannose-6-phosphate isomérase par le fructose-1-phosphate [176] . Par conséquent, un taux sérique élevé de Tf déficient en glucides peut permettre de détecter rapidement l'HFI . Les valeurs s'améliorent lorsqu'un régime restrictif en matière de saccharose, fructose et sorbitol est suivi [177] .

4.4.2 Diagnostic direct par biopsie et test génétique de confirmation :

La biopsie du foie chez les patients atteints d'HFI montre une stéatose macro-vésiculaire avec ou sans modifications de l'inflammation et de la fibrose [170].

Pour la confirmation, un test génétique moléculaire étant le test diagnostique de première intention pour l'HFI est préféré à la mesure de l'activité de l'aldolase B dans les échantillons de biopsie hépatique, car cette dernière est invasive et peu disponible [172] .

Les dosages enzymatiques spécifiques de la fructose-1-phosphate aldolase B et les panels enzymatiques de dosage du fructose sur tissu hépatique congelé peuvent être des options importantes pour établir le diagnostic chez les personnes présentant des caractéristiques cliniques et biochimiques d'HFI chez qui les tests de génétique moléculaire n'ont pas permis d'identifier les variants pathogènes ALDOB bialéliques [178] .

Les tests génétiques possèdent une sensibilité et une spécificité remarquables. La sensibilité élevée et la nature non invasive du test génétique moléculaire de l'aldolase B en font une option favorable pour éviter la nécessité d'une biopsie du foie [179].

Les approches de test de génétique moléculaire peuvent inclure une combinaison de tests ciblés sur les gènes comprenant un test monogénique avec séquençage d'un seul gène ou des panels multigéniques et de tests génomiques complets avec séquençage de l'exome et séquençage du génome en fonction du phénotype [180], [181] .

4.4.3 Diagnostic différentiel :

L'épisode aigu d'intolérance héréditaire au fructose peut se présenter de la même manière qu'une septicémie, une coagulation intravasculaire disséminée, une hépatite infectieuse, ingestion de toxines et maladies génétiques et métaboliques. Les maladies métaboliques telles que la galactosémie, les troubles du cycle de l'urée, les troubles de l'oxydation des acides gras doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel. Les symptômes gastro-intestinaux prédominants et l'aversion pour les sucreries distinguent l'HFI du reste des diagnostics différentiels[182].

L'intolérance au fructose alimentaire est une entité clinique distincte de l'intolérance au fructose héréditaire. Elle partage les caractéristiques cliniques suivantes : nausées, diarrhées et douleurs abdominales après l'ingestion de fructose. Les transporteurs de fructose dysfonctionnels provoquent une intolérance au fructose alimentaire dans l'intestin. Elle se caractérise par la présence de fructose dans les selles, contrairement au fructose que l'on retrouve dans les urines dans l'intolérance héréditaire au fructose [183] .

4.5 Pronostic et complications :

Les patients qui adhèrent à un régime fructose ont un excellent pronostic. Dans les cas où l'observance du régime n'est pas absolue, on peut s'attendre à une morbidité due à des problèmes hépatiques et rénaux.

En règle générale, lorsqu'une restriction alimentaire complète en fructose, saccharose et sorbitol est mise en place dès le début de la vie et que l'observance est maintenue, le pronostic des personnes atteintes du HFI est bien avec un développement neurocognitif, une santé et espérance de vie normaux [184].

À l'inverse, lorsque les personnes atteintes du HFI ne respectent pas les restrictions alimentaires recommandées, on peut s'attendre à des complications :

- L'ingestion chronique de fructose peut entraîner un dysfonctionnement hépatique et une cirrhose. Un dysfonctionnement rénal peut être observé. Un retard de croissance peut être observé chez les personnes qui ne respectent pas les restrictions alimentaires.
- L'hypoglycémie pendant un épisode aigu peut entraîner un dysfonctionnement du système nerveux central et une diminution des capacités intellectuelles.
- La coagulopathie et l'acidose pendant un épisode aigu peuvent entraîner un dysfonctionnement de plusieurs organes.
- Les patients sont généralement exposés à un risque de septicémie fulminante avec *Escherichia coli* [185].

Les hétérozygotes (porteurs) ne courent pas un risque accru de développer un HFI. Bien que les porteurs soient généralement asymptomatiques, une hyperuricémie a été observée chez certains porteurs présumés ou obligatoires, suggérant que les hétérozygotes peuvent être prédisposés à l'arthropathie goutteuse/cristalline [186].

4.6 Prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique :

Le traitement consiste à un régime sans fructose et notamment sans saccharose ni sorbitol qui privilège l'apport d'autres sources d'hydrates de carbone tel que glucose. Il faut faire attention aux médicaments qui peuvent contenir ces sucres (enrobages, sirops...) [187] . Plus le traitement est instauré précocement plus il sera efficace pour prévenir l'atteinte hépatique.

Il peut être utile de demander l'aide d'un nutritionniste. Des listes complètes d'aliments contenant du fructose sont disponibles, ainsi que des exemples de régimes pour les patients atteints de cette maladie [188] .

Les patients peuvent être prédisposés à des carences nutritionnelles, notamment en vitamines, principalement la vitamine C que l'on trouve surtout dans les fruits et le complexe vitaminique B car leur régime alimentaire nécessite une consommation plus faible de fruits et de légumes. Une supplémentation en multivitamines est recommandée. Des tests de suivi de la croissance et des fonctions rénales et hépatiques peuvent être utiles, en particulier lorsque l'observance de la restriction alimentaire en fructose est faible [189] .

Étant donné qu'il s'agit d'un trouble métabolique complexe, la prise en charge de l'HFI nécessite une approche multidisciplinaire avec la participation d'un pédiatre, d'un généticien clinique, d'un diététicien expérimenté dans les troubles métaboliques, d'un hépatologue et d'un néphrologue.

La prise en charge aiguë consiste essentiellement en des soins de soutien, tandis que d'autres diagnostics différentiels potentiellement mortels sont écartés. Les patients doivent être admis dans un service de soins intensifs et recevoir du glucose (dextrose) par voie intraveineuse, un traitement de l'acidose métabolique si elle est présente et un traitement de soutien entraînent une inversion rapide des symptômes [190].

Tableau XIV: Aliments à éviter et autorisés dans l'intolérance héréditaire au fructose [173] .

Catégorie d'aliments	Aliments à éviter	Aliments autorisés
Fruits	Tous les fruits, jus de fruits, extraits de fruits.	Aucun
Céréales	Céréales sucrées	Tous sauf les céréales sucrées.
Végétaux	Patates douces, petits pois, courgettes.	Tous les autres, y compris pommes de terre et oignons
Desserts et édulcorants	Tous les desserts/sucres préparés avec du sucre (gâteau, tarte, crème glacée, sorbet)	Glaces diététiques, yaourt naturel
Volaille	Produits laitiers ajoutés avec du sucre (lait caillé sucré/yaourt, yaourt aux fruits, milkshake, lait au chocolat)	Lait sans sucre, poulet, dinde
Viande	Jambon, bacon, hot-dogs, viandes transformées ; toute autre viande où le sucre est utilisé dans la transformation	Bœuf, agneau, porc ; tous les poissons
Divers	Ketchup et autres sauces/condiments contenant du sucre, miel, confiture, gelée, bonbons, biscuits, chocolats, boissons gazeuses, sirops médicaux	Jus de légumes, café, thé, sel, poivre, bouillons/soupes de légumes autorisés, œufs, noix

5. La galactosémie héréditaire par déficit en GALT :

Le galactose est un sucre omniprésent qui se retrouve dans quelques fruits, végétaux, boissons et aliments fermentés. Son apport dans l'alimentation provient principalement à travers l'hydrolyse intestinale du lactose. En effet, le lait et ses dérivés constituent la principale source nutritionnelle d'énergie pour les nourrissons. Ainsi, le galactose est non seulement une source d'énergie mais joue également un rôle structurel, car il est un constituant de diverses macromolécules tel que les glycolipides et les glycoprotéines [191].

La galactosémie héréditaire est une erreur innée du métabolisme des glucides caractérisée par l'incapacité à métaboliser le galactose, à le convertir en glucose, le sucre utilisé par l'organisme comme principale source d'énergie. Le défaut le plus important et le plus grave est la déficience sévère en GALT ou galactosémie classique, souvent appelée galactosémie héréditaire qui met en danger la vie du nouveau-né [192].

5.1 Le métabolisme du galactose :

Dans des conditions physiologiques, après son ingestion, le galactose est absorbé dans l'intestin grêle par les entérocytes et il est activement transporté à travers la membrane de la bordure en brosse par le cotransporteur sodium-glucose SGLT1. Il pénètre dans le foie par la veine porte et est internalisé par les hépatocytes grâce à GLUT2. La plupart du galactose ingéré environ 88% est retenu dans le foie alors que le reste est directement transporté dans d'autres tissus [193].

Après être entré dans la cellule, le galactose est rapidement métabolisé par la voie de Leloir. Il est d'abord converti en galactose-1-phosphate par l'activité de la galactokinase (GALK). La deuxième enzyme de cette voie, la Gal-1-P uridylyltransférase (GALT), convertit l'UDP-glucose et le Gal-1-P, en glucose-1-phosphate et en UDP-galactose dans une réaction de ping-pong/double déplacement pour produire de l'énergie pour plusieurs tissus de l'organisme ou permettre la biosynthèse de molécules complexes [194].

L'UDP-galactose 4-épimérase (GALE), la troisième enzyme catalyse la conversion réversible de l'UDP-Gal en UDP-Glc. Elle fonctionne selon une réaction en balancier entre l'UDP-glucose et l'UDP-galactose avec maintien des concentrations appropriées. Elle converti l'un en l'autre selon les besoins pour la en UDP- galactose nécessaire à la synthèse de glycoconjugués, des glycolipides (cérébrosides en particulier) et des glycoprotéines (galactosylation des O-glycoprotéines, formation de résidus lactosaminyles dans les glycanes de N-glycoprotéines) [195].

L'UDP-Glc est essentiel pour l'activité enzymatique de la GALT. La GALT est également responsable de l'interconversion de l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) et de l'UDP-N-acétylgalactosamine (UDP-GalNAc), nécessaire à la galactosylation de molécules complexes et à la synthèse de différentes glycoprotéines/glycolipides [196].

5.2 Epidémiologie :

Le déficit en galactose-1-phosphate-uridyl transférase est rare ; il toucherait 1 naissance sur 40 000 à 60 000 dans le monde et peut-être 1 naissance sur 20 000 en France. Il paraît donc trop rare pour un dépistage systématique à la naissance bien que la maladie soit la plus grave des intolérances héréditaires aux sucres [197].

La galactosémie est présente dans le monde entier, mais son incidence varie considérablement : aux États- Unis et en Europe, elle touche environ 1 / 40 000 à 1/60 000 nouveau-nés et peut-être 1 naissance sur 20 000 en France; l'Irlande a la fréquence la plus élevée (1/20 000) et le Japon la plus faible (1/1 000 000) [198].

En fonction de la quantité d'activité enzymatique, le déficit en GALT peut être stratifié en 3 catégories :

- La forme la plus sévère est la galactosémie classique, où l'activité enzymatique est absente ou à peine détectable de $\leq 1\%$ d'activité enzymatique dans les érythrocytes et le tissu hépatique.
- La deuxième est la variante clinique de la galactosémie avec une activité enzymatique de 1 à 10 %. Elle diffère de la galactosémie classique par la présence de taux d'enzymes élevés dans d'autres organes, à savoir le cerveau, le foie et les intestins [199].
- La variante biochimique, appelée galactosémie de Duarte avec une activité enzymatique de 15 à 35 %. Elle touche environ 1 nouveau-né sur 4 000, ce qui la rend la plus répandue. Elle survient lorsqu'un enfant naît d'un parent hétérozygote pour l'allèle Duarte et d'un parent hétérozygote pour la galactosémie classique [200].

5.3 Etiologie et génétique :

La galactosémie classique est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive causée par des variantes génétiques pathogènes dans le gène GALT, qui est situé sur le chromosome 9, entraînant une activité enzymatique sévèrement diminuée [201]. À l'heure actuelle, plus de 300 variantes génétiques du gène GALT ont été décrites [202], la variante pathogène la plus fréquente chez les personnes d'ascendance européenne étant la variante génétique NM_000155.4 : c.563A>G (p.Gln188Arg) [203]. En plus de la galactosémie classique, des variantes cliniques avec une activité résiduelle plus élevée sont détectées par le biais de la NBS dans laquelle un phénotype plus léger est anticipé. Des études structurales et fonctionnelles montrent que dans la majorité des variants génétiques, le dysfonctionnement de l'enzyme est dû à des modifications de la stabilité et du repliement de la protéine [204], [205]. Les variantes génétiques les plus fréquentes sont NM_000155.4 : c.563A>G (p.Gln188Arg) ; NM_000155.4 : c.404C>T (p.Ser135Leu) ; et NM_000155.4 : c.855G>T (p.Lys285Asn) [206].

5.4 Physiopathologie :

En cas d'altération de la voie de Leloir, le galactose s'accumule dans les cellules et des voies alternatives de métabolisme du galactose sont activées. Ces voies entraînent l'accumulation de métabolites toxiques tels que le galactitol et le D-galactonate, qui s'accumulent dans différents tissus et peuvent provoquer des lésions tissulaires [207].

Le galactitol est produit par l'aldose réductase, la première enzyme de la voie des polyols. Il ne peut pas être métabolisé et comme il diffuse mal à travers les membranes cellulaires, il s'accumule dans les cellules. Cela induit un stress hyperosmotique et oxydatif responsable de l'apparition de cataractes chez les patients présentant un déficit en GALT et GALK [208]. L'excès de galactose intracellulaire peut également être oxydé en D-galactonate qui pourrait être un métabolite moins toxique que le galactitol accumulé. Il sera soit excrété directement dans l'urine, soit entrer dans la voie des pentoses phosphates où il est converti en acide β -céto-D-galactonique puis en D-xylose [209].

Bien que la restriction de l'apport en galactose entraîne une diminution rapide du Gal-1-P, les taux restent élevés par rapport aux témoins en raison de la fabrication endogène de galactose, un processus qui est accru chez les nourrissons et les enfants par rapport aux adultes [210]. Le galactitol et le galactonate ainsi que le galactose-1 – phosphate sont toxiques pour l'organisme et peuvent entraîner une perturbation du métabolisme des phosphatidyl-inositols et par conséquent une altération de la transduction de signaux intracellulaires et une perturbation de la galactosylation [211]. Ainsi, le galactose-1-phosphate accumulé peut également activer la voie de la pyrophosphorylase en particulier l'UDP-glucose pyrophosphorylase entraînant un déficit en UDP-Glc et en uridine diphosphate (UDP)-galactose indispensable et unique donneur de résidus galactosyl exigés lors de la synthèse des chaînes glucidiques dans les glycoprotéines et les glycolipides [212].

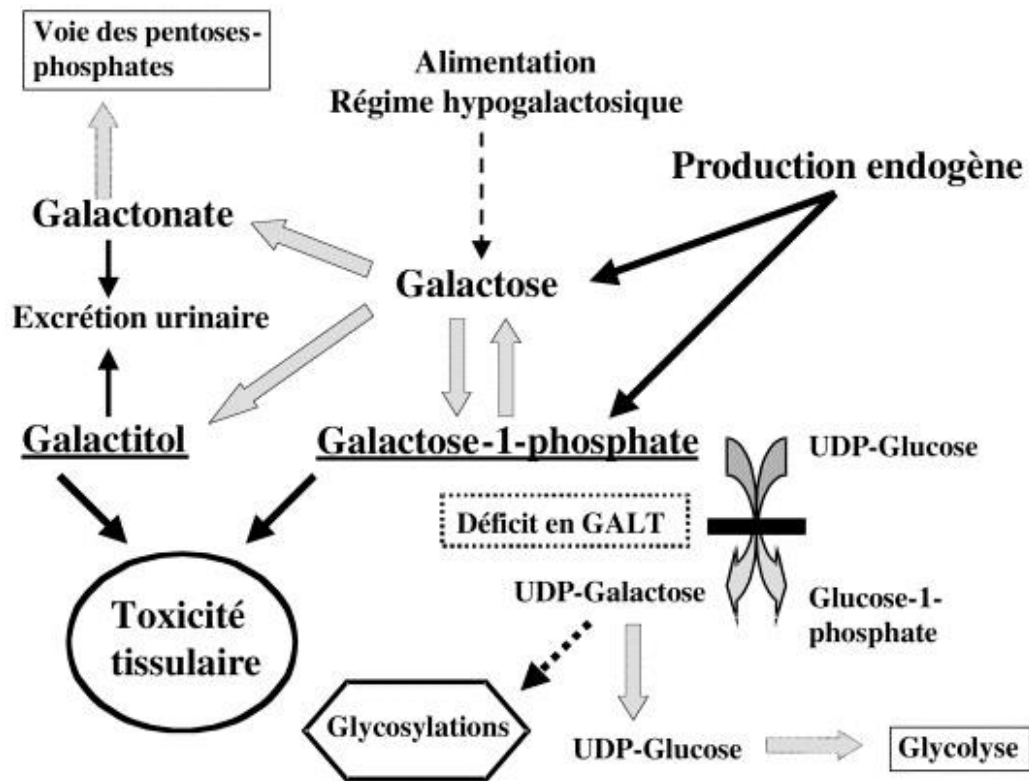


Figure 23: Mécanismes pathologiques de la galactosémie [211].

5.5 Manifestations cliniques :

La galactosémie est un trouble inné rare du métabolisme des glucides qui se manifeste par une atteinte de plusieurs organes et qui peut être mortel s'il n'est pas diagnostiqué à temps.

La période néonatale se caractérise par des signes cliniques subtils et non spécifiques, tels qu'un ictère, des troubles digestifs à la naissance, dès les premières ingestions de lait avec vomissements et diarrhées créant une déshydratation d'origine osmotique. La déshydratation peut être aussi la cause du décès du nourrisson. Ainsi, le nourrisson présente un retard staturopondéral et psychomoteur avec faible QI (Quotient intellectuel). On retrouve fréquemment une dyspraxie (Difficulté d'élocution) ainsi que des déficits neurologiques [73].

Le galactitol cible les yeux et le cerveau, entraînant la formation de cataractes. et, moins fréquemment, à un œdème cérébral. Une restriction alimentaire précoce du galactose permet de prévenir ces complications.

En l'absence de traitement, elle évolue vers un événement grave mettant en jeu le pronostic vital et se traduisant par une hépatomégalie, une insuffisance hépatique, des diathèses hémorragiques, un dysfonctionnement rénal, une encéphalopathie, une septicémie à *Escherichia coli*, un choc et, finalement, la mort [213].

5.6 Diagnostic :

La suspicion de galactosémie classique peut être initiée en raison des caractéristiques cliniques du patient, des résultats du dépistage néonatal (NBS) et/ou des résultats de laboratoire. Le diagnostic est établi en mesurant les niveaux de galactose-1-phosphate et l'activité de l'enzyme GALT dans les globules rouges et/ou en effectuant un test génétique moléculaire du gène GALT [214].

5.6.1 Diagnostic biologique :

Les patients atteints de galactosémie classique et de variante clinique non traitée présentent des taux plasmatiques de galactose souvent supérieurs à 10 mg/dl, alors que le galactose est généralement indétectable chez les individus sains.

En ce qui concerne le Gal-1-P, les personnes atteintes de galactosémie classique présentent des taux élevés dans les globules rouges, qui peuvent être supérieurs à 120 mg/dl, et même après l'introduction du régime alimentaire, ces taux n'atteignent jamais ceux des individus sains (<1mg/dl) [215].

Parmi les autres résultats de laboratoire possibles chez les nourrissons non traités figurent des substances réductrices urinaires positives, des protéines urinaires positives, une augmentation de la bilirubine sérique indirecte et/ou directe ainsi qu'une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT sériques et une acidose métabolique hyperchlorémique [216].

5.6.2 Dépistage des nouveau-nés :

Le dépistage de la galactosémie des nouveaux bébés est disponible depuis les années 1960 [217] . Actuellement, elle est incluse dans de nombreux pays. Elle est basée sur la mesure de l'activité de la GALT et/ou des niveaux de galactose total (galactose + Gal-1-P).

La quantification de GALT se fait sur une ponction biopsique hépatique ou sur un hémolysat de sang veineux chez le nourrisson en période néonatale. Les réactifs apportés au système sont : UDP-glucose, galactose-1-P, UDP-glucose-déshydrogénase, NAD⁺ [218].

La GALT érythrocytaire est le facteur limitant du système. L'UDP-glucose est dosé à travers l'UDP-glucose-déshydrogénase. Le déficit enzymatique se manifeste par l'augmentation de l'absorbance à 340nm due à la réduction du NAD⁺ en NADPH, H [219] . Une déficience grave de l'activité de la GALT et une élévation marquée du galactose total sont évocatrices de la galactosémie. Lorsque les taux de galactose sont élevés et que l'activité de l'enzyme GALT est normale, les déficiences de GALK et de GALE doivent être envisagées, ainsi que d'autres troubles qui entraînent une insuffisance hépatique [220].

5.6.3 Tests de génétique moléculaire :

Les tests de génétique moléculaire réalisés pour diagnostiquer une déficience en GALT comprennent l'analyse de la séquence du gène *GALT*, l'analyse ciblée du gène *GALT* pour les variantes pathogènes communes et l'analyse de délétion/duplication ciblée du gène. La présence de variants pathogènes bialéliques dans le gène *GALT* confirme le diagnostic [221].

5.7 Complications aiguës et à long terme :

Malgré un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un régime alimentaire, les patients atteints de GC développent toujours des complications à long terme, touchant notamment le cerveau et les gonades [222].

5.7.1 Complications neurologiques et cognitives :

Le cerveau est l'un des principaux organes cibles touchés par la galactosémie. Les déficiences cérébrales dans la galactosémie classique, consistant en des complications neurologiques, cognitives et comportementales [223], sont courantes et sont connues pour avoir un impact significatif sur la qualité de vie et les performances générales [224]. Des déficiences cérébrales ont été signalées chez 85 % des patients, notamment des retards de développement et de langage, des complications neurologiques, des troubles du langage et de la parole ainsi que des problèmes mentaux et comportementaux [225]. Des modifications structurelles de la matière blanche et grise et des altérations fonctionnelles ont été signalées [226].

La restriction alimentaire en galactose résout les complications néonatales. Les nourrissons traités par restriction du galactose au début de leur vie ne se distinguent pas des nourrissons en bonne santé jusqu'à l'âge de 18 à 36 mois. Au cours de cette période, un retard dans l'acquisition du langage et des problèmes d'élocution peuvent devenir apparents [227].

5.7.2 Insuffisance ovarienne primaire :

Une insuffisance ovarienne primaire (IOP) avec déplétion folliculaire ovarienne entraînant une sous-fécondité est signalée chez au moins 80 % des patientes malgré un régime pauvre en galactose, ce qui représente un lourd fardeau pour les patientes [228]. Le mécanisme exact qui sous-tend l'IOP de la GC est encore inconnu. Un certain nombre de mécanismes pathogènes possibles ont été proposés. L'un d'eux est l'effet toxique direct du galactose et de ses métabolites sur l'ovaire et le développement

ovarien [229] . Une autre hypothèse est la fonction atypique de la FSH et/ou de son récepteur secondaire en raison d'anomalies de glycosylation. En outre, des anomalies de la signalisation cellulaire, des mécanismes épigénétiques et une apoptose prématurée ont été proposés [230].

L'activité de l'UDP-glucose (UDP-Glc) pyrophosphorylase fortement exprimée dans le tissu ovarien est essentielle pour la production de sucre nucléotidique et le maintien de la fonction des cellules germinales, la maturation folliculaire et la stéroïdogénèse [231], [232] . L'UDP galactose (UDP-Gal) est nécessaire à la synthèse des glycoprotéines et des galactolipides qui remplissent de nombreuses fonctions, par exemple dans la membrane ovarienne, le soutien des cellules germinales, la maturation folliculaire et la stéroïdogénèse. Par conséquent, la déficience en UDP-Gal pourrait être un mécanisme pathogène [233].

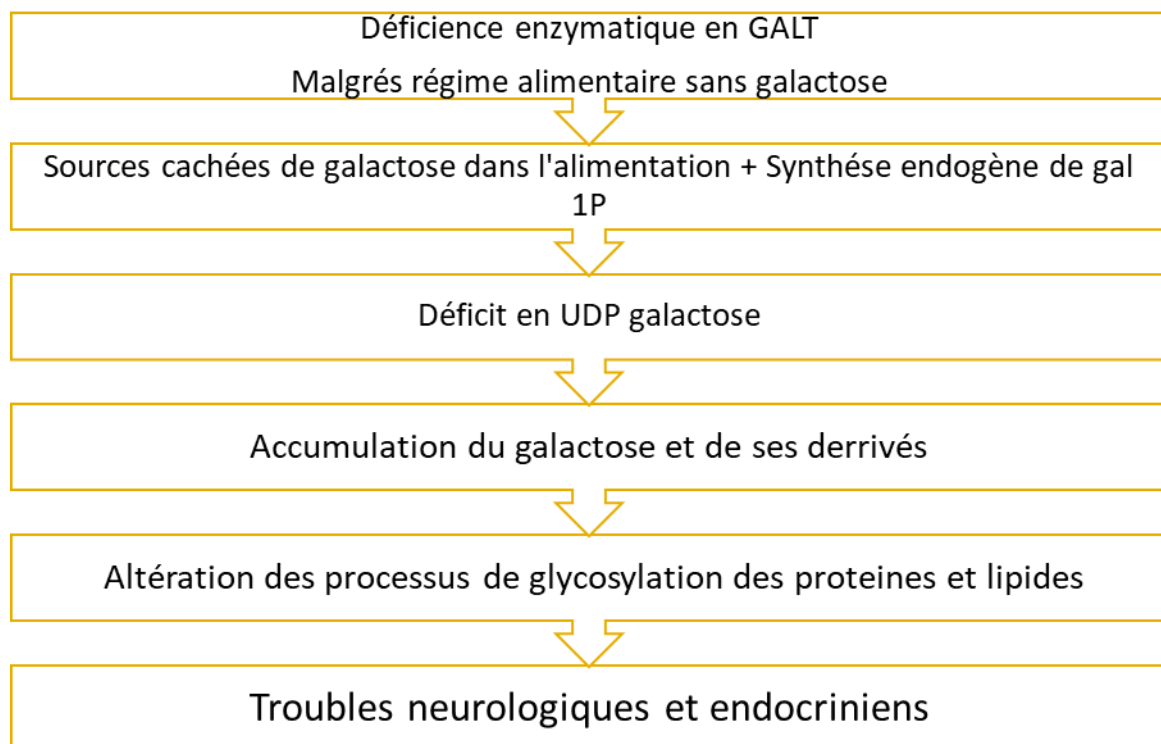


Figure 24: Physiopathologie des complications à long terme de la galactosémie [234].

5.7.3 Effet sur la santé osseuse :

La restriction alimentaire, l'insuffisance ovarienne chez les femmes, l'activité physique limitée dans certains cas et des facteurs intrinsèques inconnus associés à la maladie peuvent exposer ces patients à un risque de dégradation de la santé osseuse. Dans une récente étude systématique et une méta- analyse sur la santé osseuse des personnes atteintes de GC , le score Z moyen de la densité minérale osseuse était inférieur de plus d'un demi-écart-type à celui de la population générale, ce qui indique qu'une proportion accrue de patients aura une masse osseuse faible en fonction de l'âge par rapport à la population générale [235].

En raison de la rareté des données, l'incidence des fractures dans cette population n'est pas bien connue. L'auto-déclaration des fractures dans une étude portant sur 33 patients adultes atteints de GC a montré que 63 % des femmes et 31 % des hommes ont subi au moins une fracture au cours de leur vie [236], ce qui est comparable à la population générale .

5.7.4 Retard de croissance corporelle :

Deux études évaluées par des pairs sur la composition corporelle de petites cohortes de patients traités ont révélé une diminution de la masse grasse après ajustement en fonction de la taille [237].

Waggoner *et al.* ont étudié les données de taille de patients âgés de 2 semaines à 37 ans. Ils ont constaté une diminution de la taille par rapport à l'âge et du poids par rapport à la taille [238].

5.7.5 Effet de la galactosémie classique sur la santé gastro-intestinale

Récemment, Shaw *et al.* ont étudié la prévalence des symptômes gastro-intestinaux chez 183 patients atteints de galactosémie incluant enfants et adultes et 190 témoins. La constipation et les nausées ont été signalées comme étant 4,5 et 4,2 fois plus fréquentes dans le groupe malade [239].

5.8 Prise en charge :

5.8.1 Prise en charge hygiéno-diététique :

À l'heure actuelle, la galactosémie ne peut être guérie, mais seulement traitée au moyen d'un régime alimentaire à teneur réduite en galactose et en lactose. Bien que ce régime soit capable d'inverser le tableau clinique néonatal et le résout, pourtant ne parvient pas à prévenir le développement de complications à long terme et les déficiences chroniques lourdes résultantes. En fait, la plupart des patients atteints développent des déficiences cérébrales (85,0 %), une insuffisance ovarienne primaire (79,9 %) et une diminution de la densité minérale osseuse (26,5 %) . Ces données sont basées sur une grande cohorte du registre du réseau de galactosémie (Registry GalNet) [225], [240].

Les cliniciens doivent immédiatement commencer un régime restrictif à vie en galactose qui élimine uniquement les sources de lactose et de galactose des produits laitiers, mais autorise le galactose provenant de sources non laitières qui apportent un minimum de galactose alimentaire si l'on soupçonne une galactosémie classique chez un nourrisson, sans attendre la confirmation du diagnostic [241]. En outre, les données ont montré qu'une attitude plus favorable des patients est obtenue par l'introduction du régime dans la première semaine de vie et la détection précoce par le dépistage néonatal [242] . Des petites quantités de galactose soient présentes dans certains fromages affinés et caséinates. A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves suffisantes pour soutenir une recommandation spécifique liée à l'âge concernant la quantité de galactose autorisée dans l'alimentation. Il est recommandé d'autoriser toute quantité et tout type de fruits, de légumes, de légumineuses, de produits à base de soja non fermenté, de fromages affinés (avec une teneur en galactose <25 mg/100 g), et les additifs alimentaires caséinate de sodium ou de calcium, dans le régime alimentaire de la galactosémie classique [243].

Une évaluation diététique annuelle de l'apport en calcium et en vitamine D avec mesure des taux plasmatiques de 25-OH-vitamine D totale. Le calcium et la vitamine D doivent être supplémentés si nécessaire en suivant les recommandations spécifiques à l'âge pour la population générale [244] .

5.8.2 Les nouvelles approches thérapeutiques de la galactosémie :

A. Les thérapies géniques :

Les thérapies géniques comprennent la thérapie génique et la thérapie ARNm et visent à restaurer l'activité des GALT jusqu'à 10-15%, prévenant ainsi la maladie clinique [245]. L'objectif est atteint en fournissant aux patients la séquence correcte d'ADN codant (ADNc) du gène défectueux, ce qui entraîne l'expression d'une protéine normale [246].

La thérapie génique de GALT à l'aide de divers vecteurs de virus adéno-associés (AAV) a permis d'augmenter les niveaux de GALT dans le foie (64-595 %) et le cerveau (3-42 %) chez les rats sans GALT, sans effets indésirables significatifs [247] .

Malgré ses avantages potentiels, la différence observée entre l'activité GALT du foie et du cerveau ainsi que la réponse immunitaire au vecteur AAV et l'instabilité génomique justifient des études supplémentaires avant que la thérapie génique puisse être appliquée en pratique clinique [248] .

L'effet de la thérapie par ARNm a également été étudié chez la GC. L'ARNm peut être encapsulé dans divers véhicules (par exemple, liposomes, nanoparticules, virus) et délivré au site d'action où il est traduit en une protéine fonctionnelle [249].

La définition de l'intervalle de dosage le plus efficace et l'évaluation de la réponse immunitaire induite par l'ARNm restent des défis importants pour le développement de la thérapie par ARNm comme traitement de la GC [250], [251].

B. Molécules pharmacologiques :

Les petites molécules à l'étude pour le traitement de la galactosémie comprennent : les chaperons pharmacologiques, les inhibiteurs d'enzymes, et les agents réducteurs du stress du réticulum endoplasmique (RE).

Les chaperons pharmacologiques sont des composés de faible poids moléculaire qui se lient spécifiquement à leur cible (protéine) et la stabilisent. En tant que telles, elles peuvent faciliter le repliement des protéines et le trafic intracellulaire et/ou empêcher la propagation de la maladie [252].

Les inhibiteurs enzymatiques comprennent les inhibiteurs de la galactokinase 1 (GALK1) et les inhibiteurs de l'aldose réductase (AR). Les inhibiteurs de GALK1 visent à réduire l'accumulation de galactose 1-P, qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la GC . Les inhibiteurs de l'AR ciblent la conversion du galactose en galactitol, qui s'accumule dans les cellules, entraînant un gonflement cellulaire et l'apoptose dans la GC [253].

Ces options thérapeutiques possèdent plusieurs limites et ont besoin d'avantage d'études.

6. Malabsorption du glucose et du galactose :

La malabsorption du glucose-galactose est une maladie autosomique récessive rare causée par un défaut génétique de l'expression du SGLT1 dans le gène SLC5A1 de la famille des transporteurs de solutés 5, membre 1, qui code pour un cotransporteur Na⁺/glucose . Ce transporteur est responsable du couplage étroit de deux ions Na⁺ et d'une molécule de glucose ou de galactose à travers la membrane des cellules épithéliales qui tapissent l'intestin grêle et le tubule proximal du rein [67] .

La prévalence de cette affection est encore inconnue, car seuls quelques centaines de cas ont été décrits. C'est une maladie extrêmement rare ; d'après la revue de la littérature actuelle, on estime qu'il y a environ 300 cas diagnostiqués dans le monde [254] .

La malabsorption du glucose-galactose se manifeste généralement chez les nouveau-nés par une diarrhée sévère, une déshydratation hyperosmolaire et une malnutrition. Elle ne répond pas aux traitements de routine et met souvent le pronostic vital en jeu [255] . Le glucose et le galactose malabsorbés, ainsi que les acides gras à chaîne courte (AGCC) dérivés, atteignant le côlon déterminent une diarrhée osmotique. De nombreux patients présentent une amélioration de symptômes à l'âge adulte, en raison d'une meilleure absorption des sucres, mais le mécanisme sous-jacent n'est pas clair [256].

Un diagnostic provisoire est basé sur les critères suivants :

- ✓ Apparition de la diarrhée peu après la naissance
- ✓ Preuve de malabsorption des glucides avec présence d'une substance réductrice positive dans les selles
- ✓ Absence d'amélioration avec une formule sans lactose et à base d'acides aminés
- ✓ Forte amélioration de la diarrhée uniquement avec l'élimination du glucose et du galactose
- ✓ Exclusion des infections.

Le diagnostic peut être confirmé par une analyse moléculaire du gène SLC5A1 [257] . Plus de 40 mutations de SLC5A1 responsables de MGG ont été décrites, mais une véritable corrélation génotype/phénotype fait encore défaut. Cette approche moderne a remplacé d'autres tests diagnostiques tels que le test respiratoire à

l'hydrogène avec du glucose ou du galactose , ou le test de tolérance orale au glucose/galactose [258].

Les patients atteints de cette malabsorption voient leurs symptômes s'améliorer grâce à une faible concentration spécifique de glucose-galactose dans l'alimentation et à l'utilisation d'une préparation à base de fructose au début de la vie [259] .

Un diagnostic précoce et un traitement opportun de la maladie peuvent sauver des vies. La pathologie doit être envisagé chez les nouveau-nés présentant des bruits intestinaux hyperactifs, une distension abdominale, une diarrhée aqueuse abondante, une acidose métabolique et une déshydratation hypernatrémique/hyperosmolaire ne répondant pas au traitement standard. L'arrêt immédiat de l'alimentation orale est nécessaire pour prévenir une déshydratation hypernatrémique grave [260] .

Tableau 14 : Régime pauvre en glucose et galactose [3] .

Aliments à éviter	Aliments autorisés
<p>Toutes sortes de lait, beurre, yaourt, fromages et autres produits laitiers.</p> <p>Sucre (saccharose), crème glacée, tous les desserts à base de sucre, bonbons, desserts en gélatine, chocolat, réglisse, biscuits et gâteaux commerciaux avec sucre ajouté, boissons sucrées.</p> <p>Glucose, dextrose, dextrine, maltose, maltodextrine, sirop de maïs, polymères de glucose, lactose.</p>	<p>Formule spéciale sans galactose ni glucose</p> <p>Petites quantités de : pâtes, riz, pommes de terre, pain, céréales non sucrées, blé soufflé, riz soufflé, avoine, céréales complètes sans enrobage sucré, quinoa.</p> <p>Toutes les légumineuses (haricots, pois chiches, pois, lentilles, soja)</p> <p>Tous les légumes ; Tous les fruits. Toutes les viandes, poissons et œufs.</p> <p>Fructose, miel, cacao, marmelade sans sucre, jus non sucré, tous les desserts et snacks sucrés</p>

II. Les intolérances aux glucides d'étiologie non génétique :

L'intolérance secondaire (acquise) est expliquée par l'atrophie villositaire due aux maladies qui lèsent la muqueuse de l'intestin grêle et les infections intestinales comme la gastroentérite ce qui provoque une diminution de l'activité des disaccharidases ou du système de transport du sucre au niveau de la bordure en brosse des entérocytes .

1. Les intolérances aux disaccharides acquises :

1.1 Les intolérances aux disaccharides secondaires aux entérites:

Les entérites infectieuses, notamment virales, détruisent à peu près en totalité la muqueuse intestinale, provoquant la perte temporaire de la saccharase et de la lactase. Il se crée donc une intolérance secondaire aux disaccharides, saccharose et lactose. Une disaccharidurie combinée à une saccharosurie et à une lactosurie peut être observée.. Le test au D-xylose sera fortement perturbé. La diète des entérites doit proscrire le lait et les produits lactés et même le sucre ordinaire pendant la phase aiguë ; ils ne feraient qu'aggraver la diarrhée [73].

1.2 Malabsorption du lactose secondaire ou acquise :

La forme secondaire se manifeste par un déficit en lactase qui résulte des conditions acquises, comme une entérite infectieuse, des lésions des muqueuses consécutives à la prise de médicaments, à une maladie cœliaque, à une maladie inflammatoire intestinale ou à une intervention chirurgicale gastro-intestinale. Lorsque l'activité lactasique est basse, la dégradation du lactose est moindre.

Ces affections intestinales détruisent plus ou moins la muqueuse intestinale en lui faisant perdre la lactase de façon temporaire.

1.3 Intolérance au saccharose acquise ou secondaire :

L'intolérance secondaire au saccharose peut être due à des entérites infectieuses, et surtout virales, qui détruisent plus ou moins complètement la muqueuse intestinale et lui font perdre provisoirement la saccharase.

Les formes acquises de déficit en sucrase-Isomaltase peuvent être secondaires à d'autres affections gastro-intestinales chroniques associées à une atrophie des villosités intestinales, comme une infection entérique, la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et d'autres entéropathies affectant l'intestin grêle.

2. La malabsorption du fructose :

2.1 Epidémiologie :

La malabsorption du fructose se produit chez jusqu'à 30 % des adultes en bonne santé, mais est symptomatique dans moins de 10 % des cas. Il existe peu de différences entre les différents groupes ethniques. Parmi les patients atteints du syndrome du côlon irritable, jusqu'à 70 % présentent une malabsorption du fructose, conséquence du stress ou de l'inflammation.

2.2 Etiopathogénie :

L'intolérance secondaire ou acquise est liée à l'incapacité de l'intestin à transporter le fructose à travers l'épithélium intestinal due à une surcharge dose-dépendante des transporteurs GLUT-5 et GLUT-2 entraînant une absorption incomplète du fructose. La malabsorption du fructose se produit en fonction de la quantité consommée précisément une consommation élevée du fructose [261].

La malabsorption du fructose peut être secondaire à une lésion intestinale induite par plusieurs maladies comme la maladie cœliaque ainsi qu'infection parasitaire *G. intestinalis* peut être à l'origine de la malabsorption du fructose. L'infection à *G. intestinalis* et les syndromes de malabsorption qui l'accompagnent fréquemment sont

responsables de déficits en vitamines liposolubles, plus particulièrement en vitamine A. Par conséquent, des mesures nutritionnelles doivent être mises en œuvre parallèlement au traitement médicamenteux recommandé afin d'obtenir une amélioration clinique plus rapide et de minimiser son impact nutritionnel [262].

Le seuil de malabsorption du fructose varie de manière individuelle. La prédominance ainsi que la gravité de la malabsorption du fructose semblent être directement liées aux taux de fructose alimentaire mais inversement proportionnelles à l'âge [263].

Les symptômes sont dus à la fermentation bactérienne du fructose non absorbé dans le côlon, qui entraîne la production d'hydrogène, de dioxyde de carbone, de méthane et d'acides gras à chaîne courte. De plus, l'augmentation de la charge en sucre dans le côlon peut provoquer une diarrhée osmotique .

En combinaison avec le glucose, la capacité d'absorption du fructose augmente en raison de l'absorption supplémentaire de fructose associée au cotransport Na⁺-glucose [264] . Ainsi, le fructose est bien absorbé en présence de quantités équimolaires de glucose dans l'intestin grêle proximal, tandis que le fructose libre est absorbé lentement le long de l'intestin grêle. En combinaison avec le glucose, la capacité d'absorption du fructose augmente en raison de l'absorption supplémentaire de fructose associée au cotransport Na⁺-glucose [264] .

Par conséquent, la co-ingestion de glucose augmente significativement l'absorption du fructose : le glucose stimule l'absorption du fructose de manière dose-dépendante, et une malabsorption se produit lorsque le fructose est présent en excès par rapport au glucose [265] .

2.3 Diagnostic positif :

Un test utile pour le diagnostic de la malabsorption du fructose est l'analyse de l'haleine à l'hydrogène, qui permet de mesurer de manière non invasive l'H₂ produit dans des échantillons collectés d'haleine expirée après l'ingestion d'une dose standardisée de 0,5 g/kg de fructose jusqu'à un maximum de 25 g dissous dans l'eau avec sensibilité et spécificité de 80 à 90 % [266] .

Le diagnostic est confirmé par une augmentation de 20 ppm du taux de H₂ ou de 10 ppm du taux de CH₄ par rapport à la ligne de base, deux fois de suite, et par un malaise abdominal après la consommation de la dose testée. Cependant, selon d'autres auteurs, un résultat négatif à l'alcootest n'exclut pas une réponse positive à la restriction en fructose, de sorte que l'alcootest à l'hydrogène ne semble pas être le moyen diagnostique approprié pour prédire la réponse au régime [267] .

Le taux d'enfants dont le test respiratoire de fructose s'est révélé positif pour la malabsorption est significativement plus élevé dans les groupes d'âge plus jeunes (<9 ans). L'hypothèse a été émise que la diminution rapide de la malabsorption du fructose de l'enfance à un âge plus avancé pourrait refléter la maturation développementale normale des mécanismes d'absorption du fructose [268] .

2.4 Prise en charge :

Le traitement de la malabsorption du fructose repose sur une réduction de la consommation de fructose inférieure à 10 g/jour, et sur l'élimination des alcools de sucre et des boissons alcoolisées. L'objectif d'un régime pauvre en fructose est de limiter la consommation d'aliments riches en fructose à un niveau qui ne déclenche pas de symptômes intestinaux. Comme mentionné, les principaux déterminants de la malabsorption du fructose sont la quantité de fructose en excès par rapport au glucose et la consommation d'aliments contenant à la fois du fructose et du sorbitol, puisque le sorbitol interfère avec l'absorption du fructose [269] .

Les patients doivent éviter les aliments riches en fructose tels que les pommes, les poires et les poivrons rouges. On utilise l'effet bénéfique du glucose sur l'absorption du fructose. Il est essentiel d'éduquer les patients sur l'importance d'un apport équilibré en fructose et en glucose. Les patients tolèrent les fruits tels que les bananes ou les pamplemousses qui contiennent du fructose et du glucose dans des proportions équimolaires. Les pommes ne sont pas tolérées en raison de leur teneur élevée en fructose (7 g/pomme) et de leur faible teneur en glucose (2,3 g/pomme). En outre, la prise simultanée de glucose peut éviter les symptômes après la consommation de fructose [270] .

La prise de xylose isomérase comme complément alimentaire, augmentant la conversion du fructose en glucose, semble améliorer les symptômes de malabsorption du fructose. Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, a montré que l'administration orale de xylose isomérase était associée à une réduction significative de l'hydrogène dans l'haleine après l'ingestion de fructose, ainsi qu'à une amélioration significative des nausées et des douleurs abdominales. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de la xylose isomérase sur la santé et pour déterminer quels patients sont les plus aptes à recevoir un traitement [271] .

3. Malabsorption des sucres et maladie fonctionnelle de l'intestin :

Différentes études ont montré qu'il n'y a pas de différences dans la fréquence de la malabsorption des sucres entre les patients souffrant de SII et les sujets sains, bien que la sévérité des symptômes après une prise du sucre soit plus importante chez les patients que chez les sujets sains [272], [273] . Dans une étude contrôlée randomisée en simple aveugle chez des patients souffrant de SII à prédominance diarrhéique et des sujets sains [273], la malabsorption des sucres a été évaluée par HBT après une charge orale de diverses solutions contenant du lactose (50 g), du fructose (25 g), du sorbitol (5 g), du fructose plus du sorbitol (25 + 5 g), et du saccharose (50 g). La fréquence de la malabsorption des sucres était élevée tant chez les patients que chez les témoins

sains, avec une malabsorption d'au moins une solution sucrée chez plus de 90 % des sujets, mais tous les sujets ont absorbé la solution de saccharose. Cependant, le score des symptômes après la malabsorption du lactose et du fructose plus sorbitol était significativement plus élevé chez les patients que chez les sujets témoins. En outre, des symptômes plus graves ont été observés dans le groupe IBS-D après la malabsorption du lactose et du fructose-sorbitol qu'après la charge de saccharose administrée comme solution témoin. Des symptômes significativement plus nombreux, bien que d'intensité légère, ont également été observés après la charge de saccharose chez les patients atteints de SII que chez les sujets sains. Enfin, l'administration de 10 g de lactulose, un glucide non absorbable, a induit davantage de symptômes et de production de H₂ chez les patients atteints du SII que chez les sujets sains. Dans cette étude, 40 à 50 % des patients atteints du SCI et des témoins sains ont malabsorbé la charge de 25 g de fructose, et la gravité des symptômes n'était pas différente entre les patients et les témoins. Dans une autre étude randomisée en double aveugle [272], des patients atteints de SII-D et des témoins ont reçu un HBT pour détecter la malabsorption et l'intolérance après l'administration de 10, 20 et 40 g de lactose. Tous les participants avaient le génotype de lactase C/C-13910, qui est associé à la non-persistance de la lactase. La malabsorption de 40 g de lactose a été observée chez 93 % des témoins et 92 % des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. Les témoins étaient moins nombreux que les patients atteints de SII-D à être intolérants à 10 g de lactose, 20 g de lactose et 40 g de lactose. La fréquence des tests positifs de malabsorption et d'intolérance au lactose, tant chez les témoins que chez les patients atteints de SII-D, augmentait avec la dose de lactose, et l'excrétion d'hydrogène dans l'haleine (pic et AUC H₂ excrétion) était associée à la sévérité des symptômes abdominaux.

Par conséquent, la fréquence de l'intolérance au sucre après malabsorption semble être plus élevée chez les patients atteints de SII-D que chez les témoins. La présence d'une maladie fonctionnelle de l'intestin augmente la probabilité qu'une

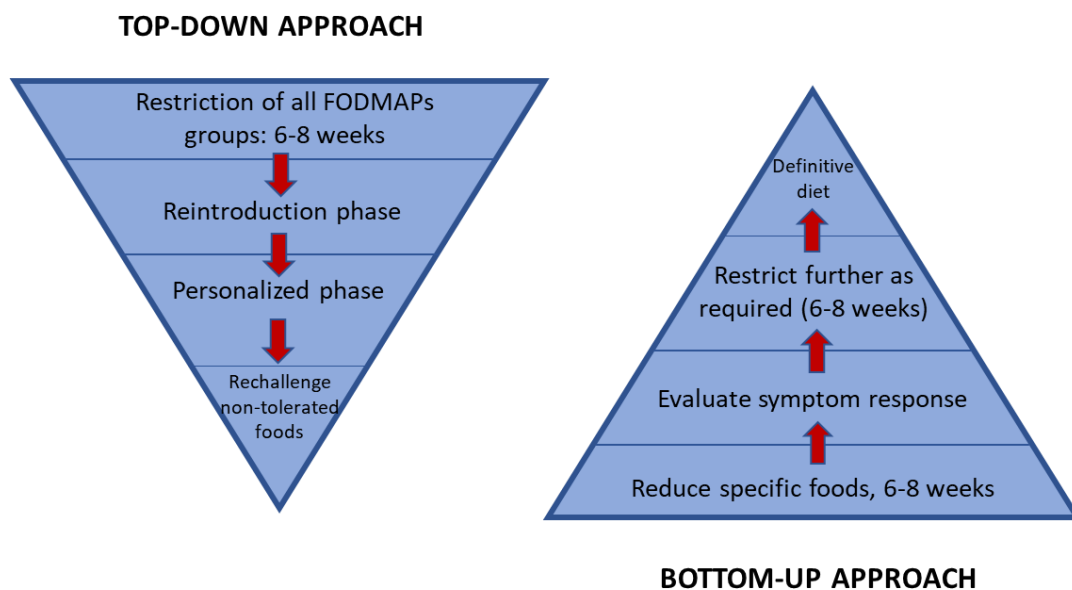
personne déclare des douleurs abdominales, des ballonnements et des diarrhées. En fait, les symptômes ressentis lors des tests respiratoires, mais pas la malabsorption, semblent être en corrélation avec des symptômes antérieurs de maladie intestinale fonctionnelle [274]. Dans cette étude, un soulagement adéquat des symptômes grâce à l'adaptation du régime alimentaire a été obtenu chez >80% des patients intolérants, indépendamment de la malabsorption, ce qui est un taux de réponse similaire à celui d'études comparables [275]–[277], ouvrant la voie à un régime plus complet qui réduit toutes les sources de glucides mal digérés et rapidement fermentables.

4. Les régimes à teneur réduite en glucides dans les maladies intestinales fonctionnelles :

Plus récemment, l'évaluation du rôle des FODMAP chez les patients souffrant de SII et de symptômes liés aux glucides a suscité un regain d'intérêt. Les FODMAP sont des glucides fermentescibles à chaîne courte présents dans une variété de fruits, de légumes, de légumineuses, de produits laitiers, d'édulcorants artificiels et de blé. Les preuves d'une relation entre les FODMAPs alimentaires et les symptômes intestinaux proviennent d'une étude en double aveugle, croisée, dans laquelle des patients souffrant de SII ont reçu des doses croissantes de glucose, de fructose, de fructanes ou d'un mélange des deux derniers pendant deux semaines [278]. Le fructose ou les fructanes étaient significativement plus susceptibles que le glucose de provoquer une réapparition des symptômes. Les lignes directrices actuelles de la British Society of Gastroenterology sur la prise en charge du SII recommandent qu'un régime pauvre en FODMAPs, qui est considéré comme une thérapie diététique de seconde ligne, est un traitement efficace des symptômes globaux et des douleurs abdominales du SII, bien que sa mise en œuvre doive être supervisée par un diététicien qualifié, et que les oligosaccharides, disaccharides et monosaccharides fermentescibles, ainsi que les polyols, doivent être réintroduits en fonction de la tolérance [4].

Le régime pauvre en FODMAP est conçu comme une approche en trois phases, dans laquelle les patients restreignent tous les sous-groupes de FODMAP pendant une période de 6 à 8 semaines, suivie d'une phase de réintroduction pour tester la tolérance des sous-groupes, puis d'une phase d'entretien personnalisée à long terme avec une remise en question périodique des aliments mal tolérés dans une approche "descendante". En outre, une approche "ascendante" a été suggérée, commençant par la restriction de quelques aliments spécifiques ou de sous-groupes de FODMAP en fonction des antécédents alimentaires de base et des déclencheurs signalés par les patients. Cette approche "ascendante" a été préconisée pour éviter les restrictions alimentaires prolongées dans le cadre d'un régime pauvre en FODMAP, ce qui pourrait empêcher la perturbation du microbiote intestinal et du statut en micronutriments [4].

Figure 25: Approche " descendante " et " ascendante " du régime pauvre en FODMAP [278].



5.Mécanismes d'amélioration du régime pauvre en glucides dans la maladie intestinale fonctionnelle :

Les monosaccharides et disaccharides osmotiquement actifs non absorbés distendent l'intestin grêle avec du liquide et, par la suite, le côlon, où ils produisent une augmentation des gaz et, chez les sujets présentant une hypersensibilité viscérale, induisent des symptômes gastro-intestinaux plus graves. En outre, la fermentation colique rapide des glucides non absorbés génère des gaz et produit des acides gras à chaîne courte, qui abaissent le pH colique et déclenchent des symptômes intestinaux. Lorsqu'ils sont administrés sous forme de boissons liquides, ils accélèrent la vidange gastrique, et l'augmentation de la teneur en eau de l'intestin grêle accélère également le transit intestinal, réduisant l'absorption par l'intestin grêle, ce qui peut aggraver les symptômes. Les preuves de l'existence de différences d'hypersensibilité viscérale dans des sous-ensembles de patients atteints du SII suggèrent qu'un stimulus de même ampleur produira des degrés différents de réponse aux symptômes chez les patients en fonction de leur seuil sensoriel . Dans le cas des malabsorbeurs de glucides sans SII, la génération des symptômes peut être principalement déclenchée par une fermentation colique rapide [278].



L'intolérance aux glucides est fréquente dans l'enfance ainsi que chez les adultes. Les mécanismes physiopathologiques sont variables, ce qui entraîne des différences d'âge d'apparition et de prise en charge. L'approche thérapeutique est basée sur un traitement diététique qui doit être supervisé par un nutritionniste expérimenté qui peut adapter le régime en fonction des besoins du patient en limitant le risque de malnutrition. La génétique apporte de nouvelles connaissances grâce à l'analyse moléculaire pour le diagnostic précoce des formes sévères d'intolérance aux glucides. D'après les recherches les plus récentes sur ces intolérances et des controverses relatives à l'approche diagnostique, y compris le rôle de l'analyse moléculaire, on a éclairé la prise en charge moderne à l'âge pédiatrique, y compris les preuves les plus récentes d'un traitement diététique correct.

La mise au point d'un test d'intolérance aux glucides bien accepté, pratique et rentable, capable de prédire les résultats d'une prise en charge diététique, est l'un des principaux défis cliniques dans le domaine des maladies intestinales fonctionnelles. À cet égard, davantage d'études doivent être envisagées.



Résumés

RESUME

Titre : Maldigestion et intolérance aux sucres

Auteur : Kawtar El haddaoui

Directrice de thèse : Pr Saida Tellal

Mots clés : intolérances, sucres, intestin, enzymes, malabsorption

L'intolérance aux sucres constitue le type le plus courant d'intolérance alimentaire à caractère non immunitaire. C'est une pathologie relativement fréquente, mais sa reconnaissance et sa prise en charge restent médiocres. Récemment, la recherche et le développement des connaissances sur les mécanismes et les traitements de cette affection ont progressé.

L'intolérance aux sucres fait référence à des anomalies biochimiques et métaboliques causées par la consommation de sucre ou de composants alimentaires contenant du sucre. Ce sont des réponses dose-dépendantes dues à l'incapacité d'absorber certains sucres. Les sucres non absorbés dans l'intestin provoquent une diarrhée osmotique par force osmotique. De plus, ils sont fermentés par le microbiote intestinal, ce qui produit des gaz.

Cette maladie est liée à des anomalies congénitales ou à des conditions acquises. L'intolérance héréditaire au sucre est due à un défaut génétique des enzymes ou de transporteurs intestinaux. Cependant, l'intolérance au sucre d'étiologie non génétique est soit due à une surcharge du système de transport situé à la bordure en brosse de l'épithélium de l'intestin grêle, soit à un dysfonctionnement de ce dernier secondaire à une inflammation ou une maladie intestinale.

Le diagnostic peut être clinique grâce à l'anamnèse alimentaire, mais la biologie peut confirmer le diagnostic chez les cas limites et chez l'adulte par une analyse biochimique des tissus défectueux et une analyse génétique pour identifier certaines mutations à l'origine de phénotypes délétères. Ce diagnostic est important puisqu'il imposera une restriction spécifique en sucre, une substitution énergétique, et un éventuel traitement substitutif oral.

La prise en charge est principalement hygiéno-diététique qui repose sur un régime total ou restrictif du ou des sucres incriminés. Ce régime alimentaire doit être équilibré pour éviter les carences. Les pré et probiotiques jouent un rôle important dans la prévention et le traitement de ces intolérances.

ABSTRACT

Title: Maldigestion and sugar intolerance

Author: Kawtar El haddaoui

Supervisor: Pr Saida Tellal

Key words: intolerances, sugars, intestine, enzymes, malabsorption

Sugar intolerance is the most common type of non-immune food intolerance. It is a relatively common condition, but its recognition and management remain poor. Recently, research and knowledge about the mechanisms and treatments of this condition have increased.

Sugar intolerance refers to biochemical and metabolic abnormalities caused by the consumption of sugars or food components containing sugars. Sugars not absorbed in the intestine cause osmotic diarrhea by osmotic force. In addition, it will be fermented by the intestinal microbiota, which produces gas.

This disease is related to congenital anomalies or acquired conditions. Hereditary sugar intolerance is due to a genetic defect in intestinal enzymes or transporters. However, sugar intolerance of non-genetic etiology is due either to an overload of the intestinal transport system or to a dysfunction of the latter secondary to inflammation or intestinal disease.

The diagnosis can be made clinically through dietary history, but biology can confirm the diagnosis in borderline cases and in adults through biochemical analysis of defective tissues and genetic analysis to identify certain mutations that cause deleterious phenotypes. This diagnosis is important since it will impose a specific sugar restriction, energy substitution, and a possible oral replacement therapy.

Management is mainly hygienic and dietetic, based on a total or restrictive diet of the offending sugar(s). This diet must be balanced to avoid deficiencies. Pre and probiotics play an important role in the prevention and treatment of these intolerances

ملخص

العنوان: سوء الهضم وعدم تحمل السكريات

تأليف: كوثر الحضاوي

المشرف: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات المفتاحية: عدم تحمل ، سكريات ، أمعاء ، إنزيمات ، سوء امتصاص

يعد عدم تحمل السكر هو النوع الأكثر شيوعًا من عدم تحمل الطعام غير المناعي. إنه مرض شائع نسبيًا، لكن التعرف عليه وإدارته لا يزالان ضعيفين. في الآونة الأخيرة، تقدم البحث وتطوير المعرفة حول آليات وعلاجات هذه الحالة

يشير عدم تحمل السكر إلى التشوهات البيوكيميائية والأيضية الناتجة عن استهلاك السكريات أو المكونات الغذائية التي تحتوي على السكريات. السكريات غير الممتصة في الأمعاء تسبب الإسهال التناضحي بالقوة التناضحية. بالإضافة إلى ذلك، سيتم تخميره بواسطة ميكروبيوتا الأمعاء التي تنتج الغازات

يرتبط هذا المرض بعيوب خلقية أو حالات مكتسبة. يرجع عدم التحمل الوراثي للسكريات إلى خلل جيني في الإنزيمات أو الناقلات المعوية. ومع ذلك، فإن عدم تحمل السكر من المسببات غير الوراثية يرجع إما إلى الحمل الزائد في نظام النقل المعوي أو إلى خلل في الأخير نتيجة التهاب الأمعاء أو المرض

قد يكون التشخيص سريريًا من خلال التاريخ الغذائي، ولكن قد يؤكد علم الأحياء التشخيص في الحالات الحدودية وعند البالغين من خلال التحليل الكيميائي الحيوي للأنسجة المعيبة والتحليل الجيني لتحديد طفرات معينة تسبب أنماطًا ظاهرية ضارة. هذا التشخيص مهم لأنه سيفرض قيودًا محددة على السكر، واستبدال الطاقة، وعلاج بديل عن طريق الفم

تعتمد الإدارة بشكل أساسي على نظام غذائي صحي يعتمد على نظام غذائي كلي أو مقيد للسكر (السكريات) المتهمة. يجب أن يكون هذا النظام الغذائي متوازنًا لتجنب أوجه القصور. تلعب البروبيوتيك والبروبيوتيك دورًا مهمًا في الوقاية من حالات عدم التحمل هذه وعلاجها



Références

- [1] *Digestion et Absorption des glucides - Institut canadien du sucre | Chad Wilken's*. Consulté le: 7 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://chadwilken.com/fr/digestion-et-absorption-des-glucides/>
- [2] « Intolérance aux glucides - Troubles gastro-intestinaux », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/syndromes-de-malabsorption/intol%C3%A9rance-aux-glucides> (consulté le 7 décembre 2022).
- [3] R. Berni Canani, V. Pezzella, A. Amoroso, T. Cozzolino, C. Di Scala, et A. Passariello, « Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children », *Nutrients*, vol. 8, n° 3, Art. n° 3, mars 2016, doi: 10.3390/nu8030157.
- [4] F. Fernández-Bañares, « Carbohydrate Maldigestion and Intolerance », *Nutrients*, vol. 14, n° 9, Art. n° 9, janv. 2022, doi: 10.3390/nu14091923.
- [5] « The Netter Collection of Medical Illustrations: Digestive System: Part I - The Upper Digestive Tract by James C Reynolds - PDF Drive ». <http://www.pdfdrive.com/the-netter-collection-of-medical-illustrations-digestive-system-part-i-the-upper-digestive-tract-d158085145.html> (consulté le 2 décembre 2022).
- [6] M. E. Smith et D. G. Morton, « 1 - OVERVIEW OF THE DIGESTIVE SYSTEM », in *The Digestive System (Second Edition)*, M. E. Smith et D. G. Morton, Éd. Churchill Livingstone, 2010, p. 1-18. doi: 10.1016/B978-0-7020-3367-4.00001-3.
- [7] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Introduction ». https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie_58.html (consulté le 30 décembre 2022).
- [8] G. J. Tortora et B. Derrickson, *Anatomie et physiologie*. De Boeck Supérieur, 2018.
- [9] D. L. Okba, « Physiologie de la digestion et mécanismes de l'absorption intestinale ».
- [10] M. E. Smith et D. G. Morton, « 2 - THE MOUTH, SALIVARY GLANDS AND OESOPHAGUS », in *The Digestive System (Second Edition)*, M. E. Smith et D. G. Morton, Éd. Churchill Livingstone, 2010, p. 19-38. doi: 10.1016/B978-0-7020-3367-4.00002-5.

- [11] S. Lee, « L'estomac », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is-stomach-cancer/the-stomach> (consulté le 30 décembre 2022).
- [12] D. I. Soybel, « Anatomy and Physiology of the Stomach », *Surg. Clin. North Am.*, vol. 85, n° 5, p. 875-894, oct. 2005, doi: 10.1016/j.suc.2005.05.009.
- [13] « Pancréas - Troubles digestifs », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/biologie-de-l-appareil-digestif/pancr%C3%A9as> (consulté le 30 décembre 2022).
- [14] « Pancréas », *Wikipédia*. 25 juillet 2022. Consulté le: 9 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur:
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pancr%C3%A9as&oldid=195575586>
- [15] « Fonction du pancréas », *Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine*. <https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/> (consulté le 9 décembre 2022).
- [16] F. Bessaguet et A. Desmoulière, « Le foie », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 605, p. 57-61, avr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.013.
- [17] S. Lee, « Le foie », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/liver/what-is-liver-cancer/the-liver> (consulté le 30 décembre 2022).
- [18] S. Lee, « intestin grêle », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/glossary/s/small-intestine> (consulté le 31 décembre 2022).
- [19] R. Dainese-Plichon et X. Hébuterne, « Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle », *EMC - Gastro-Entérologie*, vol. 7, n° 4, p. 1-14, oct. 2012, doi: 10.1016/S1155-1968(12)53630-8.
- [20] « Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants | Livre + Compl. | 9782294762239 », *Elsevier Masson SAS*. <https://www.elsevier-masson.fr/grays-anatomie-le-manuel-pour-les-etudiants-9782294762239.html> (consulté le 7 mars 2023).

- [21] « Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set ». <https://shop.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-0-323-60962-3> (consulté le 28 décembre 2022).
- [22] T. Yamada, D. H. Alpers, A. N. Kalloo, N. Kaplowitz, C. Owyang, et D. W. Powell, *Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition*. Blackwell Publishing Ltd, 2009. doi: 10.1002/9781444303254.
- [23] D. Kumar et S. F. Phillips, « The contribution of external ligamentous attachments to function of the ileocecal junction », *Dis. Colon Rectum*, vol. 30, n° 6, p. 410-416, juin 1987, doi: 10.1007/BF02556486.
- [24] C. S. Potten, R. Gandara, Y. R. Mahida, M. Loeffler, et N. A. Wright, « The stem cells of small intestinal crypts: where are they? », *Cell Prolif.*, vol. 42, n° 6, p. 731-750, sept. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
- [25] J. M. Anderson et C. M. Van Itallie, « Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability », *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 269, n° 4, p. G467-G475, oct. 1995, doi: 10.1152/ajpgi.1995.269.4.G467.
- [26] N. Volk et B. Lacy, « Anatomy and Physiology of the Small Bowel », *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 27, n° 1, p. 1-13, janv. 2017, doi: 10.1016/j.giec.2016.08.001.
- [27] R. Ducluzeau, « Quoi de neuf dans l'écosystème bactérien du tube digestif », présenté à 9. Rencontres Internationales de Recherches et de Technologies Médicales et Pharmaceutiques, nov. 1993. Consulté le: 14 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/hal-02775604>
- [28] F. Joly, B. Coffin, et B. Messing, « Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, cancer colorectal exclus) », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 21, n° 2, p. 89-94, juin 2007, doi: 10.1016/j.nupar.2007.04.004.
- [29] C. Landman et E. Quévrain, « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 6, p. 418-423, juin 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.

- [30] P. D. Fairclough, J. E. Hegarty, D. B. Silk, et M. L. Clark, « Comparison of the absorption of two protein hydrolysates and their effects on water and electrolyte movements in the human jejunum. », *Gut*, vol. 21, n° 10, p. 829-834, oct. 1980, doi: 10.1136/gut.21.10.829.
- [31] A. Gasmi *et al.*, « Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity », *Curr. Med. Chem.*, vol. 28, n° 4, p. 827-839, 2021, doi: 10.2174/0929867327666200721160313.
- [32] « TOUT-SAVOIR-SUR-LE-TUBE-DIGESTIF-ET-LA-DIGESTION.pdf ». Consulté le: 30 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/TOUT-SAVOIR-SUR-LE-TUBE-DIGESTIF-ET-LA-DIGESTION.pdf>
- [33] « La digestion et l'absorption des glucides - The Canadian Sugar Institute ». <https://sugar.ca/sugars-health/carbohydrate-digestion-and-absorption?lang=fr> (consulté le 21 décembre 2022).
- [34] « bioch2an23-04metabolisme_glucides.pdf ». Consulté le: 21 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch2an23-04metabolisme_glucides.pdf
- [35] « NUT2012SA0186Ra.pdf ». Consulté le: 1 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf>
- [36] M. Champ, « Les glucides: classifications et dénominations diverses », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 12, n° 5, p. 400-404, sept. 2018, doi: 10.1016/S1957-2557(18)30113-5.
- [37] « Décret n°93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006082742> (consulté le 21 décembre 2022).
- [38] « Sucres ou sucre ? », *Cultures Sucre*, 29 juillet 2020. <https://www.cultures-sucre.com/sucre-et-alimentation/sucres-ou-sucre/> (consulté le 1 janvier 2023).

- [39] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA), « Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre », *EFSA J.*, vol. 8, n° 3, p. 1462, 2010, doi: 10.2903/j.efsa.2010.1462.
- [40] E. Masson, « L'actualité de l'indice glycémique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1246533/article/l-actualite-de-l-indice-glycemique> (consulté le 21 décembre 2022).
- [41] « Terminologie des sucres et des glucides - The Canadian Sugar Institute ». <https://sugar.ca/sugar-basics/carbohydrate-and-sugars-terminology?lang=fr> (consulté le 24 décembre 2022).
- [42] O. Poveda, « Prise en charge hygiéno-diététique à l'officine de certaines pathologies digestives. Recommandations et fiches conseil ».
- [43] « Sucres dans l'alimentation », *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, 21 février 2018. <https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation> (consulté le 23 décembre 2022).
- [44] J. H. Cummings et A. M. Stephen, « Carbohydrate terminology and classification », *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 61 Suppl 1, p. S5-18, déc. 2007, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602936.
- [45] J. G. Muir *et al.*, « Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC) », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 57, n° 2, p. 554-565, janv. 2009, doi: 10.1021/jf802700e.
- [46] « Table de composition nutritionnelle des aliments (Ciqual) : l'Anses enrichit ses données et publie ses priorités de travail pour les années à venir », *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, 7 juillet 2020. <https://www.anses.fr/fr/content/table-de-composition-nutritionnelle-des-aliments-ciqual-l%E2%80%99anses-enrichit-ses-donn%C3%A9es-et> (consulté le 1 janvier 2023).
- [47] D. A. T. Southgate, *Determination of food carbohydrates*, 2nd ed. London, New York, New York, NY, USA: Elsevier Applied Science, 1991.

- [48] D. A. Southgate, A. A. Paul, A. C. Dean, et A. A. Christie, « Free sugars in foods », *J. Hum. Nutr.*, vol. 32, n° 5, p. 335-347, oct. 1978, doi: 10.3109/09637487809143898.
- [49] B. Guy-Grand, « Les sucres dans l'alimentation : de quoi parle-t-on ? », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 43, p. 2S7-2S11, déc. 2008, doi: 10.1016/S0007-9960(08)71549-9.
- [50] K. R. Goldfein et J. L. Slavin, « Why Sugar Is Added to Food: Food Science 101: Challenges of labeling added sugars... », *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 14, n° 5, p. 644-656, sept. 2015, doi: 10.1111/1541-4337.12151.
- [51] « Chapter 1 - The role of carbohydrates in nutrition ». <https://www.fao.org/3/w8079e/w8079e07.htm#chapter%201%20%20%20the%20rol%20of%20carbohydrates%20in%20nutrition> (consulté le 25 décembre 2022).
- [52] D. A. Southgate, « Digestion and metabolism of sugars », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, n° 1, p. 203S-210S, juill. 1995, doi: 10.1093/ajcn/62.1.203S.
- [53] « Le fonctionnement du système digestif, explication simple et ludique », *Nicolas Aubineau - Diététicien Nutritionniste du Sport*, 15 décembre 2018. <https://www.nicolas-aubineau.com/digestion-nutrition/> (consulté le 26 décembre 2022).
- [54] D. S. Grimes et J. Goddard, « Gastric emptying of wholemeal and white bread », *Gut*, vol. 18, n° 9, p. 725-729, sept. 1977, doi: 10.1136/gut.18.9.725.
- [55] « 2788659.pdf.pdf ». Consulté le: 4 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://node1.123dok.com/dt07pdf/123doknet/002/788/2788659.pdf.pdf?X-Amz-Content-Sha256=UNSIGNED-PAYLOAD&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=7PKKQ3DUV8RG19BL%2F20230104%2F%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20230104T165004Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=600&X-Amz-Signature=9be78d6681ec9c728569469080bc5822dfec8b9321ae622f11702b07d4f1a577

- [56] R. J. Levin, « Digestion and absorption of carbohydrates— from molecules and membranes to humans », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 59, n° 3, p. 690S-698S, mars 1994, doi: 10.1093/ajcn/59.3.690S.
- [57] « Pr Jean Luc OLIVIER 2013-2014 Rôle énergétique des glucides: glycolyse et néoglucogenèse. - [PPT Powerpoint] », *fdocuments.net*.
<https://fdocuments.net/document/pr-jean-luc-olivier-2013-2014-role-energetique-des-glucides-glycolyse-et-neoglucogenese.html> (consulté le 4 janvier 2023).
- [58] E. M. Wright, « The intestinal Na⁺/glucose cotransporter », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 55, p. 575-589, 1993, doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.003043.
- [59] U. Hoyer, K. Nelson, J. Perrotto, et K. J. Isselbacher, « Glucose transport in isolated brush border membrane from rat small intestine », *J. Biol. Chem.*, vol. 248, n° 1, p. 25-32, janv. 1973.
- [60] J. E. Riby, T. Fujisawa, et N. Kretchmer, « Fructose absorption », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 58, n° 5 Suppl, p. 748S-753S, nov. 1993, doi: 10.1093/ajcn/58.5.748S.
- [61] « Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/37154/faim-et-satiete-control-de-la-prise-alimentaire> (consulté le 6 janvier 2023).
- [62] « dossier-scient-11-2.pdf ». Consulté le: 5 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/dossier-scient-11-2.pdf>
- [63] « ALIMENTATION, GÉNÉTIQUE ET SANTÉ DE L'ENFANT, Dominique Desjeux - livre, ebook, epub ». https://www.editions-harmattan.fr/index_harmattan.asp?navig=catalogue&obj=livre&razSqlClone=1&no=4576 (consulté le 6 janvier 2023).
- [64] S. A. Hannou, D. E. Haslam, N. M. McKeown, et M. A. Herman, « Fructose metabolism and metabolic disease », *J. Clin. Invest.*, vol. 128, n° 2, p. 545-555, févr. 2018, doi: 10.1172/JCI96702.
- [65] J. Dobbing, Éd., « Dietary Starches and Sugars in Man: A Comparison », London, 1989. doi: 10.1007/978-1-4471-1701-8.

- [66] V. S. Malik, M. B. Schulze, et F. B. Hu, « Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, n° 2, p. 274-288, août 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.1.274.
- [67] H. Koepsell, « Glucose transporters in the small intestine in health and disease », *Pflugers Arch.*, vol. 472, n° 9, p. 1207-1248, 2020, doi: 10.1007/s00424-020-02439-5.
- [68] N. L. Christopher et T. M. Bayless, « Role of the Small Bowel and Colon in Lactose-Induced Diarrhea », *Gastroenterology*, vol. 60, n° 5, p. 845-852, mai 1971, doi: 10.1016/S0016-5085(71)80083-5.
- [69] T. He, K. Venema, M. G. Priebe, G. W. Welling, R.-J. M. Brummer, et R. J. Vonk, « The role of colonic metabolism in lactose intolerance », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 38, n° 8, p. 541-547, août 2008, doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x.
- [70] N. O. Berg, A. Dahlqvist, T. Lindberg, et Å. Nordén, « Correlation between Morphological Alterations and Enzyme Activities in the Mucosa of the Small Intestine », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 8, n° 8, p. 703-712, nov. 1973, doi: 10.1080/00365521.1973.12096772.
- [71] J.-M. Saudubray, F. Sedel, et J. H. Walter, « Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 29, n° 2-3, p. 261-274, 2006, doi: 10.1007/s10545-006-0358-0.
- [72] J.-M. Saudubray et F. Sedel, « [Inborn errors of metabolism in adults] », *Ann. Endocrinol.*, vol. 70, n° 1, p. 14-24, mars 2009, doi: 10.1016/j.ando.2008.12.004.
- [73] B. Baudin, « Les intolérances héréditaires aux disaccharides ou aux oses simples », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2010, n° 425, p. 31-38, sept. 2010, doi: 10.1016/S1773-035X(10)70642-0.
- [74] B. Ohlsson, « Theories behind the effect of starch- and sucrose-reduced diets on gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome (Review) », *Mol. Med. Rep.*, vol. 24, n° 4, p. 732, oct. 2021, doi: 10.3892/mmr.2021.12372.
- [75] J. L. Marcadier *et al.*, « Congenital sucrase–isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation », *CMAJ*, vol. 187, n° 2, p. 102-107, févr. 2015, doi: 10.1503/cmaj.140657.

- [76] W. R. Treem, « Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 55, p. S7, nov. 2012, doi: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.
- [77] A. Dahlqvist, « Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance », *J. Clin. Invest.*, vol. 41, n° 3, p. 463-470, mars 1962, doi: 10.1172/JCI104499.
- [78] L. F. West, M. B. Davis, F. R. Green, R. H. Lindenbaum, et D. M. Swallow, « Regional assignment of the gene coding for human sucrase-isomaltase (SI) to chromosome 3q25-26 », *Ann. Hum. Genet.*, vol. 52, n° 1, p. 57-61, janv. 1988, doi: 10.1111/j.1469-1809.1988.tb01077.x.
- [79] J. Ouwendijk *et al.*, « Congenital sucrase-isomaltase deficiency. Identification of a glutamine to proline substitution that leads to a transport block of sucrase-isomaltase in a pre-Golgi compartment », *J. Clin. Invest.*, vol. 97, n° 3, p. 633-641, févr. 1996, doi: 10.1172/JCI118459.
- [80] H. P. Hauri, J. Roth, E. E. Sterchi, et M. J. Lentze, « Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 82, n° 13, p. 4423-4427, juill. 1985, doi: 10.1073/pnas.82.13.4423.
- [81] D. HARRAK, « LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES », PhD Thesis, 2021.
- [82] L. Geng *et al.*, « Congenital sucrase-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children », *BMC Pediatr.*, vol. 14, p. 11, janv. 2014, doi: 10.1186/1471-2431-14-11.
- [83] S. Uhrich, Z. Wu, J.-Y. Huang, et C. R. Scott, « Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 55 Suppl 2, p. S34-35, nov. 2012, doi: 10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5.
- [84] S. B. Kim, F. H. Calmet, J. Garrido, M. T. Garcia-Buitrago, et B. Moshiree, « Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 65, n° 2, p. 534-540, févr. 2020, doi: 10.1007/s10620-019-05780-7.

- [85] M. Henström *et al.*, « Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome », *Gut*, vol. 67, n° 2, p. 263-270, févr. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
- [86] K. Garcia-Etxebarria *et al.*, « Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 16, n° 10, p. 1673-1676, oct. 2018, doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.047.
- [87] M. Burke, « Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement - a Mini-Review », *Clin. Biochem. Rev.*, vol. 40, n° 4, p. 167-174, nov. 2019, doi: 10.33176/AACB-19-00025.
- [88] C. C. Robayo-Torres *et al.*, « 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 48, n° 4, p. 412-418, avr. 2009, doi: 10.1097/mpg.0b013e318180cd09.
- [89] J. W. L. Puntis et V. Zamvar, « Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy », *Arch. Dis. Child.*, vol. 100, n° 9, p. 869-871, sept. 2015, doi: 10.1136/archdischild-2015-308388.
- [90] J. Burgain, C. Gaiani, C. Jeandel, C. Cailliez-Grimal, A.-M. Revol, et J. Scher, « Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 47, n° 4, p. 201-209, sept. 2012, doi: 10.1016/j.cnd.2012.02.005.
- [91] A. Szilagyí et N. Ishayek, « Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options », *Nutrients*, vol. 10, n° 12, Art. n° 12, déc. 2018, doi: 10.3390/nu10121994.
- [92] R. Catanzaro, M. Sciuto, et F. Marotta, « Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment », *Nutr. Res. N. Y. N.*, vol. 89, p. 23-34, mai 2021, doi: 10.1016/j.nutres.2021.02.003.
- [93] M. D. C. Toca, A. Fernández, M. Orsi, O. Tabacco, et G. Vinderola, « Lactose intolerance: myths and facts. An update », *Arch. Argent. Pediatr.*, vol. 120, n° 1, p. 59-66, févr. 2022, doi: 10.5546/aap.2022.eng.59.

- [94] N. Uchida *et al.*, « Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency », *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 227, n° 1, p. 69-72, mai 2012, doi: 10.1620/tjem.227.69.
- [95] I. Järvelä, S. Torniainen, et K.-L. Kolho, « Molecular genetics of human lactase deficiencies », *Ann. Med.*, vol. 41, n° 8, p. 568-575, 2009, doi: 10.1080/07853890903121033.
- [96] S. Torniainen *et al.*, « Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) », *BMC Gastroenterol.*, vol. 9, n° 1, p. 8, déc. 2009, doi: 10.1186/1471-230X-9-8.
- [97] J. Sala Coromina, A. Vinaixa Vergés, et R. Garcia Puig, « [Congenital lactase deficiency: Identification of a new mutation] », *An. Pediatr. Barc. Spain 2003*, vol. 82, n° 5, p. 365-366, mai 2015, doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.017.
- [98] M. Kuokkanen *et al.*, « Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 78, n° 2, p. 339-344, févr. 2006, doi: 10.1086/500053.
- [99] L. Diekmann, K. Pfeiffer, et H. Y. Naim, « Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene », *BMC Gastroenterol.*, vol. 15, p. 36, mars 2015, doi: 10.1186/s12876-015-0261-y.
- [100] A. Lachaux, « L'intolérance au lactose. Un modèle pour comprendre la malabsorption des sucres chez l'enfant et chez l'adulte », *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 59, n° 3, p. 210-211, avr. 2019, doi: 10.1016/j.reval.2019.02.222.
- [101] A. Anguita-Ruiz, C. M. Aguilera, et Á. Gil, « Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies », *Nutrients*, vol. 12, n° 9, p. 2689, sept. 2020, doi: 10.3390/nu12092689.
- [102] M.-C. Morin, « Intolérance au lactose ».
- [103] R. Dainese-Plichon, S. Schneider, T. Piche, et X. Hébuterne, « Malabsorption et intolérance au lactose chez l'adulte », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 28, n° 1, p. 46-51, févr. 2014, doi: 10.1016/j.nupar.2013.12.002.

- [104] Y. Vandenplas, « Lactose intolerance », *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, vol. 24 Suppl 1, p. S9-13, 2015, doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.02.
- [105] M. Di Costanzo et R. Berni Canani, « Lactose Intolerance: Common Misunderstandings », *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 73 Suppl 4, p. 30-37, 2018, doi: 10.1159/000493669.
- [106] Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, et M. Fox, « Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management », *Nutrients*, vol. 7, n° 9, p. 8020-8035, sept. 2015, doi: 10.3390/nu7095380.
- [107] H. J. Binder, « Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 72, p. 297-313, 2010, doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135817.
- [108] B. Misselwitz, M. Butter, K. Verbeke, et M. R. Fox, « Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management », *Gut*, vol. 68, n° 11, p. 2080-2091, nov. 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
- [109] « Lactose Intolerance », *American College of Gastroenterology*.
<https://gi.org/topics/lactose-intolerance-in-children/> (consulté le 25 janvier 2023).
- [110] M. J. Alkalay, « Nutrition in Patients with Lactose Malabsorption, Celiac Disease, and Related Disorders », *Nutrients*, vol. 14, n° 1, p. 2, déc. 2021, doi: 10.3390/nu14010002.
- [111] R. Schiffner, K. Kostev, et H. Gothe, « Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices », *Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol.*, vol. 29, n° 2, p. 174-179, 2016, doi: 10.20524/aog.2016.0009.
- [112] M. Aghasi, M. Golzarand, S. Shab-Bidar, A. Aminianfar, M. Omidian, et F. Taheri, « Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 38, n° 3, p. 1067-1075, juin 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.015.
- [113] S. Ugidos-Rodríguez, M. C. Matallana-González, et M. C. Sánchez-Mata, « Lactose malabsorption and intolerance: a review », *Food Funct.*, vol. 9, n° 8, p. 4056-4068, août 2018, doi: 10.1039/c8fo00555a.

- [114] J. L. Rosado, « [Lactose intolerance] », *Gac. Med. Mex.*, vol. 152 Suppl 1, p. 67-73, sept. 2016.
- [115] Z. Dzialanski, M. Barany, P. Engfeldt, A. Magnuson, L. A. Olsson, et T. K. Nilsson, « Lactase persistence versus lactose intolerance: Is there an intermediate phenotype? », *Clin. Biochem.*, vol. 49, n° 3, p. 248-252, févr. 2016, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.11.001.
- [116] B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, M. Fried, S. R. Vavricka, et M. Fox, « Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment », *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 1, n° 3, p. 151-159, juin 2013, doi: 10.1177/2050640613484463.
- [117] P. Marteau et S. Olivier, « L'intolérance au lactose », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 52, p. S13-S18, déc. 2017, doi: 10.1016/S0007-9960(17)30194-3.
- [118] SGI, « Intolérance au lactose », *Société gastro-intestinale / www.mauxdeventre.org*. <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/intolerance-au-lactose/?lang=fr> (consulté le 28 janvier 2023).
- [119] Elsevier, « Alimentation en cas d'intolérance au lactose », *Elsevier Connect*. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/alimentation-en-cas-dintolerance-au-lactose> (consulté le 27 janvier 2023).
- [120] R. A. Forsgård, « Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 110, n° 2, p. 273-279, août 2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz104.
- [121] R. Catanzaro, M. Sciuto, B. Singh, S. Pathak, et F. Marotta, « Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: the importance of differential diagnosis. A monocentric study », *Minerva Gastroenterol.*, vol. 67, n° 1, p. 72-78, mars 2021, doi: 10.23736/S2724-5985.20.02734-8.
- [122] A. Shaukat *et al.*, « Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance », *Ann. Intern. Med.*, vol. 152, n° 12, p. 797-803, juin 2010, doi: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241.

- [123] E. Masson, « Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1190187/lien-entre-les-probiotiques-et-le-microbiote-visio> (consulté le 28 janvier 2023).
- [124] Y. Zhu *et al.*, « Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, n° 9, p. 1516-1525, sept. 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.198.
- [125] C. Santonocito *et al.*, « Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 439, p. 14-17, janv. 2015, doi: 10.1016/j.cca.2014.09.026.
- [126] J. Tomczonek-Moruś, A. Wojtasik, K. Zeman, B. Smolarz, et L. Bąk-Romaniszyn, « 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children », *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 7, n° 2, p. 210-216, mars 2019, doi: 10.1177/2050640618814136.
- [127] L. Robles et R. Priefer, « Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You », *Diagn. Basel Switz.*, vol. 10, n° 6, p. 412, juin 2020, doi: 10.3390/diagnostics10060412.
- [128] A. Rezaie *et al.*, « Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, n° 5, p. 775-784, mai 2017, doi: 10.1038/ajg.2017.46.
- [129] A. Gasbarrini *et al.*, « Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 29 Suppl 1, p. 1-49, mars 2009, doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.
- [130] D. B. Prost, « LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES CHEZ L'ADULTE: GLUTEN, LACTOSE, FODMAPs », mars 2018.
- [131] H. F. Hammer *et al.*, « European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric

- Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus », *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 10, n° 1, p. 15-40, févr. 2022, doi: 10.1002/ueg2.12133.
- [132] J.-F. Yang *et al.*, « Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, n° 24, p. 7563-7570, juin 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7563.
- [133] E. Houben, V. De Preter, J. Billen, M. Van Ranst, et K. Verbeke, « Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined ¹³C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis », *Nutrients*, vol. 7, n° 9, Art. n° 9, sept. 2015, doi: 10.3390/nu7095348.
- [134] C. Rojo *et al.*, « Concordance between Lactose Quick Test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children », *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.*, vol. 30, n° 5, p. e13271, mai 2018, doi: 10.1111/nmo.13271.
- [135] B. Braden, « Methods and functions: Breath tests », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 3, p. 337-352, 2009, doi: 10.1016/j.bpg.2009.02.014.
- [136] P. Varjú, B. Ystad, N. Gede, P. Hegyi, D. Pécsi, et J. Czimmer, « The role of small intestinal bacterial overgrowth and false positive diagnosis of lactose intolerance in southwest Hungary—A retrospective observational study », *PLoS ONE*, vol. 15, n° 5, p. e0230784, mai 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0230784.
- [137] M. Kuokkanen *et al.*, « A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy », *Endoscopy*, vol. 38, n° 7, p. 708-712, juill. 2006, doi: 10.1055/s-2006-925354.
- [138] T. T. Perets *et al.*, « A diagnostic approach to patients with suspected lactose malabsorption », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 59, n° 5, p. 1012-1016, mai 2014, doi: 10.1007/s10620-013-2980-7.
- [139] T. Di Rienzo *et al.*, « Lactose intolerance: from diagnosis to correct management », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 17 Suppl 2, p. 18-25, 2013.

- [140] R. Cuomo, P. Andreozzi, F. P. Zito, V. Passananti, G. De Carlo, et G. Sarnelli, « Irritable bowel syndrome and food interaction », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 20, n° 27, p. 8837-8845, juill. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8837.
- [141] S. Rozenberg *et al.*, « Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs--A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases », *Calcif. Tissue Int.*, vol. 98, n° 1, p. 1-17, janv. 2016, doi: 10.1007/s00223-015-0062-x.
- [142] O. Boukria, E. M. El Hadrami, S. Boudalia, J. Safarov, F. Leriche, et A. Aït-Kaddour, « The Effect of Mixing Milk of Different Species on Chemical, Physicochemical, and Sensory Features of Cheeses: A Review », *Foods Basel Switz.*, vol. 9, n° 9, p. 1309, sept. 2020, doi: 10.3390/foods9091309.
- [143] H. R. McCain, S. Kaliappan, et M. A. Drake, « Invited review: Sugar reduction in dairy products », *J. Dairy Sci.*, vol. 101, n° 10, p. 8619-8640, oct. 2018, doi: 10.3168/jds.2017-14347.
- [144] M. Corgneau *et al.*, « Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers », *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 57, n° 15, p. 3344-3356, oct. 2017, doi: 10.1080/10408398.2015.1123671.
- [145] P. Usai-Satta, M. Scarpa, F. Oppia, et F. Cabras, « Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? », *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, vol. 3, n° 3, p. 29-33, juin 2012, doi: 10.4292/wjgpt.v3.i3.29.
- [146] G. J. Santos, R. Rocha, et G. O. Santana, « Lactose intolerance: what is a correct management? », *Rev. Assoc. Medica Bras. 1992*, vol. 65, n° 2, p. 270-275, févr. 2019, doi: 10.1590/1806-9282.65.2.270.
- [147] I. Ibba, A. Gilli, M. F. Boi, et P. Usai, « Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 680196, 2014, doi: 10.1155/2014/680196.

- [148] V. Ojetti *et al.*, « The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 14, n° 3, p. 163-170, mars 2010.
- [149] L. H. Shi, K. Balakrishnan, K. Thiagarajah, N. I. Mohd Ismail, et O. S. Yin, « Beneficial Properties of Probiotics », *Trop. Life Sci. Res.*, vol. 27, n° 2, p. 73-90, août 2016, doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.
- [150] R. Leis, M.-J. de Castro, C. de Lamas, R. Picáns, et M. L. Couce, « Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials », *Nutrients*, vol. 12, n° 5, p. 1487, mai 2020, doi: 10.3390/nu12051487.
- [151] S. J. Oak et R. Jha, « The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review », *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 59, n° 11, p. 1675-1683, juin 2019, doi: 10.1080/10408398.2018.1425977.
- [152] P. Vitellio, G. Celano, L. Bonfrate, M. Gobbetti, P. Portincasa, et M. De Angelis, « Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study », *Nutrients*, vol. 11, n° 4, p. 886, avr. 2019, doi: 10.3390/nu11040886.
- [153] E. A. Trush, E. A. Poluektova, A. G. Beniashvili, O. S. Shifrin, Y. M. Poluektov, et V. T. Ivashkin, « The Evolution of Human Probiotics: Challenges and Prospects », *Probiotics Antimicrob. Proteins*, vol. 12, n° 4, p. 1291-1299, déc. 2020, doi: 10.1007/s12602-019-09628-4.
- [154] R. A. Rastall et G. R. Gibson, « Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health », *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 32, p. 42-46, avr. 2015, doi: 10.1016/j.copbio.2014.11.002.
- [155] T. Aljutaily, E. Huarte, S. Martinez-Monteaudo, J. L. Gonzalez-Hernandez, M. Rovai, et I. N. Sergeev, « Probiotic-enriched milk and dairy products increase gut microbiota diversity: a comparative study », *Nutr. Res. N. Y. N.*, vol. 82, p. 25-33, oct. 2020, doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.017.

- [156] J. W. Arnold, J. B. Simpson, J. Roach, J. M. Bruno-Barcena, et M. A. Azcarate-Peril, « Prebiotics for Lactose Intolerance: Variability in Galacto-Oligosaccharide Utilization by Intestinal *Lactobacillus rhamnosus* », *Nutrients*, vol. 10, n° 10, Art. n° 10, oct. 2018, doi: 10.3390/nu10101517.
- [157] « Fructose is generated in the human brain », *ScienceDaily*.
<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/02/170223114842.htm> (consulté le 10 février 2023).
- [158] R. P. Ferraris, J. Choe, et C. R. Patel, « Intestinal Absorption of Fructose », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 38, n° 1, p. 41-67, août 2018, doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051707.
- [159] V. S. Hegde et T. Sharman, *Hereditary Fructose Intolerance*. StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 5 février 2023. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/>
- [160] S. J. Schrodi *et al.*, « Prevalence estimation for monogenic autosomal recessive diseases using population-based genetic data », *Hum. Genet.*, vol. 134, n° 6, p. 659-669, juin 2015, doi: 10.1007/s00439-015-1551-8.
- [161] J. Gruchota *et al.*, « Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 87, n° 4, p. 376-378, avr. 2006, doi: 10.1016/j.ymgme.2005.11.010.
- [162] A. M. Buziau, C. G. Schalkwijk, C. D. A. Stehouwer, D. R. Tolan, et M. C. G. J. Brouwers, « Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 77, n° 9, p. 1709-1719, mai 2020, doi: 10.1007/s00018-019-03348-2.
- [163] F. C. Pinheiro, F. Sperb-Ludwig, et I. V. D. Schwartz, « Epidemiological aspects of hereditary fructose intolerance: A database study », *Hum. Mutat.*, vol. 42, n° 12, p. 1548-1566, déc. 2021, doi: 10.1002/humu.24282.
- [164] B. Merino, C. M. Fernández-Díaz, I. Cózar-Castellano, et G. Perdomo, « Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease », *Nutrients*, vol. 12, n° 1, p. 94, déc. 2019, doi: 10.3390/nu12010094.

- [165] F.-G. Debray, K. Seyssel, M. Fadeur, L. Tappy, N. Paquot, et C. Tran, « Effect of a high fructose diet on metabolic parameters in carriers for hereditary fructose intolerance », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 40, n° 6, p. 4246-4254, juin 2021, doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.026.
- [166] E. Quintana *et al.*, « Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 32 Suppl 1, p. S273-278, déc. 2009, doi: 10.1007/s10545-009-1219-4.
- [167] M. C. Morales-Alvarez, M. L. Ricardo-Silgado, H. N. Lemus, D. González-Devia, et C. O. Mendivil, « Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c.1693T>A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene », *SAGE Open Med. Case Rep.*, vol. 7, p. 2050313X18823098, 2019, doi: 10.1177/2050313X18823098.
- [168] L. G. Sanchez-Lozada *et al.*, « Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats », *J. Biol. Chem.*, vol. 294, n° 11, p. 4272-4281, mars 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.006158.
- [169] C. Tran, « Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? », *Nutrients*, vol. 9, n° 4, Art. n° 4, avr. 2017, doi: 10.3390/nu9040356.
- [170] L. Aldámiz-Echevarría *et al.*, « Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 39, n° 2, p. 455-459, févr. 2020, doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.019.
- [171] N. Simons *et al.*, « Patients With Aldolase B Deficiency Are Characterized by Increased Intrahepatic Triglyceride Content », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, n° 11, p. 5056-5064, nov. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02795.
- [172] H. Li *et al.*, « Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 123, n° 4, p. 428-432, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.016.
- [173] S. K. Singh et M. S. Sarma, « Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review », *World J. Clin. Pediatr.*, vol. 11, n° 4, p. 321-329, juill. 2022, doi: 10.5409/wjcp.v11.i4.321.

- [174] E. Izquierdo-García, I. Escobar-Rodríguez, J. M. Moreno-Villares, et I. Iglesias-Peinado, « Social and health care needs in patients with hereditary fructose intolerance in Spain », *Endocrinol. Diabetes Nutr.*, vol. 67, n° 4, p. 253-262, avr. 2020, doi: 10.1016/j.endinu.2019.06.005.
- [175] A. Hernández-López, D. A. Sánchez Félix, Z. Zuñiga Sierra, I. García Bravo, T. D. Dinkova, et A. X. Avila-Alejandre, « Quantification of Reducing Sugars Based on the Qualitative Technique of Benedict », *ACS Omega*, vol. 5, n° 50, p. 32403-32410, déc. 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c04467.
- [176] A. Cano *et al.*, « Transferrin Isoforms, Old but New Biomarkers in Hereditary Fructose Intolerance », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 13, p. 2932, juin 2021, doi: 10.3390/jcm10132932.
- [177] M. Adamowicz *et al.*, « Transferrin hypoglycosylation in hereditary fructose intolerance: using the clues and avoiding the pitfalls », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 30, n° 3, p. 407, juin 2007, doi: 10.1007/s10545-007-0569-z.
- [178] S. Bijarnia-Mahay *et al.*, « Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India », *JIMD Rep.*, vol. 19, p. 85-93, 2015, doi: 10.1007/8904_2014_374.
- [179] S. A. Oppelt, E. M. Sennott, et D. R. Tolan, « Aldolase-B knockout in mice phenocopies hereditary fructose intolerance in humans », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 114, n° 3, p. 445-450, mars 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.001.
- [180] A. Y. Kim, J. J. Hughes, A. Pipitone Dempsey, K. Sondergaard Schatz, T. Wang, et M. Gunay-Aygun, « Pitfalls in the Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance », *Pediatrics*, vol. 146, n° 2, p. e20193324, août 2020, doi: 10.1542/peds.2019-3324.
- [181] Z. Beyzaei *et al.*, « Identification of a novel mutation in the ALDOB gene in hereditary fructose intolerance », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, janv. 2023, doi: 10.1515/jpem-2022-0566.
- [182] « Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment | SpringerLink ». <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-49771-5> (consulté le 17 février 2023).

- [183] W. Marcason, « Is medical nutrition therapy (MNT) the same for hereditary vs dietary fructose intolerance? », *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 110, n° 7, p. 1128, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jada.2010.05.016.
- [184] M. S. Kim, J. S. Moon, M. J. Kim, M.-W. Seong, S. S. Park, et J. S. Ko, « Hereditary Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood », *Gut Liver*, vol. 15, n° 1, p. 142-145, janv. 2021, doi: 10.5009/gnl20189.
- [185] N. Simons *et al.*, « Kidney and vascular function in adult patients with hereditary fructose intolerance », *Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 23, p. 100600, juin 2020, doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100600.
- [186] F.-G. Debray *et al.*, « Are heterozygous carriers for hereditary fructose intolerance predisposed to metabolic disturbances when exposed to fructose? », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 108, n° 2, p. 292-299, août 2018, doi: 10.1093/ajcn/nqy092.
- [187] E. Izquierdo-García, I. Escobar Rodríguez, J. M. Moreno-Villares, et I. Iglesias Peinado, « [Drug syrups: Errors in drug labels with possible consequences in patients with hereditary fructose intolerance] », *An. Pediatr. Barc. Spain 2003*, vol. 87, n° 6, p. 351-353, déc. 2017, doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.004.
- [188] F. Di Dato *et al.*, « Daily Fructose Traces Intake and Liver Injury in Children with Hereditary Fructose Intolerance », *Nutrients*, vol. 11, n° 10, Art. n° 10, oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102397.
- [189] A. Cano *et al.*, « Vitamin C and folate status in hereditary fructose intolerance », *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 76, n° 12, p. 1733-1739, déc. 2022, doi: 10.1038/s41430-022-01178-3.
- [190] S. Gaughan, L. Ayres, et I. I. Peter R Baker, *Hereditary Fructose Intolerance*. University of Washington, Seattle, 2021. Consulté le: 5 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>
- [191] J. Cerone et A. Rios, « Galactosemia », *Pediatr. Rev.*, vol. 40, n° Suppl 1, p. 24-27, oct. 2019, doi: 10.1542/pir.2018-0150.
- [192] D. Demirbas, A. I. Coelho, M. E. Rubio-Gozalbo, et G. T. Berry, « Hereditary galactosemia », *Metabolism.*, vol. 83, p. 188-196, juin 2018, doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.

- [193] R. Augustin, « The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all », *IUBMB Life*, vol. 62, n° 5, p. 315-333, mai 2010, doi: 10.1002/iub.315.
- [194] A. I. Coelho, G. T. Berry, et M. E. Rubio-Gozalbo, « Galactose metabolism and health », *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 18, n° 4, p. 422-427, juill. 2015, doi: 10.1097/MCO.000000000000189.
- [195] S. Fushinobu, « Molecular evolution and functional divergence of UDP-hexose 4-epimerases », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 61, p. 53-62, avr. 2021, doi: 10.1016/j.cbpa.2020.09.007.
- [196] C. Stylianopoulou, « Carbohydrates: regulation of metabolism », in *Reference Module in Food Science*, Elsevier, 2022. doi: 10.1016/B978-0-12-821848-8.00173-6.
- [197] J. L. Fridovich-Keil, « Galactosemia: the good, the bad, and the unknown », *J. Cell. Physiol.*, vol. 209, n° 3, p. 701-705, déc. 2006, doi: 10.1002/jcp.20820.
- [198] N. M. Stettner, D. J. Cutler, et J. L. Fridovich-Keil, « Racial and ethnic diversity of classic and clinical variant galactosemia in the United States », *Mol. Genet. Metab.*, p. 107542, févr. 2023, doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107542.
- [199] T. J. McCorvie *et al.*, « Molecular basis of classic galactosemia from the structure of human galactose 1-phosphate uridylyltransferase », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 25, n° 11, p. 2234-2244, juin 2016, doi: 10.1093/hmg/ddw091.
- [200] J. L. Fridovich-Keil, M. J. Gambello, R. H. Singh, et J. D. Sharer, *Duarte Variant Galactosemia*. University of Washington, Seattle, 2020. Consulté le: 22 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/>
- [201] M. Pasquali, C. Yu, et B. Coffee, « Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) », *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 20, n° 1, p. 3-11, janv. 2018, doi: 10.1038/gim.2017.172.
- [202] E. Viggiano *et al.*, « Clinical and molecular spectra in galactosemic patients from neonatal screening in northeastern Italy: structural and functional characterization of new variations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene », *Gene*, vol. 559, n° 2, p. 112-118, avr. 2015, doi: 10.1016/j.gene.2015.01.013.

- [203] F. R. O. Calderon, A. R. Phansalkar, D. K. Crockett, M. Miller, et R. Mao, « Mutation database for the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene », *Hum. Mutat.*, vol. 28, n° 10, p. 939-943, oct. 2007, doi: 10.1002/humu.20544.
- [204] D. J. Timson, « The molecular basis of galactosemia - Past, present and future », *Gene*, vol. 589, n° 2, p. 133-141, sept. 2016, doi: 10.1016/j.gene.2015.06.077.
- [205] M. Haskovic *et al.*, « Pathophysiology and targets for treatment in hereditary galactosemia: A systematic review of animal and cellular models », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 43, n° 3, p. 392-408, mai 2020, doi: 10.1002/jimd.12202.
- [206] A. I. Coelho *et al.*, « Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia », *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 2, n° 6, p. 484-496, nov. 2014, doi: 10.1002/mgg3.94.
- [207] G. T. Berry, S. Segal, et R. Gitzelmann, « Disorders of Galactose Metabolism », in *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, J. Fernandes, J.-M. Saudubray, G. van den Berghe, et J. H. Walter, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006, p. 121-130. doi: 10.1007/978-3-540-28785-8_7.
- [208] S.-P. Alejandro, « ER stress in cardiac aging, a current view on the D-galactose model », *Exp. Gerontol.*, vol. 169, p. 111953, nov. 2022, doi: 10.1016/j.exger.2022.111953.
- [209] C. Yager, C. Ning, R. Reynolds, N. Leslie, et S. Segal, « Galactitol and galactonate accumulation in heart and skeletal muscle of mice with deficiency of galactose-1-phosphate uridylyltransferase », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 81, n° 2, p. 105-111, févr. 2004, doi: 10.1016/j.ymgme.2003.10.001.
- [210] A. I. Coelho, M. E. Rubio-Gozalbo, J. B. Vicente, et I. Rivera, « Sweet and sour: an update on classic galactosemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 40, n° 3, p. 325-342, mai 2017, doi: 10.1007/s10545-017-0029-3.
- [211] M. De Lucca, L. Casique, et V. Cornejo, « Chapter 22 - Alterations of galactose metabolism caused by deficit of galactose-1-phosphate uridylyltransferase activity: An overview of galactosemia type I », in *Molecular Nutrition: Carbohydrates*, V. B. Patel, Éd. Academic Press, 2019, p. 369-395. doi: 10.1016/B978-0-12-849886-6.00011-2.

- [212] C. M. Machado *et al.*, « The galactose-induced decrease in phosphate levels leads to toxicity in yeast models of galactosemia », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1863, n° 6, p. 1403-1409, juin 2017, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.02.014.
- [213] D. P. Ramadža *et al.*, « Molecular basis and clinical presentation of classic galactosemia in a Croatian population », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, vol. 31, n° 1, p. 71-75, janv. 2018, doi: 10.1515/jpem-2017-0302.
- [214] G. M. Rice et R. D. Steiner, « Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders) », *Pediatr. Rev.*, vol. 37, n° 1, p. 3-15; quiz 16-17, 47, janv. 2016, doi: 10.1542/pir.2014-0122.
- [215] S. Anderson, « GALT Deficiency Galactosemia », *MCN. Am. J. Matern. Child Nurs.*, vol. 43, n° 1, p. 44-51, 2018, doi: 10.1097/NMC.0000000000000388.
- [216] G. T. Berry, « Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 106, n° 1, p. 7-11, mai 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.007.
- [217] E. Beutler et M. C. Baluda, « Improved method for measuring galactose-I-phosphate uridyl transferase activity of erythrocytes », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 13, n° 3, p. 369-379, mars 1966, doi: 10.1016/0009-8981(66)90217-8.
- [218] M. Çelik, O. Akdeniz, M. N. Ozbek, et O. Kirbiyik, « Neonatal classic galactosemia-diagnosis, clinical profile and molecular characteristics in unscreened Turkish population », *J. Trop. Pediatr.*, vol. 68, n° 6, p. fmac098, oct. 2022, doi: 10.1093/tropej/fmac098.
- [219] R. Lak, B. Yazdizadeh, M. Davari, M. Nouhi, et R. Kelishadi, « Newborn screening for galactosaemia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 6, n° 6, p. CD012272, juin 2020, doi: 10.1002/14651858.CD012272.pub3.
- [220] I. Badiu Tişa, A. C. Achim, et A. Cozma-Petruţ, « The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia », *Nutrients*, vol. 15, n° 1, p. 10, déc. 2022, doi: 10.3390/nu15010010.
- [221] J. Friedman *et al.*, « Commentary: Galactosemia Diagnosis by Whole Exome Sequencing Later in Life », *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 8, n° Suppl 1, p. S40-S41, août 2021, doi: 10.1002/mdc3.13304.

- [222] E. Viggiano, A. Marabotti, L. Politano, et A. Burlina, « Galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency: A literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants », *Clin. Genet.*, vol. 93, n° 2, p. 206-215, févr. 2018, doi: 10.1111/cge.13030.
- [223] M. E. Hermans, M. M. Welsink-Karssies, A. M. Bosch, K. J. Oostrom, et G. J. Geurtsen, « Cognitive functioning in patients with classical galactosemia: a systematic review », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 14, n° 1, p. 226, oct. 2019, doi: 10.1186/s13023-019-1215-1.
- [224] M. M. Welsink-Karssies *et al.*, « Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 42, févr. 2020, doi: 10.1186/s13023-019-1277-0.
- [225] M. E. Rubio-Gozalbo *et al.*, « The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 14, n° 1, p. 86, avr. 2019, doi: 10.1186/s13023-019-1047-z.
- [226] M. M. Welsink-Karssies *et al.*, « Gray and white matter are both affected in classical galactosemia: An explorative study on the association between neuroimaging and clinical outcome », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 131, n° 4, p. 370-379, déc. 2020, doi: 10.1016/j.ymgme.2020.11.001.
- [227] J. A. Randall *et al.*, « Qualitative interviews with adults with Classic Galactosemia and their caregivers: disease burden and challenges with daily living », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 17, n° 1, p. 138, mars 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02287-9.
- [228] Z. Abidin et E. P. Treacy, « Insights into the Pathophysiology of Infertility in Females with Classical Galactosaemia », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 20, p. 5236, oct. 2019, doi: 10.3390/ijms20205236.
- [229] M. Thakur, G. Feldman, et E. E. Puscheck, « Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 35, n° 1, p. 3-16, janv. 2018, doi: 10.1007/s10815-017-1039-7.
- [230] I. Flechtner *et al.*, « Puberty and fertility in classic galactosemia », *Endocr. Connect.*, vol. 10, n° 2, p. 240-247, janv. 2021, doi: 10.1530/EC-21-0013.

- [231] A. B. Frederick, A. M. Zinsli, G. Carlock, K. Conneely, et J. L. Fridovich-Keil, « Presentation, progression, and predictors of ovarian insufficiency in classic galactosemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 41, n° 5, p. 785-790, sept. 2018, doi: 10.1007/s10545-018-0177-0.
- [232] B. van Erven *et al.*, « Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency », *Fertil. Steril.*, vol. 108, n° 1, p. 168-174, juill. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.013.
- [233] M. Haskovic *et al.*, « Nucleotide sugar profiles throughout development in wildtype and galt knockout zebrafish », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 43, n° 5, p. 994-1001, sept. 2020, doi: 10.1002/jimd.12265.
- [234] J. L. Fridovich-Keil et G. T. Berry, « Pathophysiology of long-term complications in classic galactosemia: What we do and do not know », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 137, n° 1, p. 33-39, sept. 2022, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.005.
- [235] B. van Erven *et al.*, « Bone Health in Classic Galactosemia: Systematic Review and Meta-Analysis », *JIMD Rep.*, vol. 35, p. 87-96, déc. 2016, doi: 10.1007/8904_2016_28.
- [236] L. A. Batey *et al.*, « Skeletal health in adult patients with classic galactosemia », *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 24, n° 2, p. 501-509, févr. 2013, doi: 10.1007/s00198-012-1983-0.
- [237] B. Panis, P. P. Forget, F. H. Nieman, M. J. P. G. van Kroonenburgh, et M. E. Rubio-Gozalbo, « Body composition in children with galactosaemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 28, n° 6, p. 931-937, 2005, doi: 10.1007/s10545-005-0189-4.
- [238] A. Doulgeraki, I. Monopolis, D. Deligianni, M. Kalogerakou, et K. H. Schulpis, « Body composition in young patients with galactose metabolic disorders: a preliminary report », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, vol. 27, n° 1-2, p. 81-86, janv. 2014, doi: 10.1515/jpem-2013-0161.
- [239] K. A. Shaw, J. G. Mulle, M. P. Epstein, et J. L. Fridovich-Keil, « Gastrointestinal Health in Classic Galactosemia », *JIMD Rep.*, vol. 33, p. 27-32, 2017, doi: 10.1007/8904_2016_575.

- [240] M. E. Rubio-Gozalbo *et al.*, « The galactosemia network (GalNet) », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 40, n° 2, p. 169-170, mars 2017, doi: 10.1007/s10545-016-9989-y.
- [241] M. Succio, R. Sacchetti, A. Rossi, G. Parenti, et M. Ruoppolo, « Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment », *Biomolecules*, vol. 12, n° 7, p. 968, juill. 2022, doi: 10.3390/biom12070968.
- [242] B. Delnoy, A. I. Coelho, et M. E. Rubio-Gozalbo, « Current and Future Treatments for Classic Galactosemia », *J. Pers. Med.*, vol. 11, n° 2, p. 75, janv. 2021, doi: 10.3390/jpm11020075.
- [243] L. Welling *et al.*, « International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 40, n° 2, p. 171-176, mars 2017, doi: 10.1007/s10545-016-9990-5.
- [244] D. J. Timson, « Therapies for galactosemia: a patent landscape », *Pharm. Pat. Anal.*, vol. 9, n° 2, p. 45-51, mai 2020, doi: 10.4155/ppa-2020-0004.
- [245] B. S. Yilmaz, S. Gurung, D. Perocheau, J. Counsell, et J. Baruteau, « Gene therapy for inherited metabolic diseases », *J. Mother Child*, vol. 24, n° 2, p. 53-64, nov. 2020, doi: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2004.000009.
- [246] M. G. S. Rutten, M. G. Rots, et M. H. Oosterveer, « Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 43, n° 1, p. 63-70, janv. 2020, doi: 10.1002/jimd.12093.
- [247] S. A. Rasmussen, J. M. I. Daenzer, et J. L. Fridovich-Keil, « A pilot study of neonatal GALT gene replacement using AAV9 dramatically lowers galactose metabolites in blood, liver, and brain and minimizes cataracts in GALT-null rat pups », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 44, n° 1, p. 272-281, janv. 2021, doi: 10.1002/jimd.12311.
- [248] M. R. Cring et V. C. Sheffield, « Gene therapy and gene correction: targets, progress, and challenges for treating human diseases », *Gene Ther.*, vol. 29, n° 1-2, p. 3-12, févr. 2022, doi: 10.1038/s41434-020-00197-8.
- [249] P. G. V. Martini et L. T. Guey, « A New Era for Rare Genetic Diseases: Messenger RNA Therapy », *Hum. Gene Ther.*, vol. 30, n° 10, p. 1180-1189, oct. 2019, doi: 10.1089/hum.2019.090.

- [250] B. Delnoy *et al.*, « Novel mRNA therapy restores GALT protein and enzyme activity in a zebrafish model of classic galactosemia », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 45, n° 4, p. 748-758, juill. 2022, doi: 10.1002/jimd.12512.
- [251] B. Balakrishnan, D. An, V. Nguyen, C. DeAntonis, P. G. V. Martini, et K. Lai, « Novel mRNA-Based Therapy Reduces Toxic Galactose Metabolites and Overcomes Galactose Sensitivity in a Mouse Model of Classic Galactosemia », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 28, n° 1, p. 304-312, janv. 2020, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.09.018.
- [252] S. Banford, T. J. McCorvie, A. L. Pey, et D. J. Timson, « Galactosemia: Towards Pharmacological Chaperones », *J. Pers. Med.*, vol. 11, n° 2, p. 106, févr. 2021, doi: 10.3390/jpm11020106.
- [253] T. J. McCorvie et D. J. Timson, « Galactosemia: opportunities for novel therapies », in *Protein Homeostasis Diseases*, A. L. Pey, Éd. Academic Press, 2020, p. 221-245. doi: 10.1016/B978-0-12-819132-3.00011-7.
- [254] H. Akduman, D. Dilli, et S. Ceylaner, « A Case of Congenital Glucose Galactose Malabsorption with a New Mutation in the SLC5A1 Gene », *J. Pediatr. Genet.*, vol. 11, n° 4, p. 317-319, nov. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1719161.
- [255] M. Al-lawama, J. Albaramki, M. Altamimi, et H. El-Shanti, « Congenital glucose-galactose malabsorption: A case report with a novel SLC5A1 mutation », *Clin. Case Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 51-53, nov. 2018, doi: 10.1002/ccr3.1913.
- [256] B. S. Prasad et S. K. Yachha, « Congenital Glucose-Galactose Malabsorption in a Child », *Indian Pediatr.*, vol. 59, n° 10, p. 811-812, oct. 2022.
- [257] G. Terrin *et al.*, « Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 13, n° 4, p. 4168-4185, mars 2012, doi: 10.3390/ijms13044168.
- [258] Y. Al-Suyufi *et al.*, « SLC5A1 Mutations in Saudi Arabian Patients With Congenital Glucose-Galactose Malabsorption », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 66, n° 2, p. 250-252, févr. 2018, doi: 10.1097/MPG.0000000000001694.

- [259] A. P. Chan *et al.*, « Long-Term Dietary Changes in Subjects with Glucose Galactose Malabsorption Secondary to Biallelic Mutations of SLC5A1 », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 66, n° 12, p. 4414-4422, 2021, doi: 10.1007/s10620-020-06792-4.
- [260] S. Anderson, S. Koniaris, B. Xin, et S. S. Brooks, « Congenital Glucose–Galactose Malabsorption: A Case Report », *J. Pediatr. Health Care*, vol. 31, n° 4, p. 506-510, juill. 2017, doi: 10.1016/j.pedhc.2017.01.005.
- [261] V. Douard et R. P. Ferraris, « The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake », *J. Physiol.*, vol. 591, n° 2, p. 401-414, janv. 2013, doi: 10.1113/jphysiol.2011.215731.
- [262] M. Trelis *et al.*, « Giardia intestinalis and Fructose Malabsorption: A Frequent Association », *Nutrients*, vol. 11, n° 12, Art. n° 12, déc. 2019, doi: 10.3390/nu11122973.
- [263] M. Raithel, M. Weidenhiller, A. F.-K. Hagel, U. Hetterich, M. F. Neurath, et P. C. Konturek, « The Malabsorption of Commonly Occurring Mono and Disaccharides », *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 110, n° 46, p. 775-782, nov. 2013, doi: 10.3238/arztebl.2013.0775.
- [264] O. Martínez-Azcona *et al.*, « Fructose malabsorption in asymptomatic children and in patients with functional chronic abdominal pain: a prospective comparative study », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 178, n° 9, p. 1395-1403, sept. 2019, doi: 10.1007/s00431-019-03418-4.
- [265] C. Jang *et al.*, « The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids », *Cell Metab.*, vol. 27, n° 2, p. 351-361.e3, févr. 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.016.
- [266] F. Alliende, Y. Lucero, F. Jaime, G. Ríos, M. E. Arancibia, et L. Rodriguez, « Fructose Malabsorption in Chilean Children Undergoing Fructose Breath Test at a Tertiary Hospital », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 72, n° 1, p. e1-e3, janv. 2021, doi: 10.1097/MPG.0000000000002903.
- [267] U. Helwig, A. K. Koch, N. Koppka, S. Holtmann, et J. Langhorst, « The Predictive Value of the Hydrogen Breath Test in the Diagnosis of Fructose Malabsorption », *Digestion*, vol. 99, n° 2, p. 140-147, 2019, doi: 10.1159/000489877.

- [268] H. F. Jones, R. N. Butler, D. J. Moore, et D. A. Brooks, « Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management », *Nutr. Rev.*, vol. 71, n° 5, p. 300-309, mai 2013, doi: 10.1111/nure.12020.
- [269] K. Ebert et H. Witt, « Fructose malabsorption », *Mol. Cell. Pediatr.*, vol. 3, p. 10, févr. 2016, doi: 10.1186/s40348-016-0035-9.
- [270] M. A. Escobar *et al.*, « Fructose intolerance/malabsorption and recurrent abdominal pain in children », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 58, n° 4, p. 498-501, avr. 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000232.
- [271] P. Komericki, M. Akkilic-Materna, T. Strimitzer, K. Weyermair, H. F. Hammer, et W. Aberer, « Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption - a double-blind, placebo-controlled study », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 36, n° 10, p. 980-987, nov. 2012, doi: 10.1111/apt.12057.
- [272] J. Yang *et al.*, « Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 11, n° 3, p. 262-268.e1, mars 2013, doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.034.
- [273] F. Fernández-Bañares *et al.*, « Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 88, n° 12, p. 2044-2050, déc. 1993.
- [274] C. H. Wilder-Smith, A. Materna, C. Wermelinger, et J. Schuler, « Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 37, n° 11, p. 1074-1083, juin 2013, doi: 10.1111/apt.12306.
- [275] F. Fernández-Bañares, M. Rosinach, M. Esteve, M. Forné, J. C. Espinós, et J. Maria Viver, « Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 25, n° 5, p. 824-831, oct. 2006, doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.010.

- [276] S. J. Shepherd et P. R. Gibson, « Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management », *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 106, n° 10, p. 1631-1639, oct. 2006, doi: 10.1016/j.jada.2006.07.010.
- [277] Y. K. Choi, N. Kraft, B. Zimmerman, M. Jackson, et S. S. C. Rao, « Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 42, n° 3, p. 233-238, mars 2008, doi: 10.1097/MCG.0b013e31802cbc2f.
- [278] S. J. Shepherd, F. C. Parker, J. G. Muir, et P. R. Gibson, « Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 6, n° 7, p. 765-771, juill. 2008, doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 050

سنة : 2023

سوء الهضم وعدم تحمل السكريات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة كوثر الحضاوي

المزادة في 12 دجنبر 1998

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : عدم تحمل ، سكريات ، أمعاء ، إنزيمات ، سوء امتصاص

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوي

أستاذة في الكيمياء