

L'intolérance au lactose

CFA Paris, Vendredi 19 avril, 8h30

**Pr Alain Lachaux
Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatrique**

**Hôpital Femme Mère Enfant
59 boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX**



centre de référence

maladies rares



Conflit d'intérêt sur le thème présenté : aucun

Intérêts financiers : néant

Liens durables ou permanents : néant

Interventions ponctuelles : néant

Intérêts indirects : néant

Objectifs pédagogiques

Rappels

Digestion des glucides : physiopathologie et symptômes
Les mammifères, le lactose, la lactase
Sélection naturelle et tolérance au lactose

Intolérance au lactose

3 situations cliniques

Congénitale

Acquise : Intolérance secondaire à une pathologie

De type adulte

La démarche diagnostique

La diététique et les traitements médicamenteux

Les diagnostics différentiels selon l'âge

Digestion des glucides

Glucides ou Hydrates de carbone : **50 à 60 % de la ration calorique**

Amidon (Polymères de Glu) : 1 ère digestion amylases

Disaccharides : Glu + Fru (saccharose) ou Glu+Gal (lactose)

Lipides : 30 à 40 % de l'énergie ingérée

Protéines : 8 à 10 % nourrisson et 10 à 15 % l'adulte

Seuls les Monosaccharides sont absorbé par l'entérocyte

Glucose, Fructose, Galactose

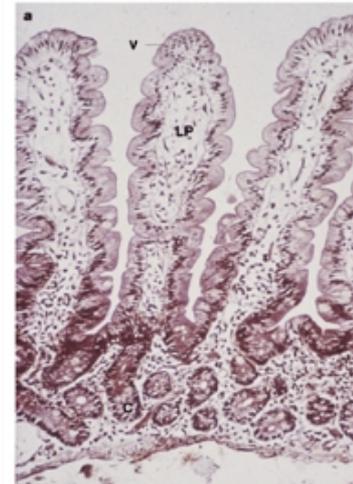
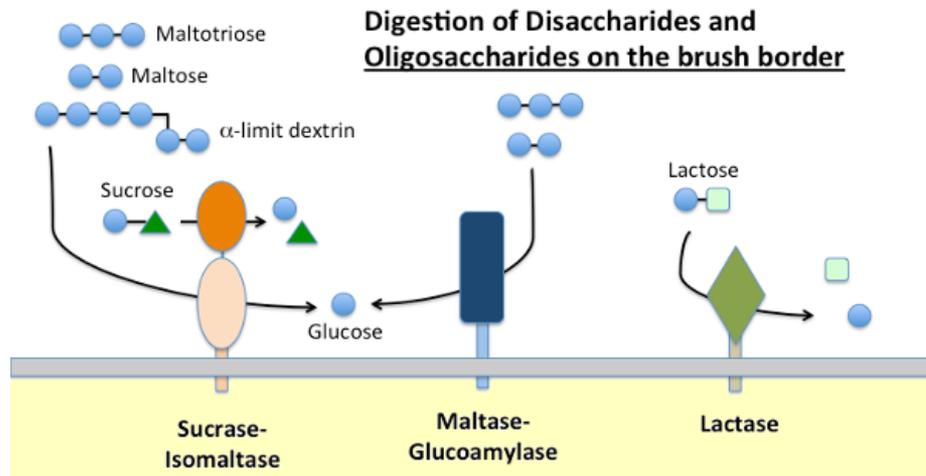
Ce qui implique une digestion complète

Rôle des **disaccharidases**

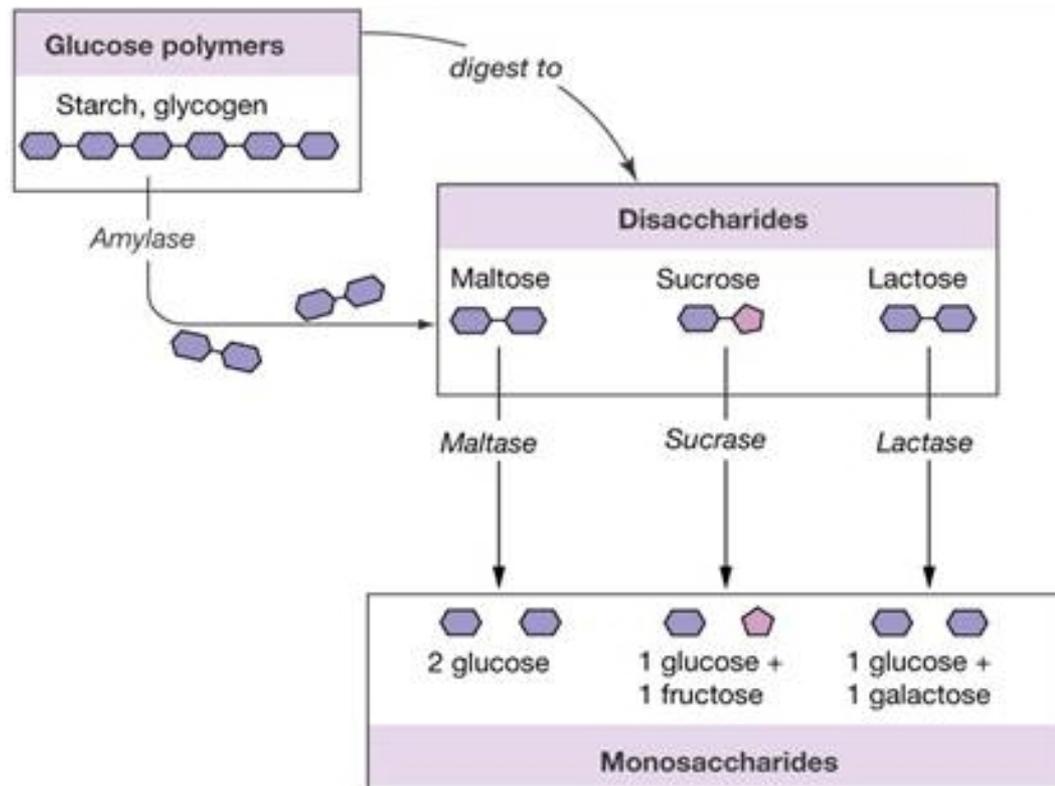
Les disaccharidases

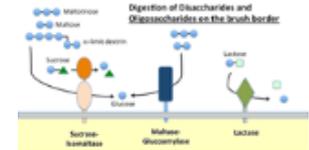
Localisées : bordure en brosse entérocytaire

3 principales : **lactase**, saccharase-isomaltase, maltase



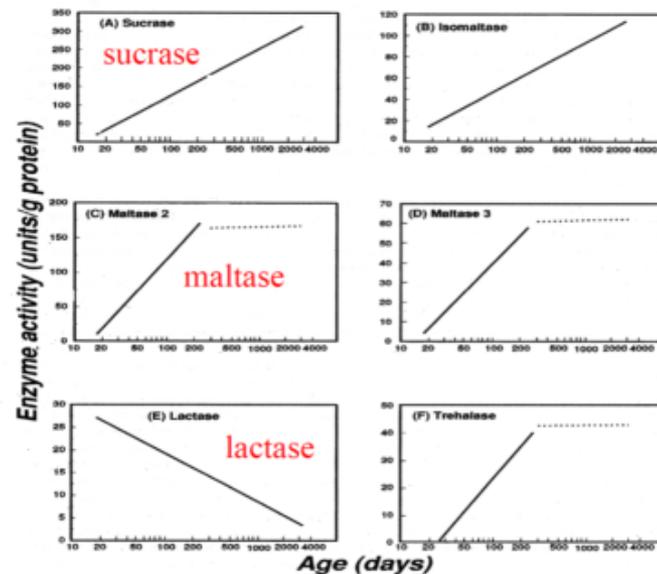
Seuls les Monosaccharides sont absorbé par l'entérocyte





Le sevrage

Les mammifères adultes : plus de lactase et ne consomment pas de lait



Augmentation de L'activité des enzymes hydrolysants les autres hydrates de carbone

Glucides avant et après le sevrage

Le lait est l'aliment de base du Nourrisson



3 kg, ration 500 cc, Lait F : 8 gr/100 cc de lactose

Lactose 40 gr /Jour, soit 13 gr/kg/ 24h soit > 2gr/kg/ repas

Adulte ...100 kg : 1300 gr/24 h de lactose soit > 300 gr/repas

Le lait n'est plus l'aliment de base (50 à 60 % de la ration calorique)

2000 cal /J : HC 60% = 1200 cal : 4 cal /gr = 300 gr

Glucides: 60%

Amidon soit 200 grammes d'amidon (2 a 3 gr/kg/J)

Amidon (Polymères de Glu : amylose et amylopectine)

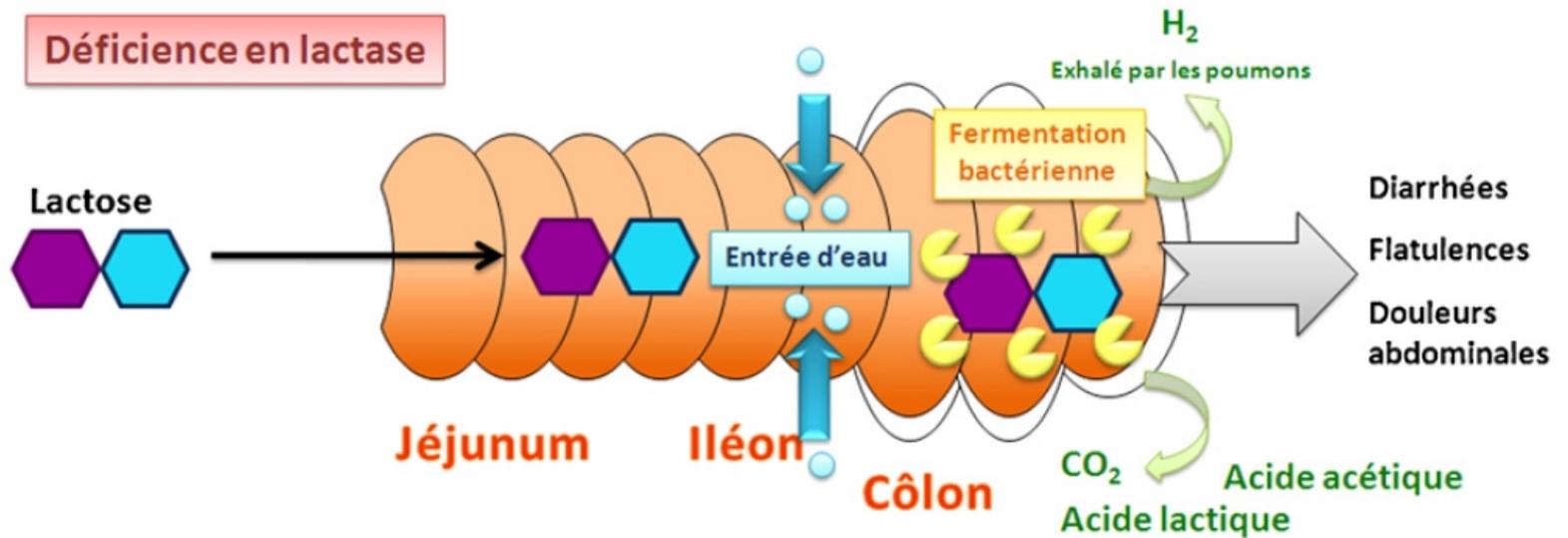
30% : 80-100 gr saccharose (1 gr/kg/J)

Apport : lactose (0 à 15%) et fructose (faible)



Physiopathologie / symptômes

Maldigestion / Malabsorption des glucides



Facteurs modifiants la digestibilité/absorption des Glucides

Quantité ingérée = charge en sucre : 1.....10 gr/kg ?

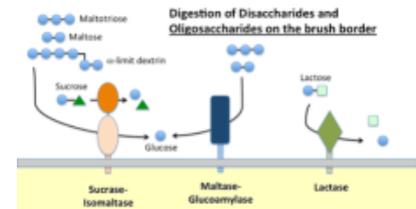
La surface de digestion/absorption
Activité enzymatique = état du grêle

Les prises fractionnées vs uniques

Le temps de vidange gastrique et la durée du transit intestinal

Le rôle aliments associé : graisses...

L'adaptation de la flore intestinale.....pré et probiotiques



Multiples facteurs intriqués / d'adaptation
Grande variabilité interindividuelle

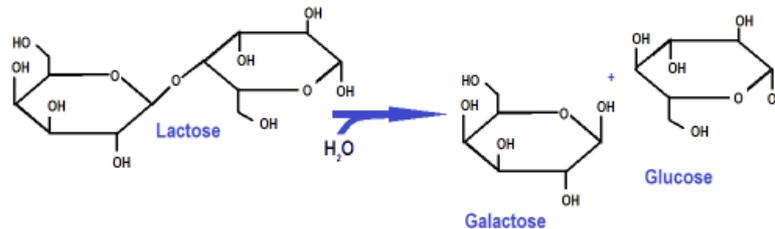


Mammifères, lactose et lactase

Le lait est l'aliment exclusif du jeune mammifère

Le lactose est la source d'hydrate de carbone (glucide, sucre) du lait

Le lactose est hydrolysé par la lactase



Particularités chez l'homme

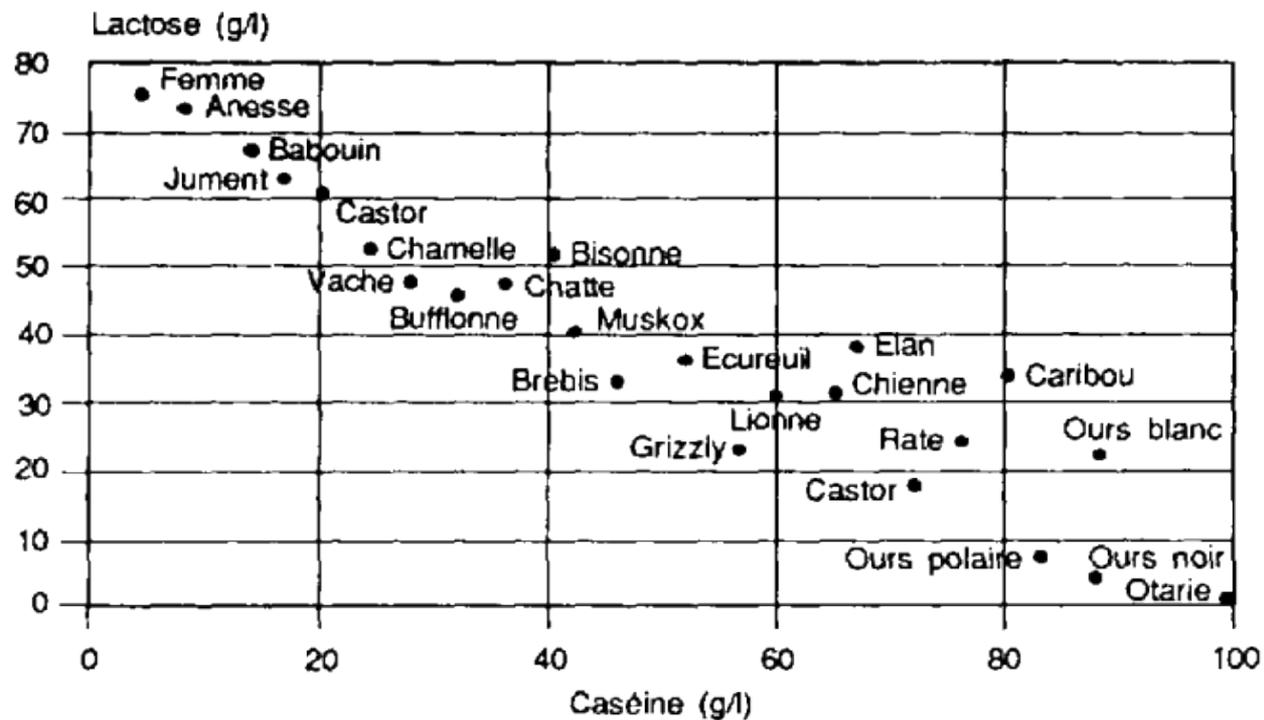
1. Avant le sevrage le lactose : seule source d'hydrate de carbone

Homme : Le plus gros consommateur/poids /autres mammifères

2. La diversification : changement dans la source des hydrates de carbone

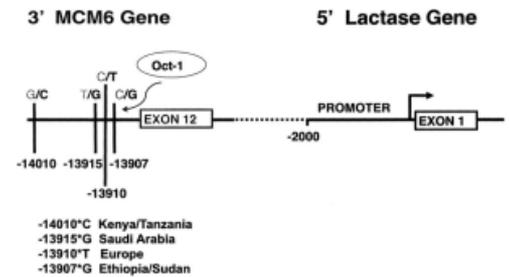
Mais... sauf chez certain sujets de l'espèce humaine

Composition du lait maternel chez les mammifères



Laits de mammifères = besoins différents = composition différente
Le plus gros consommateur/poids /autres mammifères

Le gène de la lactase



Chromosome 2 (2q21.3)

comporte 17 exons

code pour un polypeptide de 1927 acides aminés

Région codante (LCT)

Zone régulatrice (MCM6 : mini-chromosome maintenance 6)

La lactase est produite pendant les premières années puis cesse de l'être

L'arrêt de production dépend de la zone régulatrice (en amont du gène)

Phénotype Lactase Non Persistant : allèle 13910C

Particularité chez l'homme

Possibilité d'avoir un Phénotype Lactase Persistant (mutation/z. régulatrice)

Selon les régions les sujet LP ont des mutations différentes

Allèle -13910T : Europe

Allèle -13915G : péninsule arabique

Allèle -14010C : Kenya et Tanzanie chez les Massai

Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management

Yanyong Deng ¹, Benjamin Misselwitz ², Ning Dai ¹ and Mark Fox ^{2,3,*}

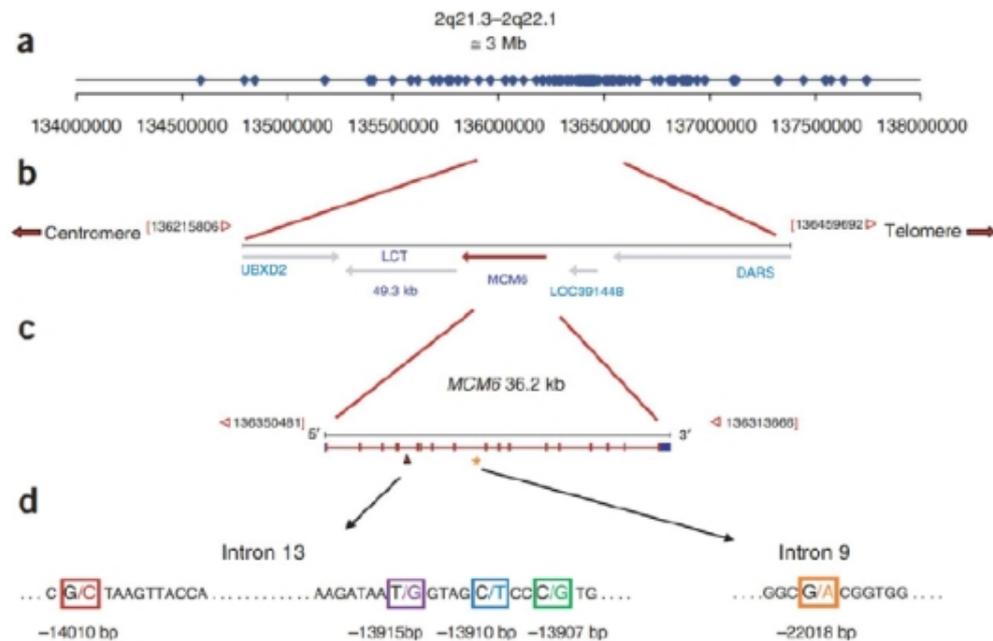
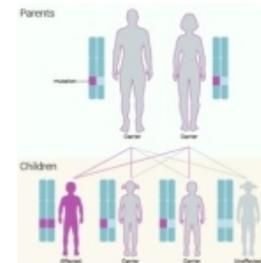


Figure 1. Map of the lactase (LCT) and minichromosome maintenance 6 (MCM6) gene

Conséquences

Génétiquement 3 phénotypes possibles

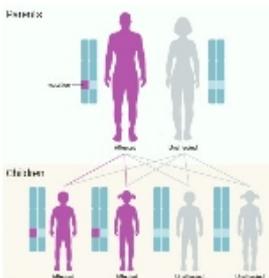
Déficit congénital en lactase
Intolérance dès la naissance
Autosomique récessif



Enfants et Adultes lactase non persistant (LNP)
Arrêt ou diminution de la production lactase > 3ans
Situation normale des mammifères

Ou

Enfants et Adulte lactase persistant (LP)
Persistance de capacité à digérer le lactose à l'âge adulte
Particularité liée a l'histoire de l'humanité
Autosomique dominant



La tolérance au lactose reflet de la sélection naturelle

Le phénotype ancestral est le phénotype LNP

Les mammifères adultes : phénotype LNP

Dont grands Singes

L'ADN du néolithique (5000 à 6000) en Europe centrale : phénotype LNP

Actuellement la majorité sont de phénotype LP

Le phénotype LP résulte

Des habitudes culturelles = Domestication du bétail

Populations pratiquant l'élevage (vache, chèvre...buffle)

D'une sélection positive = **Avantage sélectif**

De mutations intervenues entre 5000 ans et 10000 ans avant JC

Ranciaro, the American Journal of Human Genetics, 2014

Avantage sélectif

Apport énergétique du lait

Lactase nécessaire pour digérer le lactose

Importance dans les périodes de disette

Régions où sévit la sécheresse

Afrique et Arabie

Le lait représente une source d'eau non polluée.

Assimilation du calcium.

Régions nordiques: rayonnement UV est faible /rachitisme

Le lait en apportant le calcium et un peu de vitamine D

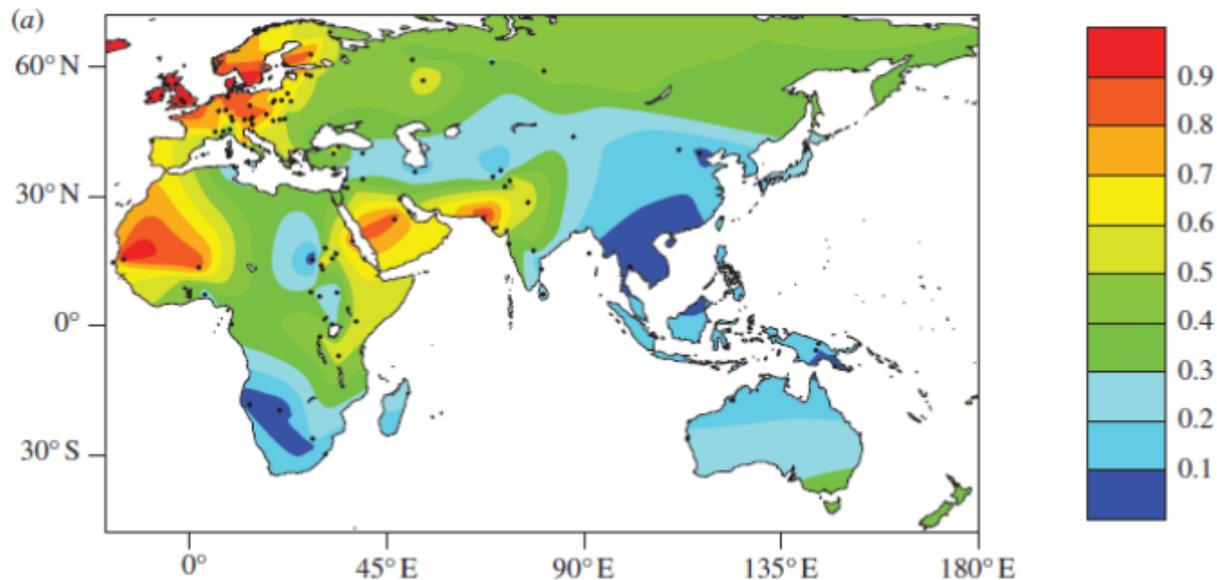
Ces facteurs peuvent être associés de façon différentes suivant les régions

RESEARCH ARTICLE

Open Access

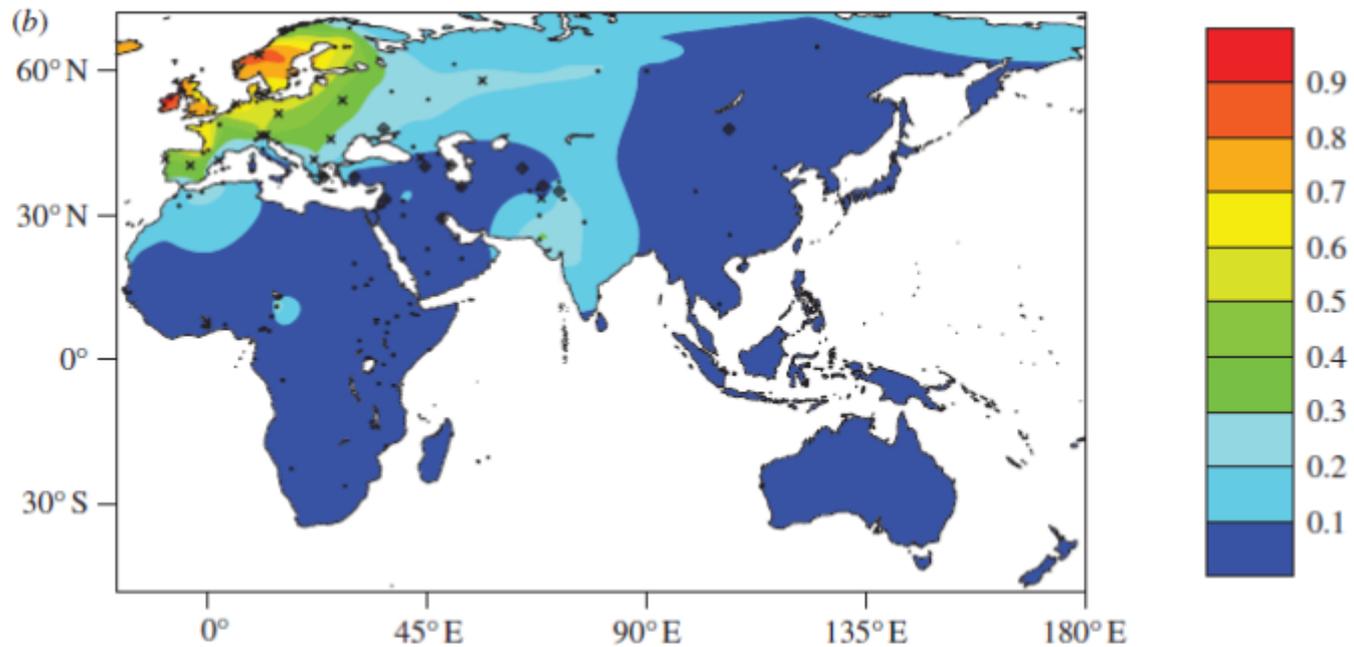
A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes

Yuval Itan^{1,2*}, Bryony L Jones¹, Catherine JE Ingram¹, Dallas M Swallow¹, Mark G Thomas^{1,2,3}



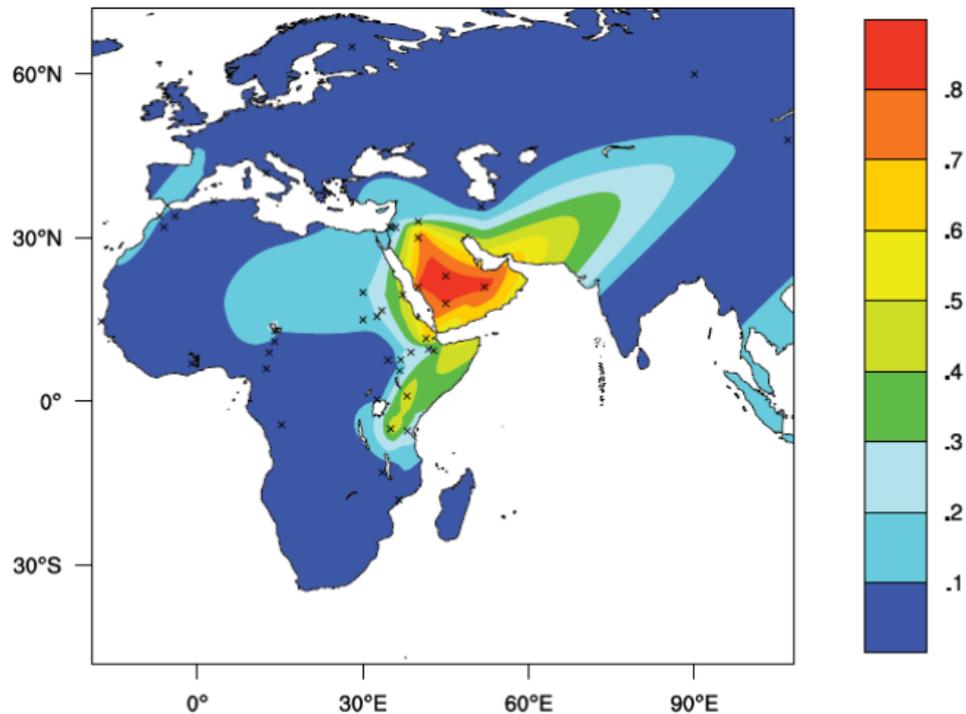
Persistence de l'activité lactasique : fréquence du **phénotype LP** à l'échelle mondiale est estimée à 35% mais varie considérablement suivant les populations

Un polymorphisme variable selon les populations



Distribution de l'allèle – 13910*T

Un polymorphisme variable selon les populations



L'allèle -13915G est fréquent dans la péninsule arabe.

New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing

Andreas Keller^{1,2,*}, Angela Graefen^{3,*}, Markus Ball^{4,*}, Mark Matzas⁵, Valesca Boisguerin⁵, Frank Maixner³,



Otzi est une momie qui a été découverte en 1991, mort il y a 5300 ans
LNP car ADN : site -13910 génotype C/

Que retenir : Hydrates de carbone ?

Hydrates de carbone : > 50% apports caloriques

Nourrisson : le Lactose

Après le sevrage : amidon (Glu....Glu) + le saccharose (Glu+ Fru)

Enfants et Adulte lactase persistant (LP)

Capacité à digérer le lactose à l'âge adulte

Sélection naturelle

Autosomique dominant

Disaccharidases

Permettent d'obtenir : Glu, Gal et Fru

Activité indispensable et limitante /absorption

Enzymes fragiles

Objectifs pédagogiques

Rappels

Digestion des glucides : physiopathologie et symptômes
Les mammifères, le lactose, la lactase
Sélection naturelle et tolérance au lactose

Intolérance au lactose

3 situations cliniques

Congénitale

Acquise : Intolérance secondaire a une pathologie

De type adulte

La démarche diagnostique

La diététique et les traitements médicamenteux

Les diagnostics différentiels selon l'âge

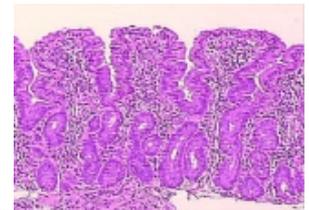
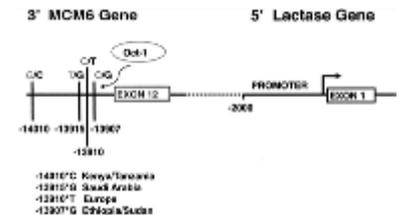
Déficit de l'activité lactasique

3 situations

Déficit congénital en lactase
intolérance dès la naissance
Autosomique récessif

Déficit secondaire a une pathologie du grêle
Suite à une affection aiguë ou chronique du grêle
Enfant ou adulte

Déficit de type adulte : Enfant et Adulte lactase non persistant (LNP)
Arrêt ou diminution de la production lactase > 3ans



Le déficit congénital en lactase



Exceptionnel

Mutations de la région codante du gène LCT

Transmission : autosomique récessif

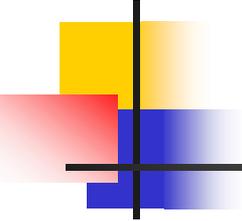
Dès les premières tétés

Lait maternel ou artificiel

Diarrhée aqueuse profuse

Déshydratation sévère, dénutrition et décès

Traitement : lait de substitution sans lactose (sucré au glucose)



Quels enseignements pratiques ?

Diarrhée aqueuse et acide (Ph < 5,5)

RGO...gaz/balonnement ...douleurs abdominale

Intensité proportionnelle a la charge en sucre qui est importante

Charge en lactose chez un nourrisson : 13 gr/kg/ 24h

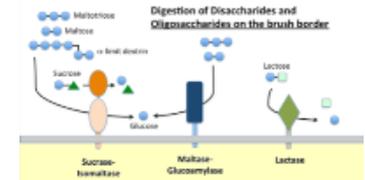
Adulte ...100 kg ...1300 gr/24 J de lactose

Un modèle qui pour les malabsorptions des sucres chez l'enfant

Déficit en saccharose-isomaltose

Déficit en transporteur du glucose-galactose

Le déficit secondaire en lactase



Disaccharidases

Localisées sur la bordure en brosse entérocytaire

3 principales : **lactase**, saccharase-isomaltase , maltase

Activité Diminue en cas de lésions des muqueuses

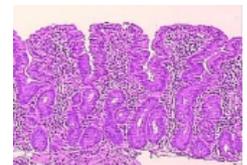
Réversible et augmente si guérison

Causes Infections virales: rotavirus, adénovirus

Inflammation : MIE coeliaque, MICI, Formes digestives d' APLV



Isolé ou associé a un déficit d'autres disaccharidases



Quels enseignements en pratiques ?

Le rôle du lactose dans les Diarrhée pérennisées (Enfant/Adulte)

Jeune nourrisson = régime sans lactose

Le rôle des déficit en disaccharidase dans de nombreuses pathologies

Intestin irritable

Hypersensibilité au gluten non cœliaque

Intolérance aux FODMAPS

En pratique les mesures diététiques proposées diminuent la charge en sucre (ou glucide ou hydrate de carbone)



L'hypolactasie de type adulte

Diminution de l'activité lactasique après le sevrage (phénotype LNP)

Génétiquement déterminée

Forte variabilité car interférences de X facteurs

D'un individu à l'autre au sein d'une même population

Charge en sucre et modalités d'administration....

Constitué en règle après l'âge de trois ans sauf ...diarrhée

La symptomatologie associée de façon variable

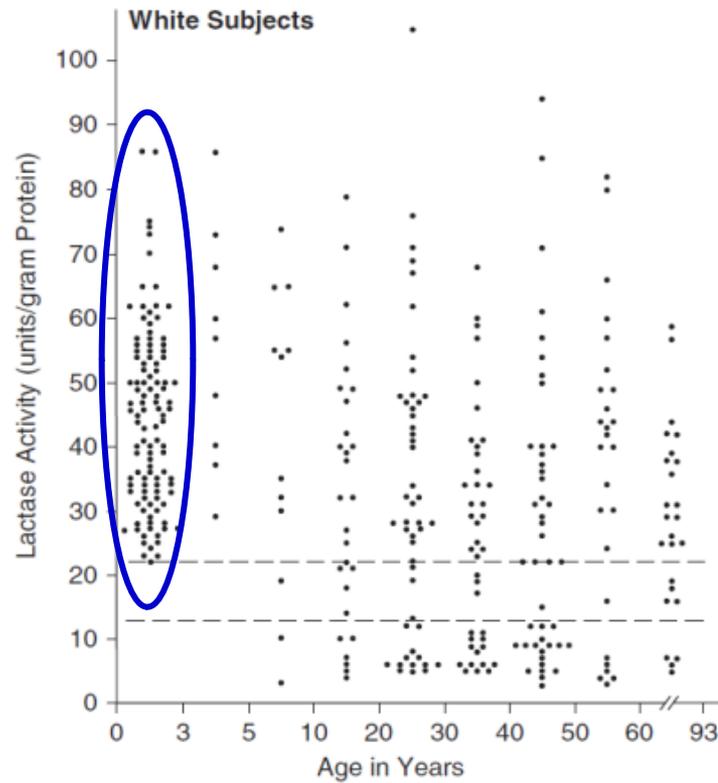
Diarrhée et douleurs abdominales

Emission de gaz et flatulence

Nausées et vomissements

Le délai d'apparition des symptômes : 30 minutes à 2 heures

Activité enzymatique chez l'adultes



Quels enseignements pratiques ?

Pathologie banale source de confusion

Ne pas confondre

Intestin irritable

Intolérance aux FODMAPS

Objectifs pédagogiques

Rappels

Digestion des glucides : physiopathologie et symptômes
Les mammifères, le lactose, la lactase
Sélection naturelle et tolérance au lactose

Intolérance au lactose

3 situations cliniques

La démarche diagnostique

La diététique et les traitements médicamenteux

Les diagnostics différentiels selon l'âge

La démarche diagnostique

Comment explorer et.... doit ont explorer ?

Moyens : Sucres réducteur et pH des selles < 5,5 : **diarrhée néonatales**

Test respiratoire à l'hydrogène : **charge standardisé en lactose**

Test de charge orale en lactose : **charge standardisé en lactose**

Dosage des disaccharidases : **déficit en saccharase-isomaltase et lactase**

Génotypage : **Identification des variants**

Questionnaires avec 5 items:

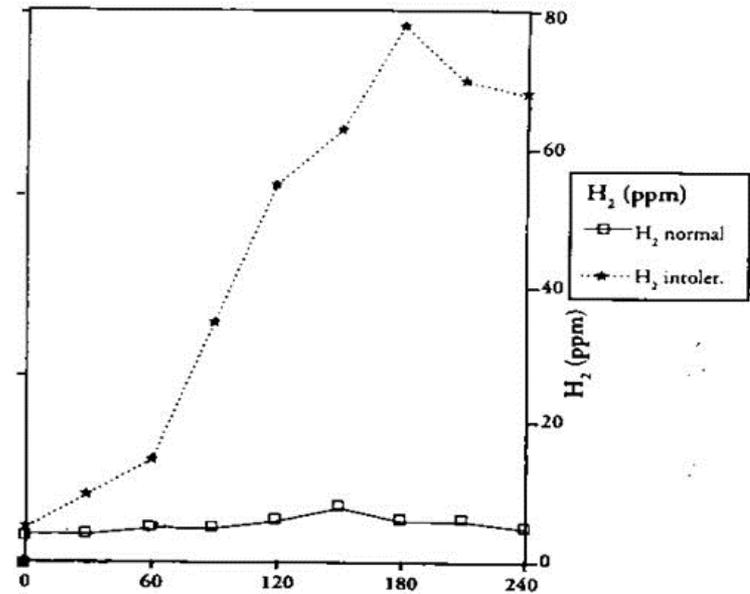
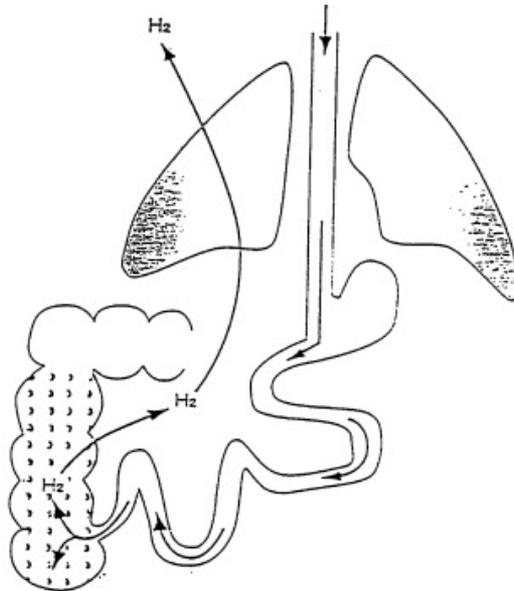
Diarrhée, douleurs, vomissements, tympanisme, borborygmes

En pratique ?

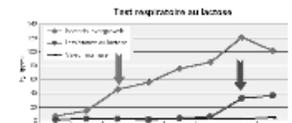
Anamnèse, interrogatoire minutieux

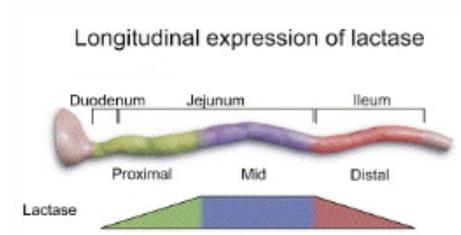
Régime d'exclusion pendant 15 jours

Test de respiratoire



Charge : 25 ou 50 gr/Adulte et 2 gr/kg/Enfant
Hydrogène produit par les bactéries en présence de lactose
Faux positif si pullulation microbienne





Dosage des disaccharidases

EXPLORATION DIGESTIVE

DISSACHARIDASES INTESTINALES

Poids de Biopsie	9.6	mg	
Protéines biopsie <i>Technique spectrophotométrique</i>	1075.00	µg/mL	
Lactase <i>Technique photométrique automatisée après extraction</i>	35.7	µmol/min/g	8.0-104.0
Saccharase <i>Technique photométrique automatisée après extraction</i>	↓ 38.8	µmol/min/g	62.0-144.0
Maltase <i>Technique photométrique automatisée après extraction</i>	↓ 107.8	µmol/min/g	176.0-460.0

Recherche des mutations de la région régulatrice



Carrier status

Find out if your children are at risk for inherited conditions, so you can plan for the health of your family.



Health risks

Understand your genetic health risks. Change what you can, manage what you can't.



Drug response

Arm your doctor with information on how you might respond to certain medications.



Health tools

Document your family health history, track inherited conditions, and share the knowledge.



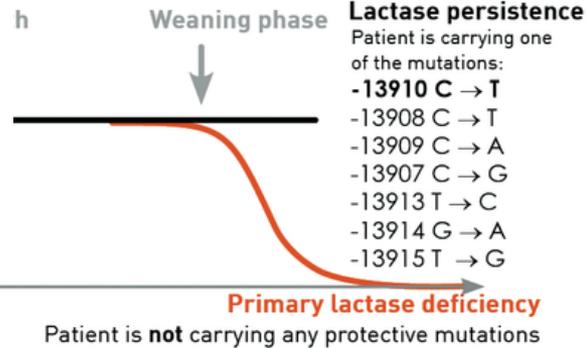
Inherited traits

Explore your genetic traits for everything from lactose intolerance to male pattern baldness.



Scientific advances

Keep receiving updates on your DNA as discoveries are made, so your knowledge grows as you do.



€ 61,60

<https://www.farmaciacanfora.com/>

Objectifs pédagogiques

Rappels

Digestion des glucides : physiopathologie et symptômes
Les mammifères, le lactose, la lactase
Sélection naturelle et tolérance au lactose

Intolérance au lactose

3 situations cliniques
La démarche diagnostique
La diététique et les traitements médicamenteux
Les diagnostics différentiels selon l'âge

Traitements



Deux façon d'aborder la prise en charge

Traitement substitutif

Lactase : gélules, sachets poudre (Kerutabs[®], Arkopharma[®], ...)

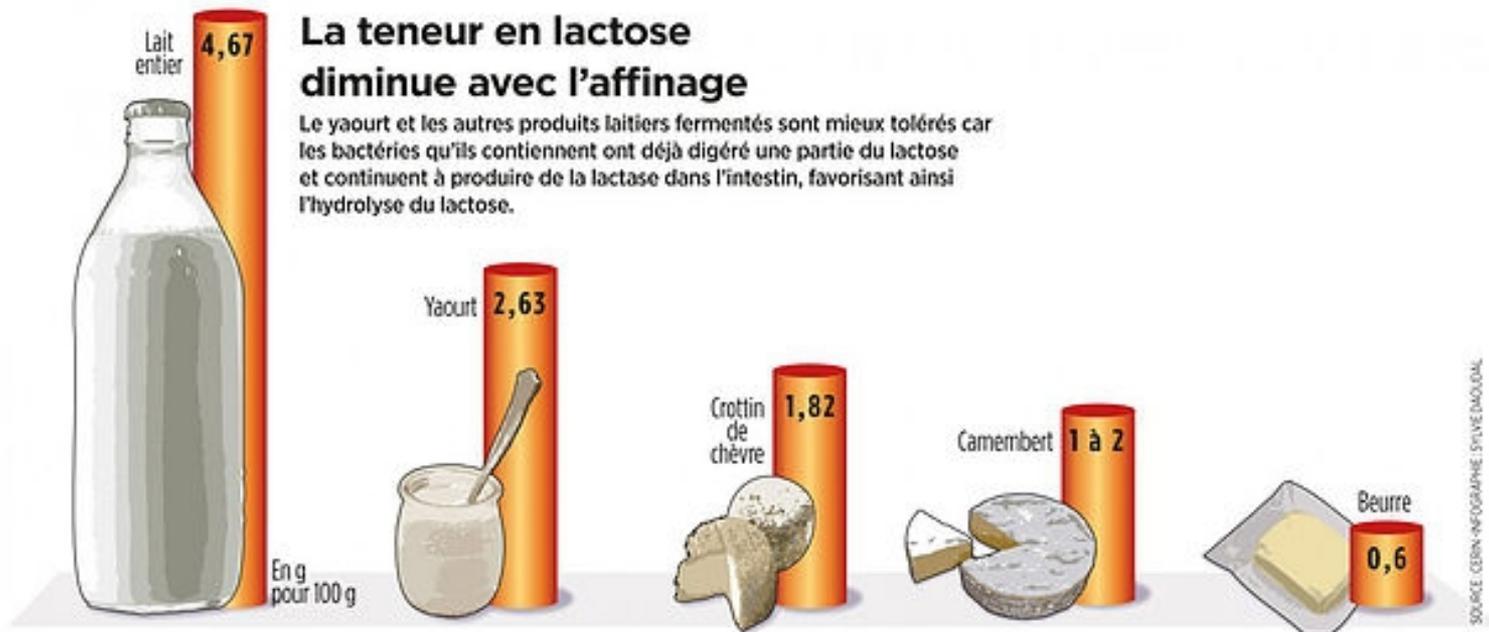
Probiotiques : yaourt ou sachet

Diminution de la charge en hydrate de carbone

Laits sans lactose

Produits lacté pauvres en lactose

Teneur en lactose des produits laitiers



Intolérance au lactose de type adulte

Un seuil de tolérance variable selon les individus

Un adulte intolérant

tolère : 12 g/j en 1 prise

Ingestion régulière de lactose : adaptation

flore colique adaptée digère le lactose

Nécessité de couvrir les besoins en calcium

Yaourts, fromages à pâte molle ou dure et beurre

Contiennent pas (ou très peu) de lactose

Objectifs pédagogiques

Rappels

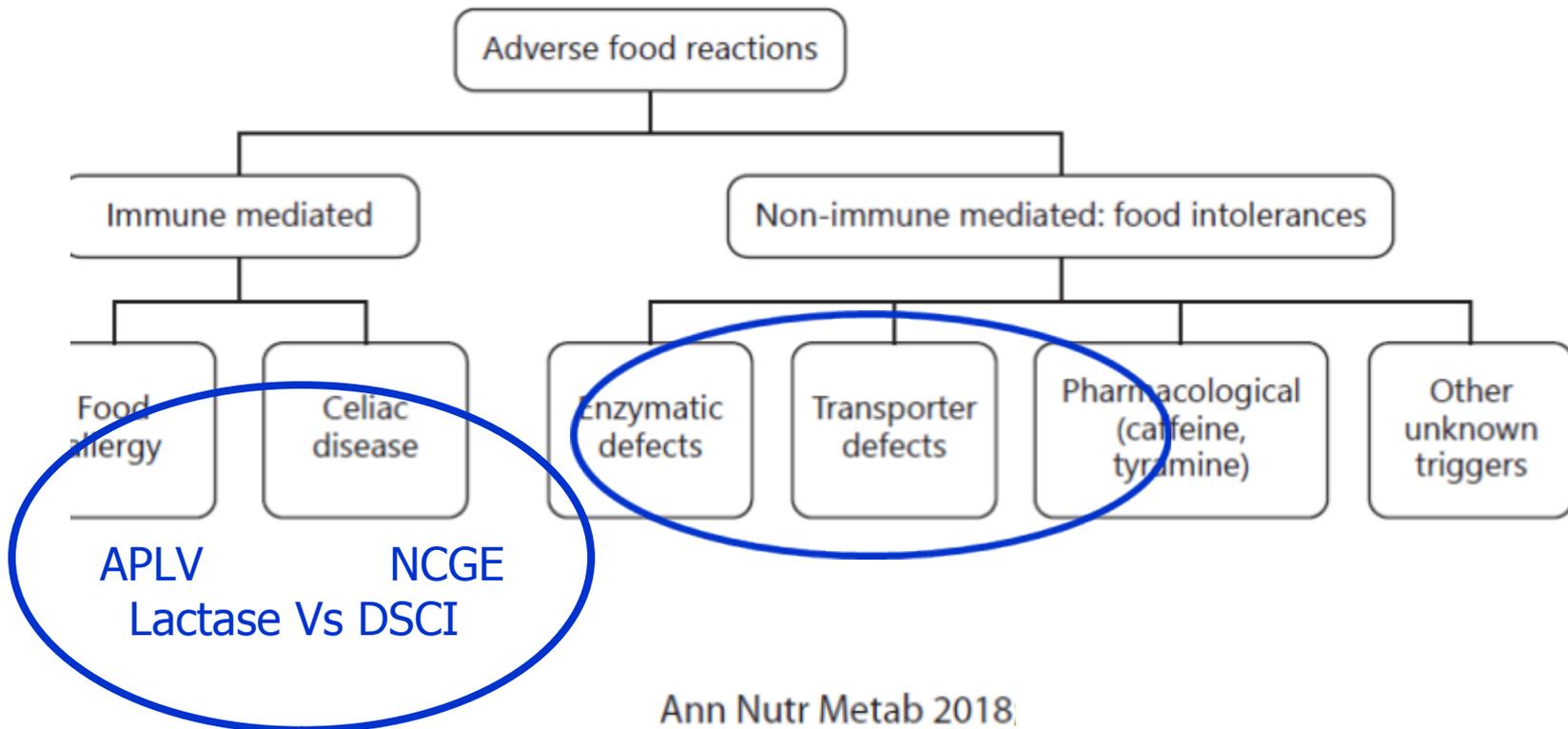
Digestion des glucides : physiopathologie et symptômes
Les mammifères, le lactose, la lactase
Sélection naturelle et tolérance au lactose

Intolérance au lactose

3 situations cliniques
La démarche diagnostique
La diététique et les traitements médicamenteux
Les diagnostics différentiels selon l'âge

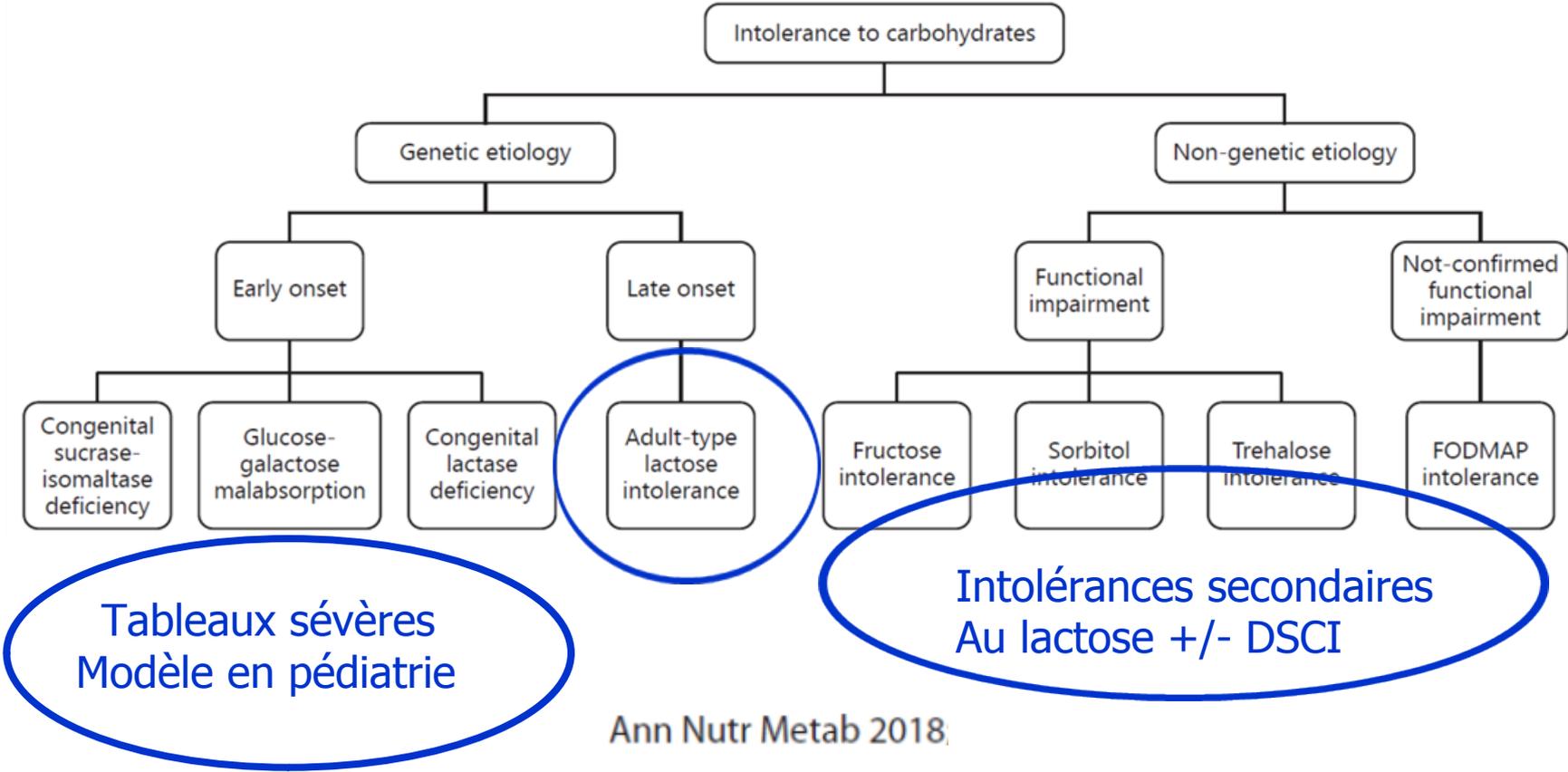
Lactose Intolerance: Common Misunderstandings

Margherita Di Costanzo^a Roberto Berni Canani^{a-d}



Lactose Intolerance: Common Misunderstandings

Margherita Di Costanzo^a Roberto Berni Canani^{a-d}



Conclusion

Modèle pour comprendre les intolérances aux hydrates de carbone (sucres)

Les symptômes observés sont-ils le reflet d'une intolérance au lactose ?

Définir la charge en lactose

Régime d'éviction en première intention

L'intolérance au lactose est-elle primitive (LNP) ou acquise secondaire ?

Maladie coeliaque, MICI,APLV forme digestive

L'intolérance au lactose est elle isolée ou associée

A un déficit global en disaccharidases

APLV et déficit en lactase et saccharase isomaltase

A d'autres pathologies

Intolérance aux FODMAPS / NCGE