
Données générales sur l'intolérance au lactose

I. 1. LE LACTOSE ET LA LACTASE

L'intolérance au lactose est un trouble décrit depuis l'Antiquité : Hippocrate (460-370 avant JC) et Galien (129-200) avaient déjà observé que certaines personnes souffraient de troubles gastro-intestinaux après l'ingestion de lait (Harrington *et al.*, 2008). Dans les années 1960, l'exposition au lactose a augmenté du fait de son adjonction croissante dans les préparations alimentaires. Les avancées technologiques d'après-guerre ont en effet mis en évidence les nombreuses propriétés fonctionnelles du lactose comme son effet sur la fixation des arômes, la cristallisation, la gélification, l'émulsion et la coloration des produits.

I. 1.1. Le lactose

Structure

Le lactose est un disaccharide associant beta-D-galactose et beta-D-glucose, reliés entre eux par une liaison osidique en β 1→4. Le carbone 1 du galactose étant porteur d'une fonction réductrice (hémi-acétylique), le lactose est considéré comme un sucre réducteur (**Figure 1**).

Propriétés

Le lactose (étymologiquement « sucre du lait ») est produit par les glandes mammaires des mammifères : sa teneur est d'environ 60 g/ L dans le lait humain, 50 g/ L dans le lait de vache et 40 g/ L dans les laits de chèvre, de brebis et de chamelle. Ces derniers laits, aux faibles teneurs en lactose, sont très plébiscités par les intolérants.

Le lactose présente un pouvoir sucrant de 0.16, c'est-à-dire que sa saveur sucrée est de 16 %, comparée à celle du glucose qui est de 30 % et à celle du saccharose qui est de 100 %.

Le lactosérum (petit lait), obtenu après séparation des matières grasses et précipitation de la caséine, contient 70 % à 75 % de lactose (poids sec).

Utilisation dans l'industrie

Le développement des moyens technologiques d'après-guerre a permis de préciser les propriétés fonctionnelles du lactose qui sont à l'origine de son incorporation dans de nombreux produits issus des industries agro-alimentaire et pharmaceutique (**Tableau 1**)

(Barbut *et al.*, 1989 : Cayot *et al.*, 2003). Les principales denrées alimentaires contenant du lactose sont les laits, les glaces, les crèmes desserts, et les charcuteries (**Tableau 2**).

I. 1.2. La lactase

L'absorption intestinale du lactose requiert l'intervention préalable de l'enzyme lactase, également appelée Lactase Phlorizin Hydrolase (LPH) ou LCT lorsqu'elle est d'origine endogène ou beta-galactosidase lorsqu'elle est d'origine bactérienne.

La lactase endogène est une disaccharidase intestinale qui catalyse l'hydrolyse du lactose, notamment au niveau jéjunal, en alpha-D-glucopyranose (glucose) et en alpha-D-galactopyranose (galactose). Son activité est maximale au niveau de jéjunum moyen. Une partie de l'enzyme est en contact avec la lumière intestinale mais reste protégée par son extrémité C-terminale.

La lactase présente deux activités enzymatiques avec des sites de catalyse indépendants (Zecca *et al.*, 1998) :

- le site phlorizin hydrolase (glycosyl-N-acylsphingosine glucohydrolase, EC 3.2.1.62) qui hydrolyse en phlorétine et en glucose la phlorizine, un composé présent dans l'écorce de certains arbres fruitiers.
- le site lactase (beta-D-galactoside galactohydrolase, EC 3.2.1.23) qui hydrolyse le lactose (**Figure 2**).

Son activité s'exprime en unité par gramme de muqueuse ou de protéines. Des valeurs inférieures à 50 U/ g de protéines représentent une activité enzymatique considérée comme faible (Dahlqvist *et al.*, 1984).

Des mesures d'activité enzymatique sur biopsies de sujets sains adultes (âgés de 20 à 58 ans) ont permis de déterminer que le Km de la lactase pour son substrat est égal à 33.9 mM avec un Vmax de 26.5 nmol/ min/ mg (matière sèche), pour des doses de lactose comprises entre 0.56 et 56 mM (Dawson *et al.*, 1986). Ces caractéristiques enzymatiques sont variables selon les espèces. Par exemple, le Km de l'activité lactase intestinale chez le rat sevré est approximativement de 26 mM (Kim *et al.*, 1978).

Structure

La lactase est une glycoprotéine composée de quatre sous-unités semblables deux à deux, chacune possédant un site actif (**Figure 3**). Elle est synthétisée à partir d'un seul précurseur polypeptidique, la pro-LPH de 220 kDa, qui subit des clivages protéolytiques et des

glycosylations dans l'appareil de Golgi. La conformation tridimensionnelle de la lactase (LPH mature) est assurée par de nombreux ponts disulfures et détermine son transport vers la surface des cellules (Naim *et al.*, 1987). Initialement identifiée chez *Escherichia coli* en 1970, la lactase mature est constituée d'environ 1000 acides aminés chez les espèces bactériennes et de 735 acides aminés chez l'Homme (Jacob *et al.*, 2002). Sa température optimale de catalyse est de 48 °C et son pH optimal de 6,5. Son poids moléculaire est de 160 kDa chez l'Homme et de 120-130 kDa chez le rat (Naim *et al.*, 1994).

Synthèse

La synthèse de lactase est assurée par la transcription du gène LCT, situé sur le chromosome 2 chez l'Homme (**Figure 4**) (Kruse *et al.*, 1988). Deux principaux facteurs de transcription sont nécessaires pour activer la transcription de ce gène : GATA et HNF-1 α (Krasinski *et al.*, 2001). Une pro-région de très forte homologie, appelée LPH alpha, a été séquencée en amont du gène. Cette séquence ne correspondrait pas à une lactase fonctionnelle et ne contribuerait pas à l'expression de la LPH mature mais jouerait un rôle de chaperon (Naim *et al.*, 1995).

Evolution d'activité au cours du développement

L'expression de la lactase est initiée au moment de la morphogénèse des cellules de l'épithélium intestinal, avant même que les cellules de la bordure en brosse ne soient complètement matures. Les premiers ARNm de lactase et leurs premières séquences protéiques sont identifiés respectivement à 18 jours et 20 jours de développement (Montgomery *et al.*, 1990 ; Rings *et al.*, 1992). A la naissance, les ARNm de lactase et leurs séquences protéiques sont abondamment présents tout le long de l'intestin grêle. Les quantités relatives d'ARNm restent très élevées pendant l'allaitement. Au moment du sevrage, ces quantités d'ARNm diminuent rapidement dans l'iléum (Freunds *et al.*, 1991). Après 28 jours, l'expression de lactase devient résiduelle dans l'iléum mais également le duodénum. A l'inverse de la lactase, la sucrase-isomaltase est détectée à partir de 16 jours, avec une expression hétérogène le long de l'intestin grêle puis uniforme et très abondante à partir de 21 jours et persistante au-delà du sevrage (Rings *et al.*, 1994).

Expression différentielle le long des villosités et dans les entérocytes

La présence d'ARNm de lactase évolue au cours de la différenciation des cellules épithéliales et il existe un gradient de concentration de ces ARNm le long de l'axe crypto-villositaire (**Figure 5**). Les entérocytes non différenciés localisés à la base de la crypte sont dépourvus de lactase et de ses ARNm, alors que les cellules au niveau de la jonction crypte-villosité présentent un niveau élevé d'ARNm associé à de faibles quantités de lactase. Les entérocytes

différenciés situés dans la moitié supérieure des villosités présentent une activité lactase importante associée à de faibles quantités d'ARNm (Freund *et al.*, 1995). Un gradient de concentration est également mis en évidence le long de l'axe cellulaire, sur des entérocytes de rats et des entérocytes humains. En effet les ARNm de la lactase (de même que ceux de la sucrase-isomaltase) et leurs protéines correspondantes sont localisés dans la région apicale des cellules des villosités et co-habitent avec leurs séquences protéiques (Barth *et al.*, 1998 ; Rings *et al.*, 1992).

Facteurs régulateurs de l'expression

D'après les études *in vitro*, notamment menées sur des lignées cellulaires Caco-2, les facteurs GATA et HNF-1 α sont de puissants activateurs du promoteur de la lactase alors que les facteurs HNF-1 α et Cdx-2 activent notamment le promoteur de la sucrase-isomaltase. Ces études ont également souligné l'activation différentielle des promoteurs de la lactase par plusieurs facteurs de transcription, agissant seuls ou de façon combinée, ainsi que l'existence d'une synergie entre GATA et HNF-1 α pour cette transcription (Krasinki *et al.*, 2001). Des études *in vivo* ont permis de préciser la contribution relative de ces différents facteurs. Chez la souris, GATA-4 est le principal facteur de transcription de l'épithélium intestinal. Il se lie au promoteur de la LPH et son expression est très fortement corrélée à celle des ARNm de la lactase dans le jéjunum et l'iléum. GATA-4 coopère avec HNF-1 α pour activer de façon synergique le promoteur de la lactase. Cette synergie repose sur une association physique entre GATA-4 et HNF-1 α d'une part, et des liaisons entre HNF-1 α et le promoteur de la lactase d'autre part. GATA-4 active également le promoteur de la lactase grâce à une zone de fixation spécifique et indépendante de HNF-1 α , contrairement à GATA-5 qui ne peut assurer une activation du promoteur en l'absence de HNF-1 α (**Figure 6**) (van Wering *et al.*, 2004).

I. 2. ETIOLOGIE DE L'INTOLERANCE AU LACTOSE

La littérature mentionne plusieurs termes pour définir le trouble intestinal lié à l'intolérance au lactose. L'hétérogénéité, initialement liée aux erreurs de traduction, tend à se dissiper et on constate une volonté d'harmonisation par les communautés scientifique et médicale depuis une dizaine d'années, en France et en Europe.

I. 2.1. L'hypolactasie

L'hypolactasie correspond à une diminution de la biosynthèse de la lactase. On parle d'alactasie lorsque la perte d'activité est totale.

Déficience primaire

La déficience en lactase peut être d'origine primaire congénitale lorsqu'elle résulte de mutation(s) du gène codant pour la lactase et apparaît alors dès la naissance (Jarvela *et al.*, 2009 ; Jarvela *et al.*, 1998), ou d'origine primaire acquise lorsqu'elle se développe avec l'âge (Sahi *et al.*, 1994). La perte d'activité lactasique est irréversible dans les deux cas. Les symptômes provoqués sont d'intensité sévère dans le cas d'une déficience congénitale et d'intensité légère à modérée dans le cas d'une déficience acquise.

La déficience primaire congénitale est très rare (moins de 1 % de la population alactasique) et peut résulter de 7 mutations différentes (essentiellement délétions mais aussi quelques substitutions) qui ont notamment été décrites dans la population finnoise (Robayo-Torres *et al.*, 2007 ; Torniaainen *et al.*, 2009).

La déficience primaire acquise concerne 70 % de la population hypolactasique et se développe avec l'âge (Seppo *et al.*, 2009). Elle concerne tous les mammifères dès lors qu'ils sont sevrés, et apparaît plus ou moins rapidement selon les espèces. Par exemple, la réduction brutale d'activité lactase s'effectue en une quinzaine de jours chez le lapin, en une trentaine de jours chez le rat et en une dizaine d'années chez l'Homme (Sebastioa *et al.*, 1989 ; Wang *et al.*, 1998). Ces modifications enzymatiques ont été très étudiées chez le rat en cours de sevrage (aux environs de 3 semaines) et ont montré une baisse d'activité intestinale de 20 % dès la première semaine de sevrage (Peuhkuri *et al.*, 1975). La dilution de la lactase, parmi les nombreuses protéines synthétisées durant la période de sevrage, a longtemps été envisagée comme responsable de la réduction soudaine d'activité enzymatique. Mais les dernières études ont rapporté de fortes corrélations entre les baisses d'activité spécifique de la lactase, son taux de transcription (ARNm) et son taux de synthèse protéique (respectivement de $r = 0.99$ et de $r = 0.97$) dans les muqueuses intestinales de rats sevrés et de rats ayant reçu une ingestion prolongée de lactose (**Figure 7**). Ces études montrent donc que le déclin résulte en fait d'un mécanisme transcriptionnel plutôt que d'une dilution parmi les autres protéines synthétisées ou d'une réduction d'ingestion de lactose (Motohashi *et al.*, 1997 ; Sakuma *et al.*, 1996).

Par ailleurs, deux variants ont été identifiés au sein d'une séquence codant pour une hélicase, nommée MCM6, et leurs occurrences semblent corrélées à l'hypolactasie (**Figure 8**). Le premier variant, le plus étudié, est le polymorphisme C/T 13910 situé à 14 kb en amont du gène LCT. Les 3 génotypes résultant de ce polymorphisme sont CC, CT et TT et sont respectivement associés aux phénotypes hypolactasiques, persistants hétérozygotes et persistants homozygotes. Ils semblent ainsi corrélés au niveau d'activité lactasique mesurée dans des biopsies intestinales, ainsi qu'au ratio lactase:sucrase (**Figure 9**) (Enattah *et al.*, 2002 ; Kuokkanen *al.*, 2003). Le second variant est le polymorphisme G/A 22018, situé à 22 kb en amont du gène LCT (Enattah *et al.*, 2002 ; Rasinperä *et al.*, 2004). Les 3 génotypes résultant de ce polymorphisme sont GG, GA et AA et sont respectivement associés aux phénotypes hypolactasiques, persistants hétérozygotes et persistants homozygotes.

Des recherches épigénétiques restent nécessaires afin de déterminer si ces polymorphismes ont un rôle central dans l'expression de la lactase ou s'ils sont simplement des marqueurs d'un élément régulateur jusqu'alors non identifié (Grand *et al.*, 2008), ainsi que de préciser le mécanisme moléculaire à l'origine de cette réduction transcriptionnelle (Enattah *et al.*, 2007 ; Enattah *et al.*, 2008 ; Ingram *et al.*, 2009).

Déficiences secondaires

La déficience en lactase peut également être d'origine secondaire, principale forme chez les enfants. Généralement provoquée par une maladie gastro-intestinale (gastro-entérite, maladie céliaque, Crohn, parasitoses) ou par un traitement (antibiothérapie, laxatifs stimulants), elle est d'intensité modérée à sévère mais transitoire car l'activité lactasique reprend sa valeur initiale dès que l'épithélium retrouve une fonctionnalité normale (Vesa *et al.*, 2000).

I. 2.2. La malabsorption

La malabsorption, ou maldigestion (terme souvent rencontré dans la littérature anglophone), correspond à la mauvaise dégradation jéjunale et à la mauvaise absorption iléale du lactose. Elle est généralement consécutive à l'hypolactasie mais peut, dans de rares cas, être liée à un passage trop rapide dans l'intestin (augmentation de la vitesse de transit avec un temps de contact insuffisant) ainsi qu'à une inhibition des transporteurs du glucose sodium-dépendants (sGLUT1) par des tri et tétra-saccharides présents dans certains aliments comme les carottes, les betteraves et le soja (Eadala *et al.*, 2011). Une fraction plus ou moins importante de lactose arrive alors intacte au niveau du côlon et est fermentée par les bactéries hydrolytiques

et glycolytiques du microbiote colique. Les métabolites produits (gaz, acides organiques et acides gras à chaînes courtes) semblent en partie responsables de l'apparition des symptômes gastro-intestinaux.

I. 2.3. L'intolérance

L'intolérance correspond à l'expression des symptômes, notamment gastro-intestinaux, par le sujet malabsorbeur (Harrington *et al.*, 2008). L'intolérance résulte donc d'une hypolactasie, conduisant à une malabsorption et accompagnée de symptômes. Mais selon la composition du microbiote intestinal et la sensibilité viscérale du sujet, une malabsorption ne résultera pas toujours en une intolérance.

Pour résumer, l'hypolactasie est considérée comme le facteur principal à l'origine du trouble. La malabsorption en est la conséquence à l'échelle intestinale et l'intolérance en est la manifestation symptomatique à l'échelle de l'individu. Ces trois termes ne sont donc pas équivalents mais inclusifs dans le sens où un intolérant au lactose sera nécessairement hypolactasique et malabsorbeur, alors qu'un individu hypolactasique ne présentera pas nécessairement d'intolérance. En effet, l'apparition et l'intensité des symptômes peuvent être modulées par des mécanismes d'adaptation structurale ou fonctionnelle du microbiote intestinal de l'hôte, détaillés dans la partie III de cette introduction.

I. 3. SEMIOLOGIE

Dans le cas classique où l'hypolactasie conduit à une malabsorption et à une intolérance, les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques. Ils apparaissent trente minutes à deux heures après l'ingestion de lactose et sont notamment gastro-intestinaux (**Tableau 3**). Il est intéressant de noter que les douleurs abdominales, les distensions intestinales, les borborygmes et les flatulences sont présents dans 100 % des cas alors que les nausées et les vomissements sont présents dans 78 % des cas (Matthews *et al.*, 2005).

Une étude sur plus de 1000 sujets (Beyerlein *et al.*, 2008) a mis en relation la malabsorption mesurée par l'hydrogène expiré et l'intolérance mesurée par le score des symptômes, après ingestion de 50 g de lactose. A partir de 2 symptômes, la corrélation entre malabsorption et intolérance semble significative. En effet, près de 30 % des sujets malabsorbants ressentent 2

symptômes gastro-intestinaux, 15 % ressentent 3 symptômes, 23 % ressentent 4 symptômes et 9 % ressentent 5 symptômes. Par ailleurs, les ballonnements et les borborygmes sont les symptômes les plus spécifiques alors que la diarrhée est le symptôme le plus sensible. Les ballonnements apparaissent comme le symptôme le plus discriminant (**Figure 10**).

L'intensité de ces symptômes varie selon la quantité de lactose ingérée (Labayen *et al.*, 2001) et certains auteurs y associent des intolérances légères, modérées et sévères. La fourchette 10-15 g est décrite dans plusieurs études comme la quantité maximale pouvant être ingérée quotidiennement par des sujets intolérants au lactose sans provoquer de symptômes majeurs (Hertzler *et al.*, 1996 ; Jones *et al.*, 1976 ; Suarez *et al.*, 1995). On considère respectivement qu'à partir de 12 g et de 20 g de lactose, les douleurs abdominales et les flatulences augmentent significativement (Hertzler *et al.*, 1996).

A charge identique, le lactose sous forme solide semble induire moins de symptômes que le lactose sous forme liquide. Une explication avancée est le temps de vidange gastrique plus long pour un aliment solide, échelonnant ainsi l'arrivée du lactose dans le côlon (Vesa *et al.*, 1997). De façon similaire, la valeur énergétique du repas qui accompagne l'ingestion de lactose réduirait la sévérité des symptômes en augmentant le temps de transit colique (Priebe *et al.*, 2006 ; Vonk *et al.*, 2003). Le remplacement du lait demi-écrémé par du lait entier ou la modification de viscosité du lait n'ont, par contre, montré aucun bénéfice (Vesa *et al.*, 1997).

Deux études ont rapporté des douleurs gastro-intestinales et des nausées plus intenses chez les femmes que chez les hommes, après l'ingestion de lactose (Jussila *et al.*, 1969 ; Krasue *et al.*, 1996). Cependant, ces résultats ne sont pas objectivement validés dans la mesure où les tests respiratoires à l'hydrogène n'ont pas montré de différences significatives entre les deux genres.

Des symptômes systémiques ont également été rapportés chez un nombre non négligeable de malabsorbeurs. Ces troubles apparaîtraient plus tardivement que les troubles gastro-intestinaux, notamment le lendemain d'une charge de lactose. Les principaux symptômes évoqués sont des troubles cognitifs (maux de tête, fatigue, problèmes de concentration) observés chez 86 % des malabsorbeurs, des troubles musculaires et articulaires observés chez 70 % des malabsorbeurs et des allergies (rhinite, eczéma et asthme) observées chez 40 % des malabsorbeurs (Matthews *et al.*, 2000 ; Matthews *et al.*, 2005).

I. 4. PREVALENCE

I. 4.1. Dans la population générale

Alors que tout mammifère présente naturellement une forte activité lactasique à sa naissance, cette faculté se perd progressivement lors du sevrage. On parle de perte génétiquement programmée. La vitesse de ce déclin présente des variabilités inter et intra espèces.

Théories justifiant la persistance de lactase

On rencontre dans la littérature deux théories, relativement similaires reposant toutes deux sur une mutation génétique, pour expliquer la persistance de lactase à l'âge adulte. La première, et plus largement admise, est celle de la coévolution gène-culture. Une mutation génétique apparue au moment de l'Ere Néolithique dans les Balkans puis diffusée en Europe Centrale aurait offert un avantage sélectif aux populations pouvant consommer des produits laitiers à l'âge adulte (**Figure 11**) (McCracken *et al.*, 1971 ; Simoons *et al.*, 1970). La seconde est celle de l'assimilation du calcium. Elle suggère que les personnes vivant dans les latitudes les plus hautes auraient une lactase persistante par besoin. En effet, l'environnement de ces populations ne leur permettant pas de couvrir leurs besoins en vitamine D et en calcium, elles devraient nécessairement consommer des produits laitiers. Une activité lactase persistante leur permettrait donc de ne pas être déficientes en ces composés (Flatz *et al.*, 1973).

Selon une étude récente, il semblerait que la coévolution gène-culture soit la principale raison de la persistance de lactase en Afrique et dans la partie sud de l'Europe (Gerbault *et al.*, 2009). La persistance de lactase dans la partie nord de l'Europe serait imputable à la théorie de l'assimilation du calcium. Pour l'Asie où la répartition de la persistance de lactase est très hétérogène, il semble difficile de trancher entre ces deux théories.

Prévalence et origine ethnique

L'hypolactasie primaire acquise concerne environ 70 % de la population mondiale adulte, avec de grandes disparités selon l'origine ethnique des individus. Elle s'étend en effet de 2 à 20 % dans les populations Caucasiennes, de 30 à 50 % dans les populations Méditerranéennes, de 60 à 80 % dans les populations Africaines et de 95 à 100 % dans les populations Asiatiques (**Tableau 4**).

I. 4.2. Dans la population présentant des pathologies digestives

L'activité lactase peut également être réduite par des facteurs indépendants de la prédisposition génétique, comme par exemple une modification de l'intégrité de la muqueuse intestinale. Cette dernière peut être altérée dans certaines situations pathologiques non digestives (rhumatismes, cancer, SIDA...) ou digestives (maladie caeliaque, maladie de Crohn, pancréatite...), ainsi que dans des situations générées par des facteurs pharmaceutiques (antibiotiques), nutritionnels (allergies, intolérances) ou infectieux (altération du microbiote intestinal, Salmonella, Listeria...) (Pascual *et al.*, 2001).

Certaines altérations de l'intégrité de la muqueuse intestinale sont liées à des états inflammatoires plus ou moins chroniques pouvant survenir dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et potentiellement dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Brièvement, les MICI sont des maladies d'étiologie inconnue impliquant des facteurs génétiques et environnementaux qui incluent la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Elles se caractérisent toutes les deux par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, associée à des douleurs abdominales et des diarrhées. Dans la maladie de Crohn, cette inflammation peut être localisée n'importe où dans le système digestif, de la bouche à l'anus, mais le plus souvent au niveau de l'intestin. Dans la rectocolite hémorragique, cette inflammation est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces pathologies évoluent par poussées de durée et de fréquence extrêmement variables, alternant avec des phases de rémission. Elles touchent principalement les sujets jeunes (20-30 ans). Brièvement, le SII se définit selon les Critères de Rome, puisqu'il n'existe aucun marqueur biologique spécifique. Les Critères de Rome, initialement proposés en 1992 (Critères de Rome I) ont été précisés en 1999 (Critères de Rome II) puis finalisés en 2006 (Critères de Rome III). Cette dernière version sert désormais de référence internationale pour le diagnostic du SII (**Tableau 5**) (Longstreth *et al.*, 2006). Bien que présentant des symptômes variés, le SII est caractérisé par des douleurs abdominales associées à un inconfort et une altération de la motilité gastro-intestinale. Le SII est souvent divisé en sous-groupes, déterminés en partie par la consistance des selles : SII avec constipation prédominante (SII-C), SII avec diarrhée prédominante (SII-D), SII avec alternance constipation-diarrhée (SII-M), SII post-infectieux (SII-PI) et SII non spécifié.

Les inflammations (ou micro-inflammations) intestinales alors engendrées peuvent être évaluées au niveau des muqueuses par le dosage de l'activité myéloperoxydase (MPO) et

l'analyse histologique, et au niveau systémique par les dosages de la protéine réactive C (CRP) et de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF α) et les interleukines (notamment IL1). Les dosages de MPO, de CRP, de TNF α et d'IL1 sont préférentiellement utilisés dans les modèles expérimentaux alors qu'en pratique clinique, les colonoscopies éventuellement complétées par des analyses histologiques sur biopsies sont davantage utilisées.

Les relations entre SII, MICI et intolérance au lactose restent complexes. Pour le moment, aucun lien de cause à effet n'a été clairement établi et seules des observations de prévalence dans les différents sous-groupes ont été effectuées (Barret *et al.*, 2009 ; Vernia *et al.*, 2001). En cas de symptomatologie digestive liée à une pathologie (MICI, SII), la prévalence de l'hypolactasie reste proche des 10 à 30 % observés dans la population générale tant chez les adultes (Farup *et al.*, 2004) que chez les enfants (Pfefferkorn *et al.*, 2002). En effet, la répartition des génotypes CC, CT et TT serait d'environ 15 %, 38 % et 47 % dans ces populations (Eadala *et al.*, 2002 ; Vernia *et al.*, 2003 ; Zhao *et al.*, 2010). Cependant, le ressenti des symptômes serait nettement supérieur dans la population malade du fait de leur sensibilité viscérale accentuée et pourrait même concerner certains hétérozygotes (Eadala *et al.*, 2011). La maladie caeliaque, d'origine auto-immune, reste classée à part car elle correspond à une réaction inappropriée du système immunitaire de la muqueuse intestinale à certaines protéines du gluten (gliadine). Caractérisée par une atteinte des villosités de l'intestin grêle, elle est fortement associée à des déficiences en disaccharidases notamment en lactase (Bodé *et al.*, 1988 ; Mones *et al.*, 2011 ; Ojetti *et al.*, 2005).

Les signes cliniques de ces différentes pathologies étant à la fois similaires et peu spécifiques, leur amalgame avec l'intolérance au lactose est fréquent. Un diagnostic différentiel est nécessaire et devrait commencer par le dépistage précoce d'une malabsorption du lactose, afin d'éviter des prises en charge lourdes et inadaptées (Leung *et al.*, 2010 ; Von Tirpitz *et al.*, 2002).

I. 5. PATHOLOGIES RESULTANT DE LA MALABSORPTION DU LACTOSE

La littérature évoque plusieurs pathologies résultant, directement ou indirectement, de la malabsorption du lactose. Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que les études mentionnées ne sont qu'observationnelles et qu'aucune corrélation significative n'a pu être dégagée.

I. 5.1. Pathologies associées à l'éviction des produits laitiers

Réduction de densité de masse osseuse et ostéoporose

Les individus malabsorbant le lactose tendent spontanément à supprimer les produits laitiers de leur alimentation dès lors qu'ils ont identifié l'origine de leurs symptômes. Longtemps perçue comme le plus simple des traitements, l'exclusion des produits laitiers est pourtant peu recommandée. Elle est en effet associée à des carences en vitamines et minéraux (notamment vitamine D, calcium et phosphore) pouvant conduire à des problèmes de santé plus lourds comme l'ostéoporose. Des corrélations positives ont été rapportées entre le génotype hypolactasique CC-13910 et la perte osseuse chez les Finlandais (Laaksonen *et al.*, 2009), ainsi qu'entre ce génotype et les réductions du calcium sérique et de la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées (Bacsi *et al.*, 2009). Par ailleurs, il a été démontré qu'une restriction en produits laitiers commençant dès l'adolescence augmenterait considérablement le risque d'ostéoporose à l'âge adulte quelle que soit l'origine ethnique (Matlik *et al.*, 2007).

I. 5.2. Pathologies associées aux métabolites coliques du lactose

Cancers digestifs et uro-génitaux

Une étude récente a montré que le génotype hypolactasique CC-13910 était associé à un risque élevé de cancer colorectal dans la population finnoise. Ces résultats doivent être manipulés avec prudence car cette corrélation n'a pas été retrouvée pour d'autres populations, notamment britanniques et espagnoles. Ces résultats sont d'autant plus étonnants que la Finlande présente la plus faible incidence de cancers colorectaux alors qu'elle est le pays européen qui consomme le plus de produits laitiers (Rasinperä *et al.*, 2005). Une autre étude a montré l'effet protecteur du génotype lactase persistant C/T-13910 contre les cancers ovariens dans les populations finnoise et suédoise. Cependant, aucune corrélation significative entre le génotype hypolactasique CC-13910 et l'incidence de cancer ovarien n'a pour le moment été démontré (Kuokkanen *et al.*, 2005).

Syndrome de l'Intestin Irritable

Bien que les causes du SII restent floues, il semblerait que les intolérances alimentaires associées à une sécrétion de prostaglandines E₂ au niveau du rectum soient plus fréquemment associées à un SII (Jones *et al.*, 1982 ; Rampton *et al.*, 1983) et qu'une fermentation colique

anormale, déclenchant une hypersensibilité abdominale, soit un facteur de risque pour le SII (Ducrotte *et al.*, 2010 ; King *et al.*, 1998).

I. 6. TRAITEMENTS

I. 6.1 Le régime d'éviction

La principale solution proposée en routine est l'exclusion des produits contenant du lactose et leur substitution par des denrées alimentaires naturellement pauvres en lactose (par exemple laits de chamelle, laits végétaux). Ce régime est cependant très difficile à suivre et pas nécessairement très efficace, notamment en raison des sources cachées de lactose. Par ailleurs, il conduit à éliminer les produits laitiers et peut provoquer, sur le long terme, des carences importantes en vitamines (B2, D) et minéraux (Ca, P).

I. 6.2 Les denrées alimentaires pauvres ou sans lactose

Les denrées dé lactosées

Depuis les années 1990, le marché de l'intolérance au lactose se développe avec la commercialisation de nombreux produits alimentaires dé lactosés. Une directive européenne (Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia, EFSA, 2010) fixe d'ailleurs les seuils de lactose respectivement à 1 g de lactose/ 100 g pour l'usage des allégations « pauvre en lactose » et à 10 mg de lactose/ 100 g de produit « sans lactose ».

Les denrées peuvent être dé lactosées par des procédés biologiques ou physiques qui assurent une réduction de la teneur en lactose de 85 à 99 %. La pré-hydrolyse biologique consiste en l'incorporation, lors du processus de fabrication, de ferments lactiques ou de lactase purifiée à partir de bactéries, de levures ou de moisissures (Chen *et al.*, 2008; Garcia-Garibay *et al.*, 1996 ; Mateo *et al.*, 2004). Le procédé physique consiste en une ultrafiltration de la denrée liquide, à travers une membrane retenant les molécules comme le lactose (Lybeck *et al.*, 1983 ; Morr *et al.*, 2008). Ce procédé, développé et breveté par l'INRA en 1969, est aujourd'hui très utilisé par l'industrie laitière.

Les denrées alternatives

Les denrées alternatives disponibles peuvent être des laits animaux moins riches en lactose, comme les laits de brebis, de chèvre et de chamelle (Cardoso *et al.*, 2010), ou des laits

végétaux ne contenant pas de lactose comme les laits de soja, d'amande et de coco (**Tableau 6**). Cependant, ces laits ne peuvent se substituer intégralement aux laits animaux en raison de leurs teneurs moindres en vitamines et minéraux.

I. 6.3 Les produits fermentés

Plusieurs travaux ont étudié l'intérêt des produits fermentés, notamment du yaourt, pour améliorer la tolérance au lactose de sujets malabsorbants.

Le yaourt, de par sa forte teneur en ferments lactiques, assure un apport en beta-galactosidase exogène et optimise la digestion du lactose contenu dans une denrée préalablement ou simultanément consommée (Labayen *et al.*, 2001 ; Lerebours *et al.*, 1989 ; Martini *et al.*, 1987). Il est en effet reconnu que tout probiotique, même non viable au moment de l'ingestion (par exemple suite à la pasteurisation du lait), procure des bénéfices cliniques mesurables grâce la libération de sa beta-galactosidase lors du passage dans le tractus digestif (Ballesta *et al.*, 2008 ; Rampengan *et al.*, 2010). Par ailleurs, ingérés quotidiennement, les ferments du yaourt peuvent rester viables dans le tube digestif et assurer la présence de micro-organismes à forte activité beta-galactosidase et modifier les activités métaboliques du microbiote (He *et al.*, 2004 ; He *et al.*, 2008 ; Zhong *et al.*, 2006).

Le kefir a également montré des bénéfices sur l'amélioration de la tolérance au lactose chez des malabsorbants, et ce de façon comparable au yaourt. En effet, son ingestion est associée à la réduction significative de différents symptômes cliniques comme la quantité d'hydrogène expiré, les maux de ventre, les flatulences et les diarrhées en comparaison à du simple lait (Hertzler *et al.*, 2003).

I. 6.4 L'enzymothérapie substitutionnelle

L'usage de compléments alimentaires contenant de la lactase est aussi proposé. Cette enzymothérapie substitutive est très plébiscitée dans les pays anglo-saxons mais reste encore peu utilisée en France. Plusieurs études cliniques ont mis en évidence les bénéfices symptomatiques de cette enzymothérapie substitutive en lactase extraite de moisissures comme *Aspergillus oryzae* (Di Palma *et al.*, 1989 ; Portincasa *et al.*, 2008) ou de levures comme *Kluyveromyces lactis* (Lami *et al.*, 1988 ; Montalto *et al.*, 2005). La complémentation s'effectue généralement de 4500 FFC de lactase (4500 unités enzymatiques par gramme de

produit) permettant la digestion de 25 g de lactose, à 6750 FFC permettant la digestion de 38 g de lactose. Les principaux résultats obtenus sont une réduction très significative de l'hydrogène expiré ($p < 0.001$) et des symptômes gastro-intestinaux ($p < 0.001$), notamment des ballonnements et des flatulences, sur les heures suivant l'ingestion conjointe de lactose et de lactase (**Figure 12**).

Mais malgré plusieurs résultats concluants, la méthodologie de ces essais cliniques pourrait être améliorée notamment au niveau des critères d'inclusion et de la justification statistique de la taille de l'échantillon.

EN RESUME

Le lactose est le sucre du lait, dont les teneurs varient selon les espèces animales. Son hydrolyse est assurée par la lactase intestinale, enzyme dont la synthèse décroît après le sevrage et de façon plus ou moins rapide selon les espèces.

Un déclin d'activité lactase est appelé hypolactasie et est généralement associé à une malabsorption (mauvaise digestion et fermentation colique du lactose) et à une intolérance (expression des symptômes gastro-intestinaux).

La prévalence de l'hypolactasie et de l'intolérance est relativement bien décrite dans les différentes populations mais le manque de spécificité de ses symptômes peut conduire à des confusions avec d'autres pathologies intestinales (SII et MICI).

Des études observationnelles ont montré que lorsque l'intolérance au lactose n'est pas ou mal prise en charge, elle pouvait être associée à d'autres pathologies liées à l'éviction des produits laitiers et aux métabolites microbiens du lactose accumulés dans le côlon.

Il apparaît donc nécessaire d'identifier les métabolites coliques du lactose et de préciser les techniques permettant de les mettre en évidence afin d'optimiser la fiabilité du diagnostic.