

# Conséquences de l'ingestion aigue et chronique de lactose chez les malabsorbeurs

## III. 1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES MALABSORBEURS

### III.1.1 Consommation de lactose

Lors de certaines études portant sur la malabsorption ou l'intolérance au lactose, des recueils alimentaires sont proposés aux volontaires. De façon générale, la consommation de lactose ou de sources de lactose est plus faible chez les sujets malabsorbeurs que chez les sujets absorbeurs. Mais la significativité de ces différences restent discutée (Escribano Subias *et al.*, 1993 ; Lember *et al.*, 2006 ; Hutyra *et al.*, 2009 ; Szilagy *et al.*, 2009 ; Keith *et al.*, 2011 ).

### III.1.2 Caractéristiques du microbiote du malabsorbeur

Peu de travaux ont étudié la composition du microbiote intestinal de sujets malabsorbeurs sans charge de lactose. Cependant les analyses qualitative et quantitative du microbiote intestinal pourraient apporter des informations complémentaires sur les mécanismes mis en jeu lors du déclenchement, plus ou moins rapide, des symptômes d'intensité variable ainsi que sur leur modulation au cours du temps. En effet, les symptômes cliniques développés après une ingestion ponctuelle de lactose chez les sujets malabsorbeurs sont hétérogènes (Ceriani *et al.*, 1991 ; Suarez *et al.*, 1995 ; De Vresse *et al.*, 2001). Une étude a évalué le degré de digestion du lactose et le temps de transit oro-caecal, chez des sujets absorbeurs, malabsorbeurs avec des symptômes modérés et malabsorbeurs avec des symptômes sévères, après ingestion de  $^{13}\text{C}$ -lactose et de  $^2\text{H}$ -glucose. Le degré de digestion du lactose et le temps de transit oro-caecal étaient significativement différents entre les absorbeurs et tous les malabsorbeurs, mais similaires entre les sujets malabsorbeurs présentant des symptômes modérés et ceux présentant des symptômes sévères (Vonk *et al.*, 2003). Cette étude conclut que le degré de digestion du lactose et le temps de transit oro-caecal sont des facteurs intervenant dans le déclenchement des symptômes et suggère que d'autres facteurs, comme par exemple la composition et l'activité du microbiote intestinal, détermineraient l'intensité des symptômes.

Quelques études ont quantifié, par des techniques de dénombrement après culture, les principales espèces bactériennes présentes dans les selles de malabsorbeurs comme les bifidobactéries, les lactobacilles, les entérobactéries et les anaérobies totales (Szilagyi *et al.*, 2009 ; Szilagyi *et al.*, 2010). On observe généralement une légère augmentation, mais non significative, du nombre de bactéries totales chez les individus malabsorbeurs après une ingestion prolongée de lactose (Szilagyi *et al.*, 2010). Par ailleurs, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la composition fécale et l'ingestion chronique de lactose, toute source confondue (Szilagyi *et al.*, 2009). Une analyse plus fine consisterait à comparer les malabsorbeurs avec des symptômes modérés versus les malabsorbeurs avec des diarrhées.

Les dénombrements par des techniques moléculaires, ne nécessitant pas de culture préalable des micro-organismes, confirment un plus grand nombre de flore totale et de certains groupes bactériens. Ces techniques sont notamment la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) qui utilise des sondes fluorescentes pour marquer des séquences spécifiques de l'ADN et le DAPI (4',6'-diamidino-2-phénylindole) qui est un colorant fluorescent se liant à des régions spécifiques de l'ADN riches en A et T, et sont souvent couplées à de la microscopie fluorescente. Après une charge de lactose, le nombre de bactéries totales et ceux de différents groupes (*Bacteroides*, *Eubacterium/ Clostridium coccoïdes*, *Apotobium*, *Bifidobacterium*) étaient globalement, mais non significativement, plus élevés dans les selles des sujets présentant des symptômes modérés que dans les selles des sujets présentant des symptômes sévères. Des corrélations négatives ont été également obtenues entre le score des symptômes et la quantité de bactéries totales, suggérant que la charge microbienne pourrait jouer un rôle essentiel dans la réduction des symptômes de l'intolérance au lactose (Zhong *et al.*, 2004).

### **III. 1.3 Activité enzymatique fécale**

La principale activité enzymatique étudiée dans les selles est l'activité beta-galactosidase. Aucune différence significative n'est observée après ingestion de lactose entre les sujets absorbeurs et les sujets malabsorbeurs, ni dans le pourcentage ou le type d'espèces bactériennes présentant cette activité enzymatique ni dans l'activité fécale. Ces résultats suggèrent donc que la quantité de bactéries beta-galactosidase positive joue un rôle mineur dans l'apparition des symptômes lors d'une ingestion de lactose (He *et al.*, 2005 ; Szilagyi *et al.*, 2010). Par ailleurs, l'activité beta-galactosidase ne semble pas corrélée à l'ingestion quotidienne de lactose, toute source confondue (Szilagyi *et al.*, 2009).

### **III. 2. EFFETS D'UNE INGESTION AIGUE DE LACTOSE, CHEZ LE MALABSORBEUR**

L'origine et les mécanismes de survenue de l'intolérance ne sont pas entièrement élucidés. Même si la malabsorption est associée à différentes modifications digestives comme la réduction du temps de transit oro-caecal, la variation de la motilité intestinale, la stimulation de l'activité fermentaire du microbiote intestinal et l'augmentation de la sensibilité viscérale (Marteau *et al.*, 2001), leur contribution relative dans le déclenchement et l'intensité des symptômes n'est pas clairement définie (**Figure 23**).

Depuis les années 2000, plusieurs travaux se sont ainsi intéressés à l'impact de ces modifications digestives sur le déclenchement et l'intensité des symptômes de l'intolérance.

#### **III. 2.1 Réduction du temps de transit oro-caecal**

Contrairement au glucose toujours bien absorbé et associé à des temps de transit similaires entre absorbeurs et malabsorbeurs (300 minutes en moyenne), l'ingestion de lactose est associée à des temps de transit différents dans ces deux populations (300 minutes en moyenne chez les absorbeurs et 100 minutes en moyenne chez les malabsorbeurs) (He *et al.*, 2006).

Le lactose présente également un effet-dose sur le temps de transit intestinal des malabsorbeurs : une quantité ingérée divisée par quatre (de 50 g à 12 g) multiplie par cinq le temps de transit oro-caecal, réduisant ainsi significativement les symptômes et notamment les diarrhées (Labayen *et al.*, 2001 ; Ladas *et al.*, 1982). Cette normalisation du temps de transit par réduction de la dose de lactose ingéré s'observe aussi chez les individus malabsorbeurs présentant une pullulation de l'intestin grêle (Tursi *et al.*, 2006). Réciproquement, une étude a montré qu'un retard de vidange gastrique, provoqué par ingestion de propantheline ou de lopéramide, augmente le temps de transit oro-caecal et améliore la tolérance des malabsorbeurs (Peuhkuri *et al.*, 1999 ; Szilagyi *et al.*, 2000). Cette amélioration de tolérance au lactose, consécutive à une augmentation du temps de transit s'observe également lors des grossesses (Szilagyi *et al.*, 1996).

L'impact et l'effet dose du lactose ingéré sur le temps de transit oro-caecal semblent suggérer sa potentielle implication dans le déclenchement des symptômes. Mais une étude a montré que le transit oro-caecal et la survenue des symptômes n'étaient pas significativement

différents entre des absorbeurs et des malabsorbeurs du lactose, après ingestion de lactose ou de glucose (He *et al.*, 2006) (**Figure 24**). Par ailleurs, les malabsorbeurs présentant des symptômes et les malabsorbeurs sans symptômes ne présentent pas de temps de transit oro-caecaux significativement différents (Vonk *et al.*, 2003).

Ainsi, bien que l'ingestion de lactose soit associée à une réduction du temps de transit intestinal chez les malabsorbeurs, et ce de façon croissante avec les doses ingérées, aucun lien avec le déclenchement des symptômes n'a été démontré.

### III. 2.2 Variations de la motricité intestinale et colique

Certains travaux ont montré que les variations de temps de transit et de flux intestinaux, associés à une malabsorption, modifiaient les motilités intestinale et colique. Ces variations de l'activité contractile des cellules musculaires intestinales ont été mises en évidence par contact entre cellules épithéliales et AGCC (Blottiere *et al.*, 1994 ; Squires *al.*, 1992) ou par une malabsorption mimée via l'ingestion de lactulose (Barrow *et al.*, 1992 ; Bruley des Varannes *et al.*, 1992).

D'autres travaux ont étudié la concordance entre les pics d'activité motrice intestinale et la survenue des symptômes chez l'Homme, après ingestion de lactulose ou de saccharose suivie d'une infusion colique de lactulose (afin de court-circuiter l'intestin grêle). Ces études partent de la supposition qu'une stimulation d'activité motrice pourrait engendrer une partie des douleurs intestinales (Jouët *et al.*, 2002). Le pic d'activité motrice du côlon est observé une heure après l'ingestion de lactulose ou de saccharose suivie d'une infusion colique de lactulose, avec un retour à la motilité de base après quatre heures (**Figure 25**). Cette période de une à quatre heures après l'ingestion du repas correspond bien à la fenêtre de survenue des symptômes, similaires entre les deux groupes, suggérant ainsi que les symptômes d'intolérance proviennent du côlon et non de l'intestin grêle. Cependant, les événements moteurs coliques et les symptômes ne présentent aucune corrélation significative et ne coïncident que dans 37 % des cas. Il est par contre intéressant de souligner que l'amplitude des événements joue un rôle non négligeable puisque les événements de grande amplitude coïncident dans 52 % des cas avec la survenue d'un symptôme (Bassotti *et al.*, 1992 ; Lemann *et al.*, 1995).

### III. 2.3 Augmentation de la sensibilité viscérale

La sensibilité viscérale est un symptôme complexe à étudier objectivement. De façon générale, elle est définie comme une sensibilité douloureuse sous la dépendance du système neurovégétatif sympathique et parasympathique, c'est-à-dire du système nerveux autonome. Son exploration chez l'homme repose le plus souvent sur des méthodes de stimulation mécanique (tests de distension).

La sensibilité viscérale est décrite par certains malabsorbeurs mais est non systématique. En effet, aucune corrélation significative n'a jusqu'à présent été mise en évidence entre malabsorption et intolérance, et environ 25 % des sujets malabsorbeurs n'identifieraient pas leurs symptômes (Bayless *et al.*, 1975).

Pourtant, il est reconnu que les sujets âgés présentent une réduction significative de leur tolérance au lactose ainsi qu'un abaissement significatif de leur seuil de sensibilité viscérale. Cela suggère donc une corrélation entre le seuil de sensibilité viscérale et l'expression des symptômes de malabsorption (Di Stefano *et al.*, 2001).

Afin de préciser la survenue de cette sensibilité, une étude s'est intéressée aux corrélations entre la sensibilité viscérale et les symptômes ressentis chez des sujets tolérants et intolérants au lactose. Il en est ressorti que le seuil de sensibilité viscérale, mesuré par le test de distension rectale, était identique chez les sujets à jeun, tolérants ou intolérants au lactose ( $7 \pm 1$  mmHg). Après ingestion de lactulose, ce seuil ne variait pas de façon significative chez les sujets tolérants au lactose mais diminuait de façon significative chez les sujets intolérants au lactose. Cette réduction était par ailleurs fortement corrélée aux scores cumulés des différents symptômes ( $r = 0.91$ ). La modification des seuils de sensibilité n'a par contre pas présenté de corrélation avec les paramètres de transit gastro-intestinal (Di Stefano *et al.*, 2007). Ces résultats mettent en évidence la corrélation entre sensibilité viscérale et intolérance mais sans prendre en compte la malabsorption. Il aurait été intéressant d'ajouter un groupe de malabsorbeurs asymptomatiques afin de voir si, de même que pour les autres paramètres, leur sensibilité viscérale était comparable à celle des tolérants.

Ainsi, souvent associée à tort à de la psychosomatie, la sensibilité viscérale est positivement corrélée aux symptômes de l'intolérance et devrait d'avantage être prise en compte dans la démarche diagnostique.

### **III. 3. EFFETS D'UNE INGESTION CHRONIQUE DE LACTOSE ET MISE EN PLACE DES MECANISMES D'ADAPTATION, CHEZ LE MALABSORBEUR**

#### **III. 3.1 Modifications anatomiques**

Des études sur animaux sevrés révèlent des modifications anatomiques suite à une ingestion chronique de lactose pendant plusieurs mois. En effet, une hypertrophie de l'intestin grêle, du caecum et des reins a été observée chez des rats ayant reçu un régime équilibré contenant 40 % de lactose, pendant 9 mois. Ces modifications structurales peuvent s'expliquer par une accumulation d'eau dans les différents organes digestifs, suite à l'augmentation de la charge osmotique. Un effet-dose est également souligné avec des manifestations moindres chez les groupes recevant du lactose partiellement hydrolysé (David *et al.*, 1980).

Ces conséquences sont cependant réversibles puisque la réintroduction d'un régime standard ou contenant un disaccharide facilement absorbable comme le saccharose, induit une réduction de la taille et du poids des organes digestifs dès une semaine (Collares *et al.*, 1985). Cependant, aucune étude similaire n'a été menée chez l'Homme.

#### **III. 3.2 Modifications fonctionnelles**

Une ingestion chronique de lactose semble également modifier le métabolisme du lactose et de ses sucres réducteurs associés. Malgré le peu de travaux étudiant ces modifications fonctionnelles, un tel régime impacterait la composition du foie. Une étude chez le rat révèle ainsi une augmentation d'environ 130 % de sa teneur en thiamine et une diminution d'environ 16 % de sa teneur en cholestérol, après neuf mois de régime contenant du lactose. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairement décrits mais ces modifications semblent spécifiques à la malabsorption du lactose puisqu'elles ne s'observent pas lors d'un régime composé de lactose pré-hydrolysé (Frangne *et al.*, 1983).

Un régime similaire semble aussi stimuler l'excrétion urinaire du galactose et du galactitol chez le rat. En effet, un régime contenant 40 % de lactose provoque, dès la première semaine, une lactosurie à hauteur de 0.36 % du lactose ingéré, suivie de l'apparition de galactose et de galactitol dans les urines. Après huit mois, le galactose et le galactitol excrétés dans les urines représentent 5 % du lactose ingéré et la rétention apparente du lactose est alors d'environ 95 % (Poiffait *et al.*, 1982).

L'impact du lactose sur la rétention gastrique est également étudié par mesure de la rétention spécifique à chaque nutriment. Après un mois de régime contenant 20 % de lactose, les taux de rétention d'une infusion contenant 2.5 % de glucose + 2.5 % de galactose diminuent significativement, alors que les taux de rétention d'infusions contenant 5 ou 10 % de lactose restent inchangés par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, les activités lactase ne révèlent aucune différence significative. Au vu de ces résultats, une ingestion prolongée de lactose modifierait le temps de vidange gastrique d'une solution contenant jusqu'à 5 % de monosaccharides. Le mécanisme proposé est la désensibilisation d'un récepteur intestinal, probablement par effet osmotique du lactose (Da Costa Pinto *et al.*, 1997).

De même que pour les modifications anatomiques, aucune étude clinique ne permet pour le moment d'extrapoler ces résultats à l'Homme.

### III. 3.3 Modifications du microbiote intestinal et de son activité métabolique

Le lait et ses produits dérivés ont été introduits dans l'alimentation de diverses populations, parmi lesquelles on compte des intolérants au lactose. Des intolérances ont été fréquemment rapportées au début de l'introduction du lait mais n'étaient que temporaires, avec une disparition quasi-totale après quelques semaines. Or la lactase n'étant pas une enzyme inductible : l'ingestion régulière de lactose ne stimule ni sa synthèse ni son activité catalytique au niveau du jéjunum (sécrétion jéjunale) (Gilat *et al.*, 1972). L'hypothèse avancée pour expliquer cette amélioration de tolérance est une modification du microbiote intestinal améliorant la faculté de digestion du lactose. L'adaptation du microbiote intestinal correspond à la modulation de ses espèces constitutives et de son activité métabolique.

#### Paramètres témoins d'une adaptation

La modulation intestinale a été initialement décrite chez l'Homme, lors d'une ingestion chronique de fibres fermentescibles comme le son de blé ou le lactulose (Cummings *et al.*, 1976 ; Florent *et al.*, 1985) puis lors d'une ingestion chronique de lactose (Briet *et al.*, 1997 ; Hertzler *et al.*, 1996). Les différents travaux ont abouti aux mêmes conclusions, à savoir qu'une ingestion prolongée d'une dizaine de jours conduisait à (**Figure 26**) :

- Une réduction du pH fécal et de l'excrétion d'hydrogène.
- Une augmentation de l'activité beta-galactosidase et du catabolisme du lactulose et du lactose dans les fécès.
- Une amélioration des symptômes cliniques, notamment des diarrhées.

Cependant, une étude a montré qu'il existait aussi une amélioration clinique sans autres signes d'adaptation métabolique dans le groupe contrôle recevant un régime chronique de saccharose (Briet *et al.*, 1997). Pour cet auteur, l'amélioration de tolérance au lactose serait plus un effet placebo qu'une réelle adaptation. De nouvelles études randomisées en double aveugle et contre placebo sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

#### Modulation de la composition du microbiote

L'adaptation des espèces constitutives en situation de malabsorption intestinale d'un sucre a été très étudiée dans les années 2000 mais seules les bactéries lactiques, notamment lactobacilles et bifidobactéries, ont été étudiées. La prolifération des lactobacilles et des bifidobactéries a été montrée *in vitro* (Beards *et al.*, 2010 ; Jiang *et al.*, 1997) et *ex vivo* par la mise en culture de selles de volontaires humains (He *et al.*, 2008 ; Hertzler *et al.*, 1996 ; Zhong *et al.*, 2004). Ces études ont notamment montré que la dégradation du lactose, l'activité lactasique et la production de D-lactate étaient optimales à un pH de 6.7, et que l'ajout de bifidobactéries optimisait la dégradation du lactose, diminuait la concentration de D-lactate et augmentait la concentration d'acétate. Les bifidobactéries semblent donc améliorer la fermentation du lactose et moduler les profils d'acides organiques et d'AGCC, dans les modèles *in vitro* et *ex vivo*. Certaines études soulignent notamment la corrélation négative entre modulation de flore fécale et les symptômes d'intolérance dès quinze jours d'ingestion de lactose (**Figures 27**) (He *et al.*, 2008 ; Zhong *et al.*, 2004) alors que d'autres révèlent des tendances mais sans corrélation significative (Szilagy *et al.*, 2010). Cependant la flore fécale étant une combinaison d'une flore résidente et d'une flore en transit, l'étude de sa modulation n'apporte qu'une information partielle sur la modulation globale du microbiote intestinal. Par ailleurs, les techniques d'analyses bactériologiques utilisées dans ces études reposent généralement sur de la mise en culture classique alors que des techniques plus sophistiquées, comme la FISH ou la PCR en Temps Réel, optimiseraient le suivi de cette modulation spatio-temporelle (He *et al.*, 2006).

Des études animales complémentaires, évaluant l'adaptation du microbiote dans les différents segments coliques, permettraient d'apporter des informations intéressantes même s'il faut garder à l'esprit que ces résultats ne seraient probablement pas directement extrapolables à l'Homme.

#### Recyclage des métabolites bactériens

Pendant longtemps, une fermentation colique excessive associée à une surproduction de métabolites microbiens semblait constituer l'origine quasi exclusive des symptômes de

l'intolérance. Or certaines études ont montré que la réduction de capacité fermentaire était également responsable de diarrhées osmotiques (Holtug *et al.*, 1992) et que réciproquement, les patients souffrant de diarrhées chroniques présentaient de faibles productions d'acétate et de propionate (Treem *et al.*, 1996). Certains chercheurs ont alors suggéré que l'utilisation et la réabsorption rapide des AGCC au niveau de la muqueuse colique stimuleraient la réabsorption d'eau et d'électrolytes, réduisant ainsi la survenue des symptômes et des diarrhées osmotiques (Clausen *et al.*, 1994 ; Ganapathy *et al.*, 2008 ; Jeppesen *et al.*, 1999 ; Manokas *et al.*, 1998 ; Reynolds *et al.*, 1993).

La réutilisation métabolique des produits fermentaires assurée par le microbiote intestinal ainsi que leur absorption et/ ou utilisation *in situ* par l'hôte expliqueraient alors que certains malabsorbeurs puissent consommer de petites quantités de lactose sans manifestation d'intolérance. Cependant, le recyclage des métabolites bactériens reste peu étudié et des études *in vivo* sont nécessaires pour confirmer l'hypothèse d'une stimulation d'activité lors d'une malabsorption chronique de lactose.

### **III. 3.4 Modulation des symptômes**

L'idée d'une modulation des symptômes est envisagée depuis les années 1970 (Habte *et al.*, 1973 ; Sadre *et al.*, 1979) mais a réellement été décrite par Hertzler et Savaiano (Hertzler *et al.*, 1996). Leur étude portait sur vingt sujets intolérants au lactose ayant consommé quotidiennement du lactose à hauteur de 1g/ kg pc, pendant seize jours. Les mesures d'hydrogène expiré sur les trois heures post ingestion de lactose et le score des symptômes étaient significativement inférieurs après la période d'adaptation qu'avant. Une étude plus récente (Szilagyi *et al.*, 2004), mais ne portant que sur un sujet (case report), a montré des résultats similaires avec des précisions supplémentaires concernant :

- la spécificité de l'adaptation au polysaccharide consommé : dans cette étude, l'ingestion chronique de lactose induit une adaptation au lactose mais pas au lactulose,
- la possibilité d'inverser cette adaptation lorsque le polysaccharide n'est plus consommé quotidiennement : les auteurs rapportent qu'après plusieurs jours de non ingestion de lactose, les paramètres de malabsorption et d'intolérance reviennent à l'état initial d'avant l'adaptation.

## EN RESUME

Chez le sujet absorbeur, l'ingestion aigue de lactose est associée à son hydrolyse jéjunale, suivie de l'utilisation métabolique du glucose et du galactose libérés. Chez le malabsorbeur, l'ingestion aigue de lactose est associée à une réduction du temps de transit oro-caecal, à une augmentation de la sensibilité viscérale et à l'apparition de symptômes gastro-intestinaux d'intensité variable dont les origines précises restent discutées.

Sans ingestion de lactose, la composition et l'activité du microbiote fécal ne semblent pas significativement différentes entre les absorbeurs et les malabsorbeurs. Pourtant, une adaptation du microbiote intestinal semble survenir consécutivement à l'ingestion régulière de lactose, via une réorientation de son métabolisme vers le recyclage des produits de fermentations permettant alors la réduction des symptômes d'intolérance (He *et al.*, 2008). L'hypothèse d'un microbiote relativement plus adaptable chez les malabsorbeurs asymptomatiques serait ainsi envisageable.

Le lactose malabsorbé et ingéré de façon prolongée semble donc être favorable à l'hôte en régulant la composition, la dynamique et l'activité métabolique de son microbiote intestinal. Ces propriétés correspondent à la définition des prébiotiques (Gibson *et al.*, 1995) et suggèrent que le lactose malabsorbé pourrait être considéré en tant que tel (Szilagyi *et al.*, 2002 ; Szilagyi *et al.*, 2004).

Cependant, les conséquences de cette modulation sur la physiologie de l'hôte restent controversées en raison de l'utilisation de techniques d'analyse variées en termes de nombre de sujets, de critères de jugement et de durée de suivi.