



HAL
open science

Le déficit congénital en saccharase-isomaltase : étude rétrospective de 53 cas diagnostiqués en France de 1963 à 2003

Pascale Dumond

► **To cite this version:**

Pascale Dumond. Le déficit congénital en saccharase-isomaltase : étude rétrospective de 53 cas diagnostiqués en France de 1963 à 2003. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01732160

HAL Id: hal-01732160

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732160v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**THESE
DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée**

par

Pascale DUMOND

Le 25 Octobre 2006

**LE DEFICIT CONGENITAL
EN SACCHARASE-ISOMALTASE :**

**ETUDE RETROSPECTIVE
DE 53 CAS
DIAGNOSTIQUES EN FRANCE
DE 1963 A 2003**

Examineurs de la thèse et membres du Jury :

Monsieur le Professeur Michel VIDAILHET	Président du Jury
Madame le Professeur Denise-Anne MONERET-VAUTRIN	Juge
Monsieur le Professeur Jacques SCHMITZ	Juge
Monsieur le Professeur Pierre MONIN	Juge
Monsieur le Docteur Alain MORALI, HDR	Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :	
du 1 ^{er} Cycle :	M. le Docteur François ALLA
du 2 ^{ème} Cycle :	M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
du 3 ^{ème} Cycle :	M. le Professeur Marc BRAUN
de la Vie Facultaire :	M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI
4^{ème} sous-section : (Nutrition)
Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)
Professeur Alain LOZNIEWSKI
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Professeur Bernard FORTIER
3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON
Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)
Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS
3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)
Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES
2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)
Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Emérite de Pédiatrie

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons apprécié, durant notre internat, la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Merci de nous avoir initiée à la richesse de la pédiatrie et de nous avoir encouragée dans l'apprentissage de la gastroentérologie pédiatrique.

Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre profond respect et de notre sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Madame le Professeur Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

Professeur de Médecine Interne

Nous vous sommes reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous initier à l'Allergologie et à l'Immunologie.

Merci pour votre enseignement quotidien, votre sens de la pédagogie, votre énergie et votre curiosité.

Merci de la confiance que vous nous portez.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Jacques SCHMITZ

Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissante pour votre accueil, pour votre disponibilité, votre gentillesse, le partage de vos connaissances, et de vos observations personnelles.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Pierre MONIN

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissante de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Merci du soutien que vous nous apportez dans notre formation, et de votre confiance.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur MORALI

Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous inspirer ce sujet de thèse et d'en accepter la direction.

Nous vous sommes reconnaissante pour l'enseignement attentif que vous nous avez prodigué, aussi bien clinique que théorique.

Merci pour vos conseils avisés et pour votre soutien tout au long de notre formation.

Merci pour avoir suscité chez nous de l'intérêt pour la gastroentérologie pédiatrique et pour nous avoir soutenu dans son apprentissage.

Merci pour tout le temps que vous nous avez consacré, pour guider avec compétence et rigueur la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur DARBOUX et ses assistants du laboratoire ORPHAN Europe®

Pour nous avoir donné l'idée de ce travail.

Pour en avoir permis la réalisation, en nous permettant de contacter les centres hospitaliers suivants les patients atteints de Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase et avoir financé les déplacements.

A Monsieur le Professeur Baudon

A Monsieur le Professeur Lachaux

A Monsieur le Professeur Giniès

A Madame le Docteur Lenaerts

A Monsieur le Docteur Chouraqui

A Monsieur le Docteur Eckart

A Monsieur le Docteur Born

A Monsieur le Professeur Huet

Pour m'avoir accueillie toujours chaleureusement, et m'avoir laissé étudier leurs observations de Déficit en Saccharase-Isomaltase.

Pour m'avoir permis de faire remplir mes questionnaires par leurs patients.

Pour le partage de leur connaissance et de leur temps.

A Monsieur le Docteur Straczek

Pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Pour m'avoir guidée dans l'exploitation de mes résultats sur les disaccharidases.

A Madame le Docteur Gray, du laboratoire de Biochimie de Lyon.

Pour avoir répondu à mes questions sur les disaccharidases.

A tous les parents et aux patients souffrant de DCSI

Pour avoir bien voulu participer à ce travail, en donnant un peu de leur temps pour remplir mes questionnaires.

A Madame Empereur et à Clothilde Latarche, du service d'Epidémiologie

Pour avoir fait mes statistiques.

A Manuel

Pour son soutien, sa patience au quotidien, et tout le reste.

A mon Père, ma Mère et mes Frères

Pour leur soutien tout au long de mes études, leur confiance, et tout le reste.

A mes amis

A la famille de Manuel

A mes co-internes, aux médecins, aux diététiciennes, aux infirmières, aux auxiliaires et aux secrétaires

Que j'ai cotoyés à l'Hôpital d'Enfants de Nancy et que je cotoie en Allergologie.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	21
-------------------	----

CHAPITRE 1 : LES SUCRES ET LEUR DIGESTION...22

I. LES GLUCIDES..... 23

A. Etymologie et définition.....23

- a. Le sucre..... 23
- b. Les glucides..... 23

B. Classification des glucides..... 23

- a. Les sucres simples ou rapides..... 23
- b. Les sucres complexes ou lents..... 24

C. Répartition des sucres dans un régime équilibré..... 24

D. Origine des sucres..... 24

- a. Le saccharose..... 24
- b. Le lactose..... 25
- c. L'amidon..... 26
- d. L'isomaltose..... 27

II. DIGESTION DES GLUCIDES..... 28

A. Introduction..... 28

B. Enzymes..... 28

- a. Oligosaccharidases..... 28
- b. Amylases..... 29

C. Digestion des oligosaccharides par les oligosaccharidases..... 29

- a. Activité des différentes oligosaccharidases..... 29
- b. Digestion des oligosaccharides..... 30

D. Localisation des oligosaccharidases..... 31

E. Régulation de l'activité des oligosaccharidases..... 32

D. Absorbtion des monosaccharides..... 32

- a. Systèmes d'entrée..... 32
- b. Système de sortie..... 33

CHAPITRE 2 : SACCHARASE-ISOMALTASE ET DEFICIT CONGENITAL EN SACCHARASE- ISOMALTASE (DCSI).....34

I. LA SACCHARASE-ISOMALTASE.....35

A. DEFINITION..... 35

B. LOCALISATION.....35

C. STRUCTURE.....35

a. Un hétérodimère.....35

b. L'isomaltase.....35

c. La saccharase..... 36

D. SYNTHESE..... 36

a. Synthèse d'un précurseur dans le réticulum endoplasmique..... 36

b. Glycosylation dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi..... 38

c. Ancrage à la membrane apicale..... 39

d. Rôle de la glycosylation.....39

e. Renouvellement de l'épithélium..... 40

E. GENETIQUE.....40

a. Localisation du gène..... 40

b. Homologie.....41

C. CONTROLE DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE.....41

a. La synthèse.....41

b. Interaction des 2 sous-unités entre elles.....42

c. Localisation de l'enzyme par rapport à l'axe des villosités.....42

d. Facteurs diététiques et hormonaux.....43

II. LE DEFICIT CONGENITAL EN SACCHARASE-ISOMALTASE (DCSI)..... 44

A. DEFINITION..... 44

B. EPIDEMIOLOGIE..... 44

C. PATHOGENIE..... 45

a. Accumulation des sucres non absorbés, appel osmotique, augmentation du péristaltisme..... 45

b. Fermentation par la flore colique, production d'acides, de gaz.....45

c. Conséquences cliniques..... 45

d. Facteurs adaptatifs..... 46

D. MODE DE TRANSMISSION.....46

E. CLINIQUE.....46

a. Circonstances d'apparition.....46

b. Symptômes.....47

c. Evolution et tolérance.....	48
F. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	48
a. Examen de selle.....	48
b. Examen urinaire.....	51
c. Test de charge en saccharose.....	51
d. Breath test.....	52
e. Test thérapeutique.....	53
d. Biopsie intestinale.....	54
G. DIAGNOSTIC.....	55
H. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	55
I. DEFICIT ENZYMATIQUE ASSOCIE.....	55
J. PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	56
K. ANOMALIES MOLECULAIRES EN CAUSE.....	56
a. Historique.....	56
b. Les 5 phénotypes.....	57
c. Travaux récents.....	59
L. TRAITEMENT.....	60
a. Traitement nutritionnel.....	60
b. Substitut enzymatique.....	63

CHAPITRE 3 : ETUDE RETROSPECTIVE DE 53 CAS DE DCSI DIAGNOSTIQUES EN FRANCE DE 1963 A 2003.....

<u>I. POPULATION ET METHODE.....</u>	65
<u>II. RESULTATS.....</u>	67
<u>A. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....</u>	67
1. COMPOSITION.....	67
2. CARACTERISTIQUES.....	68
a. Sexe et poids de naissance.....	68
b. Consanguinité et atteinte de la fratrie.....	68
c. Allaitement, sevrage et diversification.....	68

3. MANIFESTATIONS CLINIQUE ET PREMIERE CONSULTATION.....	69
a. Age d'apparition des premiers signes.....	69
b. Symptomatologie.....	69
c. Facteurs favorisant de l'apparition des symptômes.....	70
d. Première consultation en gastroentérologie pédiatrique.....	71
e. Courbe de croissance.....	72
4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET DIAGNOSTIC.....	77
a. Le pH des selles.....	77
b. Chromatographie des sucres dans les selles.....	77
c. Flore bactérienne.....	77
d. Etude des disaccharides urinaires.....	77
e. Test de charge en saccharose.....	78
f. Breath test ou test respiratoire.....	79
g. Biopsie digestive et enzymologie.....	79
5. DIAGNOSTIC ET DELAI DIAGNOSTIQUE.....	83
a. Age de diagnostic.....	83
b. Délai diagnostique.....	83
6. PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	84
7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	85
8. TRAITEMENT.....	86
a. Nutrition entérale à débit constant (NEDC) et nutrition parentérale.....	86
b. Régime.....	86
c. Traitement médicamenteux.....	87
9. DERNIERE EVALUATION ET EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE.....	88
a. Dernière évaluation.....	88
b. Patients revus à l'âge adulte.....	89
c. Questionnaire.....	89

B. COMPARAISON DES PATIENTS NES AVANT 1977 ET DES PATIENTS NES A PARTIR DE 1977..... 93

1. MODIFICATION DU SUCRAGE DES PREPARATIONS POUR NOURRISSONS A PARTIR DE 1977.....	93
2. OUTIL STATISTIQUE.....	93
3. COMPOSITION.....	93
4. CARACTERISTIQUES.....	93
5. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PREMIERE CONSULTATION.....	94
a. Age d'apparition des premiers signes.....	94
b. Symptômes.....	94
c. Age de la première consultation en gastroentérologie pédiatrique.....	94

6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET DIAGNOSTIC.....	95
a. Chromatographie des sucres dans les selles.....	95
b. Test de charge en saccharose et Breath test.....	95
c. Biopsie digestive et enzymologie.....	95
d. Diagnostic.....	96
5. TRAITEMENT.....	96
6. DERNIERE EVALUATION.....	97
<u>C. COMPARAISON DES PATIENTS SELON LA DECENNIE DE NAISSANCE.....</u>	98
1. OBJECTIF.....	98
2. OUTIL STATISTIQUE.....	98
3. CARACTERISTIQUES DES 4 SOUS-GROUPES.....	98
4. PREMIERS SIGNES ET PREMIERE CONSULTATION.....	98
a. Age des premiers signes.....	98
b. Symptômes.....	99
c. Première consultation	99
d. Délai entre l'apparition des symptômes et la consultation.....	99
e. Poids lors de la première consultation	99
4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	101
a. Chromatographie des sucres dans les selles.....	101
b. Test de charge en saccharose.....	101
c. Breath test.....	101
d. Biopsie digestive.....	101
e. Age et délai diagnostique.....	101
5. TRAITEMENT ET DERNIERE EVALUATION.....	103
<u>IV. DISCUSSION.....</u>	104
CONCLUSION.....	114
ANNEXES.....	115
ANNEXE 1 : SUBSTITUTS ENZYMATIQUES.....	116
ANNEXE 2: FEUILLE DE RECUEIL D'OBSERVATION :.....	118
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE.....	122
ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS	124
ANNEXE 5 : RELEVÉ DES OBSERVATIONS EXCLUES.....	133
BIBLIOGRAPHIE.....	134

ABBREVIATIONS

AA : Acide Aminé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Asn : Asparagine

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

Da : Dalton

DCSI : Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase

DS : Déviation Standard

ESPGAN: European Society of Pediatric Gastro-enterology and Nutrition

kDa : kiloDalton

NEDC : Nutrition Entérale à Débit Constant

NP: Nutrition Parentérale

ppm : partie par million

ProSI : Pro-Sucrase-Isomaltase

ProSIc : Pro-Sucrase-isomaltase complex glycosylated

ProSIh: Pro-Sucrase-isomaltase high mannose

RE : Réticulum Endoplasmique

RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux

Ser : Sérine

SGLLT1 : sodium-glucose linked transporter 1

SI : Saccharase-Isomaltase

Thr : Thréonine

INTRODUCTION

L'intolérance au saccharose a été décrite pour la première fois par Weijers et coll. en 1960 (1). Elle est due au Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase (DCSI), qui est une oligosaccharidase présente au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Il s'agit de l'anomalie innée du métabolisme des hydrates de carbone la plus fréquente. Ce déficit a été le centre d'une recherche accrue dans les années 1965 à 1975 avec la généralisation de la biopsie intestinale et les progrès dans l'étude des anomalies moléculaires. Il se transmet, comme la plupart des erreurs innées du métabolisme, sur le mode autosomique récessif (2).

Le rôle de la saccharase-isomaltase est important par la place des hydrates de carbone dans l'équilibre alimentaire. Un enfant de 3 à 5 ans consomme en moyenne 150 à 200 g/j d'hydrates de carbone soit 50-60 % d'amidon, 30-40 % de saccharose, le reste de lactose (40 % pour le nourrisson au sein). Un adulte ingère en moyenne 300 à 350 g/j d'hydrates de carbone soit 50 à 60 % des calories de l'alimentation (2).

Jusqu'au XX^e siècle, le sucre (saccharose) était un aliment d'exception, mais depuis la 2^e moitié du XX^e siècle, les apports en sucre ont augmenté dans les sociétés occidentales. C'est devenu un aliment quotidien. Le saccharose est également largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme excipient.

Le DCSI se manifeste par une diarrhée aqueuse, des douleurs abdominales, des gaz, un ballonnement abdominal et souvent une cassure de la courbe pondérale.

Plusieurs séries de patients atteints de DCSI ont été décrites, surtout dans les régions arctiques (3). La plus grande série décrite en France a été réalisée par Baudon et coll. en 1996 et porte sur 22 patients (4).

A partir de l'observation d'un enfant porteur du DCSI et d'une hypokaliémie familiale favorisant des crampes musculaires, nous avons voulu savoir si cette association était connue, et si le DCSI est associé à d'autres pathologies. Nous avons également voulu savoir comment la présentation, la méthodologie diagnostique et la thérapeutique ont pu changer avec les décennies, notamment avant et à partir de 1977, date de changement de la législation européenne concernant le sucrage des préparations pour nourrissons. Celle-ci suit l'arrêté du 1-7-1976 en France sur le même sujet. Nous rapportons ainsi les observations de DCSI en France sur les 40 dernières années, de 1963 à 2003, soit depuis la description de ce déficit.

Afin de faciliter la compréhension de la pathogénie du DCSI, nous présentons dans une première partie un rappel sur la classification des sucres et les enzymes impliquées dans leur digestion, puis dans une deuxième partie la saccharase-isomaltase proprement dite, et le DCSI. Enfin, dans une troisième partie, nous décrivons l'étude des observations de DCSI en France sur les 40 dernières années.

CHAPITRE 1 :

LES SUCRES

ET

LEUR DIGESTION

I. LES GLUCIDES

A. ETYMOLOGIE ET DEFINITION :

a. Le sucre

Le terme de **sucre** apparaît dans la langue française au XX^e siècle. Son origine étymologique est *saccharum* (en latin), *sakkaron* (en grec), *zucchero* (en italien), *zukkar* (en arabe), *çarkarâ* (en sanskrit), signifiant « grain ». Il s'agit d'une substance de saveur très douce, soluble dans l'eau, fabriquée industriellement avec de la canne à sucre ou la betterave sucrière.

b. Les glucides

Le terme **glucide** apparaît dans la langue française au XIX^e siècle et vient du terme grec *glukus* qui signifie doux. Il s'agit d'une substance naturelle ou artificielle composée de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. On parle aussi **d'hydrates de carbone, de carbohydrates**, ou de **saccharides**, ces différents termes étant souvent utilisés de façon synonyme.

Les glucides sont les molécules biochimiques les plus abondantes sur terre.

B. CLASSIFICATION DES GLUCIDES (5-6):

Il existe 3 catégories principales de glucides, séparées selon leur taille : les monosaccharides, les disaccharides et oligosaccharides, les polysaccharides.

Ceux-ci sont répartis en 2 groupes selon la complexité de leur structure et la rapidité de leur digestion : les sucres simples ou rapides et les sucres complexes ou lents.

a. Les sucres simples ou rapides sont des monosaccharides, disaccharides ou oligosaccharides.

Les monosaccharides sont des hexoses, molécules non hydrolysables. Il s'agit principalement du glucose, fructose, galactose et mannose. Leur origine est différente. Le monosaccharide le plus abondant dans la nature est le glucose.

Les disaccharides sont des molécules formées par la réunion de 2 monosaccharides. Ils se décomposent, par hydrolyse, en 2 sucres simples. Les plus connus sont, dans le règne végétal, le saccharose, le maltose, et dans le règne animal, le lactose. L'isomaltose est également un disaccharide.

Toutes ces molécules sont assimilables par l'organisme. Ils sont dits sucres rapides.

Les oligosaccharides sont des chaînes courtes d'unités monosaccharidiques (2 à 10 unités) unies par des liaisons glycosidiques caractéristiques (exemple : liaison $\alpha(1-6)$). Ce sont principalement le maltotriose et les α -dextrines limitées. Ils peuvent être très complexes, comme les oligosaccharides du lait de femme qui ont des structures ramifiées et qui comporte 10 à 15 unités attachées les une aux autres : il en existe plus de 130 variétés différentes dans ce lait.

b. Les sucres complexes ou lents sont les polysaccharides

Les polysaccharides sont formés de la réunion d'un nombre élevé de sucres simples. Ce sont des longues chaînes souvent ramifiées possédant des centaines ou des milliers d'unités monosaccharidiques. Ils sont insolubles dans l'eau et n'ont pas de pouvoir sucrant. Leur décomposition au cours de la digestion libère progressivement des sucres simples qui sont absorbés progressivement d'où leur nom de « sucres lents ». Il s'agit de l'amidon, de la cellulose dans le monde végétal, et du glycogène dans le monde animal. L'amidon est assimilable par l'homme. Par contre la cellulose n'est hydrolysable que chez certaines espèces xylophages (les termites et certains champignons) et par les bactéries. Elle se présente sous forme de chaînes linéaires. Le glycogène est une molécule de stockage des glucides sous forme de chaînes ramifiées.

C. REPARTITION DES SUCRES DANS UN REGIME EQUILIBRE

Dans un régime équilibré, 50 à 55 % des apports énergétiques sont assurés par des nutriments glucidiques dont 60 % sous forme polysaccharidique et 40 % sous forme mono- ou disaccharidique.

Le principal polysaccharide alimentaire est l'amidon (60 % des apports glucidiques) présent dans les céréales, la pomme de terre, les tubercules et les racines. Le lactose, présent dans les produits lactés, représente 10 %. Le saccharose représente 30 %. Le fructose, présent dans les fruits et le miel représente une faible proportion.

D. ORIGINE DES SUCRES

Il existe **3 sources majeures de carbohydate** :

- le saccharose, qui est le sucre au sens courant du terme.
- le lactose, présent dans le lait de presque tous les mammifères
- l'amidon, polysaccharide présent dans presque tous les êtres végétaux, principalement dans les céréales.

a. Le saccharose

Le saccharose est aussi appelé sucre ordinaire. Il est appelé « sucrose » en anglais.

Source :

C'est une substance alimentaire de saveur sucrée que l'industrie alimentaire extrait principalement de la betterave et de la canne à sucre.

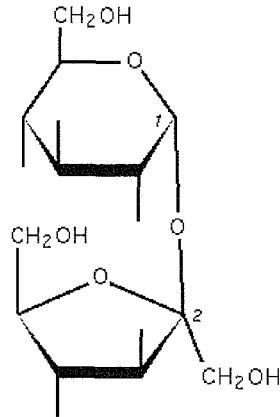
Il s'agit d'un produit d'élaboration, qui n'est apparu que tardivement dans l'alimentation. Longtemps, l'homme n'en a consommé qu'à travers divers autres aliments qui en contiennent des concentrations plus ou moins élevées, comme certains fruits et surtout le miel. Le saccharose est également présent dans certains médicaments comme excipient.

Structure (Figure 1.1):

C'est un disaccharide constitué d'un résidu glucose et d'un résidu fructose. Sa formule chimique brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$. Son nom chimique est le α -D-glucopyranosyl(1-2) β -D-

fructofurannoside. Il peut être symbolisé par Glu-Fru. En présence de l'invertase et en présence d'eau, à température modérée, il s'hydrolyse en glucose et fructose, ce qui permet son assimilation par l'organisme.

Figure 1.1 : Structure chimique du saccharose.



Pouvoir sucrant :

Il sert de référence pour le pouvoir sucrant dans l'échelle des produits sucrants, c'est-à-dire que son pouvoir sucrant est considéré comme égal à 1.

b. Le lactose

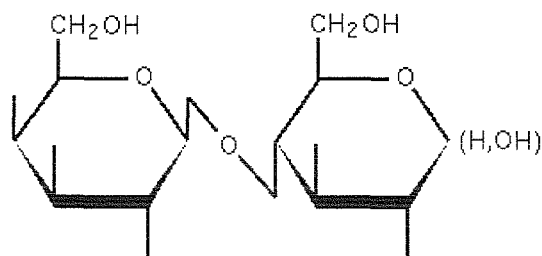
Source :

Le lactose est un sucre présent dans le lait de presque tous les mammifères terrestres. Il est absent du lait de certains mammifères comme le lion de mer et le phoque. Son nom signifie étymologiquement sucre de lait. Sa concentration est de 60 g/l en moyenne. Il peut être rajouté dans l'alimentation industrielle mais aussi comme excipient dans les médicaments.

Structure (Figure 1.2)

Le lactose est un disaccharide, ou diholoside, composé d'un résidu glucose et d'un résidu galactose. Sa formule chimique brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$. Son nom chimique est le β -D-Galactopyrannosyl(1-4)D-glucopyrannose. Il peut être symbolisé par Gal-Glu. La lactase (β -galactosidase) hydrolyse le lactose en glucose et en galactose.

Figure 1.2 : Structure chimique du lactose



Pouvoir sucrant :

Son pouvoir sucrant est faible, sa saveur sucrée étant de 20 % celle du saccharose.

c. L'amidon

Source :

L'amidon (du latin *amylum* : fleur de farine) est un glucide de réserve utilisé par les végétaux supérieurs pour stocker de l'énergie, au même titre que l'inuline chez les plantes de la famille des Composées et que le glycogène chez les animaux. Il se présente sous forme de grains visibles au microscope.

On le trouve dans les organes de réserves :

- les graines : en particulier les céréales (maïs, froment) et les légumineuses
- les racines, tubercules et rhizomes (pomme de terre, patate douce, manioc...).

Structure :

C'est un polysaccharide de glucose de formule chimique $(C_6H_{10}O_5)_n$, constitué de 95 % de liaisons $\alpha(1-4)$ et 5 % de liaisons branchantes $\alpha(1-6)$. Il est composé de 2 fractions polysaccharidiques dont la fraction varie selon l'origine de l'amidon : l'**amylose** et l'**amylopectine**, molécule plus ramifiée.

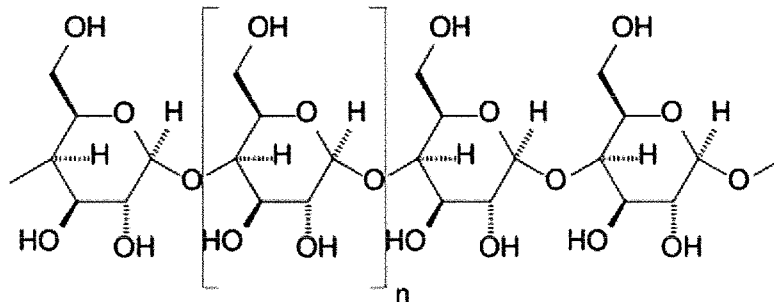
-L'amylose

L'amylose est un polymère non ramifié d'environ 600 molécules de glucose, mais pouvant varier entre 20 et 20 000 molécules de glucose. Elles sont reliées linéairement par des liaisons $\alpha(1-4)$. Son poids moléculaire varie entre 4000 et 400 000 Da (Figure 1.3).

Il est présent pour :

- 20 à 28 % dans le blé et la pomme de terre
- 6 % dans le riz, le sorgho, le seigle.

Figure 1.3 : Structure de l'amylose

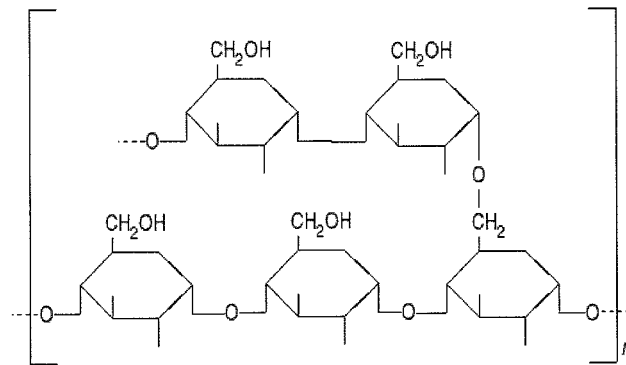


L'amylopectine

L'amylopectine est un polymère ramifié de glucose avec des liaisons $\alpha(1-4)$, et tous les 20 et 25 résidus des branchements par des liaisons $\alpha(1-6)$ (Figure 1.4). Son poids moléculaire est de 1000 000 Da. Elle constitue 80 % environ de l'amidon ingéré. Elle est le constituant principal de l'amidon. Elle est présente pour :

- 72 à 80 % dans le blé, la pomme de terre
- 94 % dans le riz, le sorgho et le seigle.

Figure 1.4 : Structure de l'amylopectine



L'amidon se dissocie en résidus glucose assimilables, sous l'action des amylases, d'autant plus facilement qu'il se trouve sous forme d'amylopectine qui est plus accessible aux enzymes.

d. L'isomaltose :

L'isomaltose est un disaccharide constitué de 2 résidus de glucose reliés par une liaison $\alpha(1-6)$. C'est un produit de dégradation de l'amidon et du glycogène.

II. DIGESTION DES GLUCIDES

A. INTRODUCTION

Les disaccharides et oligosaccharides sont hydrolysés en monosaccharides par les enzymes de la bordure en brosse de l'intestin grêle, les oligosaccharidases. Les monosaccharides ainsi produits sont ensuite absorbés par la muqueuse digestive.

L'amidon, par contre, nécessite une hydrolyse intra-luminale préalable en disaccharides ou oligosaccharides, par l'amylase pancréatique et salivaire.

Pour la digestion des glucides, des oligosaccharidases et des amylases sont donc nécessaires.

B. ENZYMES (6-7)

a. Oligosaccharidases

Origine

Les oligosaccharidases sont synthétisées par les entérocytes et sont présentées à leur surface au niveau de la bordure en brosse. Ces enzymes restent ancrées dans la membrane de l'entérocyte. Elles sont aussi appelées disaccharidases.

Différents types d'oligosaccharidases

Il existe 5 oligosaccharidases. Celles-ci sont classées en 2 groupes, selon la liaison qu'elles hydrolysent : les glucosidases (α -glucosidases et α et β -glucosidases) et les β -galactosidases.

-les α -glucosidases :

Les α -glucosidases sont représentées par 2 complexes enzymatiques : la saccharase-isomaltase et la glucoamylase. La saccharase-isomaltase et la glucoamylase sont 2 hétérodimères formés de 2 sous-unités similaires mais non identiques, qui ont chacune une activité enzymatique propre. La saccharase-isomaltase (sucrase-isomaltase en anglais) est formée de la saccharase (sucrase) et de l'isomaltase ; la glucoamylase est formée de la maltase et de la glucoamylase.

Ces α -glucosidases sont impliquées dans la digestion du saccharose et des oligosaccharides produits par la dégradation de l'amidon (maltose, maltotriose, α -dextrines limites) :

-une α et β -glucosidase : la tréhalase qui digère le tréhalose, diholoside présent dans les champignons (2 molécules de glucose lié par une liaison $\alpha(1-1)$).

-une β -galactosidase : la lactase qui hydrolyse la liaison $\alpha(1-4)$ du lactose.

b. Amylases

L'amylose salivaire et l'amylose pancréatique

L'amylose salivaire et l'amylose pancréatique sont appelées α -amylases. Elles permettent de réaliser une digestion préalable intraluminale de l'amidon. Elles hydrolysent les liaisons $\alpha(1-4)$. Cette digestion reste partielle et doit être poursuivie par les oligosaccharidases. L'amylose salivaire agit la première, mais son activité est rapidement interrompue à cause de son inactivation dans l'estomac par l'acidité gastrique. Le relais est réalisé par l'amylose pancréatique qui hydrolyse la majorité de l'amidon au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

Les α -amylases coupent les liaisons $\alpha(1-4)$ loin des extrémités de l'amidon et des points de branchements. (Figure 1.5)(8). Cela libère :

-du **glucose**

-de l'**isomaltose** : 2 molécules de glucose reliées par une liaison $\alpha(1-6)$.

-du **maltose** (40 %) : 2 molécules de glucose reliées par une liaison $\alpha(1-4)$.

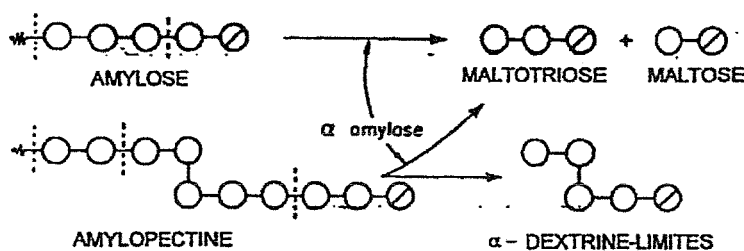
-du **maltotriose** (25 %) : 3 molécules de glucose reliées par une liaison $\alpha(1-4)$.

-des **α -dextrines limites** (30 %) : 5 à 10 résidus glucose en moyenne, reliés par des liaisons $\alpha(1-4)$, et branchés par une liaison $\alpha(1-6)$. La composition totale est de moins de 30 résidus de glucose.

Figure 1.5 : Action de l' α -amylase pancréatique sur la forme linéaire (amylose) ou sur la forme branchée (amylopectine) de l'amidon (8).

Les traits horizontaux sont les liaisons $\alpha(1-4)$ et les traits verticaux les liaisons $\alpha(1-6)$.

L'isomaltose n'est pas représenté.



Ces produits de l'hydrolyse de l'amidon sont ensuite hydrolysés par les oligosaccharidases.

C. DIGESTION DES OLIGOSACCHARIDES PAR LES OLIGOSACCHARIDASES

a. Activités des différentes oligosaccharidases (Tableau 1.1) (7)

-La saccharase hydrolyse les liaisons $\alpha(1-4)$ du saccharose, du maltose, et du maltotriose.

-L'isomaltase hydrolyse les liaisons $\alpha(1-6)$ des α -dextrines limites, du maltose, ainsi que les liaisons $\alpha(1-6)$ de l'isomaltose.

-Le complexe saccharase-isomaltase hydrolyse également des α -glucosides de plus de 6 résidus (9).

-La maltase hydrolyse le maltose.

-La glucoamylase a une activité qui croise avec la saccharase-isomaltase en hydrolysant les liaisons $\alpha(1-4)$ du maltose, maltotriose, mais aussi de l'amidon, du glycogène et d'autres oligosacchararides par leur extrémité non-réductrice avec une affinité maximale pour les polysaccharides de 6 à 10 résidus de glucose (10).

Tableau 1.1 : Rôle des enzymes de la bordure en brosse dans la digestion des disaccharides et des produits de dégradation de l'amidon (7).

Enzyme	Liaisons clivées	Substrats	Produits
Lactase	$\alpha(1-4)$ galactosidase	Lactose	Glucose Galactose
Saccharase	$\alpha(1-4)$ glucosidase	Saccharose, Maltose Maltotriose, α -dextrines-limites.	Glucose Fructose, Malto-oligosaccharides avec des liaisons $\alpha(1-6)$
Glucoamylase	$\alpha(1-4)$ glucosidase	Maltose Maltotriose Malto-oligosaccharides (polymères de glucose avec une affinité maximale pour les chaînes de 6-10 résidus)	Glucose Malto-oligosaccharides avec une liaison $\alpha(1-6)$ terminale
Isomaltase	$\alpha(1-6)$ glucosidase clive également la liaison $\alpha 1-4$ du maltose	Maltose Isomaltose α -dextrines-limites. (Malto-oligosaccharides avec une liaison $\alpha(1-6)$ terminale)	Glucose Malto-oligosaccharides
Tréhalase	α et β -glucosidase	Tréhalose (trouvé principalement dans les champignons)	Glucose

Les liaisons $\alpha(1-4)$ sont dégradées pour 98 % par la 2^e sous-unité de la glucoamylase.
Les liaisons $\alpha(1-6)$ sont dégradées uniquement par l'isomaltase.

La saccharase-isomaltase hydrolyse donc de nombreux substrats : le saccharose, le maltose, l'isomaltose, le maltotriose et les α -dextrines-limites.

b. Digestion des oligosaccharides

-Le **lactose** est hydrolysé uniquement par la lactase.

-Le **saccharose** est hydrolysé uniquement par la saccharase.

-Le maltose est hydrolysé, par contre, par plusieurs enzymes :

- 25 % par la maltase
- 25 % par la saccharase
- 50 % par l'isomaltase.

L'activité maltase est estimée en moyenne à 80 % environ pour la saccharase-isomaltase et 20 % pour la glucoamylase (7).

-Le maltotriose est dégradé par la saccharase, la glucoamylase.

-L'isomaltose est dégradé par l'isomaltase.

-Les α -dextrines limites sont dégradées par la saccharase, l'isomaltase.

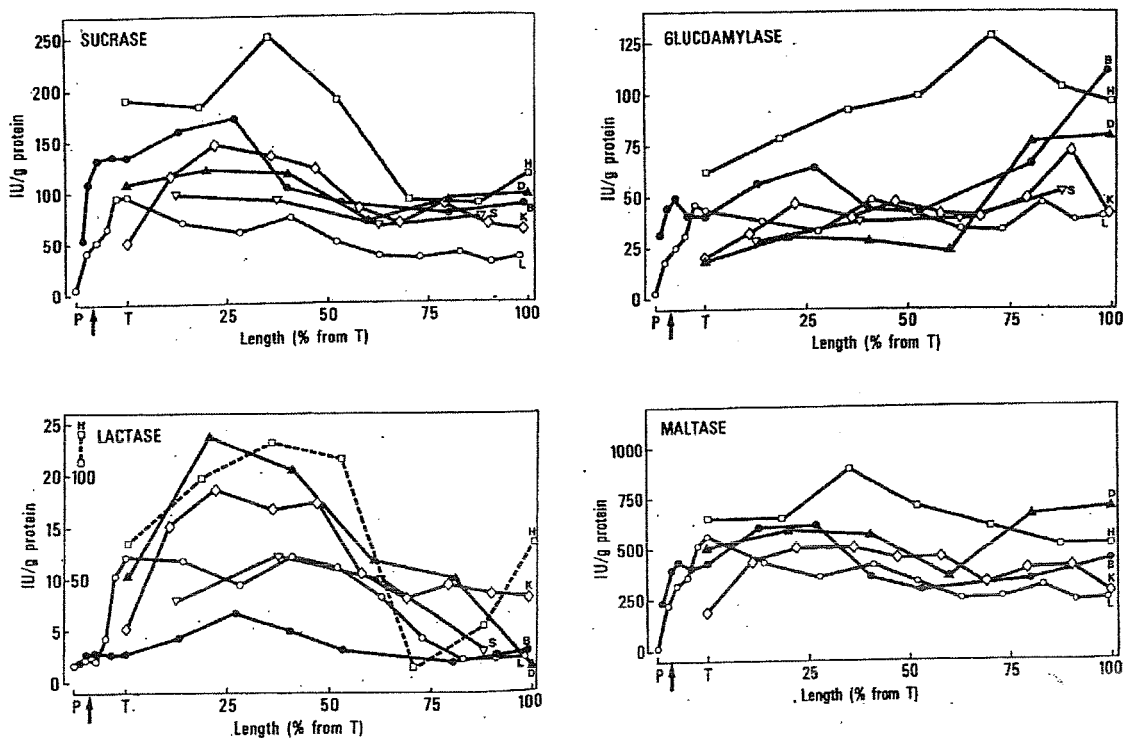
D. LOCALISATION DES OLIGOSACCHARIDASES

Les oligosaccharidases sont localisées dans l'intestin grêle. Elles sont absentes ou très faibles dans le colon.

L'activité de la saccharase-isomaltase et de la lactase est plus importante dans le jéjunum (11-12) avec augmentation, du pylore au jéjunum, puis diminution. La glucoamylase augmente progressivement du pylore à la valvule iléo-caecale pour atteindre une activité maximale près de la valvule iléo-caecale. La maltase a une activité intermédiaire stable entre la saccharase-isomaltase et la glucoamylase reflétant son origine double, avec une discrète inflexion dans l'iléon (12)(Figure 1.6).L'activité saccharase, maltase, et lactase sont plus élevées dans le jéjunum proximal (11-14). Les disaccharidases n'existent pas dans le colon.

Figure 1.6 : Distribution de la saccharase (sucrase), la glucoamylase, la maltase et la lactase
Extrait de la publication de Triadou et coll. d'après l'étude de l'activité enzymatique de ces enzymes sur 6 intestins grêles entiers d'humains morts accidentellement (12).

P signifie Pylore et T angle de Treitz.



Par ailleurs, les entérocytes ne commencent à avoir une activité enzymatique que lorsqu'ils émergent des cryptes (11). Pour la saccharase, son activité est nulle au fond des cryptes, elle apparaît au 1/3 inférieur des villosités, elle est maximale à leur 1/3 moyen et elle décline au tiers supérieur, au fur et à mesure qu'elle progresse vers le sommet des villosités.

E. REGULATION DE L'ACTIVITE DES OLIGOSACCHARIDASES

Les oligosaccharidases sont présentes dès la naissance mais leur activité varie selon différents facteurs :

-La lactase est présente dès la naissance, mais à tendance à diminuer pour atteindre chez l'adulte 5 à 10 % de son activité initiale. La diminution de l'activité de la lactase se rencontrerait chez 75 % environ de la population mondiale.

-La saccharase-isomaltase est apparente dans l'intestin dès la 8^e à 11^e semaine de gestation (15-17). L'activité saccharase s'adapte en fonction de la teneur du régime en saccharose et fructose. Les facteurs de régulation de la saccharase-isomaltase seront abordés plus en détails dans le chapitre 2.

D. ABSORPTION DES MONOSACCHARIDES (6)

Les monosaccharides sont le glucose, le galactose et le fructose.

Ils sont pris en charge par des cotransporteurs pour entrer et sortir de l'entérocyte. En effet, les monosaccharides étant hydrophiles, ils ne peuvent pas diffuser à travers la membrane entérocytaire.

a. Systèmes d'entrée

Le système d'entrée est représenté par un système de transfert Na⁺-dépendant du glucose et du galactose et d'un système de transfert du fructose.

-Système de transfert Na⁺-dépendant du glucose et du galactose (SGLT1 pour sodium-glucose linked transporter 1) :

Ce transporteur est abondant dans l'épithélium du tube digestif, au niveau de la région apicale de l'entérocyte. Il a été individualisé au début des années 1960 par R.K. Crane (18). Ce transporteur est un homotétramère formé de 4 sous-unités. C'est un transporteur actif qui utilise le fort gradient transmembranaire de sodium, instauré par l'ATPase Na⁺/K⁺ au pôle basal, pour faire pénétrer le glucose dans la cellule. On estime qu'il faut 2 molécules de Na⁺ pour 1 molécule de glucose transférée. Le glucose se lie avec affinité au cotransporteur en présence de sodium. Cela est suivi d'une déformation du transporteur qui permet le passage du glucose. Simultanément, 260 molécules d'eau pénètrent dans l'entérocytes, le transporteur se comportant comme un canal aqueux. Ce transporteur assure le transfert des hexoses dont l'hydroxyle en C2 est en position β : D-glucose, D-galactose, et d'autres sucres non métabolisables comme le xylose. A lui seul, il assure l'entrée dans l'organisme de 80 % des hydrates de carbone ingérés. Les anomalies de sa mise en place entraînent la malabsorption du glucose et du galactose.

-GLUT5 :

Il s'agit d'un transporteur passif de type uniport, de grande capacité mais de faible affinité. Il est constitué d'une protéine qui ménage un pore central hydrophile. Il permet le transport spécifique du fructose.

b. Système de sortie

L'élévation de la concentration intracellulaire en glucose et en fructose entraîne leur sortie de l'entérocyte grâce à un transporteur passif GLUT-2 qui est situé au pôle basolatéral de l'entérocyte.

CHAPITRE 2 :

SACCHARASE-ISOMALTASE

ET

**DEFICIT CONGENITAL
EN
SACCHARASE-ISOMALTASE
(DCSI)**

I. LA SACCHARASE-ISOMALTASE

A. DEFINITION

La saccharase-isomaltase est une glycoprotéine possédant une activité enzymatique de type oligosaccharidase, plus précisément c'est une $\alpha(1-4)$ glucosidase. Elle catalyse l'hydrolyse du saccharose et des produits de dégradation de l'amidon (maltose, maltotriose et α -dextrines limites).

Elle porte 2 activités enzymatiques :

-la saccharase, également appelée saccharose α -glucohydrolase (EC. 3.2.1.48)

-l'isomaltase, appelée aussi oligo(1-6)-glucosidase ou dextrine 6- α -D-glucanohydrolase (EC. 3.2.1.10)

B. LOCALISATION :

La saccharase-isomaltase est exprimée sur la bordure en brosse de l'intestin grêle. Son activité est distribuée tout le long de l'intestin grêle avec une activité plus importante dans le jéjunum proximal (11-12).

Elle est présente de façon transitoire dans le colon fœtal et quelques tumeurs coliques différenciées (19-21). En effet elle apparaît dans le colon entre la 8^e et la 11^e semaine de gestation, augmente jusqu'à la 14^e semaine de gestation pour diminuer à partir de la 28^e semaine et disparaître totalement à terme (16).

La saccharase-isomaltase représente 75 à 80 % de l'activité hydrolytique de la muqueuse intestinale (6).

C. STRUCTURE (Figure 2.1)

a. Un hétérodimère

La saccharase-isomaltase est un hétérodimère formé de 2 sous-unités similaires mais non identiques : la saccharase et l'isomaltase. Chaque sous-unité est une glycoprotéine avec un poids moléculaire d'environ 125 kDa pour l'isomaltase et ~140kDa pour la saccharase (7). Les sucres liés à la chaîne polypeptidique représentent ~15 % environ du poids moléculaire (22).

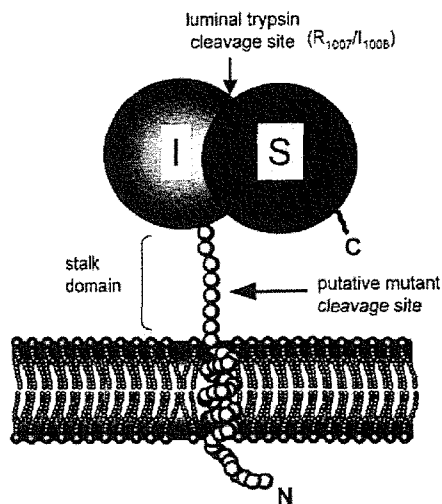
b. L'isomaltase

L'isomaltase interagit avec la membrane cytoplasmique de l'entérocyte en étant ancrée dans la membrane par un segment hydrophobe d'environ 20 acides aminés, localisé près de l'extrémité N-terminale de la chaîne polypeptidique (23-24). Cette région est suivie par une région glycosylée riche en Sérine/Thréonine, qui forme une sorte de tige ou de queue, sur laquelle est porté un domaine globulaire correspondant au site catalytique enzymatique (25).

c. La saccharase

La saccharase est plus périphérique et n'a pas d'interaction avec la membrane de l'entérocyte (22). Par contre elle est associée à l'isomaltase par des liaisons ioniques fortes non covalentes au niveau du domaine globulaire (26).

Figure 2.1 : Structure de la saccharase-isomaltase (Schéma extrait de l'article de Jacob et coll. en 2000) (27).



D. SYNTHESE

La synthèse de la saccharase-isomaltase a été étudiée chez l'homme et elle est actuellement bien établie. Elle consiste en la synthèse d'un précurseur qui sera ensuite glycosylé et modifié au fur et à mesure de son acheminement jusqu'à la membrane entérocytaire.

a. Synthèse d'un précurseur dans le réticulum endoplasmique :

La saccharase-isomaltase est synthétisée dans le réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur enzymatique actif. Il s'agit d'une chaîne polypeptidique unique, riche en résidus mannose d'environ 210 kDa, appelée **pro-SI** ou **pro-SIh** (pro-sucrase-isomaltase high mannose) (28).

Historique

Ce précurseur a été isolé tout d'abord chez le rat par Hauri et col. en 1979 (29-30). Il a été isolé de l'intestin de cochon par Sjostrom et coll., avant même qu'il ne soit exposé aux protéases pancréatiques (31) avec une évaluation électrophorétique du poids moléculaire de 260 kDa, et par Danielsen et col. (32). Il a ensuite été séquencé à partir de l'ADNc de lapin par Hunziker et coll. en 1986 (25) permettant d'en déduire la séquence d'acides aminés (AA). Celle-ci est de 1827 AA, représentant une masse moléculaire de 203 kDa.

Structure de la pro-SI (d'après le travail de Hunziker chez le lapin) (25)

Cette chaîne est constituée d'environ 1827 AA. Elle est codée par un ARNm de 3364 paires de base, et le gène de 30 exons s'étend sur 106,6 kilobases. L'extrémité N-terminale correspond à l'isomaltase alors que l'extrémité C-terminale correspond à la saccharase. A l'extrémité N-terminale, on retrouve tout d'abord le domaine cytoplasmique de 12 AA, suivi du domaine d'ancrage dans la membrane cytoplasmique (20 AA), d'une séquence de 22 résidus riche en Sérine et Thréonine précédant les domaines enzymatiques, l'isomaltase puis la saccharase.

La pro-SI est donc composée de 5 domaines structuraux (Figure 2.2 et 2.3)

- le domaine N-terminal intracytoplasmique de 12 AA
- la région hydrophobe servant d'ancrage à la membrane de 20 AA (résidus 13 à 32)
- le segment riche en Ser et Thr, siège de la O-glycosylation, de 22 AA (résidus 33 à 70)
- la sous-unité isomaltase
- la sous-unité saccharase

La séquence en acides aminés montre 26 résidus cystéine dont quelques-uns forment des ponts disulfures à l'intérieur des sous-unités. Par contre il n'existe aucun pont disulfure entre les 2 sous-unités. La pro-SI et la saccharase-isomaltase ont la même structure quaternaire en microscopie électronique.

Figure 2.2 : Structure linéaire de la pro-SI (27) (Schéma extrait de l'article de Jacob et coll. sur la description d'un nouveau phénotype du DCSI, caractérisé par la substitution d'un AA en position 340 : mutation (L340P)).

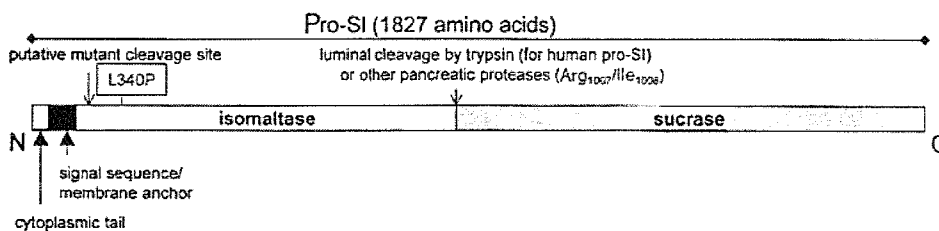
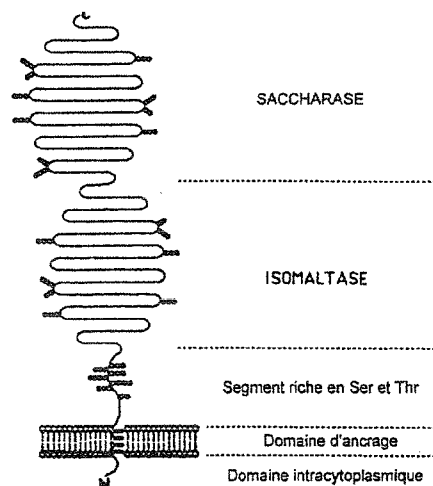


Figure 2.3 : Structure bidimensionnelle de la pro-SI.



Homologie

Il a été montré une homologie entre la saccharase et l'isomaltase au niveau des acides aminés 70 à 860 (correspondant à l'isomaltase) et 950 à 1750 (correspondant à la saccharase)(figure 2.4) (25).

Figure 2.4: Séquence des acides aminés du précurseur de la saccharase-isomaltase et homologie entre les 2 sous-unités. Schéma extrait du travail de Hunziker (25).

- S représente la sous-unité Saccharase. I représente la sous-unité Isomaltase.
- Les lettres sont les abréviations internationales des acides aminés.
- Les parties encadrées sont les régions homologues.
- La séquence soulignée correspond à la séquence hydrophobe transmembranaire de la SI.

I:	M A K R K F S G L E I T L I V L E V I V F I I A I A L I A V L A T K T P A V E E V W P S S S I P I I I E I I I S I S E S S	60
I:	V S C P S E L N E Y V M E R K I T C I P P D A S P I T Q A I C A Q R G C I W R P W N - N S D I P W C E F F V D - N K G Y R V E	117
S:	D Q T Y L S E K I T C I P P D A S P I T Q A I C A Q R G C I W R P W N - N S D I P W C E F F V D - N K G Y R V E	986
I:	C N T T T S I C G L I A R L L Q L N P P T R I - - L F G N D I N N V L L T T E S O T A N R L R F L T D F R N K R Y E V P N	174
S:	S T Q Y S P I C G L I A R L L Q L N P P T R I - - L F G N D I N N V L L T T E S O T A N R L R F L T D F R N K R Y E V P N	1046
I:	Q E - V I E E F A G P A A T E T L Y D V Q V T E M P F S I I K V I R K S T M N R I L Y D S S I G F L V Y S D Q Y L Q I S I R L	233
S:	P L D I F A T P T S T Q E M R L Y D V I K E N P F S I I K V I R K S T M N R I L Y D S S I G F L V Y S D Q Y L Q I S I R L	1106
I:	P S E Y M Y G F C Z H V H K R F R H D L Y M K I W P I F T R D Q H T D D N N M L Y G H Q T F Y H C I E D I T I G K S F G	293
S:	P S E Y I Y G F C Z A E H K R F R H D L Y M K I W P I F T R D Q H T D D N N M L Y G H Q T F Y H C I E D I T I G K S F G	1164
I:	V F L M S N A N R I E I Q P I P I V Y R V I C G I L D E Y I E L G D T P E V A T Q O Y R E V I G R P A M P A Y W S L	353
S:	V F L M S N A N R I E I Q P I P I V Y R V I C G I L D E Y I E L G D T P E V A T Q O Y R E V I G R P A M P A Y W S L	1224
I:	G F O L S R Y M Y N S L D V V K E V V R R N R E A L I P F E D T Q V S D I D Y M E D K K D F Y I D R V A Y N C L P D E F V Q	413
S:	G F O L C R Y M Y N S L D V V K E V V R R N R E A L I P F E D T Q V S D I D Y M E D K K D F Y I D R V A Y N C L P D E F V Q	1283
I:	D L N D E C Q K Y Y I I L D F A I S I N R R A S C E A Y E S Y D R G H A Q H V V W K E S D G I T P I V G E V W P G - -	470
S:	R I R C Z C N K R Y Y I I L D F A I S I N R R A S C E A Y E S Y D R G H A Q H V V W K E S D G I T P I V G E V W P G - -	1340
I:	I T I D E S L T E D E A V M A S R A H A A F - - - D T V Y P D E F T S P M C I E M M A K E Z C - N I F H Q E V M Y D G L W I D M M E V S S	511
S:	I T I D E S L T E D E A V M A S R A H A A F - - - D T V Y P D E F T S P M C I E M M A K E Z C - N I F H Q E V M Y D G L W I D M M E V S S	1400
I:	F V R G S M N K C - C N D N T L W Y P P Y F P D I V D K L - - M Y S K I L C M D E V Q Y W G K - - - Q Y D V H S L Y G	563
S:	F V R G S M N K C - C N D N T L W Y P P Y F P D I V D K L - - M Y S K I L C M D E V Q Y W G K - - - Q Y D V H S L Y G	1460
I:	Y S G A L A H X A L V E R V F P N K R K S P I L T R S T F A C S G H A G H W L C D N Y A R T W D R R H D K S I I C M I R F S	623
S:	Y S G A L A H X A L V E R V F P N K R K S P I L T R S T F A C S G H A G H W L C D N Y A R T W D R R H D K S I I C M I R F S	1519
I:	L S G M P L V C A D I C C F Q A E T T E L C R R M W T O L G A F Y P F S R N H N A D C F E H Q D P A E F C Q D S L L V K	683
S:	L F G I S Y T C A D I C C F Q A E T T E L C R R M W T O L G A F Y P F A R N H H N I Q F T R E H Q D P V S W M Q T - - I V E	1577
I:	S S R H Y L M I R Y I L L F F E L Y T I L Y K A H A F C C T V I A R F V L H E F Y E D T I M S W E D R E F L W G P A L L I T	743
S:	N T R N V L M I R Y I L L F F E L Y T I L Y K A H A F C C T V I A R F V L H E F Y E D T I M S W E D R E F L W G P A L L I T	1637
I:	P V L F T G A E I V S A T Y I V E P A V M Y D Y H T E G A K R P M W C Q R V Y S M S L P A D K I I C L E V R G G Y I I P T I Q E P A	803
S:	P V L F T G A E I V S A T Y I V E P A V M Y D Y H T E G A K R P M W C Q R V Y S M S L P A D K I I C L E V R G G Y I I P T I Q E P A	1697
I:	V T T F A S R M N P L G L I I A L M D D N I A V G D E F W D D C E H K D I Y Q N D M Y I L Y T F A V S M N H L M I T T C T	863
S:	R T T F L S R Q K Y M K L I V A A D D M N I A Q G S L E F W D D C E H K D I Y Q N D M Y I L Y T F A V S M N H L M I T T C T	1757
I:	H E L Y S E C T I T L A F Q T I K I L G Y T E I V T Q V T V A E N M S H S T H G H E T Y D P S H O V L L I Z N L H E N L	923
S:	K T G I N K T E I R L C Y V R V M G I C N I L I N E V N L M Y M E I N Y P L I F M Q T Q A Q E I L M I D L T A E V T	1817
I:	C R N F R V O W	931
S:	L D D P I E Y S W S	1827

b. Glycosylation dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi

Dans le réticulum endoplasmique : la N glycosylation

Dans le réticulum endoplasmique s'effectue une glycosylation des asparagines (Asn) par des résidus mannose. En effet, la séquence en acides aminés décrite par Hunziker contient 19 sites potentiels de N-glycosylation (séquence Asn-X-Ser/Thr), dont 12 sont situés dans la partie saccharase. Le précurseur est donc N-glycosylé avec acquisition de groupements glycanes riches en mannose (33).

Dans l'appareil de Golgi : la O-glycosylation

Dans l'appareil de Golgi, la glycosylation est poursuivie. Les résidus mannose sont transformés et des liaisons O-glycosidiques sont ajoutées. Les N-glycanes sont donc

transformés en oligosaccharides complexes définitifs (26). Cela aboutit à la formation d'une molécule de 245 kD, la **pro-SIc** (pro-sucrase-isomaltase complex glycosylated) (34).

La pro-SIc mature contient une forte proportion d'oligosaccharides liés aux résidus Asn ou sérine (Ser).

La glycosylation de la pro-SI a donc lieu en 2 étapes : acquisition des unités mannose dans le RE, puis arrangement ultérieur et glycosylation complète dans l'appareil de Golgi.

c. Ancrage à la membrane apicale :

Transport et ancrage dans la membrane cytoplasmique

De l'appareil de Golgi, le précurseur gagne la membrane entérocytaire dans de petites vésicules de « transport » et dans des radeaux ou « rafts » glycolipidiques (6).

Le précurseur mature glycosylé est transporté à la membrane entérocytaire où il s'encastre par le segment hydrophobe localisé à l'extrémité N-terminale de la pro-SI (25). La majorité de la protéine est exposée dans la lumière du tube digestif (23).

Le segment N-terminal de l'isomaltase hydrophobique a un double rôle : celui d'ancrer la sous-unité isomaltase à la membrane de l'entérocyte mais aussi un rôle de peptide signal (35).

Clivage du précurseur mature en ses 2 sous-unités

Le précurseur est clivé par les protéases pancréatiques en ses 2 sous-unités : la saccharase et l'isomaltase. Ces protéases sont l'élastase pour le rat et la trypsine pour l'homme (26). L'isomaltase reste ancrée dans la membrane alors que la saccharase n'a pas de contact avec la membrane mais reste reliée à l'isomaltase par des liaisons ioniques.

d. Rôle de la glycosylation :

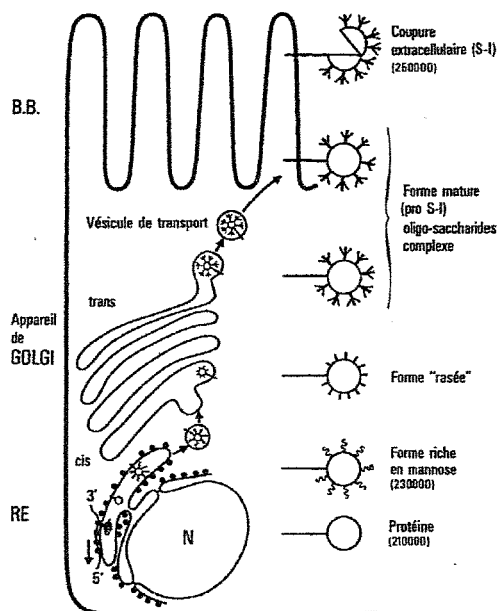
La glycosylation de la saccharase-isomaltase est similaire aux autres disaccharidases et inclut 2 étapes principales : la glycosylation dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi (33).

La connaissance des sites de N-glycosylation et O-glycosylation est particulièrement utile pour l'étude du Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase. Les motifs O-glycane associés à des « rafts » lipidiques permettent d'orienter l'acheminement de l'enzyme vers la membrane apicale (36). Par ailleurs, les motifs O-glycane requièrent la présence du domaine d'ancrage hydrophobe pour permettre un signal d'adressage à la membrane apicale (27).

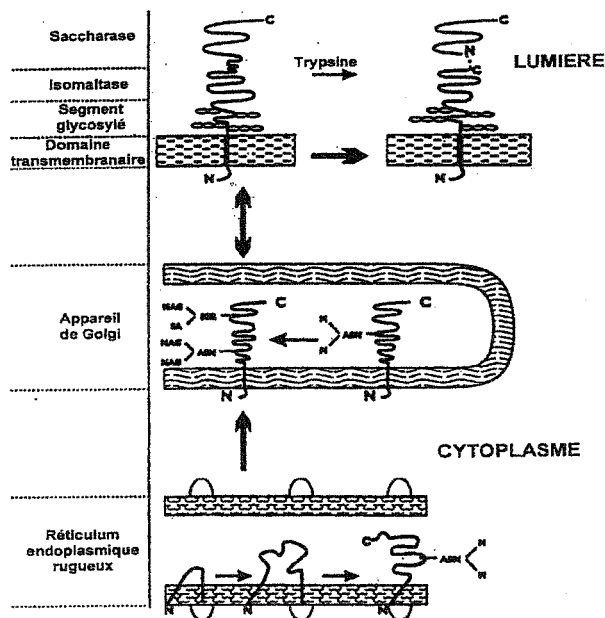
Figure 2.5 : Schéma global de la synthèse et de l'acheminement de la saccharase-isomaltase à la membrane (6).

Figure 2.6 : Schéma de la synthèse de la saccharase-isomaltase avec glycosylation dans le RE et l'appareil de Golgi (7).

2.5



2.6



e. Renouvellement de l'épithélium

L'épithélium de l'intestin grêle est renouvelé tous les 5 jours chez les humains. La saccharase-isomaltase est trouvée exclusivement dans les entérocytes adultes. Elle représente 10 % des protéines de la bordure en brosse de l'intestin grêle (28).

E. GENETIQUE

a. Localisation du gène

En 1987, Davis et coll. isolent l'ADNc du jéjunum humain codant pour l'extrémité N-terminale du précurseur de la saccharase-isomaltase, correspondant à l'isomaltase. Le gène codant pour la saccharase-isomaltase humaine est alors localisé sur le bras long du chromosome 3, au niveau de la région 3q22-q26 (37).

La même année, Green et coll. localisent le gène de la saccharase-isomaltase également sur le bras long du chromosome 3 (38) et West et coll le localisent plus précisément au niveau de 3q25-26. La localisation est possible par l'utilisation d'une sonde d'ADNc sur des cellules somatiques hybrides (39). En 1992, Wu et coll. séquencent un ADN de 3,6 kilobases de la région 5' du gène de la saccharase-isomaltase (40).

b. Homologie

Homologie entre espèces

La comparaison entre la saccharase-isomaltase humaine et celle du lapin, du rat et du cochon a montré une importante homologie de la séquence nucléotidique des acides aminés (38). Des séquences entières sont complètement conservées et quelques acides aminés ou dipeptides varient dans les 4 espèces (41). Chantret et coll. ont même montré une homologie de 83 % de l'enzyme humaine avec l'enzyme du lapin. (15).

Homologie entre les 2 sous-unités de l'enzyme

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe également une homologie entre les 2 sous-unités de la saccharase-isomaltase (42) (41 % pour la séquence d'acides-aminés et 52 % pour la séquence nucléotidique)(25). Cependant les AA non identiques sont également proches puisque 40 % d'entre eux résultent d'une simple mutation dans le codon.

Ces homologies confirment l'hypothèse établie en 1977-1978 par Semenza : les 2 sous-unités auraient évolué par une duplication partielle d'un gène ancestral donnant un polypeptide portant 2 sites actifs, et une mutation aurait ensuite changé la spécificité de l'un des sites enzymatiques (43-45).

Homologie entre des disaccharidases

Il est également décrit une homologie entre la saccharase-isomaltase et d'autres disaccharidases, comme l' α -glucosidase lysosomale (46). De même Naim et coll. ont décrit en 1991 une homologie entre la saccharase-isomaltase, l' α -glucosidase lysosomale humaine et la glucoamylase de *Schwanniomyces Occidentalis* en faveur d'une origine commune de ces enzymes à partir d'un même gène ancestral (42). Chantret et coll. ont montré une homologie de la saccharase-isomaltase avec la glucoamylase de la levure de boulanger (15).

C. CONTROLE DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE

La durée de synthèse est de 60 à 90 minutes (47). La demi-vie de la saccharase-isomaltase est de 4 à 16 heures seulement alors que le renouvellement des entérocytes a lieu tous les 5 jours chez l'homme. C'est pourquoi, il est nécessaire que plusieurs cycles de synthèse enzymatique aient lieu pendant la durée de vie de l'entérocyte.

Contrairement à la lactase, il n'y a pas de modification avec l'âge (48-49).

a. La synthèse

La régulation de l'activité de la saccharase-isomaltase a lieu à plusieurs étapes de la synthèse de l'enzyme : la transcription, la traduction et la migration dans la cellule jusqu'à la surface de l'entérocyte, la glycosylation, et l'hydrolyse par les enzymes pancréatiques dans la lumière intestinale.

La transcription

La transcription du gène est contrôlée par des régions de régulation distales et proximales (40). Le promoteur contient des sites de liaison pour des protéines régulatrices de la transcription, des « protein-binding sites » (50). Il existe des facteurs inhibiteurs de la transcription du gène de la saccharase-isomaltase qui peuvent se fixer sur ces sites (51).

La transcription du gène va permettre la synthèse d'ARNm. L'activité enzymatique est corrélée avec le taux d'ARNm présent dans les entérocytes (17, 50, 52).

La glycosylation

La glycosylation est primordiale dans le bon acheminement du précurseur enzymatique à la membrane entérocytaire et la fonctionnalité des 2 sites enzymatiques. Les anomalies de la glycosylation sont responsables d'un mauvais acheminement de l'enzyme ou de sa destruction.

Le clivage par les enzymes pancréatiques

Le site de clivage est localisé entre une arginine et isoleucine. Il est spécifique de la trypsine et n'est pas attaqué par l'élastase ou la chymotrypsine (29). Les enzymes pancréatiques ont également un rôle dans la dégradation de l'enzyme mature déterminant sa demi-vie (53). En effet, il y a diminution de l'activité enzymatique par clivage par des protéases luminales (54).

b. Interaction des 2 sous-unités entre elles

Des travaux effectués sur le rat suggèrent que la relation structurelle et fonctionnelle des 2 sous-unités est plus complexe que l'on pensait initialement. Le complexe enzymatique peut exister sous forme de 2 oligomères. Le site catalytique de la saccharase semble réguler le site de l'isomaltase (55).

c. Localisation de l'enzyme par rapport à l'axe des villosités

La régulation de l'activité enzymatique dépend aussi de la position de l'entérocyte porteur de l'enzyme par rapport à l'axe des villosités. L'activité est nulle au fond des cryptes, faible au collet, elle apparaît au 1/3 inférieur des villosités. Le maximum est au 1/3 moyen et elle décline au 1/3 supérieur. Près du sommet des villosités, les entérocytes desquament (6, 11).

Plusieurs études ont montré que l'activité maximale enzymatique est associée à la localisation au milieu de la villosité (56-58).

L'âge de l'entérocyte, son degré de différenciation, sa localisation influencent l'activité enzymatique.

L'ARNm diminue dans les entérocytes au fur et à mesure de sa progression au sommet des villosités (59).

d. Facteurs diététiques et hormonaux

Facteurs diététiques

En 1968, Rosensweig et coll. montrent que, lorsque le saccharose ou le fructose sont introduits en quantité importante dans l'alimentation qui n'en contenait pas avant, l'activité enzymatique double (60).

De même, en 1971, Lebenthal et coll. montrent que l'administration de saccharose chez des bébés rats est suivie de l'augmentation de l'activité saccharase et isomaltase (61). Inversement cette activité diminue de moitié s'ils sont exclus de l'alimentation.

Plus tard, il est montré que l'expression du gène est régulée chez le rat par son alimentation en saccharose (62). De même, chez le rat, l'administration de fructose dans le jéjunum induit l'expression du gène de la SI et de GLUT 5 (63-64).

En 1985, Goda et coll. montrent qu'une alimentation pauvre en amidon et riche en protéine et en graisse entraîne une diminution de l'activité saccharase-isomaltase chez le rat (65).

Facteurs hormonaux :

La thyroxine et les glucocorticoïdes induiraient la synthèse de l'enzyme en postnatal (61, 66).

II. LE DEFICIT CONGENITAL EN SACCHARASE-ISOMALTASE (DCSI)

A. DEFINITION :

Le déficit congénital en saccharase-isomaltase (DCSI) est une maladie autosomique récessive de l'intestin grêle qui est caractérisée par un déficit complet en saccharase, l'absence ou la diminution de l'isomaltase (67-68), et la diminution modérée de la maltase. Il s'agit de l'anomalie innée de la digestion des sucres la plus fréquente.

Il se traduit par une diarrhée aqueuse, des douleurs abdominales, des gaz, un ballonnement abdominal, et souvent une cassure de la courbe pondérale.

Plus de 200 cas ont été décrits depuis sa description.

B. EPIDEMIOLOGIE

Dans toutes les régions du monde autres que l'Arctique, le DCSI est rare. Différentes études de prévalence ont été réalisées. Mais la prévalence du CSID n'est pas connue avec certitude.

En 1972, McNair et coll. décrivent une prévalence du DCSI de 10,5 % chez les Esquimaux du Groenland (122) après une étude par test de charge de 190 patients présentant une diarrhée. En 1987, une étude de 97 biopsies d'adultes Groenlandais sans diarrhée retrouve une prévalence de 5 % du DCSI (110). Chez les Esquimaux du Groenland, la prévalence serait donc inférieure ou égale à 10 %.

La prévalence du DCSI a été évaluée chez les Equimaux d'Alaska à 7 % par Ellestad-Sayed en 1978 avec 5 patients sur 56 Inuits explorés (123).

Chez les Nord-Américains, la prévalence du DCSI serait de 0,2 % (79).

Aucun cas n'a été décrit chez les 53 africains testés par Welsh et coll. en 1978(124).

Aux USA, les hétérozygotes seraient de 8,9 % (79) et chez les Caucasiens de 2 % (124).

Une explication de l'incidence élevée de ce déficit dans les régions arctiques serait que pendant des centaines d'années, l'alimentation de ces populations était basée principalement sur la viande (76). L'endogamie a probablement également joué un rôle.

Tableau 2.2 : Prévalence du DCSI dans les différentes populations étudiées (7, 79, 122,123).

POPULATION	PREVALENCE
Esquimaux du Groenland	2-10 % (122)
Esquimaux du Canada	3,6-7,1 % (123)
Esquimaux d'Alaska	3 % (123)
Danois	≤0,1 %
Nord-Américains	≤0,2 % (79)

C. PATHOGENIE (2)

Les disaccharides sont normalement hydrolysés en monosaccharides, qui sont absorbés au niveau de la portion proximale de l'intestin grêle. Le déficit de la saccharase-isomaltase conduit à l'absence d'hydrolyse du saccharose et des oligosaccharides issus de l'amidon. Cela conduit à l'accumulation de ces sucres dans la lumière intestinale avec de multiples conséquences.

a. Accumulation des sucres non absorbés, appel osmotique, augmentation du péristaltisme

Le saccharose et les produits de la dégradation de l'amidon s'accumulent dans la lumière intestinale, entraînant l'augmentation de la pression osmotique intraluminaire. Il y a alors un appel d'eau et d'électrolytes, dont le sodium, selon le gradient de concentration. Le volume du contenu intestinal s'accroît de façon importante. L'augmentation des sécrétions liquidiennes entraîne une augmentation du péristaltisme de l'iléon et du colon. L'accélération du transit entraîne également la diminution de l'exposition des autres disaccharides aux disaccharidases. Cela peut contribuer à leur mauvaise absorption comme pour le lactose (65). D'autres nutriments tels que les lipides (69) et le maltose peuvent être malabsorbés entraînant un déséquilibre de certaines hormones comme l'insuline, le peptide C, le peptide gastrique inhibiteur, en effet il y a diminution de la libération de l'insuline en postprandial et du peptide gastrique inhibiteur, et une altération de la motricité postprandiale de l'intestin supérieur (70).

b. Fermentation par la flore colique, production d'acides, de gaz

Ces sucres non absorbés sont fermentés par la flore colique dans le colon et dégradés en acides volatils (acétique, butyrique et propionique) et en acide lactique (normalement absent ou présent à l'état de trace) avec également libération d'hydrogène (H₂) et de gaz carbonique (CO₂), qui passent dans la circulation avant d'être expirés. Cette dégradation des sucres augmente encore les résidus osmotiquement actifs et accroît, à son tour, l'appel d'eau dans le colon. L'accumulation de l'acide lactique entraîne l'acidification des selles (pH<4) et perturbe l'absorption du sodium et de l'eau par la muqueuse colique.

c. Conséquences cliniques

Il en découle une diarrhée aqueuse d'abondance grossièrement proportionnelle à la quantité de sucre ingérée, parfois supérieure à 500 ml/jour, de pH acide et contenant le sucre

malabsorbé. Les gaz produits par la fermentation contribuent aux flatulences, aux douleurs abdominales et au ballonnement.

d. Facteurs adaptatifs

Plusieurs facteurs déterminent la sévérité des symptômes (7):

- l'activité de fermentation des bactéries
- la capacité d'absorption par le colon de l'excès de liquide intraluminal
- la quantité de saccharose et d'amidon ingérée
- le temps de transit

L'enfant est désavantagé par rapport à l'adulte car l'intestin grêle est plus court, la capacité d'absorption du colon est réduite par rapport à l'adulte. Les symptômes sont donc plus sévères chez l'enfant.

D. MODE DE TRANSMISSION

Le DCSI est transmis selon le mode autosomique récessif. Cela a été énoncé par Kerry et Townley en 1965 (71).

E. CLINIQUE :

a. Circonstances d'apparition

Le début des troubles coïncide avec l'introduction du saccharose et des dextrines dans l'alimentation (72). L'âge d'introduction du saccharose intervient sur le délai de survenue des symptômes selon Baudon et coll.(4). En effet, lorsque l'introduction du saccharose intervient après 1 mois de vie, le délai de survenue des symptômes est plus long que si le saccharose est introduit avant.

Le diagnostic doit être évoqué aussi chez un nourrisson dont la diarrhée ne cède pas, malgré le remplacement du lait habituel par une préparation de régime dont les hydrates de carbones sont des dextrines, ou des polymères de glucose (constitués de 4 à 15 résidus glucose reliés par des liaisons α -(1-4)). En effet Newton et coll. ont décrit la survenue d'une diarrhée sévère dans les premières semaines de vie chez d'enfants présentant un DCSI et nourris avec une préparation pour nourrisson contenant des polymères de glucose (73).

Les symptômes de DCSI sont décrits principalement chez les enfants, mais quelques cas ont également été décrits chez l'adulte. Le premier cas a été décrit par Sonntag : il s'agit d'une femme de 48 ans avec une histoire de diarrhée chronique depuis l'enfance (74). Le 2^e cas est celui d'un homme de 59 ans décrit par Neale et coll.(75). D'autres auteurs ont décrit des diagnostics de DCSI chez l'adulte (76-80). Ce déficit chez l'adulte peut être démasqué par une infection entérale (7, 81). Le DCSI a été décrit comme une cause possible, mais rare, de diarrhée chez l'adulte avec 0,2 % des cas (79).

b. Symptômes

-La diarrhée est le symptôme majeur (3).

Ce sont des selles liquides abondantes mousseuses, voire riches en mucus, d'odeur aigrelette, explosives. La diarrhée apparaît lorsque la capacité de fermentation des sucres est dépassée et que le colon ne peut plus absorber les liquides et les acides gras à chaînes courtes. Son intensité est fluctuante (82) et dépend notamment de la quantité de saccharose ingérée. Certains ont une forme de diarrhée grave prolongée avec retentissement nutritionnel, voire une diarrhée grave rebelle (73, 83).

-Des douleurs abdominales sont fréquentes, avec des coliques, un ballonnement et des flatulences (3).

-Des vomissements sont possibles également (3).

-L'appétit est conservé et la soif parfois vive, tout du moins au début des troubles.

-La déshydratation est possible (29 % dans la série de 31 Esquimaux du Groenland décrite par Gudmand-Hoyer et coll.) (3) avec de la fièvre et des troubles hydroélectrolytiques. Dans cette série, 21% ont bénéficié d'une réhydratation intra-veineuse.

-Une stagnation pondérale, une cassure de la courbe pondérale sont possibles. Il a été décrit une dénutrition dans 25 à 75 % des cas (3, 84). Il y a alors disparition du panicule adipeux, fonte musculaire.

-Un érythème fessier est possible, résistant au traitement (3, 82, 85).

c. Evolution et tolérance

La tolérance est variable, surtout selon l'âge d'introduction du saccharose ou des dextrines (84).

Les enfants, chez qui le saccharose est introduit dans le premier mois de vie, auront des symptômes qui apparaîtront plus rapidement (4).

Le déficit peut également être bien toléré, avec des symptômes minimes et une croissance conservée, faisant évoquer un syndrome du colon irritable. L'absence de symptômes a même été rapportée chez certains patients (71, 84).

Chez les patients revus 7 à 15 années après le diagnostic, tous ont une dyspepsie mais aucun ne garde un régime strict en saccharose (3, 85). L'expérience clinique montre que la tolérance de petites quantités de saccharose augmente avec le temps (86-87) alors que le déficit reste inchangé. La plupart des enfants présentent une amélioration de la tolérance du saccharose après la première année de vie et sont à même de manger de petites quantités de saccharose (88). Par exemple, un adolescent peut tolérer jusqu'à 50 g/j de saccharose (2). La quantité de saccharose tolérée par les patients est variable et elle est trouvée par des essais alimentaires (3).

L'adaptation de la flore colique, susceptible de métaboliser de petites quantités de saccharose, est probablement à l'origine de la bonne tolérance clinique. Cela est démontré par le fait que la mesure de l'hydrogène expiré ne permet plus à l'âge adulte de faire régulièrement le diagnostic de l'affection (2). L'adaptation peut également s'expliquer par le ralentissement du transit. L'éviction spontanée du saccharose explique également que les troubles soient bénins (2).

Les hétérozygotes pour le DCSI ont une activité enzymatique intermédiaire et aucun symptôme chez adulte. Mais des symptômes seraient possibles dans l'enfance.

F. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

a. Examen des selles

pH

L'examen des selles met en évidence une intense fermentation. En effet, le pH est abaissé en dessous de 5 (normale entre 6,2 et 7,4). L'acidité est expliquée par la fermentation des sucres non absorbés par les bactéries de la flore colique. Davidson et coll. suggèrent en 1967 que la mesure du pH dans les selles est un test permettant de dépister la malabsorption de disaccharides (89). Cependant ce test peut donner de faux négatifs (90). Il y a notamment un risque de pseudonormalisation du pH fécal en cas de saignement ano-rectal.

Acides fécaux

Il y a production d'acides volatils (acétique, butyrique et propionique) et d'acide lactique par fermentation colique. Ceux-ci peuvent être mesurés (69).

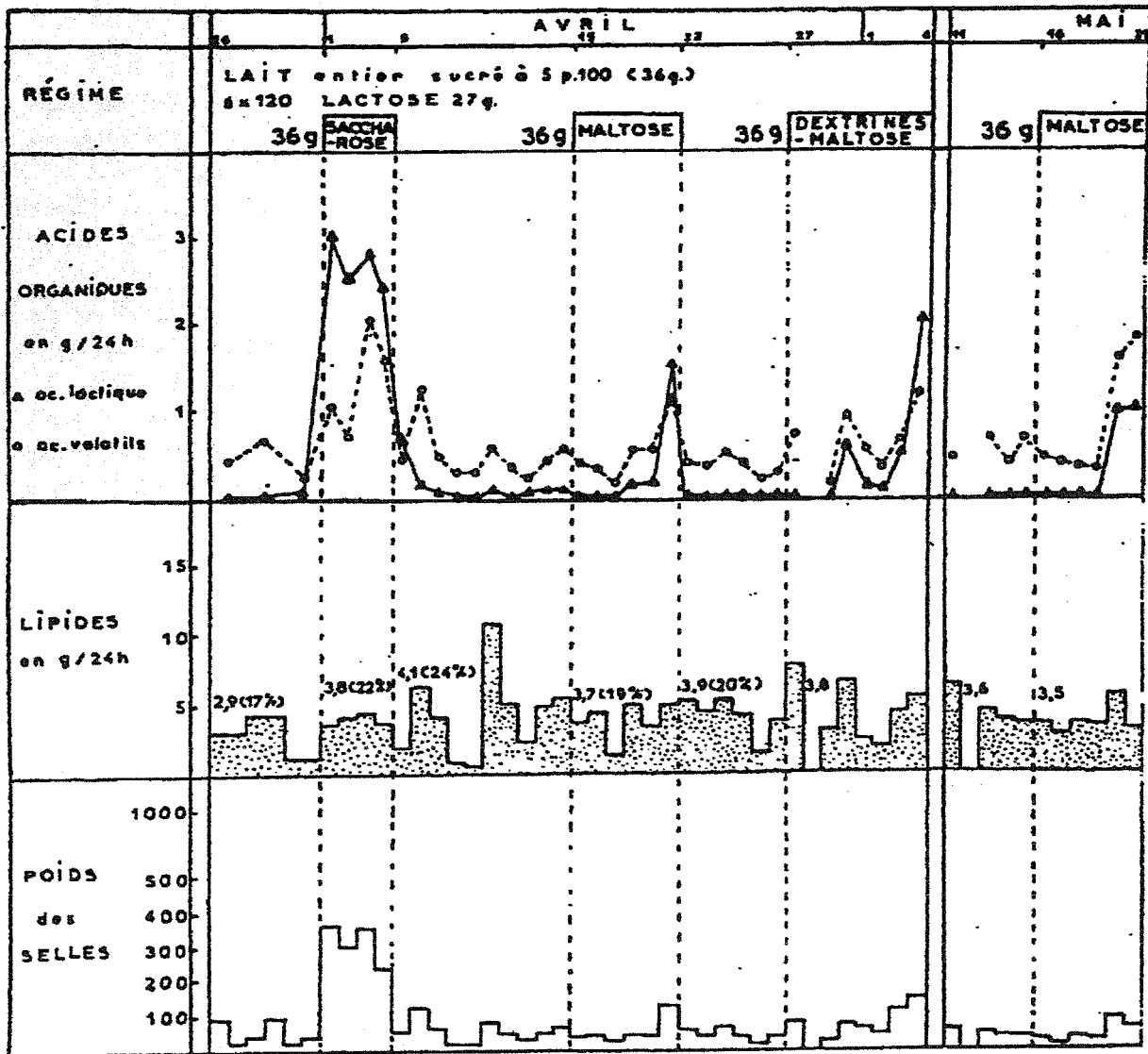
Chez un nourrisson sans DCSI, l'excrétion des acides volatils varie normalement entre 1 à 3 mmol/j, lorsqu'il est nourri au lait artificiel, et restent inférieurs à 10-13 mmol/j. L'acide lactique est normalement présent sous forme de traces.

Dans le DCSI, l'acide acétique peut être supérieur à 30-40 mmol/24h, représentant la majorité des acides volatils et l'acide lactique peut être augmenté à 30-50 mmol/ 24h (91).

En général, il n'y a pas d'autre signe de malabsorption (anémie, hypoprotidémie, hypolipémie, hypovitaminose). Mais il a été décrit une augmentation de la stéatorrhée modérée chez certains patients (92). Cela peut s'expliquer par une accélération du transit et une atrophie partielle de la muqueuse intestinale.

Figure 2.7: Mesure des acides fécaux chez un patient porteur de DCSI (69).

On note l'augmentation des acides organiques fécaux (acide lactique principalement et acides volatils) surtout après l'absorption de saccharose.



Flore fécale

La flore fécale des patients présentant un DCSI est constituée quasiment exclusivement de bacilles gram + : *bacillus acidophilus* et de *bifidobacterium bifidum* (1). La mise sous régime d'éviction permet de diminuer la prédominance de certaines souches comme les bifidobactéries (Tableau 2.1).

Tableau 2.1: Flore intestinale du premier patient atteint de DCSI décrit (1) avec l'effet du régime sur la flore fécale.

Bactéries contenues dans les selles	Sous régime contenant du saccharose	Régime contenant du saccharose avec adjonction d'enzymes ou Régime exclusivement glucosé
Bactéries aérobies	$0,2 \cdot 10^{10}$ - $0,4 \cdot 10^{11}$	$0,1 \cdot 10^{10}$ - $0,8 \cdot 10^{10}$
Bactéries anaérobies	$0,7 \cdot 10^9$ - $0,4 \cdot 10^{11}$	$0,1 \cdot 10^{10}$ - $0,2 \cdot 10^{10}$
Bactéries protéolytiques aérobies	$0,1 \cdot 10^5$ - $0,2 \cdot 10^8$	$0,9 \cdot 10^3$ - $0,5 \cdot 10^9$
Entérobactéries	$0,3 \cdot 10^8$ - $0,8 \cdot 10^9$	$0,8 \cdot 10^9$ - $0,3 \cdot 10^{10}$
Streptocoques fécaux	$0,4 \cdot 10^9$ - $0,4 \cdot 10^{10}$	$0,2 \cdot 10^7$ - $0,7 \cdot 10^8$
Clostridium sulfo-réducteurs	$0,4 \cdot 10^5$ - $0,6 \cdot 10^7$	$0,1 \cdot 10^5$ - $0,6 \cdot 10^9$
Bifidobacterium bifidum	$0,2 \cdot 10^9$ - $0,7 \cdot 10^{11}$	$0,3 \cdot 10^9$ - $0,8 \cdot 10^{10}$
Levures	$0,6 \cdot 10^4$ - $0,7 \cdot 10^7$	$0,4 \cdot 10^4$ - $0,1 \cdot 10^7$
pH des selles	4,7-5,8	6,4-7,2

Absence de différence significative disponible entre l'analyse sous régime sans saccharose ou avec saccharose.

Accélération du transit

Le transit est accéléré. Cela peut être objectivé par les tests habituels (test au carmin). Laws et coll. ont décrit l'accélération du transit au cours d'un lavement baryté, avec de la baryte contenant du saccharose, chez un patient atteint d'un DCSI. Le temps de transit est alors de 1 heure entre l'ingestion et l'atteinte du caecum, pour une normale de 3-4 heures (93).

Chromatographie des sucres fécaux des selles

Les sucres non hydrolysés par les disaccharidases ou la flore colique sont rejetés dans les selles.

En 1961, Durand, Martino et Lamedica utilisent la chromatographie sur papier pour montrer la présence de sucres dans les selles (94). En 1964, Kerry et Anderson développent un test pour mettre en évidence la présence de sucres dans les selles basé sur le Clinitest®, qui met en évidence les corps réducteurs. Ce test est utilisé par extension pour mettre en évidence la malabsorption de sucres (95). La chromatographie des sucres dans les selles est utile au diagnostic du sucre malabsorbé mais il peut y avoir de faux négatifs (90).

Classiquement, on utilise un Clinitest® après avoir hydrolysé le saccharose, qui est non réducteur, par adjonction d'acide chlorhydrique sur les selles. Cette manœuvre permet de le rendre réducteur afin de le détecter (72).

b. Examen urinaire

Principe

Les disaccharides non digérés diffusent également à travers la muqueuse intestinale dans le sang avant d'être filtrés et excrétés dans les urines.

Ce test a été décrit par Prader et coll. en 1961 (96). La mesure des disaccharides urinaires est une mesure non invasive qui est utile pour rechercher une anomalie de leur hydrolyse (97-98).

Réalisation

On réalise le test après une nuit de jeûne. On administre simultanément du lactulose et du saccharose. On collecte les urines sur 10 heures. La fonction rénale doit être normale. On dose le saccharose dans les urines et le lactulose qui sert de référence. On calcule le rapport saccharose/lactulose qui sera normalement augmenté en cas de déficit enzymatique et proche de 1. Maxton et coll. ont montré une bonne corrélation de ce test avec le dosage enzymatique sur biopsie digestive (98).

c. Test de charge en saccharose

Il s'agit d'un test qui était très utilisé il y a quelques dizaines d'années.

Principe et réalisation

Le test de charge en saccharose consiste à administrer, à jeûn, une dose de charge de saccharose de 2g/kg par voie orale et de mesurer ensuite toutes les demi-heures la glycémie.

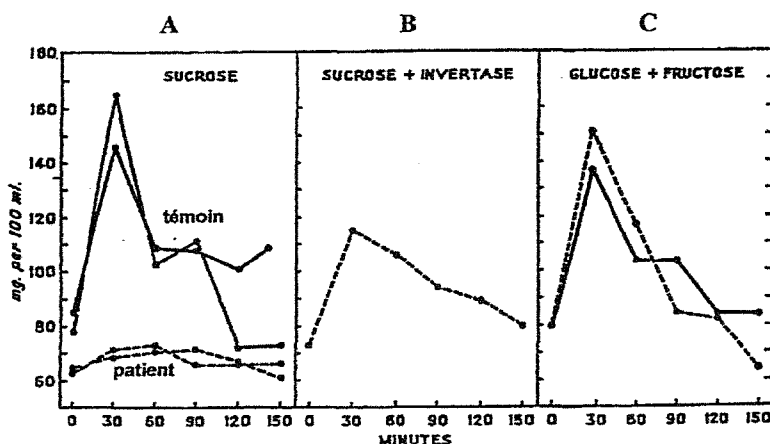
En l'absence de déficit en saccharase, la courbe de suivi des glycémies montre un pic glycémique dans les 2 heures suivant l'ingestion de la dose de charge du saccharose. En effet celui-ci est hydrolysé sous forme de monosaccharides (glucose et fructose) qui sont absorbés et passent dans la circulation sanguine.

En cas de déficit de la saccharase, l'ingestion du saccharose, n'entraîne pas de pic, et la courbe reste plate : la variation de la glycémie reste inférieure à 20 mg/100 ml (0,2g/l). Par contre, l'ingestion de glucose et de fructose donne un pic glycémique normal. C'est ce qu'a décrit Weijers en 1960 pour le premier cas décrit de DCSI (1). L'adjonction d'une enzyme, l'invertase, permet de retrouver un pic glycémique car le saccharose sera hydrolysé et les monosaccharides absorbés (Figure 2.8).

Ce test peut également être réalisé avec l'isomaltose. Le résultat sera, en cas de déficit, une courbe de glycémie plate.

Après test de charge en saccharose, la diarrhée et les douleurs abdominales ne sont pas constantes, surtout chez les sujets plus âgés. Dans l'étude de Baudon, 11 des 15 tests de charge en saccharose réalisés n'ont pas de diarrhée (4).

Figure 2.8 : Résultat du test de charge en saccharose d'un patient porteur d'un DCSI par rapport à un témoin, du test de charge après administration d'invertase, et du test de charge au glucose et fructose (1).



Faux positifs

Des faux positifs ont été décrits dans 24 à 33 % des cas (99-100). Ils sont expliqués par l'analyse de sang veineux plutôt que du sang capillaire pour Krasilnikoff et coll., la survenue d'un pic précoce passé inaperçu (d'où la nécessité de faire une mesure 15 à 20 minutes après le début du test) et la faible vidange gastrique retardant l'absorption du sucre et le pic glycémique. Ce dernier facteur peut être contourné en administrant directement le sucre en intraduodéal par sonde.

d. Breath test

Le Breath test ou test de l'hydrogène expiré a d'abord été décrit pour la recherche d'un déficit en lactase par Newcomer en 1975 (101). Il a été décrit ensuite pour la recherche du déficit en saccharase-isomaltase par Metz en 1976 (102). Il a remplacé progressivement le test de charge classique.

Principe :

De l'hydrogène est produit par la fermentation des sucres non absorbés, lactose ou saccharose, selon le déficit. L'hydrogène passe dans la circulation avant d'être relargué dans l'air expiré. La quantité d'hydrogène expiré est proportionnelle à la quantité d'hydrogène produite.

Réalisation

On fait absorber, comme pour le test de charge, 2g/kg de saccharose à jeun et l'on mesure dans les 3 heures qui suivent le taux d'hydrogène expiré toutes les demi-heures, par chromatographie en phase gazeuse. L'hydrogène expiré est exprimé en partie par million (ppm).

En l'absence de déficit enzymatique, il n'y a pas de fermentation de sucre, et donc absence de production d'hydrogène expiré. Par contre, en cas de déficit enzymatique, les sucres

s'accumulent et sont fermentés. Il y a alors production d'hydrogène qui va être relargué dans l'air expiré, avec un pic dans les 3 heures suivant l'absorption du saccharose. Un test normal est défini par un taux d'hydrogène expiré restant inférieur à 10 ppm. Un test pathologique est caractérisé par un pic d'hydrogène expiré supérieur à 20 ppm dans les 90 à 180 minutes suivant l'absorption du saccharose (103-104). Le maximum se situe souvent à 150 minutes (105).

Avantage

Il s'agit d'un test simple, non invasif, peu coûteux. Il est considéré comme fiable (104).

Inconvénients

Des faux négatifs surtout sont possibles.

-Facteurs de diminution de l'hydrogène expiré

Les anomalies de recueil de l'hydrogène expiré peuvent fausser les valeurs du Breath test.

Gardiner a décrit 6 enfants avec un déficit en saccharase et un Breath test négatif (100). Ces tests négatifs seraient expliqués par une flore colique particulière incapable de produire de l'hydrogène (106). Pour certains, ces « non producteurs d'hydrogène » seraient rares (2 à 10 % de la population générale) et le Breath test resterait un test fiable de détection de malabsorption de sucres (72, 107). Pour d'autres, 21 % seraient non producteurs d'hydrogène. Le sexe, l'âge et la race n'auraient pas d'incidence sur le résultat du Breath test (105). Ces patients non producteurs d'hydrogène peuvent être confirmés par un test de charge au lactulose également négatif.

Plusieurs causes sont possibles :

-Le taux d'hydrogène expiré semble diminuer lorsqu'il y a acidification du colon (103). De ce fait, un enfant qui est sous régime avec saccharose aura une lumière colique plus acide et risque d'avoir un hydrogène expiré moins élevé que prévu.

-Une antibiothérapie préalable peut également altérer la flore colique et diminuer la production d'hydrogène.

-Comme pour le test de charge en saccharose, un retard de la vidange gastrique peut retarder le pic d'hydrogène expiré, avec un pic au-delà des 3 heures de mesure (107).

-L'adaptation de la flore colique peut également être en cause avec un Breath test qui ne permet plus de faire le diagnostic régulièrement (2).

-Facteurs d'augmentation de l'hydrogène expiré

A l'inverse, l'hydrogène expiré peut être augmenté en cas de pullulation microbienne. Dans ce cas, l'élévation d'hydrogène est observée précocement dès le début du test.

e. Test thérapeutique

Certains réalisent un test thérapeutique avec de la Sacrosidase (Sucraid ®), une enzyme de substitution). Celle-ci est administrée pendant 1 semaine avec un régime normal. Cela est réalisé le plus souvent quand les symptômes sont peu sévères ou quand le Breath test est de

réalisation difficile. Son administration permet la disparition des symptômes et la normalisation de tous les examens, décrits précédemment. Ce test est discutable.

d. Biopsie intestinale

La preuve formelle du déficit enzymatique ne peut être apportée que par la biopsie intestinale avec étude enzymatique.

Le premier auteur à avoir rapporté dans la littérature un cas de déficit en saccharase-isomaltase confirmé par biopsie digestive est Anderson en 1962 (108).

L'étude enzymatique se fait au niveau de l'intestin grêle proximal : duodénum ou jéjunum. Ces biopsies peuvent être réalisées par biopsie à la pince au niveau du duodénum ou avec une capsule (de Crosby ou de Watson) que le patient avale, au niveau du jéjunum proximal. Les biopsies sont transportées sur de la glace si le laboratoire est proche. Elles peuvent sinon être congelées à -20 ou -80°C et conservées pendant des mois. Il est utile de connaître le lieu de biopsie car l'activité enzymatique de la saccharase-isomaltase est moins élevée dans le duodénum que dans le jéjunum proximal (109).

Il est également important de noter si la muqueuse est lésée car les activités enzymatiques sont diminuées lorsque la muqueuse est lésée. Pour Heitlinger et coll., les biopsies par capsule ou par endoscopie ont des activités disaccharidases similaires (49). La biopsie duodénale est une alternative à la capsule (109). Une atrophie partielle a été rapportée dans quelques cas avec trouble de l'absorption des graisses et des monosaccharides (glucose, xylose). Cette atrophie régresse après suppression du saccharose de l'alimentation (69). Elle est attribuée à la malnutrition.

Cependant, d'après Baudon et coll., l'abaissement de la saccharase en cas d'atrophie subtotale n'est jamais aussi important ($19 \pm 13 \mu\text{Mol}/\text{min}/\text{g}$ $n=32$) qu'en cas de déficit congénital (4).

En règle générale, l'activité de la saccharase est effondrée. L'isomaltase est nettement abaissée. Skovbjerg et coll. décrivent en 1986 la persistance d'une activité résiduelle de l'isomaltase chez 3 patients (67).

En conséquence de ce double déficit, l'activité maltasique est réduite de 60 à 90 %. Les activités glucoamylase et lactase sont préservées. Le rapport saccharase/lactase est normalement de $1,9 \pm 0,2$ dans le duodénum et de $1,6 \pm 0,2$ dans le jéjunum (12). Si ce rapport est inférieur à 0,1, on peut considérer qu'il existe un déficit. Le déficit enzymatique n'évolue pas avec le temps.

Gudmand-Hoyer et coll. décrivent, en 1987, un groupe de patients hétérozygotes pour le DCSI parmi 3 groupes de patients, selon les résultats de l'activité saccharase des biopsies réalisées chez 97 adultes groenlandais sans diarrhée (110):

- un groupe porteur d'un déficit (activité saccharase < 15 UI/g de protéines) $n=5$
- un groupe avec une activité modérément abaissée, décrit comme celui des sujets hétérozygotes ($20-65$ UI/g de protéines) $n=20$
- un groupe sans déficit (> 65 UI /g de protéines) $n=72$

G. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est évoqué devant:

- l'histoire clinique : apparition des symptômes décrits précédemment lors de l'introduction du saccharose ou des dextrines.
- l'atteinte d'un membre de la fratrie
- la disparition des symptômes sous régime d'éviction
- un pH acide des selles
- une chromatographie des selles positive, voire la présence de saccharose dans les urines
- un test de charge en saccharose positif
- un Breath test positif

Classiquement la confirmation du diagnostic est faite par le dosage enzymatique de la saccharase sur une biopsie de l'intestin grêle : celle-ci est effondrée.

Cependant, quelques études ont posé le diagnostic de DCSI sans réaliser de biopsie digestive. Par exemple, dans la série des 31 Esquimaux du Groenland de Gudmand-Hoyer et coll., seuls 3 patients ont bénéficié d'une biopsie alors que tous les autres ont bénéficié d'un test de charge en saccharose (3).

Certains patients sont hospitalisés plusieurs fois avant le diagnostic. Par exemple en 1985, Gudmand-Hoyer et coll. rapportent en 19 observations de patients hospitalisés jusqu'à 27 fois avant le diagnostic (3).

H. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

D'autres étiologies peuvent être évoquées : une infection intestinale, une allergie aux protéines de lait de vache et/ou au soja, une intolérance au lactose, voire une maladie coeliaque ou une mucoviscidose, une colopathie fonctionnelle, un déficit secondaire ou acquis. Parfois même, devant un tableau d'hypoglycémie, d'acidose, de déshydratation et de léthargie, certains évoquent une maladie métabolique (7). Devant l'aspect ballonné de l'enfant, certains évoquent une maladie de Hirshsprung.

I. DEFICIT ENZYMATIQUE ASSOCIE :

La saccharase, la lactase et la glucoamylase sont codées par des gènes portés sur des chromosomes différents qui sont respectivement les chromosomes 3, 2 et 7.

Un déficit associé d'une autre oligosaccharidase est rare.

Cependant un déficit complet ou partiel en maltase-glucoamylase est possible (67).

La combinaison avec un déficit en lactase est rare mais a déjà été rapporté (110-113).

Il a même été décrit plusieurs cas de déficit en glucoamylase associé à un déficit en lactase et en saccharase (114-116). L'implication d'un gène de régulation commun a été évoqué (117).

J. PATHOLOGIES ASSOCIEES

Il a été décrit une association du DCSI avec des calculs rénaux (118) chez 2 adultes mais sans hypercalcémie, et un cas d'hypercalcémie avec néphrocalcinose (calcémie à 1,98 mmol/l, pour une normale entre 1,2 et 1,38 mmol/l) (119) chez un patient de 10 mois. Sous régime sans saccharose, l'hypercalcémie se résout.

On rappellera qu'une hypercalcémie semble compliquer souvent le déficit congénital en lactase (120) : 7 patients ont été décrits par Saarela et coll. dont 5 avec une néphrocalcinose. L'hypothèse évoquée par Belmont et coll. est que l'acidose métabolique chronique et la déshydratation augmentent la mobilisation du calcium osseux et augmentent le risque de lithiase rénale. De plus le lactose non hydrolysé joue un rôle dans l'absorption calcique par l'iléon (119).

Il est possible que la saccharase-isomaltase, la lactase, et le récepteur de la 1,25-OH vitamine D partagent une régulation commune par un facteur de transcription CDX2 (121).

Ces observations suggèrent que des mécanismes communs peuvent conduire à une hypercalcémie dans le DCSI et le déficit en lactase.

K. ANOMALIES MOLECULAIRES EN CAUSE

La transmission du DCSI est autosomique récessive (71).

a. Historique

Plusieurs anomalies moléculaires ont été décrites avec des phénotypes différents. Il existe donc une hétérogénéité génétique de cette maladie. En effet, la lésion biochimique de l'enzyme est variable (125).

La plupart des patients ont un précurseur enzymatique riche en mannose qui est synthétisé mais la maturation intracellulaire est défectueuse et l'enzyme est, soit mal acheminée, soit dégradée prématurément.

En 1985, Hauri et coll sont les premiers à étudier l'activité enzymatique de la saccharase-isomaltase par étude immunologique (126). Hauri et coll. décrivent, chez une petite fille de 5 ans, l'accumulation du précurseur de l'enzyme dans l'appareil de Golgi.

En 1988, Lloyd-Still et coll. identifient un déficit par anomalie du processing enzymatique intracellulaire (127).

En 1988, Naim et coll. identifient 3 phénotypes chez 8 patients grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre le précurseur (26) :

- l'accumulation intracellulaire du précurseur riche en mannose dans le RE.
- le blocage du précurseur dans l'appareil de Golgi.
- l'altération du site enzymatique de la saccharase transportée à la surface cellulaire.

En 1991, Fransen et coll. décrivent 2 nouveaux phénotypes (128):

-la pro-SI n'est pas glycosylée complètement dans l'appareil de Golgi et elle est dirigée à la membrane basolatérale.

-la pro-SI est clivée prématurément en ses 2 sous-unités en intracellulaire. L'isomaltase est transportée à membrane alors que la saccharase est dégradée dans la cellule.

En 1996, Ouwendijk et coll. montrent une modification du nucléotide 3298 dans la région hautement conservée entre la saccharase et l'isomaltase. Cette mutation mène à la substitution d'une glutamine par une proline (Q1098P). Le précurseur est bloqué dans le RE (129). Cette mutation correspond au premier phénotype décrit par Naim en 1988, ou phénotype II. Ouwendijk décrit ainsi la première mutation ponctuelle du gène de SI responsable d'une anomalie du transport et de sa rétention entre RE et Golgi. En 1997, Moolenaar et coll. montrent que pour l' α -glucosidase il peut survenir une mutation dans une région homologue de celle de la mutation Q1098P de la saccharase-isomaltase. Cette mutation (Q244P) entraîne également le blocage du précurseur de cette enzyme entre le RE et l'appareil de Golgi (130).

b. Les 5 phénotypes

5 phénotypes ont été décrits suite aux travaux énoncés précédemment (26, 126-128).

-Phénotype I : saccharase nulle, isomaltase faible.

Le précurseur est bloqué dans l'appareil de Golgi. La saccharase est effondrée et l'isomaltase est abaissée (126).

-Phénotype II : activité saccharase-isomaltase absente.

Le précurseur est bloqué dans le RER (26).

-Phénotype III : activité saccharase nulle, isomaltase normale.

Le site catalytique de la saccharase est affecté d'une mutation.

-Phénotype IV : activité saccharase nulle, isomaltase normale.

L'isomaltase est acheminée à la surface membranaire mais la saccharase est dégradée dans la cellule. L'activité saccharase est effondrée mais l'isomaltase est normale.

-Phénotype V : L'activité saccharase et isomaltase est effondrée.

L'enzyme est orientée vers la membrane basolatérale.

Figure 2.9 : Schéma explicatif des 5 phénotypes de DCSI (d'après les références 26, 126-128).

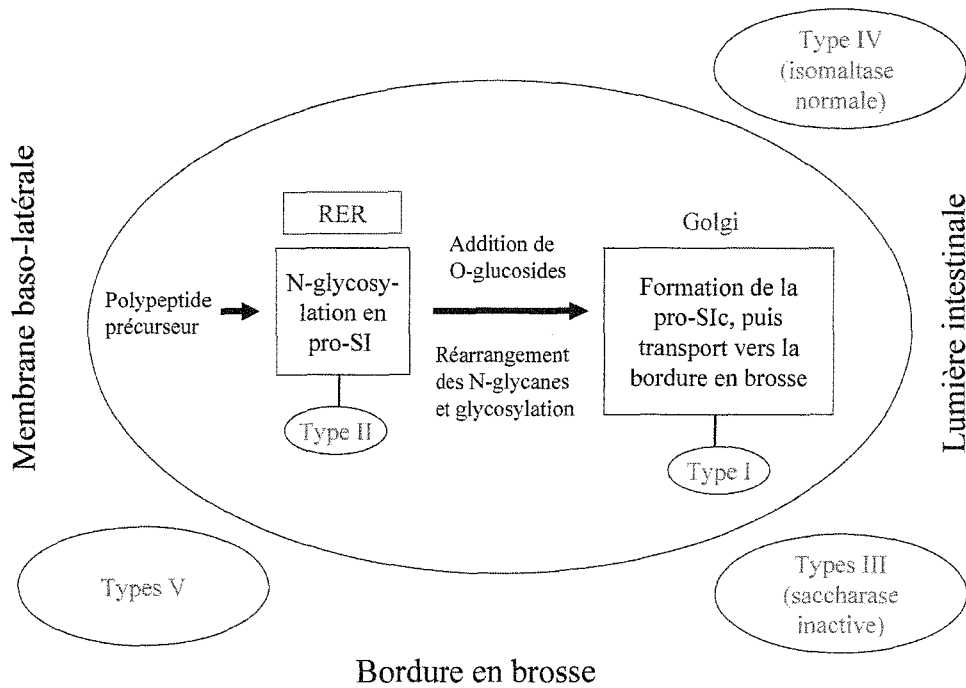


Tableau 2.3 : Descriptif des 5 phénotypes (d'après les références 26, 126-128).

	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V
Localisation de l'anomalie	Golgi	RER	Bordure en brosse	Bordure en brosse	RER, membrane baso-latérale
Formes présentes	Pro-SIh	Pro-SIh complexe SI	SI mature	complexe SI intracell	Pro-SIh
Produits de dégradation intracellulaire	+	+	-	+ Dégradation Saccharase	?
SI ds la bordure en b	non	non	oui	Oui isomaltase	non
Activité saccharase	0	0	0	0	0
Activité isomaltase	faible	0	normale	normale	0

b. Travaux récents :

En 2000, Jacob et coll. décrivent un nouveau phénotype : le domaine transmembranaire hydrophobe qui permet à l'enzyme de rester ancrée à la membrane est clivé dans le RE, et l'enzyme est alors éliminée en intraluminal, sous forme active. L'enzyme membranaire est donc transformée en forme sécrétée et perd son activité du fait de la perte de son ancrage. La mutation en cause est la substitution de la leucine par une proline en position 340 de l'isomaltase (27).

En 2001, Spodsberg et coll. décrivent un nouveau variant caractérisé par la substitution de la glutamine par une arginine en position 117 (Q117R) de la sous-unité isomaltase. L'enzyme est alors transportée à la membrane basolatérale où elle ne peut pas jouer son rôle du fait du mauvais adressage (131).

En 2003, Ritz et coll. décrivent un nouveau variant où la SI s'accumule dans RE, comme dans le phénotype I, mais une petite proportion est transportée à la membrane apicale de l'entérocyte. Plusieurs mutations sont décrites et celle qui est incriminée dans ce phénotype est la substitution d'une leucine par une proline en position 620 (L620P)(132).

En 2005, Propsting et coll. étudient la région en amont et en aval de la mutation (Q1098P). Ils identifient ainsi un motif privilégié F(1093)-x-F(1095)-x-x-x-F(1099) comprenant 3 résidus phénylalanine. Ce motif est impliqué dans le transport du précurseur de la SI du RE vers le Golgi. La destruction de ce motif par la mutation Q1098P est suffisante pour entraîner la rétention de la SI dans le RE et le cis-Golgi (133).

En 2005, West et coll. décrivent, lors de la carence en fer, une diminution de la saccharase et de la lactase, associée à la carence en fer. Il y a alors une augmentation du répresseur transcriptionnel PDX-1. La diminution de ces enzymes s'explique par la réduction de l'expression de leur gène par ce répresseur (134).

En 2006, Sander et coll. étudient le gène de la saccharase-isomaltase chez 11 patients d'origine hongroise atteints de DCSI. Ils mettent en évidence 43 nouveaux variants enzymatiques : 15 variants portent sur la mutation d'un exon et un des variants sur un site d'épissage. Huit des mutations des exons conduisent à des substitutions d'acides aminés. Sur 6 des 11 patients, Sander et coll. rapportent une hétérozygotie pour ces mutations (135).

En 2006, Keiser et coll. décrivent une nouvelle mutation dans la sous-unité isomaltase avec substitution de la cystéine en position 635 par une arginine (C635R). L'enzyme ou son précurseur seront bloqués dans le RE, dans le Golgi ou seront acheminés à la surface cellulaire, mais aussi à la membrane basolatérale. La mutation touche la région responsable du signal d'adressage à la membrane apicale (136).

L'étude du DCSI a profité des progrès de l'endoscopie, mais aussi de la recherche moléculaire. Les premières études ont pu être réalisées grâce aux anticorps polyclonaux puis monoclonaux permettant de décrire la saccharase-isomaltase et son précurseur. Depuis une quinzaine d'années, paraissent de nouveaux travaux sur le DCSI, grâce aux études moléculaires et génétiques. La classification initiale en 5 phénotypes peut être complétée par les nouveaux phénotypes décrits, notamment celui décrit par Jacob et coll. en 2000, avec le clivage du domaine transmembranaire de la ProSI et sécrétion de l'enzyme active en intraluminal.

H. TRAITEMENT

a. Traitement nutritionnel

Régime

La suppression du saccharose, dès que le diagnostic est posé, entraîne l'arrêt des troubles digestifs. Il y a une réversibilité des symptômes en moins de 24 heures sous régime (85) et la disparition de la fermentation excessive. Le pH se normalise, la concentration en acides volatils revient à la normale, l'acide lactique devient négligeable, la flore intestinale reprend son polymorphisme. La reprise pondérale est rapide après l'instauration du régime, et la croissance se normalise (82). Parfois les patients initient le régime de leur propre initiative.

Par contre, dès l'absorption de saccharose, les diarrhées reprennent. L'ajout d'amidon ou de dextrines donne également des symptômes car les polysaccharides ramifiés sont mal tolérés (liaisons $\alpha(1-6)$), mais ils sont néanmoins moins bruyants.

Tous les aliments contenant du saccharose, des polymères de glucose, de l'amidon ou des dextrines sont interdits chez le nourrisson. Cependant, compte-tenu de l'acquisition d'une tolérance, ce régime devient moins strict avec l'âge. La liste des aliments autorisés et déconseillés est représentée dans tableau 2.4 (137).

Certains aliments sont strictement interdits : le sucre ordinaire blanc ou roux, la maltodextrine, le miel, la confiture, les bonbons, les pâtisseries, les biscuits, les glaces, les sirops, les jus de fruits et les sodas. Le glucose et le fructose peuvent être utilisés pour sucrer ou cuisiner. Dans certains fruits il existe un taux faible de saccharose (raisins, cerises, fraises, mûres). Mais la majeure partie des fruits sont riches en saccharose et sont à éviter.

La plupart des légumes sont sans saccharose sauf certains comme les carottes, les haricots et les petits pois. Les tubercules, racines et rhizome, de même que les céréales et les légumineuses sont riches en amidon et sont à éviter chez le nourrisson. Ils sont ensuite autorisés en quantité modérée à partir de 2-3 ans. Les médicaments contenant du saccharose comme excipient, surtout les sirops, sont également à éviter.

Nourrisson

L'allaitement maternel reste la meilleure alimentation pour le nourrisson de moins de 6 mois.

Les préparations pour nourrissons : rappel historique (138)

A partir de la fin du XX^e siècle, le lait de vache est utilisé sous forme stérilisée, liquide, concentrée, condensée ou en poudre. Cependant, le lait de vache et le lait de femme, n'ont pas la même composition, notamment en concentration protéique et sodique. Il est alors dilué afin de rééquilibrer sa concentration en protéine et sodium, et enrichi, en général avec du saccharose. La première réglementation en France des laits pour bébé est celle du décret de 1961 : les laits sont alors enrichis avec du saccharose. Le sucrage au saccharose est incriminé dans l'acquisition d'un goût immodéré pour le sucre, et la surcharge en protéines et en sodium mise en cause dans la survenue des accidents de déshydratation. En France, différentes législations se succéderont quant à la législation des aliments destinés aux nourrissons : arrêté du 1-07-76, modifié par les arrêtés du 5-01-1981, du 4-08-1986, du 11-01-1994, et du 17-04-

1998. L'arrêté du 1-7-1976 précise que le lactose doit représenter au minimum 70 % des glucides totaux dans les laits premiers âge, et les hydrates de carbone doivent être constitués uniquement de lactose dans les laits alors dits maternisés, afin de se rapprocher de la composition du lait maternel. En 1977, le comité de nutrition de l'ESPGAN (European Society of pediatric Gastro-enterology and Nutrition) édite également des recommandations européennes quant au sucrage des préparations pour nourrisson : les préparations pour nourrissons ne sont alors plus enrichies avec du saccharose mais contiennent du lactose, voire des maltodextrines (139). Cependant, les maltodextrines sont à éviter dans le DCSI, en raison de la présence de ramifications des résidus glucose et il faut préférer les laits sucrés exclusivement avec du lactose. Il faut noter que l'eau sucrée était également largement utilisée il y a quelques dizaines d'années.

La diversification alimentaire

L'âge de diversification alimentaire a également reculé jusqu'à l'âge de 4 mois révolus. On recommande même aujourd'hui de la repousser au 7^e mois. Celle-ci était beaucoup plus précoce il y a quelques années, avec l'introduction de légumes ou de jus de fruits après quelques semaines de vie seulement.

Dans le DCSI, les viandes sont introduites sans restriction, de même que plus tard le poisson et les œufs selon les recommandations de diversification. Par contre les légumes contenant du saccharose sont à éviter, de même que les céréales, les légumineuses, les tubercules, les rhizomes et les racines. Les aliments de type maïs et riz peuvent être ensuite introduits car ils contiennent des amidons moins ramifiés.

Les farines sont proscrites jusqu'à 8 mois-1 an. Des recommandations sont également sorties en 1981 pour le sucrage des farines pour nourrisson (140) : il est recommandé pour les farines qui sont sucrées, qu'elles le soient avec du lactose, voire des dextrines, ou de l'amidon.

Une supplémentation en vitamine C est souvent recommandée, en raison de l'éviction de la plupart des fruits et de beaucoup de légumes.

Enfant, adolescent et adulte

La tolérance va ensuite augmenter progressivement. Tous les aliments contenant de l'amidon et des maltodextrines sont tolérés et de petites quantités de saccharose pourront être consommées. Par exemple, un adolescent pourra tolérer en général jusqu'à 50 g/j de saccharose. Le régime n'est donc plus strict avec le temps.

Tableau 2.4 : Régime sans saccharose et isomaltose (137).

<i>Aliments</i>	<i>Permis</i>	<i>Défendus*</i>
Lait	Lait de tous les animaux	Laits sucrés ou aromatisés
Produits laitiers	Lait de femme Préparations pour nourrisson et aux enfants en bas âge à faible teneur en dextrine Fromages frais natures et tous les autres fromages	Fromages frais aromatisés ou aux fruits. Certains laits de prescriptions contenant du saccharose ou de l'amidon
Viande	Viande } Poisson } au naturel Œufs } Volailles } Gibier }	Toutes les préparations du commerce
Poisson		Toutes les charcuteries
Œuf		Tous les petits pots pour enfants
Légumes	Frais, surgelés ou au naturel : haricots verts, aubergines, courgettes, salade verte, endives, concombres, poireaux, radis, choux, choux-fleurs, épinards, champignons, navets, céleris branches Artichaut. Asperges. Tomate	Tous les autres légumes Légumes homogénéisés pour enfants
Féculeux, céréales	<i>Avec prudence</i> : farines naturelles de riz, maïs, blé, orge, légumes secs Pain, riz, pâtes alimentaires, semoule	Biscottes Tous les autres féculents ou céréales, viennoiserie, gâteaux
Fruits	Cerises, figes fraîches, olives, raisins, citrons, groseilles, noix de coco fraîche, fraises, framboises, melon en petite quantité	Tous les autres fruits frais ou au sirop Compotes de commerce Tous les fruits homogénéisés du commerce
Matières grasses	Beurre Huile Lard	Margarine
Produits sucrés	Glucose Fructose Sorbitol Édulcorants Cacao pur Miel	Dextrine-Maltose® Maltrinex® Caloreen® Gélopectose® Sucre ordinaire de canne, de betterave et d'érable Gelée, nougat, pâtes de fruits, confiture, marmelade Confiseries du commerce Pâtisseries du commerce Biscuits Chocolat, cacao sucré Crème de marrons Glaces, sorbets et entremets du commerce Poudres pour petit-déjeuner
Boissons	Thé } Infusion } sans sucre Café } Chicorée } Eau minérale plate ou gazeuse, du robinet Jus de citron	Tous les autres
Condiments	Poivre, sel, vinaigre Herbes aromatiques sèches ou fraîches Moutarde ordinaire Cornichons Levure de boulanger	Tous les autres Autres moutardes Ketchup

* ou à consommer en petites quantités.

Nutrition entérale digestive continue et nutrition parentérale

Parfois une aide nutritionnelle est nécessaire comme une nutrition entérale digestive continue (NEDC) et une nutrition parentérale chez les enfants qui ont une diarrhée rebelle et qui ne grossissent pas (73).

La NEDC a été décrite pour la première fois en France en 1965 par Lévy chez l'adulte (141) et a été proposée en 1973 pour alimenter les prématurés et les nouveaux-nés. Depuis elle a été proposée à des enfants de tout âge (142).

La nutrition parentérale a été développée à partir des années 1960, et a pris son essor avec une nette amélioration de son efficacité et une diminution des effets secondaires (143-144).

b. Substitution enzymatique

Dans le DCSI, l'enzyme n'est pas synthétisée. L'apport d'une enzyme avec une activité saccharasique est une possibilité thérapeutique.

Certains champignons synthétisent des enzymes avec une activité saccharasique.

En 1961, Weijers et van de Kamer rapportent les effets bénéfiques de levures chez une enfant de 11 ans (145).

En 1967, Peterson et Herber, puis en 1975 Niessen et coll rapportent l'efficacité de ces enzymes d'origine fongique comme traitement du DCSI, permettant un régime normal en saccharose. Par contre, dès l'oubli du traitement les symptômes reprennent (79, 146).

En 1976, la substitution enzymatique par Bimyconase® est rapportée par Lucking comme efficace (147), mais la tolérance du saccharose augmentant, les enfants âgés de 2 ans ½ et 3 ans ¼ n'ont plus besoin de ce traitement.

En 1987, Harms et coll. décrivent un traitement par la levure de boulanger, le *Saccharomyces Cerevisiae*, chez 8 patients. L'administration de 0,3 g de *Saccharomyces cerevisiae* lyophilisé est suivie d'un Breath test. Il est observé une diminution de l'hydrogène expiré de 70 % en moyenne. In vitro, cette levure possède une activité saccharase mais l'activité isomaltase et maltase sont basses. Cependant, cette activité est diminuée par l'acidité gastrique. Elle est moins diminuée par les sécrétions gastriques diluées. Il est alors recommandé de prendre la levure quand l'estomac est plein afin de diminuer l'acidité qui diminue l'activité de cette enzyme (148). Cependant, cette levure lyophilisée est mal acceptée par les enfants en raison de son goût. Les limites de ce traitement sont donc sa fragilité à l'acidité gastrique et sa palatabilité.

En 1993, Treem et coll. étudient la saccharase dérivée de la levure de boulanger ou *Saccharomyces cerevisiae* (invertase ou beta-fructofuranosidase) chez 14 patients porteurs de DCSI. Ils montrent que cette enzyme est stable à 4°C et à pH acide, qu'elle hydrolyse le saccharose in vitro. Elle permet de diminuer l'hydrogène expiré lors d'un Breath-test et elle permet de consommer du saccharose sans symptôme (149). Elle est également sans odeur et sans goût.

En 1999, Treem et coll. publient une étude de la sacrosidase chez 28 patients (150). Ils montrent qu'un régime normal est possible sous ce traitement, sans éviction du saccharose. Quatre patients présentent des effets secondaires (bronchospasme, vomissements pâleur et déshydratation). La plupart des signes sont attribués à d'autres pathologies sauf le bronchospasme.

Plusieurs enzymes ont été fabriquées et commercialisées : la Bimyconase® et le Sucraid® (ANNEXE 1).

CHAPITRE 3 :

ETUDE

RETROSPECTIVE

**DE 53 CAS DE DCSI
DIAGNOSTIQUES**

EN FRANCE

DE 1963 A 2003

I. POPULATION ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique des observations de DCSI en France dans différents centres hospitaliers universitaires ou généraux, sur la période des 40 dernières années, soit depuis la première description de ce déficit.

Nous souhaitions initialement, à partir de l'observation d'un enfant porteur de DCSI et d'une hypokaliémie familiale avec des crampes musculaires, rechercher si cette association était connue et s'il existe des pathologies associées au DCSI.

Nous avons contacté par courrier les médecins de différents centres hospitaliers, dont ceux où des patients sont traités par Sucraid®, grâce à la collaboration du Groupe ORPHAN Europe®. Nous leur avons demandé s'ils suivaient ou avaient suivi des patients porteurs du DCSI. Ont été contactés ainsi le Professeur Schmitz à l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris, le Professeur Baudon à l'Hôpital Trousseau à Paris, le Professeur Cézard à l'Hôpital Robert-Debré à Paris, le Professeur Lachaux à l'Hôpital Edouard Herriot du CHU de Lyon, le Professeur Olives à l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, le Professeur Sarles à l'Hôpital de la Timone du CHU de Marseille, Le Professeur Turck à l'Hôpital Jeanne de Flandres du CHU de Lille, Le Professeur Giniès à l'Hôpital Hôtel Dieu du CHU d'Angers, le Professeur Chouraqui à l'Hôpital Vercors-Michaillon du CHU de Grenoble, le Professeur Huet à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Dijon, le Docteur Lenaerts à l'Hôpital Nord du CHU d'Amiens, le Docteur Eckart à l'Hôpital Clémenceau du CHU de Caen, le Docteur Born à l'Hôpital du Parc à Sarreguemines. Les dossiers ont été étudiés sur place avec une feuille de recueil (ANNEXE 2). Nous avons également étudié les dossiers de patients suivis à l'Hôpital d'Enfants de Nancy par le Professeur Vidailhet et le Docteur Morali.

Nous avons ainsi recueilli **59 observations** au total, parmi lesquelles 6 observations ont été exclues (décrites plus loin), et 53 observations retenues.

Les données recueillies sont :

-Les caractéristiques des patients : la date de naissance, le sexe, le poids de naissance, le type d'alimentation (allaitement maternel exclusif ou mixte, allaitement artificiel), l'âge de sevrage de l'allaitement maternel, l'âge de diversification, l'existence d'un DCSI chez un membre de la fratrie, l'existence d'une consanguinité.

-La symptomatologie présentée : l'âge des premiers symptômes, la date de première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique, le délai entre les premiers signes et la première consultation, le poids et la taille lors de la consultation (exprimé en déviation standard par rapport à la population moyenne, selon la courbe de Sempé et Pédrón), le type de symptômes (diarrhées, hypotrophie, déshydratation), les pathologies associées.

-Les examens complémentaires à visée diagnostique (la chromatographie des sucres fécaux, le test de charge au saccharose, le Breath-test ou test respiratoire, l'étude enzymatique sur biopsie digestive) : la date et l'âge de réalisation, leurs résultats, l'âge de diagnostic, le délai diagnostique par rapport à la première consultation.

-Le traitement proposé : l'utilisation d'une NEDC (nutrition entérale à débit continu), d'une nutrition parentérale, l'utilisation d'un substitut enzymatique : Sucraid® ou Bimyconase®.

-L'âge de dernière évaluation ainsi que le poids et la taille (exprimés en déviation standard). Un questionnaire a été envoyé aux patients dont les coordonnées étaient encore connues (ANNEXE 3).

Les objectifs de notre étude sont de :

1-décrire la population totale : la symptomatologie présentée, les examens complémentaires réalisés amenant au diagnostic, la prise en charge thérapeutique et l'évolution des patients, **les pathologies associées.**

2-comparer le groupe des patients nés avant 1977 et ceux nés après 1977. En effet, l'arrêté du 1-7-1976 en France modifie la réglementation du sucrage des préparations pour nourrisson. Il est suivi en 1977 des recommandations de l'ESPGAN au niveau européen sur le même sujet (139). Par cette comparaison, nous souhaitons voir comment l'âge d'apparition des symptômes et de diagnostic ont changé.

3-comparer les patients répartis selon la décennie de leur naissance en 4 sous-groupes afin de voir l'évolution des différents paramètres avec le temps.

Outils statistiques

La comparaison des 2 groupes de patients, nés avant 1977 et nés après 1977, a été réalisée grâce au **test de Student** pour les valeurs quantitatives et au **test du χ^2** pour les valeurs qualitatives.

La comparaison des 4 sous-groupes de patients classés selon leur décennie de naissance a été réalisée par le **test d'ANOVA** pour les valeurs quantitatives et le **test du χ^2** pour les valeurs qualitatives.

II. RESULTATS

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

1. COMPOSITION

Notre population est constituée de **53 patients** nés entre Novembre 1962 et Juin 2003 (ANNEXE 4). Elle comprend :

-15 patients suivis par le Professeur Schmitz à l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris (nés entre Novembre 1962 et Juillet 1999)

-24 patients suivis par le Professeur Baudon à l'Hôpital Trousseau à Paris (nés entre Juillet 1965 et Septembre 1989)

-3 patients suivis par le Professeur Vidailhet et le Docteur Morali à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy (nés entre Mai 1979 et Août 1998)

-4 patients suivis par le Professeur Lachaux à l'Hôpital Edouard Herriot du CHU de Lyon (nés entre Mars 1998 et Octobre 2003)

-3 patients suivis par le Professeur Giniès à l'Hôtel Dieu du CHU d'Angers (nés entre Septembre 1979 et Octobre 1988)

-2 patients suivis par le Docteur Lenaerts à l'Hôpital Nord du CHU d'Amiens (nés en Août 1978 et en Juin 1996)

-2 patients suivis par le Docteur Chouraqui à l'Hôpital Vercors-Michaillon du CHU de Grenoble (nés en Septembre 1981 et en Juin 2003)

-1 patiente suivie par le Docteur Eckart à l'Hôpital Clémenceau du CHU de Caen (né en Octobre 1995)

-1 patiente suivie par le Docteur Born à l'Hôpital du Parc de Sarreguemines (né en Mars 1997)

Nous avons également **6 autres observations que nous avons exclues de notre population** de DCSI, et qui seront décrites plus loin (ANNEXE 5):

-1 patiente se présentant comme un DCSI d'après les symptômes, et les résultats de la première biopsie digestive qui objective un effondrement de l'activité de la saccharase. Cependant une nouvelle biopsie réalisée 2 ans plus tard est normalisée avec une activité saccharase normale.

-4 patients suivis pour moitié à Lyon et à Dijon, dont le dosage enzymatique de l'activité de la saccharase est abaissé sans être effondré, évoquant plutôt des patients hétérozygotes pour le DCSI.

-1 patiente suivie à Caen, suspect de déficit en saccharase-isomaltase, d'après l'histoire clinique, avec une amélioration sous régime sans saccharose, mais sans dosage enzymatique réalisé, ni test de charge.

On ne nous a pas rapporté de patients porteurs de DCSI sur Toulouse, Marseille ou Lille, lorsque ces centres ont été contactés.

2. CARACTERISTIQUES (Tableau 3.1)

a. Sexe et poids de naissance

Il s'agit de **45 % de filles** et de **55 % de garçons**. Leur poids de naissance est de $3 \pm 0,5$ Kg (médiane 3,3; 1,6-4,7).

b. Consanguinité et atteinte de la fratrie

Onze patients ont un **membre de leur fratrie atteint (21%)** dont 4 paires de frère et sœur.

Quatre de ces patients sont les **enfants de parents consanguins (7,5 %)** : 1 frère et une sœur d'origine marocaine, 1 garçon d'origine marocaine et une fille d'origine sénégalaise.

c. Allaitement, sevrage et diversification

L'allaitement est maternel dans 31 % des cas et mixte dans 16 % des cas, soit **un allaitement maternel ou mixte chez 47 % des patients**, et **artificiel dans 53 % des cas**.

L'âge de sevrage de l'allaitement maternel est de $3 \pm 2,4$ mois (**médiane 3**; 0,8-12).

L'âge de diversification est de $3 \pm 1,5$ mois (**médiane 3**; 0,3-6).

Tableau 3.1 : Caractéristiques de la population.

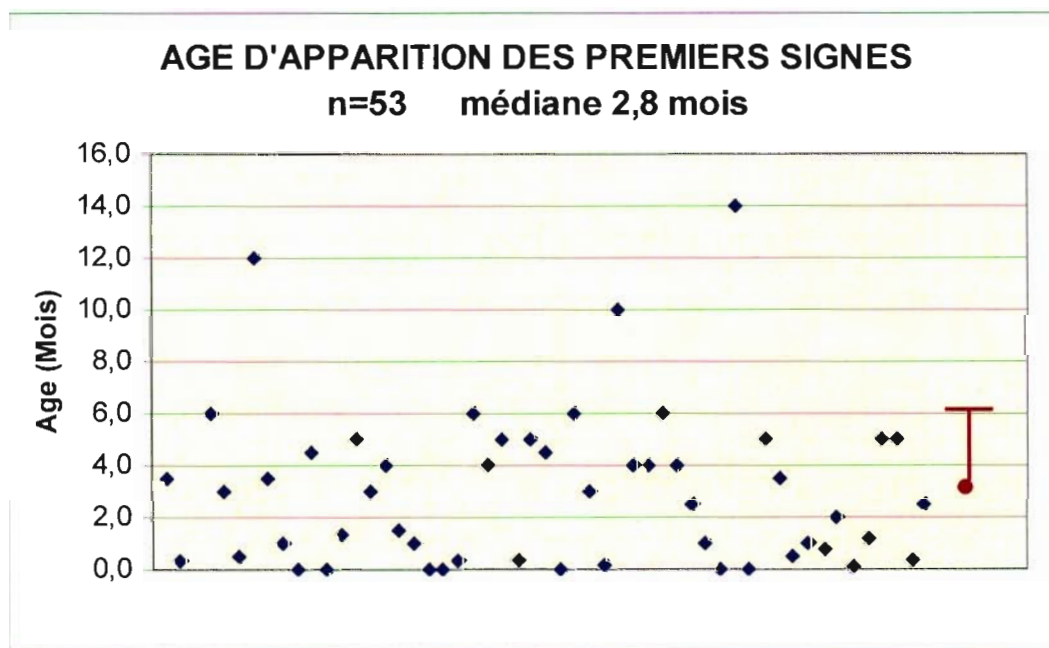
Caractéristiques de la population (n=53)	n	Moyenne +/-ET Pourcentage	Médiane	Minimum Maximum
Poids de naissance (Kg)	47	$3 \pm 0,5$	3,3	[1,6-4,7]
Sexe				
Féminin	24	45 %		
Masculin	29	55 %		
Allaitement				
Maternel	16	31 %		
Mixte	8	16 %		
Artificiel	27	53 %		
Age de sevrage du lait maternel (mois)	21	$3 \pm 2,4$	3	[0,8-12]
Age de diversification (mois)	33	$3 \pm 1,5$	3	[0,3-6]
Consanguinité	4	7,5 %		
Membre de la fratrie atteint	11	21 %		

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PREMIERE CONSULTATION (Tableau 3.2)

a. Age d'apparition des premiers signes (Figure 3.1)

Les premiers signes apparaissent à 3 +/- 3 mois (**médiane 2,8**; 0-14) (Figure 3.1). L'âge des premiers symptômes est **inférieur ou égal à 6 mois** sauf pour 3 patients où les symptômes ont été remarqués à 10 mois, 12 mois et 14 mois (ANNEXE 4 : observations 8, 33, 42).

Figure 3.1 : Age d'apparition des premiers signes (Moyenne + 1 Ecart-type —)



b. Symptomatologie

La diarrhée est le symptôme majeur (**100 %** des patients).

Une hypotrophie pondérale (poids inférieur à -2 DS) est présente dans **43 %** des cas, et une déshydratation dans **25 %** des cas.

Il est parfois noté un érythème fessier ou un teint caroténique (14 des 24 patients suivis à l'Hôpital Trousseau).

Cependant, les symptômes ne sont pas spécifiques et d'autres causes de diarrhées ont été évoquées comme une diarrhée infectieuse, une allergie aux protéines de lait de vache, une mucoviscidose, voire une maladie coeliaque. Par ailleurs, les symptômes sont parfois peu marqués. Ainsi, un des patients a été suivi pour colopathie fonctionnelle jusqu'à l'âge de 19 ans avant qu'une biopsie duodénale avec dosage enzymatique permette de faire le diagnostic (ANNEXE 4 : observation 47).

Tableau 3.2: Age d'apparition des premiers signes, symptomatologie et date de première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique.

Premiers symptômes Première consultation	n	Moyenne +/-ET Pourcentage	Médiane	Minimum Maximum
Age des premiers signes (mois)	53	3 +/- 3	2,8	[0-14]
Symptômes				
Diarrhées	53	100 %		
Hypotrophie	23	43 %		
Deshydratation	13	25 %		
Age de la première consultation	52	6 +/- 7,6	4,4	[0-51]
Délai entre les premiers signes et la première consultation	52	3 +/- 6,5	1,3	[0-65]
Lors de la première consultation				
Poids (Déviation standard)	37	-0,7 +/- 1,3	-1	[-3 ; 2]
Taille (Déviation standard)	24	-0,3 +/- 0,7	0	[-2 ; 1]

c. Facteurs favorisant de l'apparition des symptômes

Les facteurs favorisant retrouvés sont :

-le **sevrage de l'allaitement maternel, l'introduction d'un lait** artificiel sucré au saccharose ou au dextrine-maltose, voire d'un lait de vache sucré au saccharose.

-la **diversification** avec introduction de légumes, de fruits, de céréales ou de farines sucrées

-la **survenue d'une gastroentérite infectieuse** avec pour conséquence le changement de lait artificiel, l'utilisation d'un soluté de réhydratation (sucré au saccharose), l'introduction de carotte à visée anti-diarrhéique.

-l'**administration d'un antibiotique sucré au saccharose**

Ces facteurs peuvent intervenir seuls ou associés.

Nous avons pu noter, pour 46 patients, le lait ou la préparation pour nourrisson utilisée lors de l'apparition des symptômes (Tableau 3.3) et retrouver, pour certains, la composition en sucre de la préparation pour nourrisson.

Certains ont reçu du lait de vache ou du Gloria® sucré au saccharose, parfois même du Mont-Blanc® (en 1967).

Souvent plusieurs préparations pour nourrisson ont été administrées successivement au même enfant.

Tableau 3.3 : Composition des préparations pour nourrisson (en g /100ml) utilisées chez nos patients lors de l'apparition des symptômes, et année d'utilisation.

Les laits représentés en grisé sont les laits dont nous n'avons pas la composition de l'époque, malgré l'appel aux fabricants et aux diététiciennes.

PREPARATION POUR NOURRISSON	Nombre de patients	ANNEES	LACTOSE	DEXTRINE-MALTOSE	POLYMERES DE GLUCOSE	GLUCOSE	SACCHAROSE
LEMIEL®	1	1963	5,9	1,8		0,7	
BIFILAC®	2	1965 1972					
ELEDON®	1	1972					
VEGELACT®	1	1974		6,8			
NUTRAMIGEN®	1	1975	0		9,3		
NURSIE®	1	1976	13				
LACMIL®	1	1978					
NATIVA®	6	1973-74-76 1979-88	6,7				
AL110®	1	1985		7,3			
APTAMIL®	2	1980-85	1	18			
NIDAL®	2	1983-87	5,2	1,6		0,6	
SMA	2	1963-73	7,3				
GALLIA HA	1	2003	9,1	5			
MILUMEL®	3	1988 2003	5,7	2			
ENFALAC®	1	1988	7,1				
GALLIASEC®	3	1964-67-76					
PRENIDAL®	1	1992	5,4	2,9			
NUTRIBABY	4	1962-69-76					
DIARGAL	1	1996		7,4			1
NUTRIBABY®	1	2003					
GUIGOZ®	11	1963-65-74-75 1989-92- 1995-97-98 2001	4,7	1,7			

La composition des préparations pour nourrisson est variable. Certaines sont sucrées exclusivement avec du lactose, alors que certaines sont sucrées à la dextrine-maltose ou aux polymères de glucose. Seule une des préparations pour nourrisson, dans celles recueillies, contient du saccharose.

d. Première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique (Tableau 3.2)

Age de première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique

L'âge de première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique pour ces symptômes est de 6 +/- 7,6 mois (**médiane 4,4** ; 0-51).

Hormis 1 patient qui a consulté à 5 ans passés (ANNEXE 4 : observation 4), tous les autres patients ont consulté **avant 18 mois** (Figure 3.2).

Délai entre la première consultation et l'apparition des premiers signes

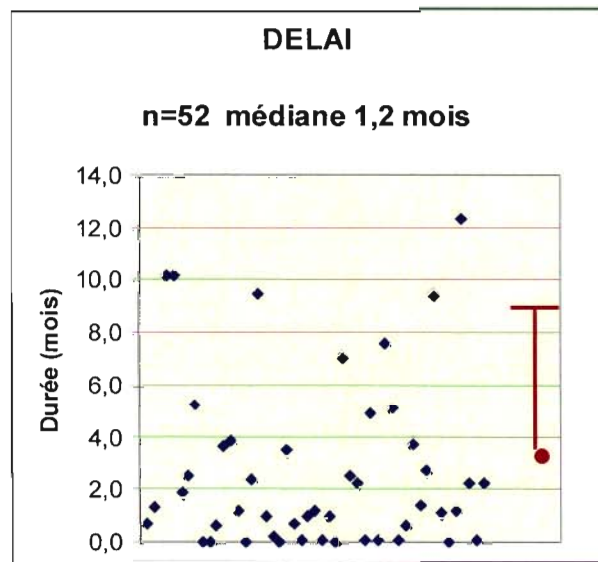
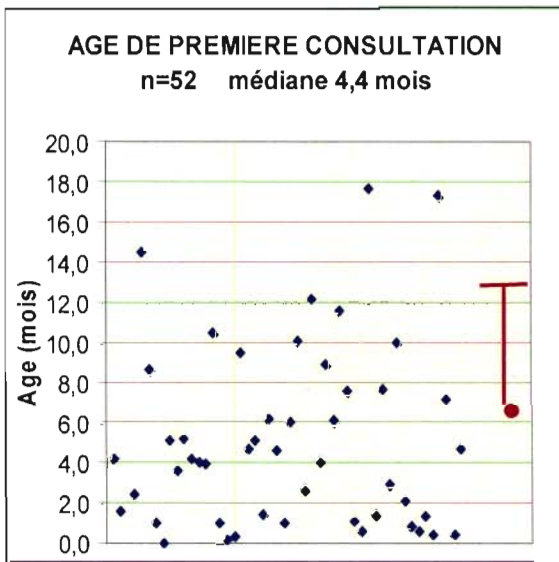
Le délai entre l'apparition des premiers signes et la première consultation est de 3 +/- 6,5 mois (**médiane 1,2** ; 0-45). Tous les patients, sauf celui qui a consulté après 5 ans (ANNEXE 4 : observation 4), ont consulté **dans les 13 mois après apparition des signes**.

Le poids est alors évalué à -0,7 +/- 1,3 déviation standard (**médiane -1** ; -3. -2) et la taille à -0,3 +/- 0,7 déviation standard (**médiane 0** ; -2. 1) (Figure 3.3).

Figure 3.2 : Age de première consultation en gastroentérologie pédiatrique.

Figure 3.3 : Délai entre l'apparition des signes et la première consultation.

(Moyenne + 1 Ecart-type —)



e. Courbes de croissance (Figure 3.4)

La plupart des patients ont présenté une cassure de la courbe pondérale, sauf celui qui a consulté après 5 ans dont la courbe pondérale était régulière et dans la moyenne (sa courbe n'est pas représentée).

Nous avons pu **réaliser la courbe de croissance staturo-pondérale des 36 premiers mois de vie de 15 patients**. La date d'apparition des premiers signes est indiquée, de même que la date d'instauration du régime et d'un éventuel traitement enzymatique substitutif.

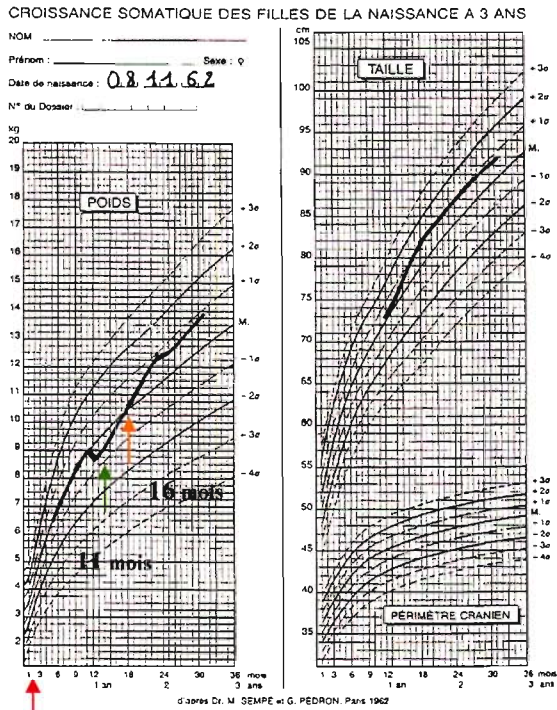
Nos 15 patients présentent une **cassure de la courbe pondérale** avec pour conséquence une **hypotrophie dans 13 cas /15**. Pour les courbes 1 et 3, il n'y a pas d'hypotrophie vraie, le poids restant compris entre la moyenne et -1 déviation standard.

On note en général une **accélération nette de la croissance pondérale, après l'instauration du régime d'éviction**, avec normalisation de celle-ci et parfois apparition d'un surpoids (courbe 8, 9 et 10).

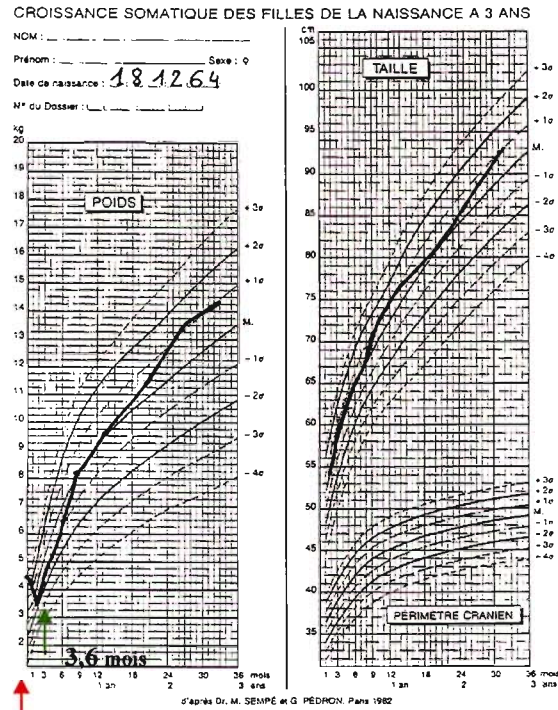
Figure 3.4 : Courbes de croissance des 36 premiers mois de vie de 15 patients.

Premiers signes ↑ Instauraton du régime sans saccharose ↑ Substitut enzymatique ↑

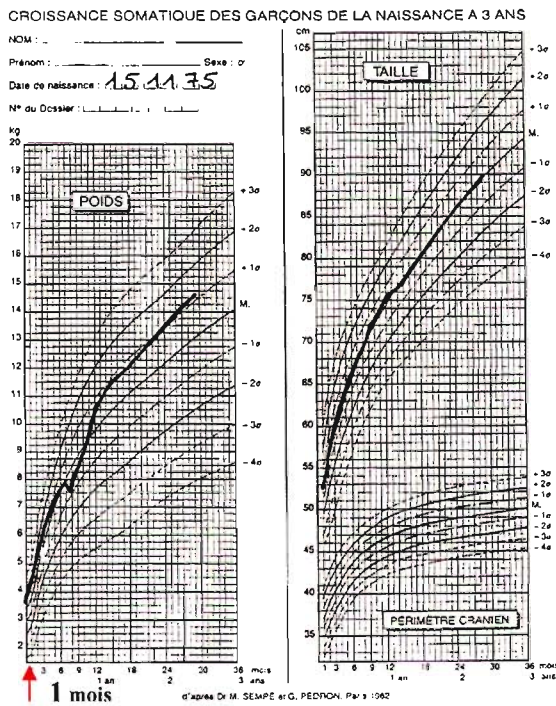
COURBE 1 Obs. 48



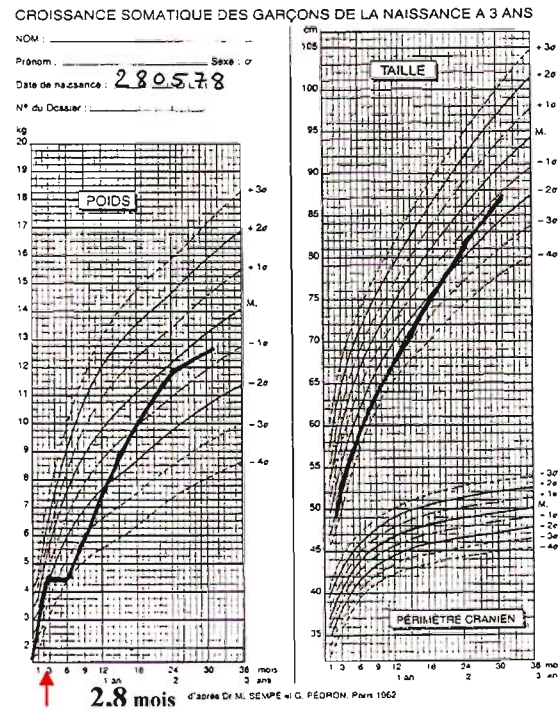
COURBE 2 Obs. 51



COURBE 3 Obs. 47



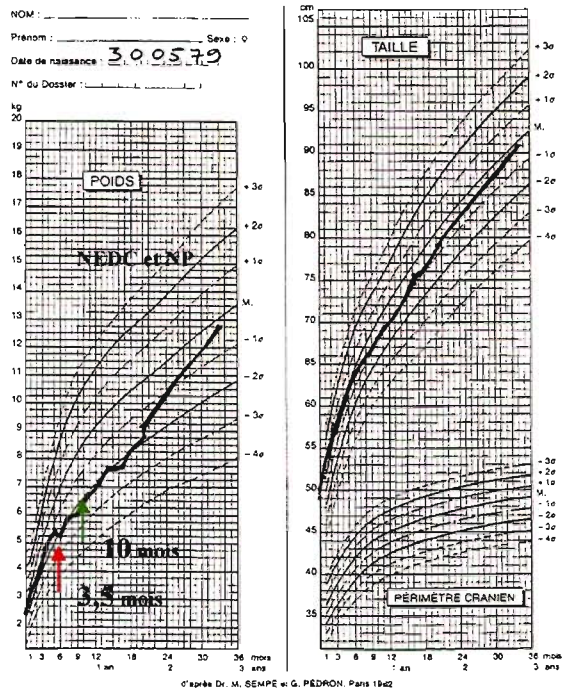
COURBE 4 Obs. 45



Pour les observations 47 et 45, le diagnostic et l'instauraton du traitement sont plus tardifs.

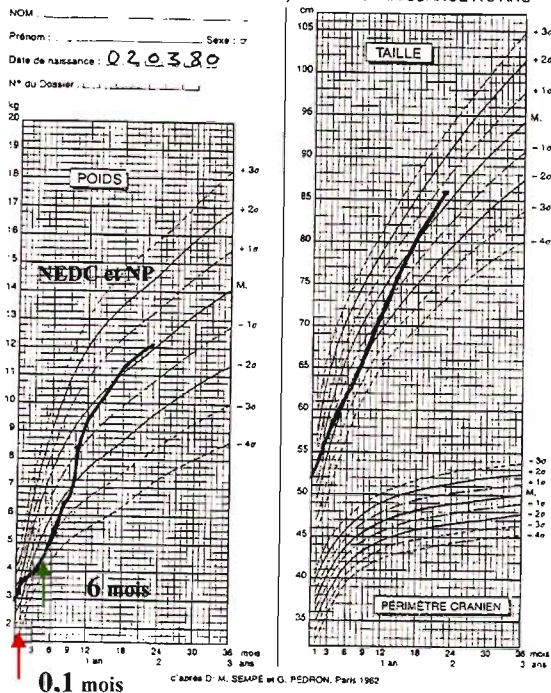
COURBE 5 Obs. 2

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS



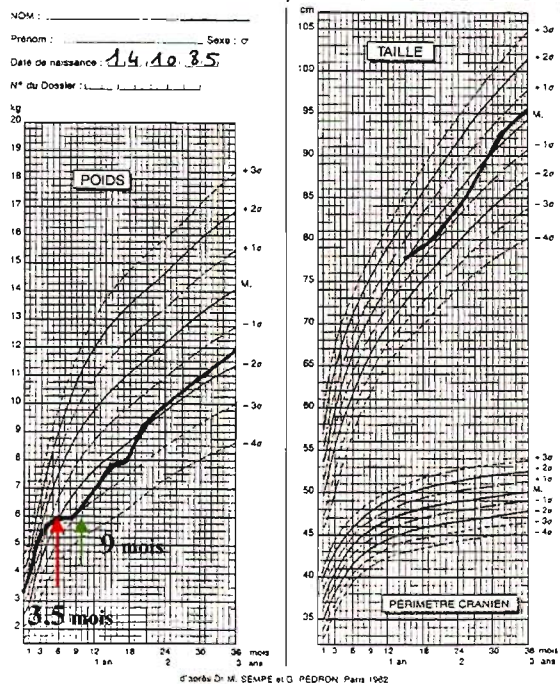
COURBE 6 Obs. 50

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS



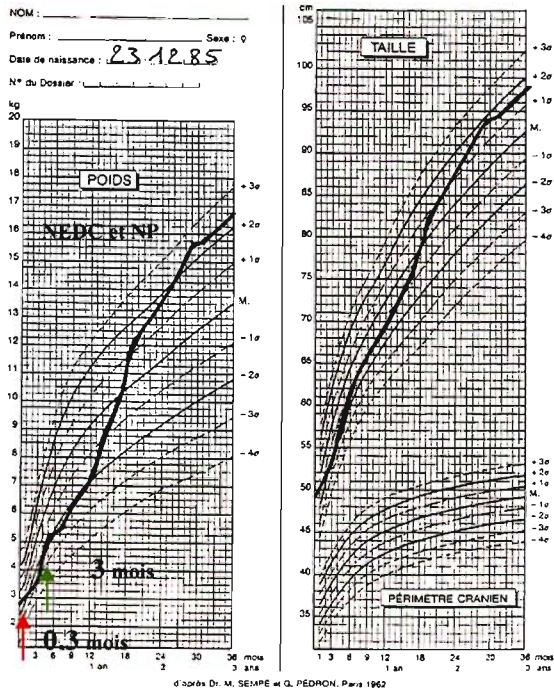
COURBE 7 Obs. 9

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS



COURBE 8 Obs. 3

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

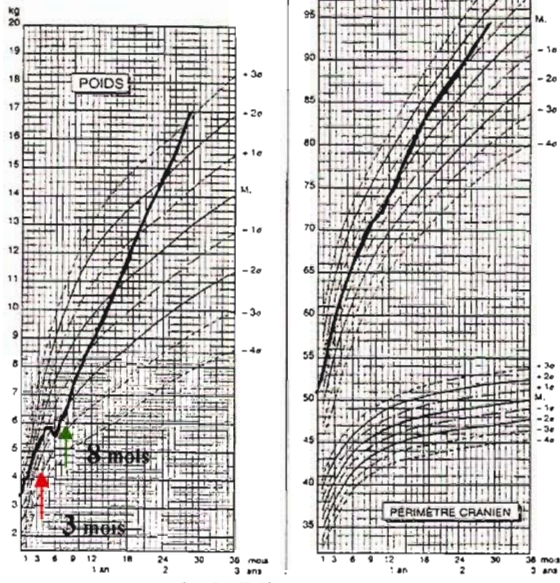


NEDC : Nutrition Entérale à Débit Constant
 NP : Nutrition Parentérale

COURBE 9 Obs. 16

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

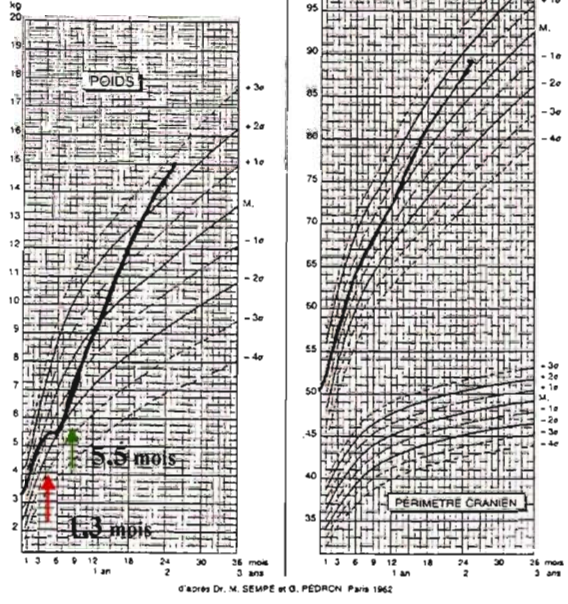
NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____ Sexe : M. F.
 Date de naissance : 13 03 88
 N° du Dossier : _____



COURBE 10 Obs. 14

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

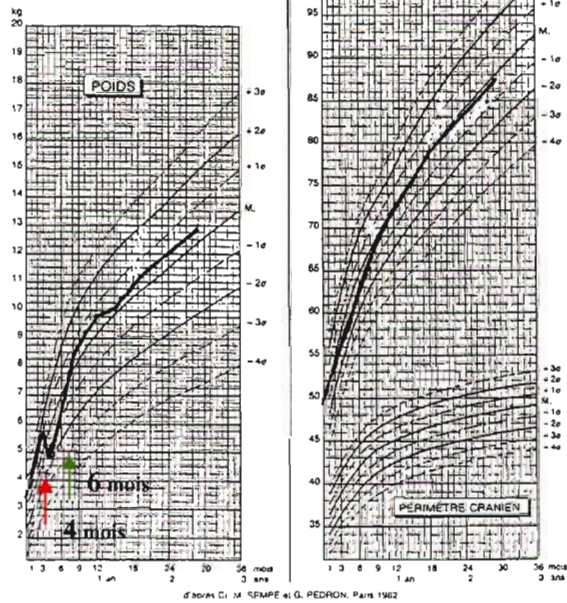
NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____ Sexe : M. F.
 Date de naissance : 02 10 88
 N° du Dossier : _____



COURBE 11 Obs. 17

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

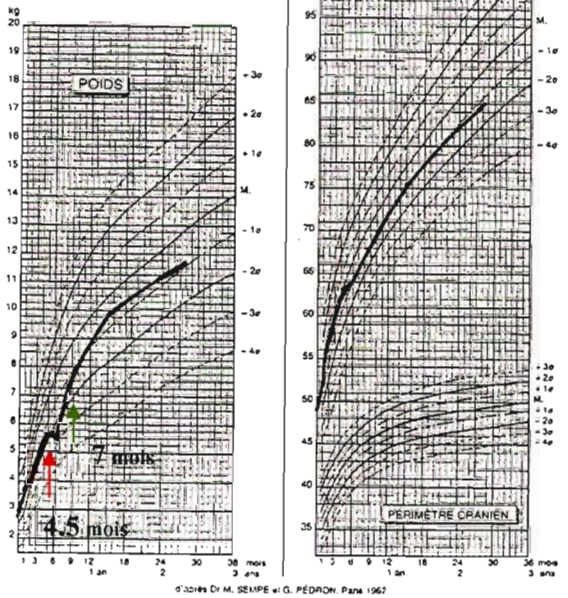
NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____ Sexe : M. F.
 Date de naissance : 18 10 95
 N° du Dossier : _____



COURBE 12 Obs. 12

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

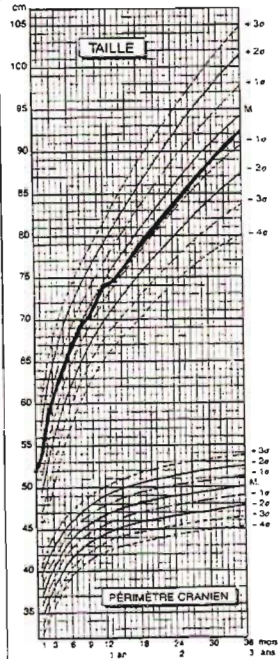
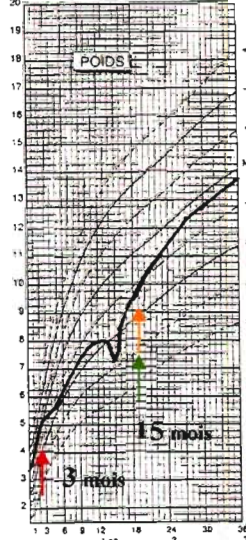
NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____ Sexe : M. F.
 Date de naissance : 29 02 96
 N° du Dossier : _____



COURBE 13 Obs. 6

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____
 Date de naissance : 21.06.96
 N° du Dossier : _____

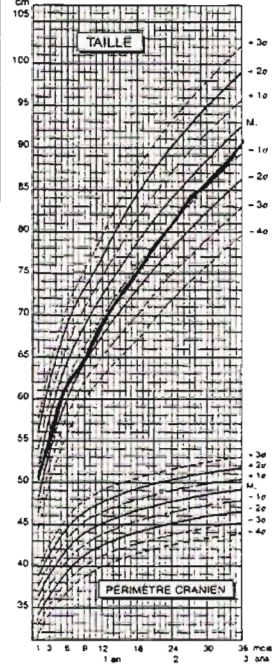
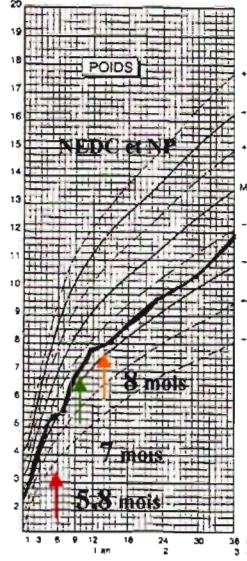


d'après Dr. M. SEMPE et G. PEDRON, Paris 1962

COURBE 14 Obs. 5

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____
 Date de naissance : 24.03.97
 N° du Dossier : _____

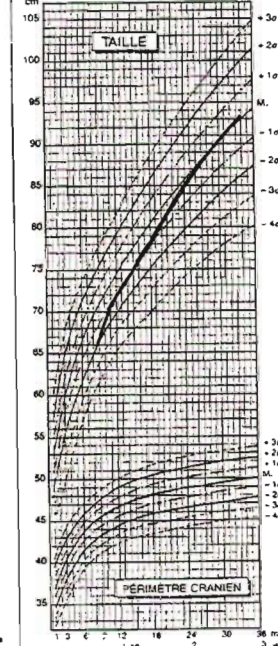
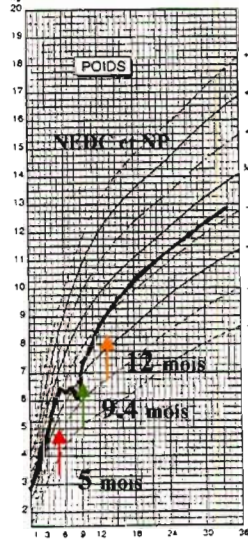


d'après Dr. M. SEMPE et G. PEDRON, Paris 1962

COURBE 15 Obs. 52

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM : _____ Sexe : M. F.
 Prénom : _____
 Date de naissance : 21.03.01
 N° du Dossier : _____



d'après Dr. M. SEMPE et G. PEDRON, Paris 1962

4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET DIAGNOSTIC (Tableau 3.4)

a. Le pH des selles

Le pH a été relevé chez 28 des patients avant la mise sous régime sans saccharose. Dans les autres observations, il est simplement précisé pH acide sans qu'il ne soit chiffré.

Le pH est ≤ 5 chez **23 patients (82% des valeurs relevées)**. Le pH est égal à 6 chez les **5 autres patients**.

b. Chromatographie des sucres fécaux

La chromatographie des sucres fécaux est réalisée chez **62 %** des patients. Elle est toujours positive. La première réalisée date d'avril 1964.

L'examen retrouve majoritairement du **glucose, du saccharose, du fructose, et parfois du maltose voire du lactose**.

c. Flore bactérienne

La composition de la flore bactérienne a été détaillée pour certains. Il a été noté chez 4 patients une **prédominance de bacilles Gram +** : jusqu'à 90-95% de Lactobacilles acidophiles chez 3 patients, et une prédominance de *Saccharomyces Cerevisiae* chez le 4^e patient.

Tableau 3.4 : Examens complémentaires réalisés.

Examens complémentaires réalisés	n	Moyenne +/-ET Pourcentage	Médiane	Minimum Maximum
Chromatographie des sucres fécaux	33	62 %		
Test de charge en saccharose	36	68 %		
Breath test	11	21 %		
Biopsie digestive	50	94 %		
Age de la biopsie (mois)	48	31 +/- 59	10,3	[0,6-276]
Enzymologie	43	86 %		

d. Etude des disaccharides urinaires

L'étude des disaccharides urinaires a été réalisée chez 2 patients avec mise en évidence de saccharose urinaire dans les 2 cas. Ces 2 tests ont été réalisés en 1963 et en 1965.

e. Test de charge en saccharose

Le test de charge en saccharose est réalisé chez 36 des patients (68 %). La dose de saccharose administrée est de 2 g/Kg.

Le premier test réalisé date de janvier 1963.

Une diarrhée a été relevée au cours de 22 des tests réalisés (61%). Les autres tests n'ont pas été documentés.

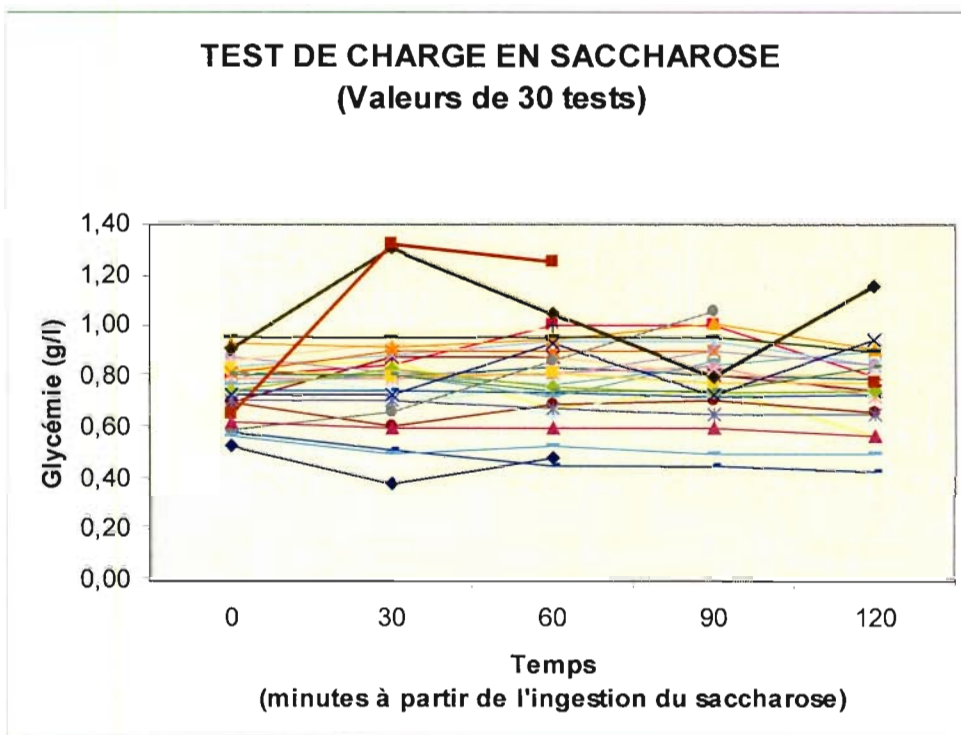
Le pH fécal a été réalisé lors de 8 des tests de charge : il est de 5,9 +/- 1 (**médiane 5,5** ; 5-7). Parmi ces 8 patients, 5 ont un pH ≤ 5 alors que les autres ont un pH fécal de 6 ou 7.

Les valeurs de 30 tests sont représentées sur la figure 3.5. Hormis pour 2 tests, les variations des glycémies, réalisées toutes les ½ heures jusqu'à 2 heures après l'ingestion du saccharose, restent inférieures à 0,2 g/l : les courbes sont plates (93%).

Les 2 autres tests de charge ont une variation de glycémie de 0,4 g et 0,6 g/l (ANNEXE 3 : observations 48 et 49). L'un des tests est marqué par l'émission de selles diarrhéiques et acides (pH fécal à 4). Ces 2 patients ont pourtant une étude enzymatique avec une activité saccharase effondrée. Nous n'avons pas d'explication pour ces faux négatifs.

Figure 3.5 : Valeurs des tests de charge en saccharose (30 tests)

Les valeurs des 2 tests qui présentent une variation de 0,4 à 0,6 g/l sont représentés en brun et en noir (— et —)

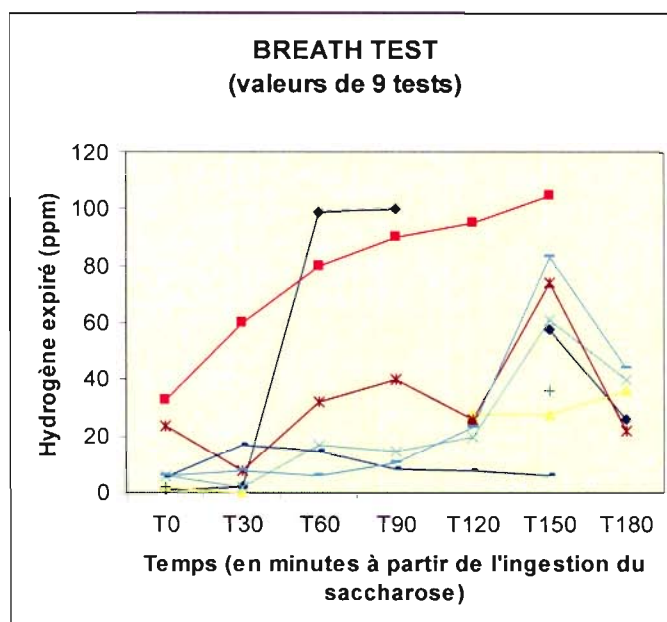


f. Breath test ou test respiratoire

Un Breath test a été réalisé chez 11 patients (21%). La dose de saccharose administrée est de 2 g/Kg. Le premier Breath test réalisé date de janvier 1985. Ils sont tous positifs, sauf un test où le pic d'hydrogène n'est que de 17 ppm, à 30 minutes du début du test. A noter également un test respiratoire marqué par une augmentation de l'hydrogène expiré dès la première mesure, en faveur d'une pullulation microbienne.

Des diarrhées ont été rapportées chez 4 patients. Les autres tests ne sont pas documentés. Les valeurs de l'hydrogène expiré ont été relevées pour 9 patients (figure 3.6).

Figure 3.6 : Valeurs des Breath tests (résultats de 9 tests)



On observe le pic d'hydrogène expiré à différents moments selon les 9 tests :

- 1 à 90 minutes
- 1 à 120 minutes
- 5 à 150 minutes
- 1 à 180 minutes

La libération maximale d'hydrogène semble survenir entre **90 et 180 minutes** après l'absorption du saccharose, principalement à **150 minutes**.

g. Biopsie digestive et enzymologie

Patients ayant bénéficié d'une biopsie digestive et d'une étude enzymatique

Cinquante patients ont bénéficié d'une **biopsie digestive (94 %)**. La biopsie a été réalisée à 31 mois +/-59 (**médiane 10,3**; 0,6-276), par endoscopie dans la majorité des cas, ou capsule de Crosby ou Watson.

Parmi ces 50 patients, 42 ont bénéficié d'une **étude enzymatique (86 % des biopsies)**.

Sur les 42 patients qui ont bénéficié d'une biopsie digestive avec enzymologie :

-7 patients n'ont pas eu d'étude enzymologique sur la première biopsie réalisée mais sur une deuxième biopsie.

-7 autres patients ont eu 2 biopsies ou plus avec étude enzymologique.

-1 patient suivi par le Docteur Catherine Lenaerts a bénéficié d'une étude moléculaire (observation 6), avec mise en évidence d'un nouveau phénotype (27).

L'un d'entre eux présentait une atrophie villositaire de stade 2 selon la classification de Madame Marche sur la première biopsie avec effondrement des différentes enzymes en plus de la saccharase; le déficit en saccharase isolé a été confirmé sur une 2^e biopsie.

Patients n'ayant pas bénéficié d'étude enzymatique

Onze patients n'ont **pas bénéficié d'étude enzymatique digestive (21% de la population totale)** (ANNEXE 4 : observations 8, 12, 15, 16, 17, 20, 23, 33, 43, 44, 58).

Ils ont, par contre, bénéficié **d'autres examens diagnostiques** (chromatographie des sucres fécaux, test de charge en saccharose, Breath-test) :

-6 patients ont bénéficié d'un test de charge en saccharose dont 1 avec une chromatographie des sucres dans les selles. Parmi les patients qui n'ont eu qu'un test de charge en saccharose, 2 ont une sœur ou un frère atteint (Observation 15 et 20), qui a bénéficié d'une biopsie digestive avec étude enzymatique.

-2 patients ont bénéficié d'un Breath test et d'une chromatographie des sucres fécaux (Observation 8 et 12).

-2 patients ont bénéficié d'un test de charge en saccharose et plus tard d'un Breath test positif (Observation 44 et 58). Un de ces patients a bénéficié également d'une chromatographie des sucres fécaux.

Etude enzymatique

- Les études enzymatiques ont été réalisées par 4 centres :

-le **laboratoire INSERM U12 à Paris** pour les patients de l'Hôpital Necker Enfants-Malades et d'Angers

-le **laboratoire de Biochimie et Centre d'Explorations Fonctionnelles Digestives de l'Hôpital Trousseau**, pour les patients de l'Hôpital Trousseau, et 1 patient d'Amiens (Observation 7).

-le **laboratoire de Biochimie de Lyon** (Docteur DRAI) pour les patients de Lyon et Grenoble

-le **laboratoire de Biochimie de Nancy** (Docteur STRACZEK) pour les patients de Nancy et Sarreguemines.

L'étude enzymatique n'est plus réalisée à l'INSERM U12 de l'Hôpital Necker Enfants-Malades de Paris depuis 1985 environ, ni à l'Hôpital Trousseau de Paris.

- Valeurs enzymatiques normales (Tableau 3.5)

Les valeurs de l'INSERM U12 sont extraites du livre « Gastroentérologie pédiatrique » aux éditions Médecine-Sciences, Flammarion de J. Navarro et J. Schmitz (2^e édition) (91).

Les valeurs de Trousseau sont extraites de la publication de Baudon en 1996 (4).

Les valeurs de Nancy et Lyon sont les valeurs actuelles de ces laboratoires.

Tableau 3.5 : Valeurs des dosages enzymatiques des oligosaccharidases ($\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine).

		Saccharase	Isomaltase	Glucoamylase	Maltase	Lactase	Tréhalase
INSERM U12 Paris	Moyenne [écarts]	82 [32-175]	-	32 [9-97]	251 [134-526]	25 [4-77]	-
Hôpital Trousseau Paris	Moyenne [écarts]	79,2 [37-172]	23,6 [11-52]	-	255 [93-376]	36,7 [13-72]	-
Hôpital d'Enfants Nancy	Ecarts	[40-100]	-	-	[120-300]	[30-80]	[16-50]
Lyon	Ecarts	[62-144]	-	-	[176-460]	[8-104]	-

- Résultats enzymatiques

Nous avons les résultats de l'étude enzymatique de 41 observations :

- 12 réalisées à l'INSERM U12 de l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris
- 22 réalisées au laboratoire de l'Hôpital Trousseau à Paris (dont l'Observation 7)
- 4 réalisées au laboratoire de Biochimie de Nancy
- 3 réalisées au laboratoire de Biochimie de Lyon

Comparaison des valeurs aux moyennes du laboratoire (Tableau 3.6)

Nous avons comparé les valeurs des activités enzymatiques, relevées dans nos observations (pour la saccharase, la maltase, l'isomaltase, la lactase et la glucoamylase) par rapport à la moyenne indiquée par le laboratoire où elles ont été dosées.

Les valeurs moyennes sont connues pour le laboratoire INSERM U12 à Paris et le laboratoire de l'Hôpital Trousseau, soit pour 34 dosages.

Le rapport de la valeur recueillie et de la moyenne a été exprimé en pourcentage (%).

Tableau 3.6 : Comparaison des valeurs enzymatiques des patients étudiés par rapport à la valeur moyenne de chaque laboratoire (exprimé en pourcentage de la valeur moyenne).

	Saccharase (n=34)	Isomaltase (n=21)	Maltase (n=32)	Lactase (n=31)	Glucoamylase (n=6)
Pourcentage de la moyenne	4,0%	13,0%	15,0%	101,0%	68,0%
Ecart –type	3,0%	8,5%	10,0%	75,0%	37,3%
Mini-Maxi	[0-10]	[0-25]	{2-46}	[7,2-272]	[31-128]
Médiane	3,6%	12%	13%	87%	62,5%

Résultats

-La **saccharase** est effondrée avec une activité à 3,6 % de la valeur moyenne.

-L'**isomaltase** est également très abaissée, à 12 % de la moyenne.

-Sur les 6 dosages de **glucoamylase** réalisés, il n'y pas de déficit en glucoamylase retrouvé.

-Sur les 31 dosages de **lactase** réalisés, il y a par contre **13 déficits en lactase associés** avec une valeur inférieure à 16 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine. Sur ces 13 déficits, il y a 6 patients dont l'activité de la lactase est inférieure à 10 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine dont 3 dosages inférieurs ou égaux à 3,5 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine (ANNEXE 4 : observations 34, 42, 49).

Proposition de classification en phénotype selon l'activité isomaltase

Nous n'avons pas les résultats des études moléculaires qui ont pu être réalisées chez ces patients, permettant de les classer selon leur phénotype.

D'après les résultats de l'activité isomaltase dosés chez 21 patients, nous proposons une correspondance avec les 5 phénotypes décrits précédemment :

- 6 patients ont une **activité isomaltase $\geq 5 \mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine**, mais néanmoins abaissée. Cette présentation pourrait correspondre au **phénotype I** avec une activité isomaltase faible mais présente.

-1 patient a une **activité isomaltase normale** (observation 49). Cette présentation pourrait correspondre au **phénotype III ou IV**.

-les 19 autres patients ont une activité isomaltase effondrée. Cette présentation peut correspondre au **phénotype II ou V**.

5. DIAGNOSTIC ET DELAI DIAGNOSTIQUE (Tableau 3.7)

a. Age de diagnostic (Figure 3.7)

Le diagnostic est posé à 20 +/- 41 mois (**médiane 9,1** ; 0-233).

-4 diagnostics sont posés tardivement à 3 ans, à 4 ½ ans, à 16 ½ ans et à 19 ans (ANNEXE 4: observations 30, 4, 11, 47).

-6 diagnostics sont posés après 14 mois et avant 29 mois.

-Les 42 autres diagnostics sont posés **avant 1 an de vie**.

Tableau 3.7 : Age de diagnostic et délai diagnostique

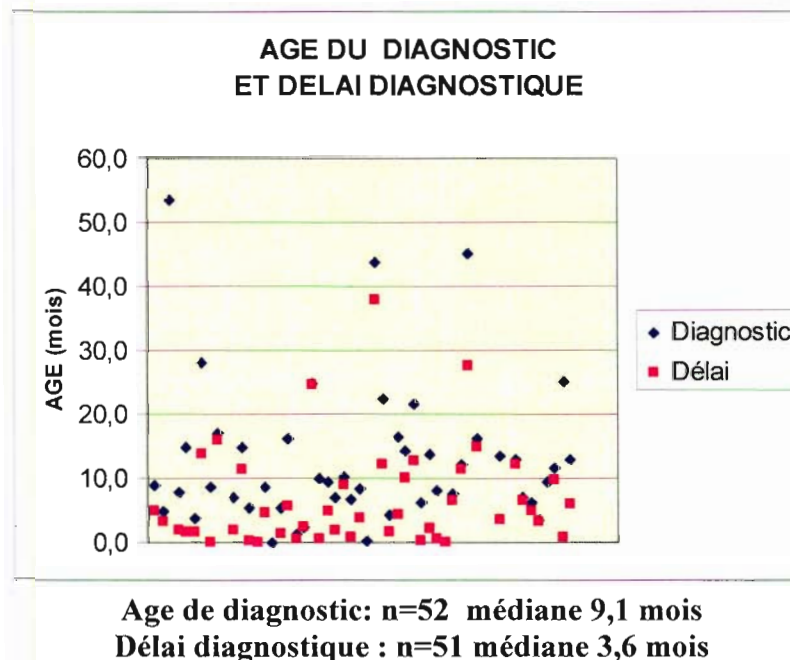
Age de diagnostic Délai diagnostique	n	Moyenne +/-ET	Médiane	Minimum Maximum
Age de diagnostic (mois)	52	20 +/-41	9,1	[0-233]
Délai de diagnostique (mois)	51	14,6+/-42	3,6	[0-231]

b. Délai diagnostique (Figure 3.7)

Le délai diagnostique entre la première consultation et le diagnostic est de 14,6 +/- 42 mois (**médiane 3,6** ; 0-231).

Parmi nos patients, 11 patients ont un délai diagnostique supérieur à 12 mois dont un de 16 ½ ans et un de 19 ans (ANNEXE 4 : observation 11 et 47).

Figure 3.7 : Age du diagnostic et délai diagnostique.



6. PATHOLOGIES ASSOCIEES (Tableau 3.8)

Cette étude est partie de l'observation d'un enfant porteur d'un DCSI mais aussi d'une hypokaliémie familiale avec des crampes musculaires.

Description de l'observation (Observation 4):

Nicolas B. consulte à l'Hôpital d'Enfants à Nancy à l'âge de 5 ans pour une diarrhée chronique. Cette diarrhée serait apparue vers l'âge de 6 mois, lors de la diversification alimentaire. L'aspect des selles est variable, elles sont parfois abondantes et irritent le siège. La courbe de croissance staturo-pondérale est normale.

Différents examens ont été réalisés : un bilan allergologique négatif, un test de la sueur normal, la sérologie coeliaque négative, des coprocultures normales. Par contre la stéatorrhée est augmentée de 4 à 5,8 g /24 heures. L'endoscopie digestive haute et basse a un aspect macroscopique et microscopique normal. Il n'y a pas d'atrophie villositaire. La biopsie du grêle avec étude enzymatique met en évidence un **déficit profond en saccharase (0,6 µM/min/g de protéine)** (Résultats du laboratoire du Docteur Straczek à Nancy).

Le Breath test avec charge en saccharose est positif avec une élévation significative de l'hydrogène expiré, apparition brutale de douleurs abdominales avec vomissement, pâleur, et émission d'une selle liquide (ce test est représenté page 79 : il s'agit de celui qui présente une augmentation de l'hydrogène expiré à 30 ppm dès le début du test). Il n'y a pas d'élévation de la glycémie. Il existe un déficit en vitamine C associé qui sera supplémenté.

Sous régime d'éviction sans saccharose, les symptômes régressent. Les apports en pomme de terre, pâtes et riz sont bien tolérés. Un traitement par Sucraid® est débuté, permettant de réintroduire des produits sucrés dans l'alimentation sans reprise de la symptomatologie (fruits, chocolat...). Il est dit par ses parents que ce traitement a « transformé sa vie ».

Par ailleurs, il apparaît **des crampes au niveau des jambes à l'effort qui cèdent au repos**. Les muscles sont alors contractés et douloureux à la palpation. Les enzymes musculaires sont normales. Il s'avère que **son père souffre également de crampes musculaires fréquentes et qu'il a été diagnostiqué récemment chez lui une hypokaliémie**. La kaliémie est normale chez l'enfant (4,5mEq/l), mais le potassium globulaire est abaissé chez lui et chez son père (72 mEq/l chez le patient pour une normale entre 97 et 123 mEq/l).

Il est évoqué devant ce tableau une **forme de myotonie hypokaliémique familiale liée à une canalopathie**. L'EMG ne retrouvait pas de signe comme cela est rapporté dans les myotonies ou paramyotonies congénitales, ainsi que les paralysies hypokaliémantes. L'étude des mutations pour les paralysies périodiques hypokaliémantes familiales est réalisée au laboratoire du Professeur Hainque à la Pitié-Salpêtrière à Paris. Aucune mutation n'est retrouvée chez l'enfant et son père. La recherche d'un syndrome de Bartter pouvant expliquer l'hypokaliémie est également négative, de même que la recherche d'un syndrome de Gitelman (magnésium plasmatique et globulaire normale, calcémie sanguine et urinaire normale, absence d'alcalose, échographie rénale normale).

Parmi les observations de patients porteurs de DCSI, il a été noté **chez un autre patient la survenue de crampes musculaires à l'effort à partir de l'âge 5 ans ½** avec un EMG normal, mais nous n'avons pas d'autres informations (ANNEXE 4 : observation 35).

Autres pathologies

Il est noté chez 2 patients une **hypercalciurie idiopathique** à 20 jours de vie et à 6 mois de vie avant le diagnostic de DCSI, alors que les patients sont symptomatiques de leur déficit. Celle-ci régressera en quelques semaines (ANNEXE 3 : observation 17 et 41). Pour l'un deux, seront réalisés un ASP, une échographie rénale, une urographie intraveineuse qui sont normales, et même une cystographie rétrograde qui objective un reflux vésicourétéral bilatéral de grade II.

Les autres pathologies relevées sont des pathologies qui ne semblent pas liées au DCSI. Il est étonnant de noter qu'un patient a présenté une encoprésie associée à une énurésie (Observation 44).

Tableau 3.9 : Pathologies associées

Pathologie associée	Nombre	Observation
Crampes musculaires	2	4 et 35
Hypercalciurie idiopathique	2	17 et 41
Enurésie	2	5 et 44
Encoprésie	1	44
Sinusite et polypose nasale	2	43
Psoriasis	1	14
Trouble de l'élocution	2	5 et 51
Maladie de Willebrand de type I	1	24
Hypercholestérolémie familiale IIa	1	42
Syndrome de Pierre Robin	1	57
Sténose du pylore	1	51
Psychose	1	44

7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET PATIENTS EXCLUS (ANNEXE 5)

Nous avons exclus 6 observations sur l'ensemble des 59 observations étudiées initialement.

Patients hétérozygotes probables

Quatre patients nés entre Octobre 2001 et Octobre 2003, suivis à Lyon et à Dijon, ont bénéficié d'une biopsie digestive avec dosage enzymatique devant un tableau de **diarrhée chronique** pour 3 des patients (éventuellement associé à une hypotrophie ou une déshydratation) et une **hypotrophie isolée** pour un patient. Les symptômes seraient apparus à 1,3 mois, 9 mois et 12 mois.

Le test de charge en saccharose ou le Breath test, lorsqu'ils étaient réalisés étaient négatifs. Pour les 4 patients, l'activité de **la saccharase était entre 31 et 46 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine** pour une normale du laboratoire de 62 à 146 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine. Les autres dosages enzymatiques étaient normaux. Tous ces patients ont bénéficié d'un traitement en Sucraid®. Nous avons interprété ces résultats enzymatiques comme ceux de patients hétérozygotes pour le DCSI.

Déficit en saccharase résolutif ?

Marine C., née en Octobre 1989, a été suivie à Nancy pour une diarrhée chronique apparue dès les 2 premières semaines de vie et compliquée d'hypotrophie (poids à -2 DS). Le traitement a comporté une NEDC et une nutrition parentérale de 3 mois. La biopsie digestive avec étude enzymatique retrouvait alors un déficit en saccharase à 7,3 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine, associé à un déficit de l'activité maltase et lactase. Il n'y avait pas d'atrophie villositaire à l'étude microscopique. Il a été posé le diagnostic de DCSI avec mise en place du régime d'éviction approprié. Cependant, à l'âge de 2 ans, une nouvelle biopsie sera réalisée. La saccharase est alors normalisée à 39 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine, de même que les autres enzymes digestives. Cette patiente est suivie actuellement pour une hypothyroïdie périphérique associée à une lymphopénie, des polyarthralgies, et une surcharge pondérale.

Suspicion de DCSI non confirmé par des examens complémentaires

Une patiente, née en 2001 et suivie à Caen, présente une diarrhée postprandiale depuis l'âge d'un mois. L'interrogatoire semble retrouver un lien avec la prise d'aliments riches en sucres. Un régime est instauré sans saccharose avec sucrage par du fructose, permettant la résolution des symptômes et la reprise de poids. Un traitement par Sucraid® est même instauré. Cependant, aucun test de charge en saccharose, aucun Breath test, aucune biopsie digestive avec étude enzymatique n'a été réalisé, permettant de confirmer la suspicion clinique.

8. TRAITEMENT (Tableau 3.10)

a. Nutrition entérale à débit constant (NEDC) et nutrition parentérale (NP)

Douze patients (23 %) ont bénéficié de NEDC et 11 patients (21 %) d'une nutrition parentérale d'une durée de 2,7 +/-1,8 mois (médiane 2,5; 0,5-7). Il s'agit de patients nés à partir de 1976.

b. Régime

Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge diététique avec un régime d'éviction. Certains ont reçu du fructose pour sucrer les aliments.

Dans 2 observations suivies à Nancy, en 1979 et 1986, l'on pensait que l'administration de fructose permettrait de stimuler l'activité saccharase (Observations 2 et 3).

Tableau 3.10 : Traitement par NEDC, nutrition parentérale et Sucraid®

	n	Moyenne Pourcentage	Médiane	Minimum Maximum
NEDC	12	23 %		
Nutrition parentérale	11	21 %		
Durée nutrition parentérale	11	2,7 +/-1,8	2,5	[0,5-7]
Traitement par Sucraid®	9	17%		

c. Traitement médicamenteux

Traitement par Ultralevure® (*Saccharomyces Boulardii*)

Trois patients ont été traité par **Ultra-levure®** (*Saccharomyces Boulardii*), pour tenter d'améliorer la tolérance au saccharose.

-2 patientes suivies à Nancy (Observations 2 et 3)

Une patiente a été traitée en 1987, à l'âge d'1 an, par Ultralevure® pour améliorer la tolérance à l'introduction du riz et des pommes de terre.

L'autre patiente a été traitée à l'âge de 8 ans en 1988, pendant 6 semaines, pour un essai thérapeutique avec des sachets de *Saccharomyces Boulardii*. Il n'a pas noté été d'amélioration pendant le traitement. Une nouvelle biopsie a été réalisée à l'issue de cette période, avec persistance d'une saccharase effondrée. Le traitement n'a pas été poursuivi.

-1 des patients suivi à l'Hôpital Trousseau a également été traité en Novembre 1993 (Observation 30)

Traitement enzymatique de substitution (ANNEXE 1)

Douze patients ont reçu un substitut enzymatique (**22 %**) (Tableau 3.11) :

-5 patients ont reçu de la **Bimyconase®**. Parmi ces 5 patients, 2 ont reçu un traitement par Bi-Myconase® puis par Sucraid® en raison de l'arrêt de la production de la Bi-Myconase® vers 1998. Tous ont arrêté le traitement après quelques années.

-9 patients ont reçu du **Sucraid® (17 %)** en comptant les 2 patients traités par Bimyconase® puis Sucraid®. Ce traitement a été instauré 1 seule fois en hospitalisation après un test cutané négatif. Parmi les patients traités, 4 patients ont arrêté le Sucraid®, car celui-ci n'était plus jugé nécessaire, la tolérance augmentant et les patients s'habituant à leur régime.

Chez 1 patient le Sucraid® a été prescrit mais non donné. Un autre patient a refusé le Sucraid® proposé à l'âge adulte.

Parmi les 12 patients traités au total, **9 ont arrêté le traitement à partir de l'âge de 2 ans et plus (75 % des patients traités)**.

Tableau 3.11 : Traitement par Bimyconase® et Sucraid®

Année de naissance	BIMYCONASE®		SUCRAID®		Durée du traitement
	Age de début	Age de fin	Age de début	Age de fin	
1962	24 mois	30 mois			6 mois
1963	15 mois	26 mois			11 mois
1963		7 ans			
1996	15 mois	27 mois	33 mois		18 mois
1997	8 mois	3 ans 6 mois	3 ans 7 mois		35 mois
1988			13 ans	13 ans 6 mois	6 mois
1995			3 ans 7 mois	9 ans 7 mois	6 ans
1998			17 mois	7 ans	5 ans 7 mois
1998			5 ans	Toujours traité	+ de 3 ans
2003			11 mois	2 ans	13 mois
2003			7 mois	Toujours traité	+ de 2 ans ½
2003			32 mois	Toujours traité	+ de 6 mois

Supplémentation en vitamine C

Cinq patients ont reçu une supplémentation en vitamine C, en raison de la carence en vitamine C constatée (Observation 4) ou en prévention, en raison du régime pauvre en fruits et en légumes.

9. DERNIERE EVALUATION ET EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

a. Dernière évaluation (Tableau 3.12)

Les patients ont été revu à 11 +/-9,9 ans (**médiane 8,2**; 0,8-36 ans).

Le poids et la taille sont alors normalisés.

Tableau 3.12 : Dernière évaluation

	n	Moyenne Pourcentage	Médiane	Minimum Maximum
Age de dernière évaluation	37	11,0 +/- 9,9	8,2	[0,8-36]
Poids (déviati on standard)	33	0,3+/-1,4	0	[-2,5; 3,5]
Taille (déviati on standard)	31	0,3+/-1,2	0	[-2,5 ; 3]

b. Patients revus à l'âge adulte

Plusieurs patients ont été revus à l'âge adulte par le Professeur Schmitz à l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris :

-un patient de **19 ans** (Observation 9) :

Le pain et les pâtes sont consommés sans restriction. Il consomme des carottes, des betteraves, du Coca Cola light ®, certains desserts. Les troubles digestifs sont rares.

Il ne se rend plus compte s'il fait attention au type d'aliments qu'il mange.

-un patient de **21 ans** (Observation 47)

Celui-ci ne « sucre » pas.

-un patient de **22 ans** (Observation 45)

Il ne mange pas de chocolat, de bonbon ou de glace mais fait parfois quelques écarts en mangeant un gâteau ou une banane.

-un autre patient de **22 ans** (Observation 44)

Celui-ci a un régime normal, hormis l'éviction des gâteaux et des sucreries. Il boit des jus de fruits mais pas de Coca Cola®.

-un patient de **23 ans** (Observation 43)

Celui-ci évite de manger plus de 2 cuillères à café de confiture, de boire du Coca Cola®, de manger des glaces ou du chocolat, mais il mange des fruits et des légumes sans problème.

-une patiente de **28 ans** (Observation 51)

Celle-ci présente des troubles digestifs ressemblant à une colopathie fonctionnelle.

-une patiente de **32 ans** (Observation 11)

Celle-ci présente des crises douloureuses abdominales paroxystiques sans diarrhée associée, et elle a un régime déséquilibré avec des apports trop riches en saccharose et en fibres.

c. Questionnaire

Un questionnaire a été envoyé aux patients dont les coordonnées étaient encore connues (ANNEXE 3) soit 11 patients.

Sur les 11 patients, **9 ont répondu**. Ces patients sont âgés de : 5 ans, 8 ans, 10 ans, 11 ans, 17 ans, 18 ans, 27 ans et 43 ans. Ces patients correspondent aux observations 52, 56, 4, 6, 17, 14, 16, 15, 48

Il leur a été demandé d'évaluer leur qualité de vie de 0 à 10 avant le diagnostic de DCSI, 3 mois après le diagnostic et l'instauration du traitement, 1 an après, et actuellement.

La valeur de 10 est une qualité de vie très bonne et 0 une très mauvaise qualité de vie.

Il leur a été demandé également, s'ils étaient traités par Sucraid®, à quelle dose, quel(s) bénéfice(s) cela leur procurait et s'ils avaient noté une amélioration de leur tolérance alimentaire.

Qualité de vie

Les résultats quant à l'évaluation de leur qualité de vie par les patients sont reportés dans le tableau 3.13 et l'évolution de la qualité de vie est représentée sur la figure 3.8 pour les patients traités par Sucraid® et sur la figure 3.9 pour les patients non traités par Sucraid®.

Tableau 3.13 : Evaluation de la qualité de vie (côté de 0 à10).

Age	Qualité de vie avant le diagnostic	3 mois après	1 an après	Dernière évaluation
5 ans	2	5	7	9 (sous Sucraid®)
8 ans	3	9	9	10 (après arrêt Sucraid®)
8 ans	0	8	8	8 (sous Sucraid®)
10 ans	2	7	8	8 (sous Sucraid®)
11 ans	1	4	6	8 (sous Sucraid®)
17 ans	6	7	9	6 (après arrêt Sucraid®)
18 ans	1	3	4	9 (sans Sucraid®)
27 ans	7	7	8	10 (sans Sucraid®)
43 ans	2	2	4	8 (sans Sucraid®)

Figure 3.8 : Evolution de la qualité de vie chez les patients traités par Sucraid®.

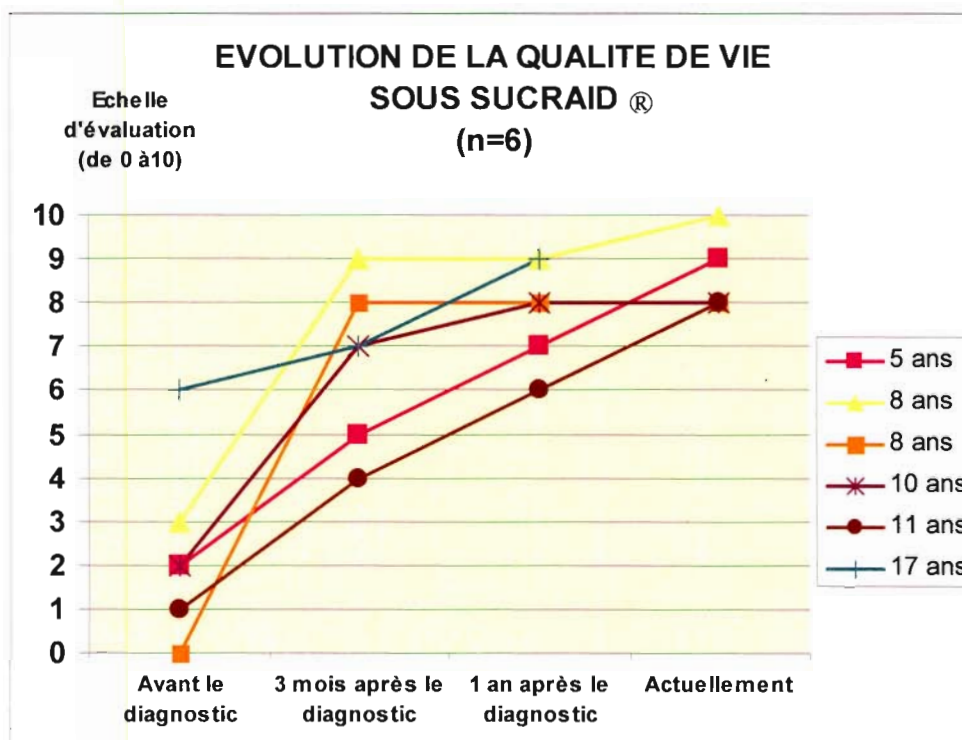
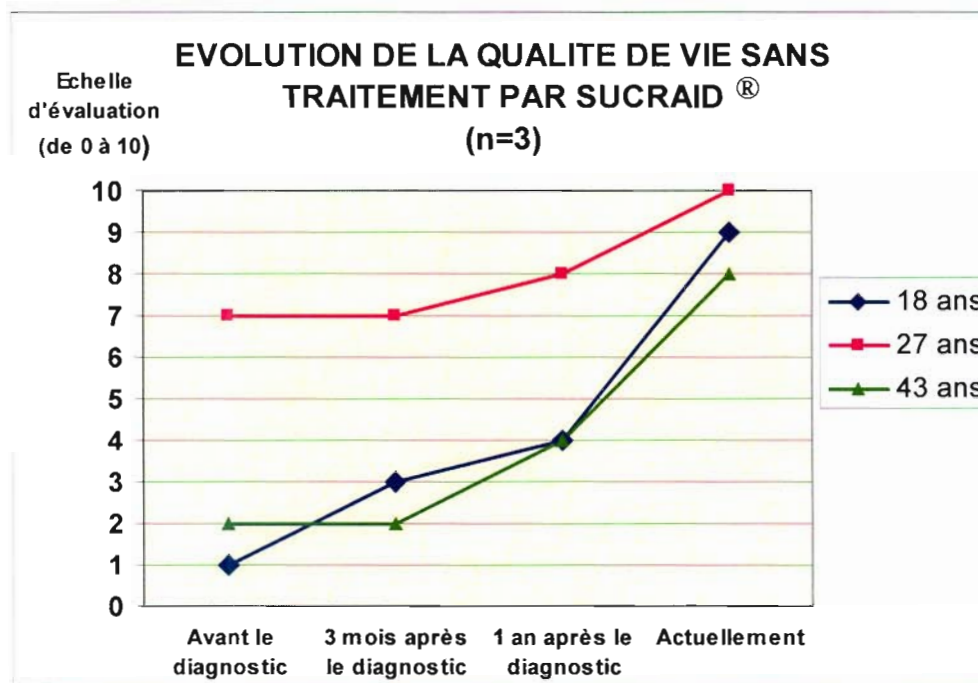


Figure 3.9 : Evolution de la qualité de vie chez les patients non traités par Sucraid®.



Il y a une **amélioration de la qualité de vie chez tous les patients.**

A noter, chez la patiente de 17 ans, une diminution de la qualité de vie de 9 à 6 sur 10, après arrêt du Sucraid®.

Chez les patients sous Sucraid®, la qualité de vie semble s'améliorer plus rapidement, alors que sans Sucraid®, la qualité de vie est plus longue à s'améliorer (patient de 18 et 43 ans). Cependant pour le patient de 27 ans, sa qualité de vie est estimée par lui-même à 7/10 avant le diagnostic. Pour ce patient, le diagnostic a été fait à 9 ans (Observation 15), alors que le diagnostic venait d'être posé chez sa petite soeur. On peut penser que, pour lui, les symptômes étaient moins intenses que pour les patients diagnostiqués plus tôt.

Traitement par Sucraid®

Posologie

Le traitement est pris à 2 ou 4 repas /j, en une 1/2 dose avant et après le repas, sauf chez un patient qui prend le traitement après le repas.

Arrêt du Sucraid®

Le Sucraid® a été arrêté chez 2 d'entre eux :

- un patient de 8 ans en raison de la meilleure tolérance d'aliments sucrés sans Sucraid® et la suspicion du rôle du glycérol dans les diarrhées
- une patiente de 17 ans après la reprise de la croissance, en raison d'une désaffection personnelle et d'un coût jugé excessif.

Effet secondaire :

Aucun effet secondaire n'a été noté. Une mère a cependant incriminé le glycérol comme pouvant favoriser la diarrhée.

Bénéfices

Les bénéfices rapportés sont :

- la possibilité de consommer des aliments sucrés (glace, chocolat mais aussi les fruits et les légumes riches en saccharose) en quantité raisonnable
- avoir une alimentation variée et équilibrée
- pouvoir manger comme les autres enfants et participer aux goûter d'anniversaire
- avoir une croissance régulière
- l'absence de diarrhée et de douleurs abdominales

Des parents rapportent que ce traitement a transformé la vie de leur fils.

Inconvénients

- L'inconvénient majeur du Sucraid®, rapporté par 4 patients, est la nécessité de devoir conserver le produit au frais, au réfrigérateur ou dans une glacière.
- La quantité du flacon est jugée trop importante par rapport à la durée de sa conservation.
- La dose administrée ne fait plus d'effet 2 heures après la prise.
- Le Sucraid® ne doit pas être oublié.

La tolérance alimentaire

Sept patients rapportent une **augmentation de la tolérance avec le temps.**

Les 2 autres (patient de 8 ans et de 17 ans) rapportent l'absence d'amélioration de la tolérance. En effet pour le patient de 8 ans, les diarrhées reprennent dès l'arrêt du Sucraid®. Pour la patiente de 17 ans, elle note un arrêt de l'amélioration à l'arrêt du Sucraid®.

Les féculents sont bien tolérés. Restent mal tolérés les boissons sucrées de type soda, les bonbons, certains desserts (exemple : crème anglaise). Cependant, le goût pour les aliments sucrés reste peu développé.

B. COMPARAISON DES PATIENTS NES AVANT 1977 ET DES PATIENTS NES A PARTIR DE 1977

1. MODIFICATION DU SUCRAGE DES PREPARATIONS POUR NOURRISSONS A PARTIR DE 1977 :

La première réglementation en France des laits pour nourrisson est celle du **décret de 1961** : les laits sont alors **enrichis avec du saccharose**.

L'arrêté du 1-7-1976 en France, puis **en 1977, le comité de nutrition de l'ESPGAN** (European Society of pediatric Gastro-enterology and Nutrition), au niveau européen, donnent des recommandations par rapport au sucrage des préparations pour nourrisson : les **préparations pour nourrissons ne sont alors plus sucrées avec du saccharose** mais avec du lactose, voire des dextrines (139).

En étudiant le groupe des patients nés avant et à partir de 1977, date de changement du sucrage des préparations pour nourrisson, nous souhaitons mettre en évidence des modifications quant à la présentation du DCSI.

2. OUTIL STATISTIQUE :

La comparaison des valeurs quantitatives est réalisée par le test de Student, et la comparaison des valeurs qualitatives par le test du χ^2 .

3. COMPOSITION

25 patients sont nés avant 1977 et **28** patients à partir de 1977.

4. CARACTERISTIQUES (Tableau 3.14)

Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes pour le poids de naissance, la proportion de l'allaitement maternel, mixte et artificiel, l'âge de sevrage de l'allaitement maternel.

Par contre, **l'âge de diversification est significativement plus tardif pour les enfants nés à partir de 1977** avec une moyenne de 3,5 mois (**médiane 3,5 mois**), contre 2,3 mois (**médiane 2,5 mois**) pour ceux nés avant 1977.

Tableau 3.14 : Caractéristiques des patients nés avant 1977 et de ceux nés à partir de 1977.

Caractéristiques Des 2 sous-groupes	AVANT 1977 (n=25)		APRES 1977 (n=28)		p
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Poids de naissance (Kg)	21	3,4 +/- 0,5 3,4	26	3,2 +/- 0,5 3,2	ns
Sexe					
Féminin	13	52 %	16	57 %	ns
Masculin	12	48 %	12	43 %	ns
Allaitement					
Maternel	5	20 %	11	39 %	ns
Mixte	5	20 %	4	14 %	ns
Artificiel	15	60 %	12	43 %	ns
Age de sevrage du lait maternel (mois)	7	2,8 +/- 1,5 3	14	3,3 +/- 2,8 2,8	ns
Age de diversification (mois)	15	2,3 +/- 1,6 2,5	18	3,5 +/- 1,3 3,5	0,01

5. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PREMIERE CONSULTATION (Tableau 3.15)

a. Age d'apparition des premiers signes

L'âge des premiers signes est significativement plus tardif pour les enfants nés à partir de 1977 avec une moyenne de 4,2 mois (**médiane 4 mois**), contre 1,6 mois (**médiane 1 mois**) pour ceux nés avant 1977.

b. Symptômes

Il y a significativement moins de déshydratation avec 7 % des patients nés à partir de 1977, contre 44 % des patients nés avant 1977.

L'hypotrophie atteint 53,5 % des patients nés à partir de 1977 contre 32 % des patients nés avant 1977.

Lors de la première consultation en gastroentérologie pédiatrique, **les patients nés à partir de 1977 ont un poids significativement plus petit** que ceux nés avant 1977, avec un poids de -1,3 déviation standard (**médiane -1,5 DS**) pour ceux nés après 1977, contre -0,3 DS (**médiane 0 DS**) pour ceux nés avant 1977.

Il n'a pas été possible d'obtenir une évaluation du Z score.

c. Age de la première consultation spécialisée en gastroentérologie pédiatrique

L'âge de première consultation est de 7,6 mois (**médiane 3,4**) pour les patients nés à partir de 1977 contre 4 mois (**médiane 1,4**) pour ceux nés avant 1977.

Le délai entre les premiers signes et la première consultation est de 3,2 mois (médiane 1,2) pour ceux nés à partir de 1977 contre 2,4 mois (médiane 1) pour ceux nés avant 1977.

Tableau 3.15 : Premiers symptômes et première consultation en gastroentérologie pédiatrique.

Symptômes et première consultation	AVANT 1977 (n=25)		APRES 1977 (n=28)		p
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Age des premiers signes (mois)	25	1,6+/-1,9 1	28	4,2+/-3,4 4	0,01
Symptômes					
Diarrhées	25	100 %	28	100 %	ns
Hypotrophie	8	32 %	15	53,5 %	ns
Deshydratation	11	44 %	2	7 %	0,002
Age de la première consultation (mois)	25	4+/-3,9 2,7	27	7,6+/-12 5,2	ns
Délai entre les premiers signes et la première consultation (mois)	25	2,4+/-3,1 1	27	3,4+/-12,6 1,2	ns
Lors de la première consultation					
Poids (Déviation standard)	18	-0,3+/-1,4 0	19	-1,3 +/-1,2 -1,5	0,02
Taille (Déviation standard)	10	-0,1 +/-0,8 0	14	-0,6+/-0,7 -0,3	ns

6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET DIAGNOSTIC (Tableau 3.16 et 3.17)

a. Chromatographie des sucres fécaux

A partir de 1977, la chromatographie est réalisée chez 68% des patients contre 56% chez ceux nés avant 1977.

b. Test de charge en saccharose et Breath test

Le test de charge en saccharose est significativement moins réalisé avec 53 % des patients chez ceux nés à partir de 1977, contre 84 % des patients nés avant 1977.

Alors que le **Breath test est significativement plus réalisé** chez les patients nés à partir de 1977 avec 32% des patients, contre 8 % des patients nés avant 1977.

c. Biopsie digestive et enzymologie

La biopsie digestive est autant réalisée chez les patients nés avant 1977 que chez ceux nés après 1977.

Par contre **la biopsie est réalisée significativement plus tôt chez les patients nés après 1977** avec un âge de 12,4 mois (**médiane 6,1**), contre 50 mois (**médiane 14**) chez ceux nés avant 1977.

L'étude enzymatique est autant réalisée avant et après 1977, avec 84 % et 75 % des patients.

Tableau 3.17 : Examens complémentaires.

Examens complémentaires	AVANT 1977 (n=25)		APRES 1977 (n=28)		P
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Chromatographie des selles	14	56 %	19	68 %	ns
Test de charge en saccharose	21	84 %	15	54 %	0,02
Test hydrogène expiré	2	8 %	9	32 %	0,03
Biopsie digestive	24	96 %	26	93 %	ns
Age de la biopsie (mois)	24	50+/-79 14	24	12,4+/-11,7 6,1	0,03
Enzymologie	21	84 %	21	75 %	ns

d. Diagnostic (Tableau 3.18)

Le diagnostic est réalisé à 13 mois (**médiane 8,7**) chez les patients nés à partir de 1977, contre 27 mois (**médiane 11,2**) chez ceux nés avant 1977.

Le délai diagnostique est de 6,4 mois (**médiane 3,7**) chez ceux nés à partir de 1977, contre 25 mois (**médiane 5,6**) chez ceux nés avant 1977.

Tableau 3.17 : Age et délai diagnostique.

Diagnostic	AVANT 1977 (n=25)		APRES 1977 (n=28)		P
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Age de diagnostic (mois)	24	27 +/-59 11,2	26	13+/-14 8,7	ns
Délai de diagnostic (mois)	23	25+/-61 5,6	24	6,4+/-9,3 3,7	ns

7. TRAITEMENT (Tableau 3.19)

Les patients qui ont été traités par NEDC et nutrition parentérale sont nés après 1977, sauf un patient qui est né en 1976.

Parmi les patients nés à partir de 1977, **39 % ont bénéficié d'une NEDC** et **32 % ont bénéficié d'une nutrition parentérale**.

De même, seuls les patients nés après 1977 ont été traités par Sucraid®, avec **25% des patients nés à partir de 1977 traités par Sucraid®**. Ce traitement n'existait pas auparavant.

Tableau 3.19 : Traitement des patients nés avant et à partir de 1977.

Traitement	AVANT 1977 n=25		APRES 1977 n=28		p
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
NEDC	1	4 %	11	39 %	
Nutrition parentérale	1	4 %	10	32 %	
Durée nutrition parentérale	1	7	9	2,4 +/-1,2 (2)	
Traitement par Sucraid®	0	0	7	25 %	0,007

8. DERNIERE EVALUATION

La dernière évaluation est plus tardive chez les patients nés avant 1977, puisqu'ils sont suivis depuis plus longtemps.

Le poids et la taille sont normalisés dans les 2 groupes lors de la dernière évaluation.

Tableau 3.20 : Dernière évaluation.

	AVANT 1977		APRES 1977		P
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Age de dernière évaluation	13	17 +/-13,1 21,4	24	8 +/-5,8 6,5	0,03
Poids	11	1 +/-1,8 0,5	22	-0,1 +/-5,8 0	ns
Taille	9	0,6 +/-1,8 (0,5)	22	0,2 +/-0,9 (0)	ns

C. COMPARAISON DES PATIENTS SELON LEUR DECENNIE DE NAISSANCE

1. OBJECTIF

En comparant les patients selon leur décennie de naissance, nous souhaitons mettre en évidence une évolution de la présentation et de la prise en charge du DCSI avec les décennies.

2. OUTIL STATISTIQUE

La comparaison des 4 sous-groupes est réalisée par le test d'ANOVA pour les valeurs quantitatives et le test du χ^2 pour les valeurs qualitatives.

3. COMPOSITION :

Le classement des patients par décennies permet d'obtenir 4 groupes :

- 9 patients sont nés pendant la période 1960-1970
- 21 patients pendant 1970-80
- 12 patients pendant 1980-90
- 11 patients pendant 1990-2003.

3. CARACTERISTIQUES DES 4 SOUS-GROUPES

Il n'y a pas de différence quant au poids de naissance, au pourcentage d'allaitement maternel, mixte ou artificiel, et l'âge de sevrage de l'allaitement maternel.

Par contre, **l'âge de diversification alimentaire augmente de façon significative avec le temps** (Figure 3.10), comme cela a été montré précédemment. En effet, l'âge médian de diversification est de 2 mois pour les patients nés entre 1960 et 1970, 2 mois ½ entre 1970 et 1980, 3 mois entre 1980 et 1990, 4 mois entre 1990 et 2003.

4. PREMIERS SIGNES ET PREMIERE CONSULTATION (Tableau 3.21)

a. Age des premiers signes

L'âge des premiers signes augmente avec le temps de façon significative, comme cela est montré précédemment (Figure 3.11).

b. Symptômes

La fréquence de la déshydratation diminue de façon significative avec le temps comme cela a été montré précédemment (Figure 3.12).

c. Première consultation

L'âge de la première consultation augmente avec le temps sans qu'il n'y ait de différence significative (Figure 3.13).

d. Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation spécialisée de gastroentérologie pédiatrique

Le délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation de gastroentérologie pédiatrique semble augmenter, sans qu'il n'y ait de différence significative (Figure 3.14).

e. Poids lors de la première consultation spécialisée

Le poids lors de la première consultation semble diminuer sans qu'il n'y ait de différence significative, comme cela a été démontré précédemment entre le groupe des patients nés avant 1977 et ceux nés à partir de 1977 (Figure 3.15).

Tableau 3.21 : Age des premiers signes, symptômes, et première consultation

Caractéristiques des 4 sous-groupes	1960-1970 (n=9)		1970-80 (n=21)		1980-90 (n=12)		1990-2003 (n=11)		p
	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	n	M +/-ET (médiane) %	
Age des premiers signes (mois)	9	1,7 +/-2,3 0,8	21	2,4 +/-2,5 1,5	12	3,3 +/-3,9 2,2	10	5,3 +/-2,6 4,8	0,02
Symptômes									
Diarrhées	9	100%	21	100%	12	100%	11	100%	
Hypotrophie	4	44 %	8	38 %	5	42 %	6	55 %	ns
Deshydratation	4	44 %	8	38 %	0	0 %	1	9 %	0,02
Age de la première consultation	9	3,8 +/-4,1 1	20	4,4 +/-3,9 3,4	12	5,2 +/-5 4,7	11	13,5 +/-18 6	ns
Délai entre les premiers signes et la première consultation	9	2,3 +/-3 1,4	20	2,2 +/-3,2 1	12	1,9 +/-2 1,2	11	5,9 +/-20,1 2,2	ns
Paramètres statur pondéraux lors de la première consultation									
Poids (Déviation standard)	5	-0,7 +/-0,6 -0,5	16	-0,4 +/-1,5 0	8	-1,3 +/-1,4 -1,5	8	-1 +/-1,2 -1,8	ns
Taille (Déviation standard)	3	0,5 +/-0,5 -0,5	9	-0,4 +/-0,9 0	4	-0,5 +/-1 0	8	-0,5 +/-0,5 -0,8	ns

Figure 3.10 : Age de diversification

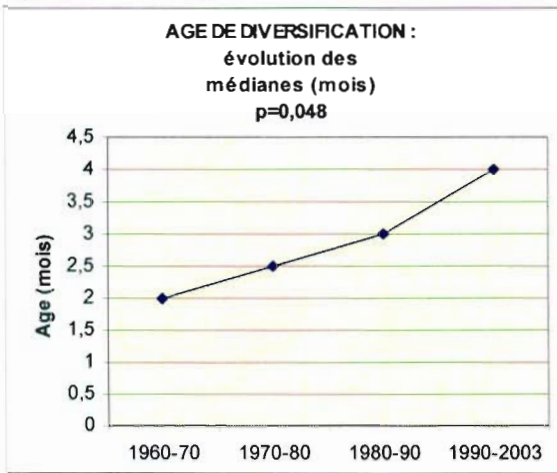


Figure 3.11 : Age des premiers signes

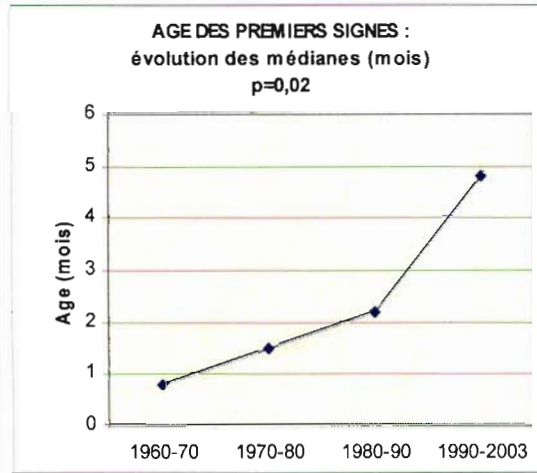


Figure 3.12 : Deshydratation

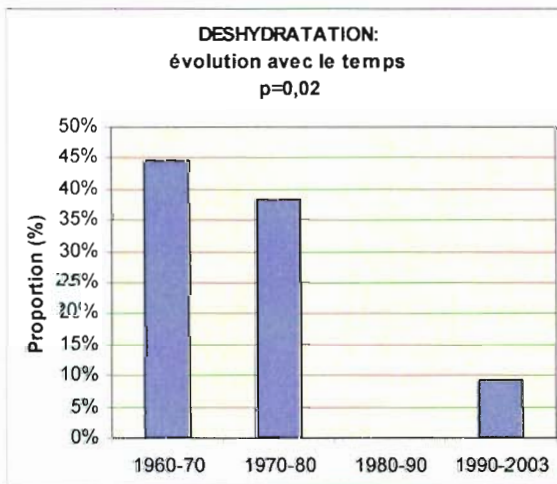


Figure 3.14 : Age de première consultation

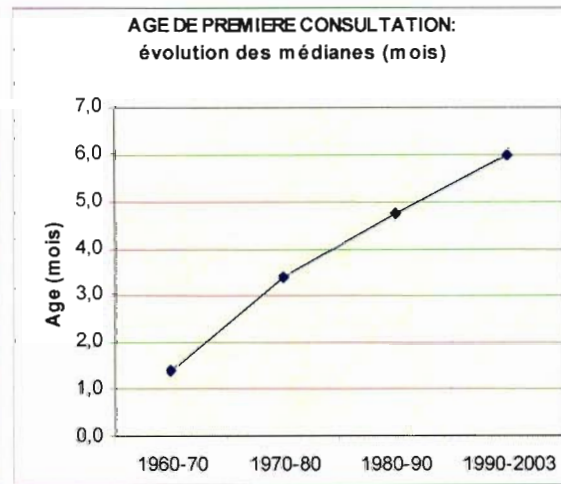


Figure 3.14 : Délai entre les premiers signes et la première consultation

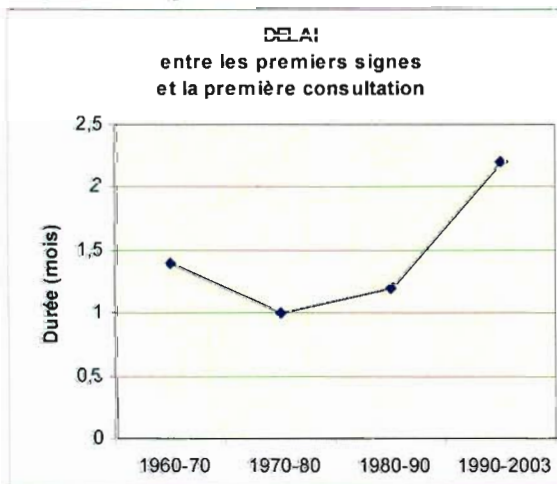
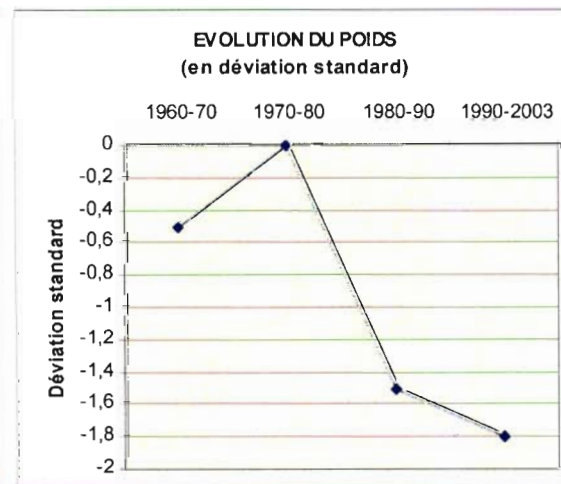


Figure 3.15 : Evolution du poids



5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES (Tableau 3.22)

a. Chromatographie des sucres fécaux

La proportion de chromatographie des sucres fécaux semble augmenter avec le temps (Figure 3.16).

b. Test de charge en saccharose

Le nombre de test de charge en saccharose semble diminuer avec le temps (Figure 3.17).

c. Breath test

Le nombre de **Breath test augmente avec le temps de façon significative**, comme cela a été démontré précédemment (Figure 3.18).

d. Biopsie digestive

La biopsie digestive est autant réalisée qu'auparavant de même que l'enzymologie. Par contre, **l'âge de réalisation de la biopsie diminue avec le temps de façon significative**, comme décrit précédemment (Figure 3.19).

Tableau 3.21 : Examens complémentaires.

Examens complémentaires	1960-1970 (n=9)		1970-80 (n=21)		1980-90 (n=12)		1990-2003 (n=11)		p
	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	
Chromatographie des selles	4	44 %	12	57 %	8	67 %	9	82 %	ns
Test de charge en saccharose	8	89 %	15	71%	7	58 %	6	54 %	ns
Test hydrogène expiré	1	11 %	1	5 %	2	17 %	7	64 %	0,001
Biopsie digestive	9	100 %	19	90 %	12	100	10	91 %	ns
Age de la biopsie (mois)	9	82 +/-101 14	19	25,5+/-53 10,4	11	13+/-13 7,4	9	14+/-14,9 9,5	0,03
Enzymologie	7	77 %	19	90 %	7	58 %	9	82 %	ns

e. Age et délai diagnostique

L'âge de diagnostic et le délai diagnostique semblent diminuer (Figure 3.20 et 3.21).

Figure 3.16 : Chromatographie des sucres fécaux

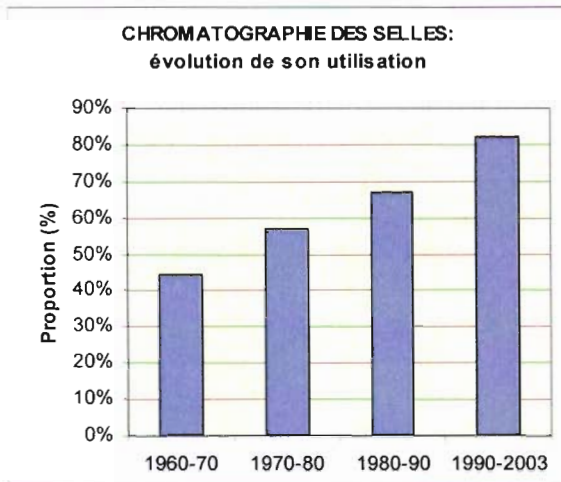


Figure 3.17 : Test de charge en saccharose

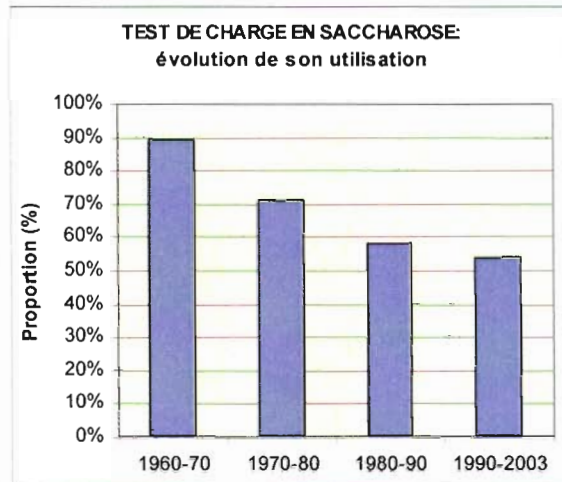


Figure 3.18 : Breath test

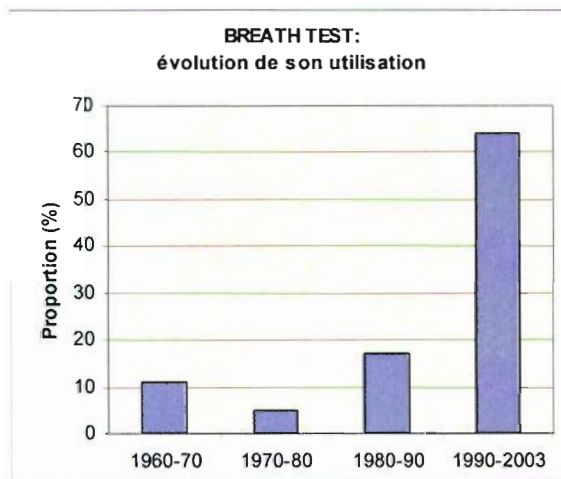


Figure 3.19 : Age de la biopsie digestive

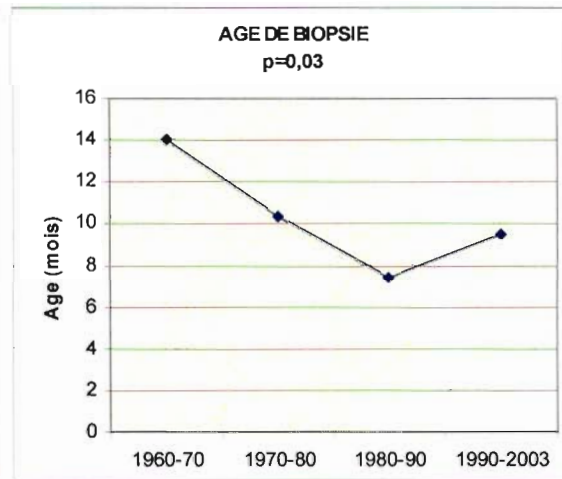


Figure 3.20 : Age de diagnostic

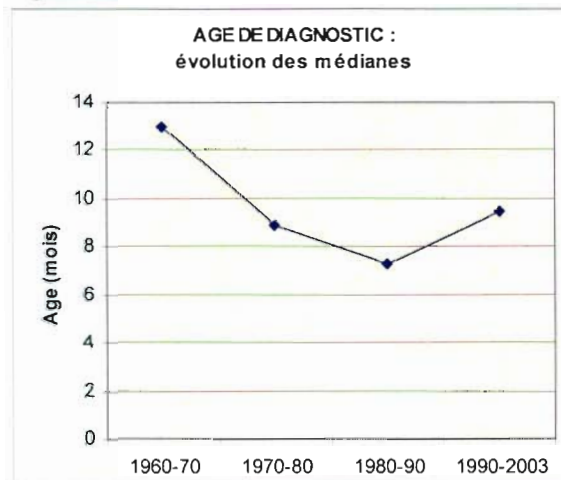


Figure 3.21 : Délai diagnostique

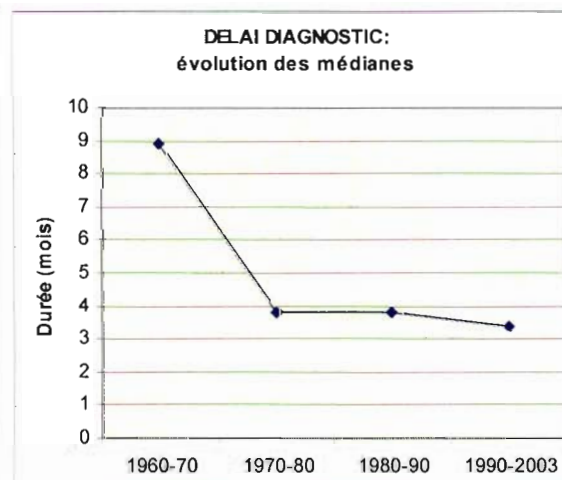


Tableau 3.22 : Diagnostic et délai diagnostique.

Diagnostic	1960-1970 (n=9)		1970-80 (n=21)		1980-90 (n=12)		1990-2003 (n=11)		p
	n	M+/-ET médiane	n	M+/-ET médiane	n	M+/-ET médiane	n	M+/-ET Médiane	
Age de diagnostic (mois)	9	32+/-67 13,1	20	21+/-51,7 8,9	12	11,6 +/-12 7,3	11	17,45 +/- 17 9,5	ns
Délai de diagnostic (mois)	9	28,2 +/-68 8,9	20	17+/-52,2 3,8	12	6,4+/-8,4 3,8	10	7,34+/-12,6 3,4	ns

6. TRAITEMENT ET DERNIERE EVALUATION

La NEDC et la nutrition parentérale sont réalisées à partir de 1970, surtout pendant la décennie 1980-90 : **42 % des patients nés entre 1980 et 1990 sont traités par NEDC et nutrition parentérale.**

Le traitement par Sucraid® est utilisé chez les patients nés entre 1980 et 1990, et **82 % des patients nés entre 1990 et 2003 sont traités par Sucraid®.**

Quelque soit la décennie de naissance, **les patients ont normalisé leur poids lors de la dernière évaluation.**

Tableau 3.23 : Traitement et dernière évaluation.

	1960-1970 (n=9)		1970-80 (n=21)		1980-90 (n=12)		1990-2003 (n=11)		p
	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	n	M+/-ET (médiane) %	
Nutrition entérale	0		3	14%	5	42 %	4	36 %	ns
Nutrition parentérale	0		3	14%	5	42 %	2	18 %	
Durée nutrition parentérale			3	4,2+/- 2,6 (3,5)	5	2,2+/-0,7 (2)	2	3+/-0,7 (3)	
Traitement par Sucraid®	0	0	0	0	1	8 %	9	82 %	<0,0001
Age de dernière évaluation	8	24,4+/-9,4 (26)	8	8,5+/-9 (5)	11	8+/-6,5 (5)	10	5,9+/-3,1 (5,5)	<0,0001
Poids	7	1,7+/-1,6 (2,5)	7	0,2+/-1,3 (0,5)	10	0,1+/-1,1 (0)	9	-0,44+/-1,1 (0)	0,016
Taille	7	1+/-1,7 (1,5)	5	0,1+/-1,6 (0,5)	10	0,5+/-9,8 (0,5)	9	-0,33+/-0,8 (0)	ns

III. DISCUSSION

A. Une série de 53 observations de DCSI

Il s'agit de la **plus grande série de DCSI, avec 53 patients**, depuis que l'intolérance au saccharose a été décrite par Weijers en 1960 (1). Parmi les grandes séries décrites, on compte, celle de Gudmand-Hoyer et coll. au Groenland en 1985 comprenant 31 Esquimaux atteints de DCSI (3), et la série de Baudon et coll. en France en 1996 avec 22 patients (4).

Cette étude multicentrique rétrospective française n'est pas une étude épidémiologique, car nous ne recensons pas tous les sujets porteurs de DCSI en France depuis 40 ans. Probablement existe-t-il d'autres patients que nous n'avons pas étudiés, en plus de ceux qui n'ont pas été diagnostiqués. En effet, nous n'avons aucun patient dans certaines régions de France comme le Sud-Ouest ou le Nord. Cela représente un biais pour notre étude.

Cette série couvre **les 40 dernières années écoulées depuis la première description du DCSI**. Elle nous permet ainsi d'analyser les modifications quant à la présentation de la maladie, les pratiques diagnostiques et alimentaires. Cependant elle pose le problème de toute étude rétrospective avec des dossiers parfois anciens, ou incomplets.

B. Mode de transmission, atteinte de la fratrie et consanguinité

De par son mode de transmission autosomique récessif (71), le DCSI atteint les 2 sexes sans aucune prédominance, les sujets de la même fratrie et les enfants de couples consanguins.

Ainsi la proportion de garçons et de filles est similaire. Plusieurs de nos patients ont un membre de la fratrie atteint (17 %), cela aidant au diagnostic de DCSI. Quelques patients sont les enfants de couples consanguins (7,5 %) : ces patients sont d'origine sénégalaise et marocaine. Ce déficit peut donc aussi atteindre des personnes originaires du Magreb, même si ce déficit n'a pas été décrit dans cette population. En effet aucun déficit n'avait été décrit parmi les 53 sujets Nord-Africains testés par Welsh et Coll. en 1978 (48).

C. Age des premiers signes du DCSI : évolution depuis 40 ans

L'âge d'apparition des premiers signes du DCSI est **en général inférieur à 6 mois**. Dans l'étude d'Ament et Coll. en 1972, les premiers symptômes apparaissent avant 3 mois chez 6 patients sur 10 (85).

Il y a une augmentation significative de l'âge des premiers signes du DCSI chez les patients nés après 1977 par rapport aux patients nés avant 1977. Cette augmentation est progressive avec les décennies : on passe d'un âge des premiers signes de moins d'1 mois pour les patients nés entre 1960 et 1970, à 5 mois pour les patients nés entre 1990 et 2003.

D. Rôle de l'alimentation dans l'apparition des premiers signes du DCSI

Le DCSI se manifeste surtout lors de l'introduction dans l'alimentation du saccharose, mais aussi de l'amidon et des dextrines (72). Il est donc intimement lié au type d'allaitement, au type de sucrage des préparations pour nourrisson, et à l'âge de diversification alimentaire.

a. L'allaitement

Dans notre étude, l'allaitement est maternel ou mixte dans la moitié des cas environ (47 %) avec un âge de sevrage de 3 mois. Il n'y a pas de modification significative de ces paramètres avec les années.

b. Modification de l'âge de diversification alimentaire et du sucrage des préparations pour nourrissons

L'âge de diversification alimentaire

Dans notre étude, l'âge diversification alimentaire a augmenté progressivement avec les décennies de façon significative, avec augmentation de l'âge médian de diversification de 2 mois (pour les patients nés entre 1960 et 1970) à 4 mois (pour les patients nés entre 1990 et 2003), se rapprochant ainsi des recommandations actuelles de diversification.

Le sucrage des préparations pour nourrisson a changé en France à partir de 1977 : rappel historique

A partir de la fin du XXe siècle, le lait de vache, stérilisé, liquide, concentré, condensé ou en poudre s'est développé. On utilise alors du lait de vache enrichi en saccharose. Cependant la composition de ces préparations reste très différente de la composition du lait maternel aussi bien par leur concentration en protéines qu'en sodium. Il est alors décidé de les diluer.

La première réglementation en France des laits pour nourrisson est celle du décret de 1961. Ils sont alors enrichis avec du saccharose. Ce sucrage va être incriminé dans l'acquisition du goût immodéré du sucré. La surcharge en protéines et en sodium est mise en cause dans la survenue des accidents de déshydratation. Certains de nos patients ont du lait Gloria® sucré. Il est également courant à cette période de donner de l'eau sucrée.

En 1976 paraît en France l'arrêté du 1-7-1976 sur la composition des préparations pour nourrisson, et en 1977, un groupe d'experts se réunit au sein du Comité de Nutrition de l'ESPGAN (European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition) sur le même sujet. Des recommandations sont établies sur le sucrage de ces préparations pour nourrisson. Il est demandé le sucrage de celles-ci avec du lactose pour se rapprocher du lait maternel. Pour les laits premier âge, le sucrage doit être représenté par du lactose pour 70 % des hydrates de carbone et sinon par des dextrines. Pour les laits maternisés, le sucrage doit être pour 100% du lactose (139). La législation changera encore par la suite avec l'arrêté du 11-01-1994 (JO du 15-02-1994) concernant les aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge. On parle alors d'aliments lactés diététiques (préparation pour nourrisson et lait de suite).

Par ailleurs, **le sucrage des farines a également été réglementé** de la même manière par les recommandations de l'ESPGAN en 1981: il est recommandé pour les farines sucrées d'utiliser, là aussi, du lactose, et sinon des polysaccharides de type dextrine-maltose et amidon (140).

c. Interprétation de l'augmentation de l'âge des premiers signes du DCSI

Le type d'allaitement et l'âge de sevrage semblent ne pas s'être modifiés et ne joue probablement pas un rôle important dans la modification de l'âge d'apparition des premiers signes du DCSI.

Par contre l'augmentation de l'âge de diversification alimentaire et la suppression du saccharose pour le sucrage des préparations pour nourrisson sont logiquement responsables du recul de l'âge des premiers symptômes du DCSI.

D'autres facteurs peuvent intervenir :

-Le changement des recommandations pour les gastroentérites avec l'arrêt de l'utilisation de la carotte comme aliment constipant de façon systématique chez le nourrisson lorsque la diversification alimentaire n'est pas débutée. Par contre, certains solutés de réhydratation orale sont sucrés au saccharose et risquent d'accentuer la symptomatologie lorsqu'il s'agit d'un DCSI. En effet parmi les 7 solutés de réhydratation orale disponibles en France, seuls le Fanolyte® et le Viatol® ne contiennent que du glucose. L'Adiaril®, l'Alhydrate®, le GES 45®, l'Hydrygoz®, le Picolite® contiennent tous du saccharose.

-Une infection entérale peut révéler le DCSI en déstabilisant un équilibre fragile avec une symptomatologie jusque là modérée (7, 81).

-L'administration de médicaments contenant du saccharose comme excipient. Les sirops en contiennent une quantité importante. Dans la pharmacopée actuelle, il existe actuellement environ **1300 médicaments oraux contenant du saccharose comme excipient.**

En 1985, Gudmand-Hoyer fait le calcul de la quantité de saccharose apportée par un traitement par de la pénicilline de l'époque pour un enfant de 5 kg. Celui-ci doit recevoir 0,5 million d'unités 2 fois par jour, soit 5 g de saccharose/j. Cela correspond à la moitié de la dose d'un test de charge (3) !

E. Symptômes

On retrouve dans notre série les symptômes classiques du DCSI avec une diarrhée, une hypotrophie, une deshydratation, et souvent un érythème fessier.

-Les symptômes sont **dominés par la diarrhée** (3), qui est omniprésente chez tous nos patients.

-L'hypotrophie existe dans presque la moitié des cas, et semble ne pas varier de façon significative avec le temps. Dans la littérature elle est décrite comme comprise entre 25 et 75 % des patients (3, 84).

-La deshydratation survient dans 25 % des cas. Cela correspond à la proportion des patients atteints de deshydratation dans l'étude de Gudmand-Hoyer et coll. en 1985 avec 29% de deshydratation dans leur série de 31 Esquimaux atteints de DCSI (3).

La deshydratation est cependant moins fréquente chez les patients nés après 1977 par rapport à ceux nés avant 1977. Il y a une diminution significative de la fréquence de la deshydratation avec les décennies : elle passe de 44 % des patients nés entre 1960 et 1970, à 9 % des patients nés entre 1990 et 2003. On peut expliquer cela par le recul des premiers symptômes : la diarrhée est alors probablement moins importante et l'enfant moins sensible qu'aux premiers mois de vie à la deshydratation. D'autre part, la teneur des préparations pour nourrisson en protéine et en sodium est plus faible : cela a pu aider à diminuer la fréquence de la deshydratation. La prise en charge de la diarrhée a également changé, avec arrêt de l'utilisation inconditionnelle de la carotte comme aliment constipant avant l'âge de diversification.

-L'érythème fessier causé par l'acidité et la fréquence des selles est présent chez beaucoup de patients (85, 92). Certains décrivent également un teint « carotte » (4), qui est expliqué par une augmentation de l'absorption du carotène, favorisé par le régime riche en carotte donné pour la diarrhée.

L'introduction plus tardive du saccharose peut être suivie d'un délai plus important entre son introduction et l'âge d'apparition de la diarrhée (4).

Cependant, les symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent être modérés, faisant errer le diagnostic comme dans le cas d'un patient, qui a été suivi pendant des années pour une colopathie fonctionnelle, avant que le diagnostic de DCSI ne soit posé (Observation 47).

F. Première consultation en gastroentérologie pédiatrique

a. Age de première consultation

Dans notre étude, l'âge de première consultation est en général inférieur à 1 an (médiane 4,4 mois) et semble augmenter avec les années de 1,5 mois en 1960-70 à 6 mois en 1990-2003, sans qu'il n'y ait de différence significative. Cela peut s'expliquer par un âge d'apparition des symptômes plus tardif.

Le délai entre les premiers symptômes et la première consultation spécialisée n'augmente pas de façon significative, même si l'on a l'impression qu'il est légèrement plus long. Les parents consultent probablement un peu plus tard.

b. Evaluation pondérale

Le poids lors de la première consultation est plus bas chez les patients nés après 1977 par rapport à ceux nés avant 1977. Le poids lors de la première consultation semble diminuer avec les décennies avec un poids médian de -0,5 DS entre 1960-70 et de -1,8 DS entre 1990-2003. On peut l'interpréter par une symptomatologie évoluant depuis plus longtemps à bas bruit favorisant l'infléchissement progressif de la courbe pondérale.

G. Courbes de croissance

La réalisation des courbes de croissance des 36 premiers mois de vie chez 15 patients permet d'objectiver chez tous ces patients **une cassure de la courbe pondérale, avec une hypotrophie** chez 13 d'entre eux (poids inférieur à -2 DS). **La courbe se normalise après l'instauration du régime d'éviction approprié**, avec parfois évolution vers un surpoids (Courbe 8, 9 et 10). Gudmand-Hoyer et coll. ont représenté en 1977 une série de 8 courbes de croissance pondérale des premiers 15 mois de vie de patients atteints de DCSI : ils montrent la cassure pondérale et la reprise pondérale nette après instauration du régime d'éviction (82).

H. Examens complémentaires

Le pH fécal

Parmi les examens réalisés, le pH fécal est probablement l'examen le plus simple et non invasif qui permet de s'orienter rapidement, lorsqu'il est acide, vers une diarrhée de malabsorption des sucres (89). Celui-ci n'est cependant pas toujours réalisé (un pH fécal a été réalisé chez 53 % de nos patients). Il peut y avoir de faux négatifs (90), notamment lorsqu'il y a un saignement anorectal. Une fois le régime débuté, il se normalise.

La chromatographie des sucres fécaux

La chromatographie des sucres fécaux semble plus réalisée qu'auparavant avec une augmentation progressive de sa réalisation avec les décennies. Le premier test réalisé date de 1964. Cela correspond à l'année où le test est développé par Kerry et Anderson (95). Tous les tests sont positifs avec mise en évidence de glucose, fructose, de saccharose. Des faux négatifs sont possibles néanmoins (90). La présence parfois de maltose, et de lactose témoigne d'une insuffisance de l'activité maltase (représentée pour 70 à 80 % par la saccharase-isomaltase), un déficit en lactase associée, voire d'une accélération du transit avec diminution du temps de contact des sucres avec leur oligosaccharidases (65).

Seuls 2 dosages urinaires des sucres ont été réalisés dans les années 1960 (95, 97). Ce test semble depuis définitivement abandonné.

Test de charge en saccharose et Breath test

L'utilisation du test de charge en saccharose semble diminuer progressivement alors que l'utilisation du Breath test augmente de façon significative. En effet, le Breath test remplace progressivement le test de charge en saccharose qui a été très en vogue il y a quelques décennies. Il a l'avantage d'être sensible et non invasif.

Tous nos tests de charge en saccharose sont positifs sauf dans 2 cas où ils sont douteux, avec une variation des glycémies de 0,40 à 0,60 g/l, alors que l'activité saccharase est bien effondrée sur la biopsie digestive. Nous n'avons pas d'explication. Par contre des faux positifs sont possibles. Les diarrhées ne sont pas systématiques : elles sont relevées dans 61 % de nos tests (4).

Le premier Breath test réalisé date de 1985 alors que le Breath test a été décrit dès 1975 par Newcomer et coll dans l'intolérance au lactose (101) puis par Metz et coll. en 1976 pour le DCSI (102). Il nécessite un équipement spécifique. Parmi les Breath tests de nos patients, tous

sont positifs sauf 1 qui reste inférieur à 20 ppm. La présence du déficit est pourtant confirmée par dosage enzymatique. Aucun traitement antibiotique n'a été réalisé. Probablement s'agit-il d'un défaut technique de recueil de l'hydrogène expiré. On peut discuter également l'hypothèse d'un non producteur d'hydrogène, comme cela a été décrit par différents auteurs (100, 106-107). Aucun test au lactulose n'a été réalisé pour confirmer cette idée.

Biopsie digestive et étude enzymatique

Age de réalisation

La biopsie digestive du grêle proximal est autant réalisée qu'auparavant mais elle est **réalisée à un âge plus précoce, de façon significative**, avec un âge médian de 3,5 mois en 1990-2003, contre 14 mois en 1960-1970. Cela peut s'expliquer par le développement de la technique de biopsie, et la fabrication d'endoscopes adaptés aux nourrissons de quelques mois. La biopsie du grêle peut être réalisée par endoscopie ou capsule de Crosby ou de Watson.

Aspect des biopsies

L'un de nos patients présentait une atrophie villositaire de stade 2 selon la classification de Madame Marche, sur la première biopsie, avec un effondrement de la saccharase mais aussi des autres enzymes; le déficit en saccharase a été confirmé sur une 2^e biopsie, qui ne présentait plus d'atrophie villositaire.

Il peut exister une atrophie partielle en cas de dénutrition, qui se normalisera avec l'instauration du régime d'éviction du saccharose et la reprise pondérale (69). La diminution de la saccharase est néanmoins beaucoup plus importante en cas de déficit congénital qu'en cas d'atrophie (4).

L'étalon-or du diagnostic : l'étude enzymatique

L'étude enzymatique des biopsies digestives est l'étalon-or du diagnostic de DCSI. Elle a été réalisée chez 86 % de nos patients.

Cependant, certains auteurs ont posé le diagnostic DCSI sur les résultats de tests de charge en saccharose, comme Gundmand-Hoyer et coll, en 1985, qui ont réalisé une étude enzymatique chez seulement 3 des 31 Esquimaux porteurs de DCSI (3). De même, McNair et coll explorent 190 sujets Groenlandais par un test de charge (122).

Parmi nos patients qui n'ont pas eu d'étude enzymatique, deux ont un membre de leur fratrie atteint et un test de charge en saccharose positif. Les autres ont soit un test de charge en saccharose, une chromatographie des sucres fécaux et/ou un Breath test positif.

Difficultés de réalisation de l'étude enzymatique

Actuellement, cette étude enzymatique n'est plus réalisée en France que dans 2 centres (Nancy et Lyon), limitant le recours à ce dosage. Il est possible d'envoyer un prélèvement de muqueuse digestive à ces 2 centres, mais celui-ci doit être congelé pour empêcher l'altération des enzymes, sinon, les résultats seront ininterprétables. Une autre possibilité est d'adresser les patients dans ces centres, pour que le prélèvement soit réalisé sur place et

directement acheminé au laboratoire sur de la glace. D'autre part, ce geste est invasif et il est en général réalisé sous anesthésie générale. Certains patients le refusent. Cela fait autant de facteurs limitant pour cette étude enzymatique.

Aussi, de plus en plus, certains réalisent un Breath test au saccharose pour confirmer le diagnostic lorsqu'il est évoqué sur l'histoire clinique, et ils ne font pas de biopsie digestive pour étude enzymatique.

Patients hétérozygotes probables

Nous avons exclus de notre population 4 patients qui avaient une activité **saccharase entre 31 et 46 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine** pour une normale du laboratoire entre 62 et 146 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine, les autres dosages enzymatiques étant normaux. Ces résultats ont été interprétés comme ceux de sujets hétérozygotes pour le DCSI.

En effet, il a été décrit des sujets hétérozygotes pour le DCSI avec une activité saccharase abaissée mais non effondrée. Gudmand-Hoyer et coll ont décrit en 1987 un groupe de patients avec une activité saccharase comprise entre 20 et 60 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine. Ces résultats ont été interprétés comme ceux de sujets hétérozygotes pour ce déficit (110).

Pour certains, ces patients peuvent présenter des symptômes similaires au DCSI dans la petite enfance. C'est le cas de 3 de nos 4 patients qui présentent une diarrhée chronique, associée ou non à une deshydratation ou une hypotrophie. Le 4^e patient présente une hypotrophie isolée.

Comparaison des activités enzymatiques des DCSI à la moyenne des laboratoires

La saccharase est bien effondrée, avec une médiane à 3,6 % de la valeur moyenne normale.

L'isomaltase est à 12 % de la valeur moyenne normale, avec certaines valeurs qui sont abaissées sans être effondrées.

La maltase est à 13 % de la valeur moyenne normale, et varie de 2 à 46 %. En effet la saccharase et l'isomaltase représentent en moyenne 80 % de l'activité maltase. L'activité maltase restante est donc représentée par la glucoamylase (7).

La glucoamylase est à 62,5 % de la valeur moyenne normale, sans déficit constaté. Le déficit en glucoamylase associé au DCSI existe mais reste rare. Cependant, certains taux de maltase sont bas, notamment à 2 % de la moyenne, sans atrophie villositaire. On peut se demander si, chez les patients qui n'ont pas eu de dosage en glucoamylase, il n'y a pas de déficit en glucoamylase associé, comme cela a été décrit par Skovbjerg et coll. (67).

De même, il peut exister un déficit en lactase congénital associé au DCSI (111-113) mais celui-ci est rare. Il est le plus souvent secondaire. Dans notre étude, il existe 13 patients avec un déficit en lactase associé.

Etude moléculaire et phénotype

Nous n'avons pas de résultat d'étude moléculaire chez nos patients. Nous proposons une correspondance entre les résultats des activités enzymatiques et les 5 phénotypes décrits précédemment:

Dans 1 cas, l'isomaltase est normale, cela est en faveur d'un phénotype de type III ou IV. Chez 6 patients, l'activité isomaltase est abaissée tout en restant supérieure à 5 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{g}$ de protéine ; cela peut correspondre au phénotype I. Tous les autres ont une activité isomaltase effondrée et peuvent correspondre au phénotype II et V.

I. Age du diagnostic et délai diagnostique

L'âge de diagnostic est en général inférieur à 1 an. Il semble avoir diminué malgré un âge de première consultation qui est plus tardif. Cela peut s'expliquer par un délai diagnostique qui semble également plus court, et la réalisation de la biopsie digestive de façon plus précoce.

La revue de la littérature retrouve une diminution de l'âge du diagnostic et du délai diagnostique avec le temps :

- en 1973, Ament et coll. rapportent un délai diagnostique de 12 mois à 7 ans $\frac{1}{2}$ (85).
- en 1976, Lucking et coll. rapportent un âge de diagnostic de 8 à 22 mois (147).
- en 1985, Gudmand-Hoyer et coll. rapportent un délai diagnostique de plus d'1 an chez 18 patients, de plus de 2 ans chez 13 patients, de plus de 5 ans chez 7 patients (3).
- Par contre en 1990, Bozano et coll. rapportent leur expérience sur 20 ans, avec 9 patients dont le diagnostic est porté avant l'âge de 9 mois (151).

J. Pathologies associées

A partir de l'observation d'un patient de 5 ans porteur du DCSI et d'une hypokaliémie familiale avec des crampes musculaires à l'effort, nous souhaitons rechercher si cette association existait chez d'autres patients. Nous avons retrouvé le cas similaire d'un patient de 5 ans souffrant également de crampes musculaires à l'effort, sans que ce cas ne soit détaillé. Cette association n'a pas été rapportée dans la littérature.

D'autre part, deux cas d'hypercalciurie idiopathique à 20 jours de vie et à 6 mois ont été relevés dans notre série. Dans la littérature, il a été décrit un cas d'hypercalcémie avec néprocalcinose chez un enfant de 10 mois (119). Starnes et Welsh ont également décrit, en 1970, deux adultes avec un DCSI souffrant de calculs rénaux sans hypercalcémie (118).

Une hypercalcémie peut également compliquer le déficit congénital en lactase (120), et entraîner une néphrocalcinose. L'hypothèse évoquée par Belmont et coll. est que l'acidose métabolique chronique et la déshydratation augmentent la mobilisation du calcium osseux et augmentent le risque de dépôt rénal. De plus le lactose non hydrolysé joue un rôle dans l'absorption calcique par l'iléon. (119). Il est possible que la saccharase-isomaltase, la lactase, et le récepteur de la 1,25-OH vitamine D partagent une régulation commune par un facteur de transcription CDX2 (121). Pour déterminer si une hypercalcémie et une néphrocalcinose peuvent être associées au DCSI, il faudrait les rechercher systématiquement.

Les autres pathologies présentées par nos patients sont des pathologies de l'enfant ou de l'adulte sans lien vraisemblable avec le DCSI.

K. Traitement

Le traitement repose sur le **régime d'éviction spécifique** du saccharose, et souvent de l'amidon et de ses dérivés, dès que le diagnostic est posé. Tous nos patients ont suivi ce régime. Sous ce régime, on note en général une réversibilité rapide des symptômes en moins de 24 heures (85) et une reprise de la croissance (82). Une supplémentation en vitamine C est parfois nécessaire en raison des carences que le régime peut entraîner. Certains ont tenté de stimuler la production de saccharase-isomaltase par l'absorption de fructose. On sait maintenant que cela n'est pas efficace, puisqu'il y a une anomalie dans la synthèse et l'acheminement de cette enzyme.

NEDC et nutrition parentérale

Le tableau d'hypotrophie associé à une diarrhée chronique rebelle a amené différentes équipes à proposer une **NEDC prolongée (21%)** et une **nutrition parentérale (23%)**. La médiane de la durée de la nutrition parentérale était de 2,7 mois avec des durées variant entre 0,5 mois et 7 mois. **La NEDC et la nutrition parentérale ont été réalisées chez les patients nés à partir de 1976**, avec 39% des patients nés à partir de 1977 traités par NEDC, et 32% traités par nutrition parentérale. Cela veut-il dire que les patients nés à partir de 1977 sont plus graves? Cela ne peut être affirmé, car c'est aussi la période où se développent la NEDC et la nutrition parentérale (142-144) : 42% des patients nés entre 1980 et 1990 ont été traités par NEDC et nutrition parentérale.

Saccharomyces Boulardii

L'administration de *Saccharomyces Boulardii* a été proposée par certains, pour apporter une activité enzymatique fongique saccharolytique. Cependant, on peut penser, comme dans l'étude de Harms et coll. (148) que les enzymes fongiques apportées par ces levures sont sensibles à l'acidité gastrique, détruisant l'activité enzymatique recherchée. Pourtant cette levure serait un probiotique résistant suffisamment à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives pour être toujours vivant et actif au niveau du colon.

Substitution enzymatique

Douze patients soit **22% des patients** ont reçu un substitut enzymatique par Bimyconase® et/ou Sucraid® et **82% des patients nés après 1990 sont traités par Sucraid®**. La Bi-Myconase® n'est plus fabriquée actuellement depuis environ 1998. Le Sucraid® est commercialisé par le groupe pharmaceutique ORPHAN Europe®, uniquement sur ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Neuf des 12 patients traités (75%) ont **arrêté le traitement, à partir de l'âge de 2 ans**. Dans l'étude de Lucking et coll. en 1976, les patients ont également arrêté ce traitement vers cet âge (147). Cela s'explique par l'apparition d'une tolérance.

L. Dernière évaluation et tolérance

Poids et taille

Lors de la dernière évaluation, le poids et la taille sont normalisés. Il y a même certains patients qui sont en surpoids.

Patients revus à partir de l'âge de 20 ans

Parmi les patients revus par le Professeur Schmitz à Paris, à partir de l'âge de 20 ans environ, tous tolèrent l'amidon et ses dérivés (pain, pâtes...). Les légumes et les fruits sont également tolérés, sauf certains fruits. Certains patients tolèrent de petites quantités de sucre dans du gâteau, des jus de fruits, et de petites quantités de confiture. Souvent, les patients ne sucent pas leurs aliments. Certains aliments restent non tolérés comme les sodas, les bonbons, le chocolat. Deux patients gardent des troubles digestifs, comme dans les colopathies fonctionnelles.

Gudmand-Hoyer et coll. ont revu 4 patients, 7 à 15 ans après le diagnostic : tous ont une dyspepsie chronique. Aucun n'a un régime strict. Le poids et la taille sont normaux pour l'âge (3). Kilby et coll. ont revu également 9 patients, 10 ans après le diagnostic (88) : il y a une amélioration de la tolérance après la 5^e année de vie, avec la capacité de manger de petites quantités de saccharose. Ces patients mangent également sans sucre ajouté. Tous ont un poids et une taille normale. Le test de charge au saccharose réalisé alors retrouve toujours une intolérance au saccharose.

A l'adolescence, les patients pourraient consommer jusqu'à 50 g de saccharose par jour (2).

Questionnaire sur la qualité de vie

Le questionnaire réalisé chez 9 patients retrouve une **amélioration de la qualité de vie**. A noter cependant une baisse de la qualité de vie chez une patient après arrêt du Sucraid®, alors qu'elle est âgée de 17 ans.

Chez les patients avec substitut enzymatique, la qualité de vie semble s'améliorer plus rapidement. Cela montre l'intérêt du Sucraid® pour améliorer la qualité de vie pendant les premières années de vie, le temps d'acquérir une tolérance.

Cependant, cette évaluation de la qualité de vie reste subjective.

M. Perspectives ?

La substitution de l'enzyme déficitaire est proposée maintenant depuis plusieurs années. Actuellement, aucune nouvelle thérapeutique n'est proposée. La substitution enzymatique par voie orale reste la seule thérapeutique médicamenteuse possible. Cependant cette thérapeutique nécessite des moyens de conservation adéquats et n'a pas d'action prolongée.

Les perspectives de recherche pour le DCSI sont toujours l'étude de nouvelles mutations, voire de nouveaux phénotypes. Avec les progrès de la recherche moléculaire, on note la parution de nouvelles publications sur le DCSI depuis 15 ans environ, notamment sur de nouvelles mutations et sur les mécanismes de régulation de la saccharase-isomaltase au niveau moléculaire.

L'explication de la tolérance reste une voie de recherche. L'acquisition d'une tolérance avec les années peut s'expliquer en partie par la modification de la flore intestinale qui s'adapte, avec probablement la constitution d'une flore saccharolytique. Cela est démontré par le fait que Breath test ne permet plus alors de faire régulièrement le diagnostic de l'affection (2). En 1960 Weijers et coll. avaient déjà noté une modification de la flore digestive sous régime avec et sans saccharose, avec une prédominance des bacilles gram + (1). Chez 4 de nos patients, nous avons également noté, au moment du diagnostic, des flores constituées de 90 à 95 % de Lactobacilles acidophiles, ou de Saccharomyces Cerevisiae. Il pourrait être intéressant, chez les patients porteurs de DCSI, d'étudier leur flore fécale notamment à l'âge adulte afin d'apprécier la modification de leur flore digestive. Cela nécessite de recontacter les patients, lorsqu'ils ne sont pas perdus de vue. Ce type d'étude nécessite un plateau technique avec un laboratoire rompu à ce type d'analyse.

CONCLUSION

Il s'agit de la plus grande série de DCSI en France depuis sa description par Weijers en 1960. Cette étude rétrospective multicentrique n'est pas une étude épidémiologique. Son analyse en 4 sous-groupes selon la décennie de naissance, et en 2 groupes de patients nés avant et à partir de 1977 a permis de faire plusieurs constatations.

L'âge des premiers signes a reculé progressivement de 1 mois en 1960-1990 à 5 mois en 1990-2003, de façon concomittente avec le recul de l'âge de diversification alimentaire et l'arrêt du sucrage des préparations pour nourrisson avec du saccharose depuis 1977.

L'étalon-or du diagnostic reste l'étude enzymatique sur biopsie digestive. Cependant les centres qui réalisent cette étude en France deviennent rares, ce dosage étant progressivement abandonné. Le diagnostic reposera alors sur le Breath test qui remplace de plus en plus le test de charge en saccharose. Le diagnostic est en général porté avant 1 an de vie.

A priori, il n'existe pas de pathologie associée, même s'il a été rerouvé dans 2 cas des crampes musculaires à l'effort, et dans 2 cas une hypercalciurie idiopathique.

Le traitement reste le régime d'éviction mais la substitution enzymatique semble améliorer plus rapidement la qualité de vie, tant qu'une tolérance lentement progressive du saccharose ne s'est pas installée.

Même si le DCSI se manifeste dans presque la moitié des cas par une hypotrophie, la croissance staturopondérale se normalise par la suite.

Les perspectives de recherche pour le DCSI sont toujours l'étude de nouvelles mutations, voire de nouveaux phénotypes. Avec les progrès de la recherche moléculaire, on note la parution de nouvelles publications sur le DCSI depuis 15 ans environ, notamment sur de nouvelles mutations et sur les mécanismes de régulation de la saccharase-isomaltase au niveau moléculaire.

Une nouvelle voie de recherche pourrait être l'exploration des mécanismes de tolérance notamment l'adaptation de la flore intestinale, plus précisément de la flore saccharolytique.

ANNEXES

ANNEXE 1 : SUBSTITUTS ENZYMATIQUES

(Description d'après les fiches techniques des médicaments)

BIMYCONASE ® (laboratoire OMEGA PHARMA Pays-Bas)

Composition :

Invertase 7 500 UI, Glucoamylase 2 500 UI, et dextrose monohydraté pour une quantité de 500 mg.

Forme pharmaceutique

Poudre pour administration orale. Flacon de 30 g de poudre (soit 60 doses de 500 mg).

Caractéristiques

La glucoamylase hydrolyse l'amidon, les dextrans, le glycogène, le maltose, l'isomaltose. L'invertase hydrolyse le saccharose en glucose et fructose.

La préparation est résistante à pH acide.

500 mg de Bimyconase ® peut convertir la quantité de 20-60 g d'amidon, 5-15 g de maltose, 30-90 g de saccharose.

Indications

-Déficit congénital enzymatique avec intolérance des hydrates de carbone sauf fructose et lactose.

-Diarrhées dyspeptiques

-Déficiences enzymatiques secondaires (entérites aiguës ou subaiguës, maladie de Crohn, résection intestinale, sprue coeliaque, radiothérapie, mucoviscidose et diverses formes de diarrhée chronique).

Posologie

500 mg avant chaque repas

-sous forme de poudre (à dissoudre dans du lait ou une autre boisson)

-ou sous forme de capsule

Contre-indication

Hypersensibilité à l'un des éléments.

Effets indésirables

Aucun n'a été noté.

Précautions d'utilisation :

La Bimyconase® ne doit pas être mélangée à un repas chaud, étant donné que les enzymes peuvent être inactivées.

Grossesse et lactation :

La Bimyconase® peut être prise pendant la grossesse et l'allaitement.

Surdosage

Pas d'effet secondaire décrit.

Conservation

La Bimyconase® se conserve au froid (en dessous de +15°C).

SUCRAID® (Sacrosidase)
(laboratoire Orphan Europe®)

Description de la Sacrosidase :

- Il s'agit d'une β -D-fructofuranoside fructohydrolase (saccharase), dérivée de la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*).
- Elle se présente comme un liquide clair légèrement jaune.
- Elle contient 6 fractions de l'enzyme qui ont toutes une activité saccharase.

Présentation

Boîte de 2 flacons de 118 ml avec cuillère doseuse de 1 ml.

Composition

- 8500 UI /ml de β -D-fructofuranoside fructohydrolase (saccharase)
- 50 % de glycérol en solution aqueuse.

Conservation

Elle se conserve à +2°C à +4°C, et 4 semaines après ouverture du flacon.
Sa stabilité est de 2 ans.

Statut

Aux Etats-Unis, elle a l'AMM.

En France, elle est prescrite uniquement sur ATU nominative en prescription hospitalière.

Posologie

≤ 15 kg : 1ml (1 cuillère-mesure) ou 22 gouttes par repas

> 15 kg : 2 ml (2 cuillère-mesure) ou 44 gouttes par repas

La dose par repas se prend fragmentée en $\frac{1}{2}$ dose avant et après chaque repas.

Contre-indication et précautions d'emploi :

Hypersensibilité à la levure, aux produits dérivés de la levure, à la glycérine.

Une crise d'asthme sévère est survenue chez un enfant de 4 ans, 90 minutes après la 2^e dose de Sucraid® nécessitant une hospitalisation en réanimation. Le prick-test à la sacrosidase était positif.

La 1^{ère} dose devrait être administrée en hospitalisation.

ANNEXE 2 : FEUILLE DE RECUEIL DOBSERVATION

OBSERVATION N° ...

Date du recueil : / ... / 2006

CENTRE HOSPITALIER :

MEDECIN RESPONSABLE :

Nom | | | | | | | |

prénom | | | | | | | |

Date de naissance : / /

Sexe : M F

Adresse :

.....

DONNEES CLINIQUES

DATE DE 1^{ère} CONSULTATION : / / AGE :

HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC :

Allaitement :

Age de diversification / élément déclencheur.....

.....

Age d'apparition des symptômes :

Signes cliniques :

Diarrhées (nombre/jour :.....) Hypotrophie Déshydratation

Dégoût des aliments sucrés oui non

Poids : **Taille :** **BMI.....**

Consanguinité : oui

Origine ethnique :

non

Rang dans la fratrie : **Décès dans la fratrie** oui

non

Membre de la fratrie atteint de la même maladie oui..... non

PATHOLOGIES ASSOCIEES :

.....

.....

.....

DONNEES PARACLINIQUES (Evaluation du déficit)

CHROMATOGRAPHIE DES SELLES (date.....): Présence de sucres fécaux

oui

non

TEST DE CHARGE ORALE en saccharose (date..... / poids):

Dose de charge : g

pH des selles :

Glycémie à T0 : g / l

Glycémie 1 H après la prise : g / l

Diarrées Douleurs abdominales

TEST RESPIRATOIRE à l'hydrogène (date.....):

A près charge en saccharose de g

Valeur maxi H₂ : ppm après minutes

.....

ACTIVITE ENZYMATIQUE (biopsie intestinale) (date.....):

Site de la biopsie :

Aspect histologique de la biopsie :

.....

Saccharase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

Isomaltase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

Maltase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

Lactase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

Glycoamylase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

Thréalase : μ mole glucose / min / g de protéines % de la normale

RAPPORT saccharase / lactase (Duodénum) : (Normalité : 1,9 +/- 0,2)

RAPPORT saccharase / lactase (jéjunum) : (Normalité : 1,6 +/- 0,2)

RAPPORT saccharase / maltase : (Normalité :)

DIAGNOSTIC

Etude entérocytaire

oui

.....

non

Phénotype biochimique : I II III IV V

.....

Date du diagnostic :

TRAITEMENT PAR SUCRAID

oui non

Début de traitement : / / Instauré en hospitalier oui non

Efficacité après une semaine de traitement.....

Critères d'amélioration

Au cours de quel repas Sucraid serat-il pris ?

Petit-déjeuner

Déjeuner

Goûter

Dîner

Posologie : ml par repas Adaptation éventuelle.....

OBSERVATIONS.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

SUIVI SOUS TRAITEMENT

DONNEES CLINIQUES lors de la dernière évaluation

Date de la dernière évaluation :.....

Recul / initiation du traitement :.....

Poids :.....Taille.....BMI :.....

Symptômes cliniques :

Diarrhées (nb de selles....) Ballonnement Douleurs abdominales Flatulences

Hypotrophie

Modalités thérapeutiques :

Traitement par SUCRAID

Régime seul

EFFETS SECONDAIRES du SUCRAID

Le patient a-t-il présenté des effets secondaires ?

OUI

NON

Si OUI, lesquels ?

.....

Sévérité, durée, origine?

.....

REGIME ALIMENTAIRE

Régime.....

.....

.....

.....

.....

.....

Supplémentation en vitamine C : oui non

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE

**EVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE DES SUJETS
PORTEURS D'UN DÉFICIT EN SACCHARASE ISOMALTASE :**

Nom (3 premières lettres) Prénom (3 premières lettres) Age :ans

- Si le sujet a été traité par SUCRAID®, remplir ci-dessous
- Si le sujet n'a pas été traité par SUCRAID®, tourner la page

OUI L'enfant a été traité par Sucraid®

Echelle d'évaluation de la qualité de vie de 0 à 10

0= très mauvaise qualité de vie / 10= très bonne qualité de vie

Avant le traitement, lors du diagnostic :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Après 3 mois de traitement :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Après 1 an de traitement :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Actuellement :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Le sujet est-il toujours traité par SUCRAID® ? oui non
- Si oui, avec quelle posologie (avant et/ou après le repas, quelle quantité, quel repas) ?
- Si non, depuis quand le traitement est-il arrêté ? et pourquoi ?

Sentiment global de la famille sur le bénéfice du traitement :

Appréciation sur le mieux-être du sujet :

Contraintes du traitement, effets secondaires

Bénéfices du traitement, quels aliments peuvent être consommés grâce à celui-ci...

Avez-vous constaté une amélioration de la tolérance alimentaire au fil de l'évolution ?

NON Le sujet n'a pas été traité par Sucraid®

Echelle d'évaluation de la qualité de vie de 0 à 10

0= très mauvaise qualité de vie / 10= très bonne qualité de vie

Lors du diagnostic:

0 **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10**

Après 3 mois de régime :

0 **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10**

Erreurs de régime éventuellement rencontrées et leurs conséquences
(diarrhées.....)

.....
.....

Après 1 an de régime :

0 **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10**

Erreurs de régime éventuellement rencontrées et leurs conséquences
(diarrhées.....)

.....
.....

Actuellement :

0 **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10**

Erreurs de régime éventuellement rencontrées et leurs conséquences
(diarrhées.....)

.....
.....

Aliments toujours non tolérés :

.....
.....

Aliments sucrés tolérés :

.....
.....
.....

Avez-vous constaté une amélioration de la tolérance alimentaire au fil de l'évolution ?

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Caractéristiques et premiers signes (Observations n° 2 à 20)

N°	Ville	SEXE	Date de naissance	PN (gr)	Consang.	Membre fratrie atteint	Allaitement	âge de sevrage (mois)	Age de diversif. (mois)	Age des premiers signes (mois)	Diarrhées	Hypotroph.	Déshydrat.
2	Nancy	F	30/5/79	2700			maternel	2,5	3,5	3,5	*	*	
3	Nancy	F	23/12/85	2880			artificiel			0,3	*	*	
4	Nancy	M	4/8/98							6,0	*		
5	Sarregu.	F	24/3/97	2340			mixte	0,8	6,0	5,8	*	*	
6	Amiens	M	21/6/96	3260			maternel	2,5		3,0	*	*	
7	Amiens	F	28/8/78	3640			artificiel		0,5	0,5	*	*	*
8	P. Necker	F	8/7/99	2995			maternel	12,0	6,0	12,0	*	*	
9	P. Necker	M	14/10/85	3260			maternel	3,5	3,5	3,5	*	*	
10	P. Necker	M	30/5/87	3300			artificiel			1,0	*	*	
11	P. Necker	F	14/5/69	3300		*	artificiel			0,0	*	*	
12	P. Necker	M	29/2/96	2890			artificiel		3,5	4,5	*	*	
13	P. Necker	F	14/3/63				artificiel			0,0	*	*	*
14	Angers	F	2/10/88	3140		*	maternel	3,0	3,0	1,3	*	*	
15	Angers	M	4/9/79			*				5,0	*	*	
16	Angers	M	13/7/88	3400			artificiel		3,0	3,0	*		
17	Caen	F	18/10/95	3440			artificiel		4,0	4,0	*		*
18	P. Trousseau	M	6/4/76	2700			artificiel		1,0	1,5	*	*	*
19	P. Trousseau	F	20/9/74				artificiel			1,0	*	*	*
20	P. Trousseau	M	19/1/76	3000		*	artificiel			0,0	*		

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Caractéristiques et premiers signes (Observations n° 21 à 40)

N°	Ville	SEXE	Date de naissance	PN (gr)	Consang.	Membre fratrie atteint	Allaitement	âge de sevrage (mois)	Age de diversif. (mois)	Age des premiers signes (mois)	Diarrhées	Hypotroph.	Déshydrat.
21	P. Trousseau	F	24/9/74				artificiel			0,0	*	*	
22	P. Trousseau	F	25/2/72	2900		*	artificiel			0,3	*	*	*
23	P. Trousseau	F	9/7/65	2700			artificiel		6,0	6,0	*	*	
24	P. Trousseau	F	10/2/92	2320	*		artificiel		4,0	4,0	*	*	
25	P. Trousseau	M	19/5/70	3280			maternel	5,0	3,0	5,0	*		
26	P. Trousseau	M	5/3/73	3460			artificiel		0,3	0,3	*		*
27	P. Trousseau	M	10/10/88	3330			maternel	1,0	3,0	5,0	*		
28	P. Trousseau	M	6/5/73	3380			maternel	1,0	1,5	4,5	*		*
29	P. Trousseau	M	1/12/76	3580			artificiel		3,0	0,0	*		
30	P. Trousseau	F	28/5/92	2860			artificiel		2,0	6,0	*		
31	P. Trousseau	F	19/2/72	3100			artificiel		2,5	3,0	*		
32	P. Trousseau	M	14/6/75	3180			artificiel		0,3	0,2	*		
33	P. Trousseau	F	20/8/78	3100		*	maternel	4,0	4,0	10,0	*	*	
34	P. Trousseau	M	1/5/76	3800		*	maternel	4,0	2,0	4,0	*		*
35	P. Trousseau	F	5/6/88	3100	*	*	maternel	3,0	3,0	4,0	*	*	
36	P. Trousseau	M	13/9/89	3450	*	*	mixte	2,0	2,0	6,0	*		
37	P. Trousseau	M	5/5/76	4250			maternel	3,5	4,0	4,0	*		
38	P. Trousseau	F	6/5/74	3520			mixte	2,0		2,5	*		
40	P. Trousseau	M	2/3/83	4680			artificiel			1,0	*		

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Caractéristiques et premiers signes (Observations n° 41 à 58)

N°	Ville	SEXE	Date de naissance	PN (gr)	Consang.	Membre fratrie atteint	Allaitement	âge de sevrage (mois)	Age de diversif. (mois)	Age des premiers signes (mois)	Diarrhées	Hypotroph.	Déshydrat.
41	P. Trousseau	F	7/12/72	2970			artificiel			0,0	*		*
42	P. Trousseau	F	13/10/87	3620	*		maternel	4,0	4,00	14,0	*		
43	P. Necker	M	14/6/67	2990			mixte	1,0	1,50	0,0	*	*	*
44	P. Necker	M	30/3/63	3850		*	mixte	3,0	5,00	5,0	*		
45	P. Necker	M	28/5/78	1600			mixte	2,0	3,50	2,8	*		
46	P. Necker	F	14/12/65	3350			artificiel		2,00	0,5	*		
47	P. Necker	M	15/11/75	3750		*	mixte		2,50	1,0	*		
48	P. Necker	M	8/11/62				artificiel			0,8	*		*
49	P. Necker	F	19/5/67	3750			maternel		0,75	0,5	*		
50	P. Necker	M	2/3/80	3000			artificiel			0,1	*		
51	P. Necker	F	18/12/64	4460			mixte			0,3	*		*
52	Lyon	M	21/7/01	2900			maternel	1,0	4,00	5,0	*		
56	Lyon	M	31/3/98	3700			maternel	5,0		5,0	*		
57	Grenoble	M	10/9/81	2900			artificiel			0,3	*		
58	Grenoble	M	6/6/03	3950			artificiel			3	*	*	

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Première consultation et examens complémentaires (Observations n° 2 à 20)

N°	Ville	Age de la première consultation (mois)	Délai entre 1ers signes et 1ère consultation (mois)	poids (DS)	Taille (DS)	NEDC	NP	Durée NP (mois)	Chromato. des sucres fécaux	Test de charge en saccharose	Breath test
2	Nancy	4,2	0,7	-2,0	0,0	*	*	3,5	*		
3	Nancy	1,6	1,3	-2,0	-2,0	*	*	4,5			*
4	Nancy	50,9	44,9	0,0	0,0				*	*	*
5	Sarregu.	5,9	0,1	-1,5	-1,0				*		
6	Amiens	13,2	10,2	-2,0	-0,5	*	*	1,5	*	*	
7	Amiens	2,4	1,9	-1,0		*	*	2	*		
8	P. Necker	14,5	2,5	-2,0	-1,0	*			*		*
9	P. Necker	8,7	5,2	-2,0	0,0				*	*	
10	P. Necker	1,0	0,0	-1,5					*		
11	P. Necker	0,0	0,0	-0,5							
12	P. Necker	5,1	0,6	-2,0	-1,0				*		*
13	P. Necker	3,6	3,6	-0,5	0,5				*	*	
14	Angers	5,2	3,8	-1,5	0,0	*			*	*	
15	Angers									*	
16	Angers	4,2	1,2			*	*	3		*	
17	Caen	4,0	0,0	1,0	0,0	*	*	3	*	*	
18	P. Trousseau	3,9	2,4	-2,5		*	*	7	*	*	
19	P. Trousseau	10,5	9,5	-2,0	-2,0					*	
20	P. Trousseau	1,0	1,0	0,0	0,0					*	

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Première consultation et examens complémentaires (Observations n° 21 à 40)

N°	Ville	Age de la première consultation (mois)	Délai entre les premiers signes et 1ère consultation (mois)	poids (DS)	Taille (DS)	NEDC	NP	Durée NP (mois)	Chromato. des sucres fécaux	Test de charge en saccharose	Breath test
21	P. Troussseau	0,2	0,2							*	
22	P. Troussseau	0,3	0,0						*	*	
23	P. Troussseau	9,5	3,5	-1,5	1,0				*	*	
24	P. Troussseau	4,7	0,7	-2,0	-1,0				*	*	*
25	P. Troussseau	5,1	0,1	2,0					*	*	
26	P. Troussseau	1,4	1,0	0,0					*	*	
27	P. Troussseau	6,2	1,2	1,5		*	*	1	*	*	
28	P. Troussseau	4,6	0,1	0,0	0,0				*		
29	P. Troussseau	1,0	1,0	2,0					*	*	
30	P. Troussseau	6,0	0,0	0,0	0,0				*	*	*
31	P. Troussseau	10,1	7,1	0,0	0,0				*		
32	P. Troussseau	2,7	2,5	0,0	0,0				*	*	
33	P. Troussseau	12,2	2,2	-3,0	-2,0					*	
34	P. Troussseau	4,1	0,1							*	
35	P. Troussseau	8,9	4,9	-1,5			*	1	*	*	*
36	P. Troussseau	6,1	0,1								
37	P. Troussseau	11,6	7,6	0,0	0,0				*	*	
38	P. Troussseau	7,6	5,1	2,0					*	*	
40	P. Troussseau	1,1	0,1						*	*	

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS. Première consultation et examens complémentaires (Observations n° 41 à 58)

N°	Ville	Age de la première consultation (mois)	Délai entre 1ers signes et 1ère consultation (mois)	poids (DS)	Taille (DS)	NEDC	NP	Durée NP (mois)	Chromato. des sucres fécaux	Test de charge en saccharose	Breath test
41	P. Trousseau	0,6	0,6	-2,5						*	
42	P. Trousseau	17,7	3,7						*	*	
43	P. Necker	1,4	1,4						*	*	
44	P. Necker	7,7	2,7	0,0	0,0					*	*
45	P. Necker	2,9	0,1								
46	P. Necker	10,0	9,5							*	
47	P. Necker	2,1	1,1	0,0	0,0						*
48	P. Necker	0,8	0,0							*	
49	P. Necker	0,6	0,1	-1,0						*	
50	P. Necker	1,3	1,2	0,0	0,0	*	*	2			
51	P. Necker	0,4	0,1						*	*	
52	Lyon	6,2	1,2			*	*	2			
56	Lyon	7,2	2,2								*
57	Grenoble	0,4	0,1	-3,0					*		
58	Grenoble	4,7	2,2						*	*	*

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS.

Biopsie digestive et étude enzymatique, diagnostic, traitement par Sucraid®, dernière évaluation (patients de 2 à 20)

N°	Ville	Biopsie digestive	Age de biopsie (mois)	Etude enzym.	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Glucoamylase	Lactase	Tréhalase	Age de diagnostic (mois)	Délai diagnostiq. (mois)	Sucraid	Age dernière évaluation (années)	P (DS)	T (DS)
2	Nancy	*	5,8	*	2,6		9,2		6,6	2,6	8,9	4,7		9	0	2
3	Nancy	*	4,8	*	0,8		29,0		26,0	7,0	4,8	3,1		4	2	2
4	Nancy	*	53,4	*	0,6		26,0		14,7	15,0	53,4	2,5	*	7	0	0
5	Sarregu.	*	6,8	*	0,2		26,0		50,7	11,9	7,9	2,0	*	9	-3	-2
6	Amiens	*	13,5	*							14,8	1,6	*	10	-1	0
7	Amiens	*	3,9	*	6,1		57,0		23,0		3,9	1,5		10	1	0
8	P. Necker	*	15,6								28,2	13,7		2	-1	1
9	P. Necker	*	24,3	*	6,0		35,0	12,0	39,0		8,7	0,0		19	-1	1
10	P. Necker	*	16,9	*	6,0		17,0	14,0	42,0		16,9	15,9		1	1	1
11	P. Necker	*	200,5	*	3,0	3,0	117,0		88,0		200,5	200,5		32	0	-1
12	P. Necker	*	6,7								7,0	1,9		4	1	0
13	P. Necker	*	14,0	*	0,0		33,0		45,0	9,1	14,9	11,3		37		
14	Angers	*	5,5	*	2,0		35,0		68,0		5,5	0,3	*	16	-2	1
15	Angers															
16	Angers	*									8,6	4,5		10	2	2
17	Caen	*									0,0		*	10	1	1
18	P. Trousseau	*	5,3	*	0,0	2,8	64,3		11,1		5,3	1,5		2		
19	P. Trousseau	*	16,1	*	0,0	1,5	27,0		16,0		16,1	5,6		2	-1	-3
20	P. Trousseau										1,5	0,4				

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS.

Biopsie digestive et étude enzymatique, diagnostic, traitement par Sucraid®, dernière évaluation (patients de 21 à 40)

N°	Ville	Biopsie digestive	Age de biopsie (mois)	Etude enzym.	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Glucoamylase	Lactase	Tréhalase	Age de diagnostic (mois)	Délai diagnostiq. (mois)	Sucraid	Age dernière évaluation (années)	P (DS)	T (DS)
21	P. Trousseau	*	14,4	*	2,9	2,5	65,0		31,0		2,5	2,3				
22	P. Trousseau	*	25,0	*	3,0	3,4	61,0		31,5		25,0	24,7				
23	P. Trousseau	*	10,1								10,1	0,7				
24	P. Trousseau	*	9,5	*	0,0	0,0	8,0		8,0		9,5	4,8		3	-2	-2
25	P. Trousseau	*	64,4	*	6,8	5,9	84,0		36,4		7,0	1,9				
26	P. Trousseau	*	10,4	*	6,5	5,0	39,0		13,0		10,4	9,0				
27	P. Trousseau	*	7,4	*	8,0	0,0	7,0		20,0		6,9	0,7		4	0,0	0,0
28	P. Trousseau	*	8,4	*	5,1	2,8	52,5		41,0		8,4	3,8				
29	P. Trousseau	*	12,4	*	1,7	1,7	47,0		33,4		12,4	11,3				
30	P. Trousseau	*	7,4	*	2,0	0,0	7,0		30,0		43,9	37,9				
31	P. Trousseau	*	22,3	*	4,8	4,6	33,0		14,0		22,3	12,2				
32	P. Trousseau	*	4,2	*	0,0	0,0	11,6		8,7		4,2	1,5				
33	P. Trousseau	*	4,5								16,5	4,3				
34	P. Trousseau	*	14,3	*	2,7	5,0	29,6		2,7		14,2	10,1		1	-2,0	
35	P. Trousseau	*	21,6	*	8,0	5,0	14,0		16,0		21,6	12,7		6	-1,5	-0,5
36	P. Trousseau	*	6,3	*	5,0	5,7	17,0		44,0		6,3	0,3		5	0,0	0,5
37	P. Trousseau	*	13,9	*	1,7	2,7	29,0		60,0		13,9	2,2				
38	P. Trousseau	*	8,6	*	1,8	5,9	33,0		61,0		8,1	0,5		1	2,0	
40	P. Trousseau	*	7,7	*	0,0		15,9		19,1		7,7	6,5		18	0,0	0,0

ANNEXE 4 : RELEVÉ DES 53 OBSERVATIONS.

Biopsie digestive et étude enzymatique, diagnostic, traitement par Sucraid®, dernière évaluation (patients de 41 à 58)

N°	Ville	Biopsie digestive	Age de biopsie (mois)	Etude enzym.	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Glucoamylase	Lactase	Tréhalase	Age de diagnostic (mois)	Délai diagnostiq. (mois)	Sucraid	Age dernière évaluation (années)	P (DS)	T (DS)
41	P. Trousseau	*	12,1	*	2,6	2,8	23,0		67	18,7	12,0	11,4				
42	P. Trousseau	*	45,3	*	5,0	3,0	6,0		3,5		45,3	27,5				
43	P. Necker	*	59,5								16,2	14,8		29	3,0	0,0
44	P. Necker	*	276,1								9,2	1,5		24	3,5	3,0
45	P. Necker	*	3,6	*	6,0	2,6	70,0	41,0	67,0		3,6	0,8		22	1,0	1,0
46	P. Necker	*	146,6	*	0,0	0,0	49,0	27,4			13,4	3,4		23	3,0	1,5
47	P. Necker	*	235,0	*	4,0			10,0			233,4	231,3		21	0,5	0,5
50	P. Necker	*	6,1	*	4,0		67,0	26,0	30,0	17,0	6,1	4,8		2	0,0	0,0
51	P. Necker	*	9,6	*	3,0	2,8					3,6	3,1		28	0,0	2,0
52	Lyon	*	6,9	*	3,0		16,0		26,0		9,4	3,2	*	4	0,0	0,0
56	Lyon	*	13,0	*	3,0		31,0		51,0		13,0	5,9	*	8		
57	Grenoble	*	0,6	*	5,8		52,7		10,8		0,6	0,1		5		
58	Grenoble										4,9	0,2		2	0,0	-1,0

ANNEXE 5 : RELEVÉ DE 4 OBSERVATIONS EXCLUES (Observation de Caen non reportée)

N°	Ville	SEXE	Date de naissance	PN	Consang.	Membre fratrie atteint	Allaitement	âge de sevrage (mois)	Age de diversif. (mois)	Age des premiers signes (mois)	Diarrhées	Hypotroph.	Déshydrat.
1	Nancy	F	6/9/89	3400			maternel	1,5		0,3	*	*	
54	Lyon	M	28/4/03	3590			artificiel		1,3	1,3	*		*
55	Lyon	M	12/10/03								*		
58	Dijon	F	19/9/02	1900						12,0		*	
59	Dijon	F	9/9/01						4,0	9,0	*	*	

N°	Ville	Age de la première consultation (mois)	Délai entre 1ers signes et 1ère consultation (mois)	poids (DS)	Taille (DS)	NEDC	NP	Durée NP (mois)	Chromato. des sucres fécaux	Test de charge en saccharose	date test de charge en saccharose	Breath test
1	Nancy	0,4	0,1	-2,0	0,0	*	*	3,0				
54	Lyon	1,8	0,5									négatif
55	Lyon	24,4		-2,0	0,0							
58	Dijon	34,8	22,8	-3,0	-2,0					négatif		négatif
59	Dijon	37,6		-2,5	-2,0				négatif			négatif

N°	Ville	Biopsie digestive	date de biopsie	Age de biopsie (mois)	Etude enzym.	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Glucoamylase	Lactase	Tréhalase	Age de diagnostic (mois)	Délai diagnosti. (mois)	Sucraid	Age dernière évaluation (années)	P (DS)	T (DS)
1	Nancy	*			*	7,3		1,4		15,3	5,8	0,5	0,1		8,2	-0,5	0,0
54	Lyon	*		12,0	*	46,0		145,0		21,0		11,5	9,8	*	2,6	0,0	0,0
55	Lyon	*		25,0	*	40,0		133,0		20,0		25,2	0,8	*	2,4		
58	Dijon	*		35,0	*	31,0		97,0		9,0		35,5	0,7	*	3,4	-3,0	-3,0
59	Dijon	*		37,0	*	42,0		128,0		21,0		38,0	0,4	*	4,6	-3,0	-3,0

BIBLIOGRAPHIE

1. Weijers HA, Van de Kamer JH, Mossel DAA, Dicke WK. Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. *Lancet*. 1960, ii: 296.
2. Schmitz J. Maladies congénitales de la digestion et de l'absorption. *In*: Gastroentérologie pédiatrique / éd. par Navarro J, Schmitz J. 2e éd. Paris: Médecine Flammarion, 2000. 212-25.
3. Gudmand-Hoyer E. Sucrose malabsorption in children: a report of thirty-one Greenlanders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985; 4:873-7.
4. Baudon JJ, Veinberg F, Thioulouse E, Morgant G, Aymard P, Charritat JL. Sucrase-isomaltase deficiency: changing pattern over two decades. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 22:284-8.
5. <http://fr.wikipedia.org/wiki>
6. Schmitz J. Digestion et absorption des sucres. *In*: Gastroentérologie pédiatrique / éd. par Navarro J, Schmitz J. 2e éd. Paris: Médecine Flammarion, 2000. 21-28.
7. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1995; 21:1-14.
8. Gray GM, Santiago NA. Intestinal beta-galactosidases I. Separation and characterization of three enzymes in normal human intestine. *J Clin Invest*. 1969; 48:716-28.
9. Gray GM, Lally BC, Conklin KA. Action of intestinal sucrase-isomaltase and its free monomers on an alpha-limit dextrin. *J Biol Chem*. 1979; 25:6038-43.
10. Kelly JJ, Alpers DH. Properties of human intestinal glucoamylase. *Biochim Biophys Acta*. 1973; 315:113-22.
11. Skovbjerg H. Immunoelectrophoretic studies on human small intestinal brush borders proteins: the longitudinal distribution of peptidases and disaccharidases. *Clin Chim Acta*. 1981; 112:205-12.
12. Triadou N, Bataille J, Schmitz J. Longitudinal study of the human intestinal brush border membrane proteins-Distribution of the main disaccharidases and peptidases. *Gastroenterology*. 1983; 85:1326-32.
13. Newcomer AD, McGill DB. Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology*. 1966; 51:481-8.
14. Asp NG, Gudmand-Hoyer E, Anderson B, Berq NO, Dahlqvist A. Distribution of disaccharidases, alkaline phosphatase, and some intracellular enzymes along the human small intestine. *Scand J Gastroenterol*. 1975; 10:647-51.
15. Chantret I, Lacasa M, Chevalier G, Ruf J, Islam I, Mantei N, Edwards Y, Swallow D, Rousset M. Sequence of the complete cDNA and the 5' structure of the human sucrase-isomaltase gene. Possible homology with a yeast glucoamylase. *Biochem J*. 1992; 285:915-23.
16. Lacroix B, Kedinger M, Simon-Assmann P, Rousset M, Zweibaum A, Haffen K. Developmental pattern of brush border enzymes in the human fetal colon. Correlation with some morphogenetic events. *Early Hum Dev*. 1984; 9:95-103.
17. Sebastio G, Hunziker W, O'Neill B, Malo C, Menard D, Auricchio S, Semenza G. The biosynthesis of intestinal sucrase-isomaltase in human embryo is most likely controlled at the level of transcription. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 149:830-9.
18. Crane RK. Na⁺-dependant transport in the intestine and other animals tissues. *Fed Proc*. 1965; 24:1000-1006.

19. Zweibaum A, Triadou N, Kedinger M, Augeron C, Robine-Leon S, Pinto M, Rousset M, Haffen K. Sucrase-isomaltase: a marker of foetal and malignant epithelial cells of the human colon. *Int J Cancer*. 1983; 32:407-12.
20. Triadou N. Isolation of sucrase-isomaltase complex of the human fetus. *Pediatr Res*. 1984; 18:391-2.
21. Hauri HP. Biosynthesis and transport of plasma membrane glycoproteins in the rat intestinal epithelial cell: studies with sucrase-isomaltase. *Ciba Found Symp*. 1983; 95:132-63.
22. Cogoli A, Mosimann H, Vock C, von Balthazar AK, Semenza G. A simplified procedure for isolation of the sucrase-isomaltase complex from rabbit intestine. Its amino-acid and sugar composition. *Eur J Biochem*. 1972; 30:7-14.
23. Brunner J, Hauser H, Braun H, Wilson KJ, Wacker H, O'Neill B, Semenza G. The mode of association of the enzyme complex sucrase-isomaltase with the intestinal brush border membrane. *J Biol Chem*. 1979; 254:1821-8.
24. Frank G, Brunner J, Hauser H, Wacker H, Semenza G, Zuber H. The hydrophobic anchor of small-intestinal sucrase-isomaltase: N-terminal sequence of isomaltase subunit. *FEBS Letter*. 1978; 96:183-8.
25. Hunziker W, Spiess M, Semenza G, Lodish HF. The sucrase-isomaltase complex: primary structure, membrane-orientation, and evolution of a stalked, intrinsic brush border protein. *Cell*. 1986; 46:227-34.
26. Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ. Biosynthesis of the human sucrase-isomaltase complex. *J Biol Chem*. 1988; 293:7242-53.
27. Jacob R, Alfalah M, Grünberg J, Obendorf M, Naim HY. Structural determinants required for apical sorting of an intestinal brush-border membrane protein. *J Biol Chem*. 2000; 275:6566-72.
28. Wacker H, Jaussi R, Sonderegger P, Dokow M, Ghersa P, Hauri HP, Christen P, Semenza G. Cell-free synthesis of the one-chain precursor of a major intrinsic protein complex of the small-intestinal brush border membrane (pro-sucrase-isomaltase). *FEBS Letter*. 1981; 136:329-32.
29. Hauri HP, Quaroni A, Isselbacher KJ. Biogenesis of intestinal plasma membrane: posttranslational route and cleavage of sucrase-isomaltase. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1979; 76:5183-86.
30. Montgomery RK, Sybicki MA, Forcier AG, Grand RJ. Rat intestinal microvillus membrane sucrase-isomaltase is a single high molecular weight protein and fully active enzyme in the absence of luminal factors. *Biochim Biophys Acta*. 1981; 661:346-9.
31. Sjostrom H, Noren O, Christiansen L, Wacker H, Semenza H. A fully active, two-active-site, single-chain sucrase isomaltase from pig small intestine. Implications for the biosynthesis of a mammalian integral stalked membrane protein. *J Biol Chem*. 1980; 255:11332-8.
32. Danielsen EM. Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Pulse-chase labelling studies on aminopeptidase N and sucrase-isomaltase. *Biochem J*. 1982; 204:639-45
33. Roth J. Subcellular organization of glycosylation in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 905: 405-36.
34. Danielsen EM. Folding of intestinal brush border enzymes. Evidence that high-mannose glycosylation is an essential early event. *Biochemistry*. 1992; 31:2266-72.
35. Hegner M, Kieckebush-Gück A, Falchetto R, Jame P, Semenza G, Mantei N. Single amino acid substitutions can convert the uncleaved signal-anchor of sucrase-isomaltase to a cleaved signal sequence. *J Biol Chem*. 1992; 267:16928-33.

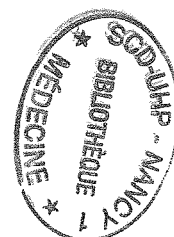
36. Alfalah M, Jacob R, Preuss U, Zimmer KP, Naim H, Naim HY. O-linked glycans mediate apical sorting of human intestinal sucrase-isomaltase through association with lipids rafts. *Curr Biol.* 1999; 9:593-6.
37. Davis MB, Green FR, Wesr LF, Kearney A, Povey S, Swallow DM. Mapping of the gene encoding human sucrase-isomaltase (SI) to chromosome 3q25-26. *Cytogenet Cell Genet.* 1987; 46:604.
38. Green F, Edwards Y, Hauri HP, Povey S, Ho MW, Pinto M, Swallow D. Isolation of a cDNA probe for a human jejunal brush-border hydrolase, sucrase-isomaltase, and assignment of the gene locus to chromosome 3. *Gene.* 1987; 57:101-10.
39. West LF, Davis MB, Green FR, Lindenbaum RH, Swallow DM. Regional assignment of the gene coding for human sucrase-isomaltase (SI) to chromosome 3q25-26. *Ann Hum Genet.* 1988; 52:57-61.
40. Wu GD, Wang W, Traber PG. Isolation and characterization of the human sucrase-isomaltase gene and demonstration of intestine-specific transcriptional elements. *J Biol Chem.* 1992; 267: 7863-70.
41. Gorvel JP, Ferrero A, Chambraud L, Rigal A, Bonicel J, Maroux S. Expression of sucrase-isomaltase and dipeptidylpeptidase IV in human small intestine and colon. *Gastroenterology.* 1991; 101: 618-25.
42. Naim HY, Niermann T, Kleinhaus U, Hollenberg CP, Strasser AW. Striking structural and functional similarities suggest that intestinal sucrase-isomaltase, human lysosomal alpha-glucosidase and *Schwanniomyces occidentalis* glucoamylase are derived from a common ancestral gene. *FEBS Lett.* 1991 2; 294:109-12.
43. Semenza G. The sucrase-isomaltase complex, a large dimeric amphitatic protein from the small intestinal brush border membrane: emerging structure-function relationships. In *Structure and Dynamics of Chemistry*. P Ahlbey and L-O Sundelöf eds, Stockholm 1978. Almquist Wikesell Intl, 226-240. Presented at a symposium held in Uppsala Sept 22-27, 1977.
44. Semenza G 1979. Processing and turnover of proteins and organelles in the cell (Rapoport S, Schewe T) *Proc. 12th FEBS Meet.*, Dresden. 1978; 53:21-28. Pergamon Press, Oxford
45. Nichols BL, Avery SE, Karnsakul W, Jahoor F, Sen P, Swallow DM, Luginbuehl U, Hahn D, Sterchi EE. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase and sucrase deficiencies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35:573-9.
46. Hoefsloot LH, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, van Beeumen J, Reuser AJ, Oostra BA. Primary structure and processing of lysosomal alpha-glucosidase; homology with the intestinal sucrase-isomaltase complex. *EMBO J.* 1988; 7:1697-704.
47. Danielsen EM, Sjostrom H, Noren O, Bro B, Dabelsteen E. Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Characterization of intestinal explants in organ culture and evidence of the existence of proforms of the microvillar enzymes. *Biochem J.* 1982 15; 202:647-54.
48. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology.* 1978;75:847-55.
49. Heitlinger LA, Rossi TM, Lee PC, Lebenthal E. Human intestinal disaccharidase activities: correlations with age, biopsy technique, and degree of villus atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12:204-8.
50. Traber PG, Wu GD, Wang W. Novel DNA-binding proteins regulate intestine-specific transcription of the sucrase-isomaltase gene. *Mol Cell Biol.* 1992; 12:3614-27.
51. Gu N, Adachi T, Tadeka J, Aoki N, Tsujimoto G, Ishihara A, Tsuda K, Yasuda K. Sucrase-isomaltase gene expression is inhibited by mutant hepatocyte nuclear factor

- (HNF)-1alpha and mutant HNF-1beta in Caco-2 cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2006; 52: 105-12.
52. Keller P, Zwicker E, Mantei N, Semenza G. The levels of lactase and of sucrase-isomaltase along the rabbit small intestine are regulated both at the mRNA level and post-translationally. *FEBS Lett*. 1992; 313:265-9.
 53. Shapiro GL, Bulow SD, Conklin KA, Scheving LA, Gray GM. Postinertional Processing of sucrase-alpha-dextrinase precursor to authentic subunits: multiple stereocleavage by trypsin. *Am J Physiol*. 1991; 261:G847-57.
 54. Goda T, Quaroni A, Koldovsky O. Characterization of degradation process of sucrase-isomaltase in rat jejunum with monoclonal-antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay. *Biochem J*. 1988; 250:41-6.
 55. Zhu JS, Conklin KA, Scheving LA, Smith AJ, Gray GM. Structural and functional correlates of sucrase- α -dextrinase in intact brush border membranes. *Biochemistry*. 1991; 30:10399-407.
 56. Messer M, Dahlqvist A. A one-step ultramicro method for the assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem*. 1966; 14:376-92.
 57. Hartmann F, Owen R, Bissel DM. Characterization of isolated epithelial cells from rat small intestine. *Am J Physiol*. 1982; 242:G147-55.
 58. Weiser MM. Intestinal epithelial cell surface membrane glycoprotein synthesis. I. An indicator of cellular differentiation. *J Biol Chem*. 1973; 242:2536-41.
 59. Traber PG. Regulation of sucrase-isomaltase gene expression along the crypt-villus axis of rat small intestine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173:765-73.
 60. Rosensweig NS, Herman RH. Control of jejunal sucrase and maltase activity by dietary sucrose or fructose in man. A model for the study of enzyme regulation in man. *J Clin Invest*. 1968; 47:2253-62.
 61. Lebenthal E, Sunshine P, Kretchmer N. Effect of carbohydrate and corticosteroids on activity of intestine of the infant rat. *J Clin Invest*. 1972; 51:1244-50.
 62. Broyart JP, Hugot JP, Perret C, Porteu A. Molecular cloning and characterization of a rat intestinal sucrase-isomaltase cDNA. Regulation of sucrase-isomaltase gene expression by sucrose feeding. *Biochim Biophys Acta*. 1990; 1087:61-7.
 63. Kishi K, Takase S, Goda T. Enhancement of sucrase-isomaltase gene expression induced by lumenally administered fructose in rat jejunum. *J Nutr Biochem*. 1999; 10:8-12.
 64. Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T. Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr*. 1999; 129:953-6.
 65. Goda T, Bustamante S, Edmond J, Grimes J, Koldovsky O. Precocious increase of sucrase activity by carbohydrates in the small intestine of suckling rats. II. Role of digestibility of sugars, osmolality, and stomach evacuation in producing diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985; 4:634-8.
 66. Yeh KY, Yeh M, Holt PR. Differential effects of thyroxine and cortisone on jejunal sucrase expression in suckling rats. *Am J Physiol*. 1989; 256: G604-12.
 67. Skovbjerg H, Krasilnikoff PA. Maltase-glucoamylase and residual isomaltase in sucrose intolerant patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5:365-71.
 68. Treem WR. Clinical heterogeneity in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr*. 1996; 128:727-9.
 69. Rey J, Frezal J, Jos J, Bauche P, Lamy M. [Diarrhea caused by disorders of the intestinal hydrolysis of saccharose, maltose and isomaltose] *Arch Fr Pediatr*. 1963; 20:381-400.

70. Layer P, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology*. 1986; 91:41-8.
71. Kerry KR, Townley RRW. Genetic aspects of intestinal sucrase-isomaltase deficiency. *Aust Paediatr J*. 1965; 1:223-35.
72. Moore D, Lichtmen S, Durie P, Sherman P. Primary sucrase-isomaltase deficiency: importance of clinical judgment. *Lancet*. 1985; 20:164-5.
73. Newton T, Murphy MS, Booth LW. Glucose polymer as a cause of protracted diarrhea in infants with unsuspected congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr*. 1996; 128:753-6.
74. Sonntag WM, Brill ML, Troyer WG Jr, Welsh JD, Semenza G, Prader A. Sucrose-isomaltose malabsorption in an adult woman. *Gastroenterology*. 1964; 47:18-25.
75. Neale G, Clark M, Levin B. Intestinal sucrase deficiency presenting a sucrose intolerance in adult life. *Br Med J*. 1965; 2:1223.
76. Bell RR, Draper HH, Bergan JG. Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1973; 26:1185-90.
77. Jansen W, Que GS, Veeger W. primary combined saccharase and isomaltase deficiency. Report of two adult siblings of consanguineous parentage. *Arch Intern Med*. 1965; 116:879-85.
78. Ringrose RE, Preiser H, Welsh JD. Sucrase-isomaltase (Palatinase) deficiency diagnosed during adulthood. *Dig Dis Sci*. 1980; 25:384.
79. Peterson ML, Herber R. Intestinal sucrase deficiency. *Trans Assoc Am Physicians*. 1967; 80:275-83.
80. Muldoon C, Maguire P, Gleeson F. Onset of sucrase-isomaltase deficiency in late adulthood. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2298-99.
81. Kovacs JB, Lorincz M, Sasheqvi J, Marton A, Simon K. [Congenital saccharase-isomaltase defect-diagnostic difficulties] *Orv Hetil*. 1989; 130: 2577-82.
82. Gudmand-Hoyer E, Krasilnikoff PA. The effect of sucrose malabsorption on the growth pattern in children. *Scand J Gastroenterol*. 1977; 12:103-7.
83. Ricour C, Navarro J, Frederich A, Ghisolfi J, Rieu D, Duhamel JF. La diarrhée grave rebelle du nourrisson. (A propos de 84 observations). *Arch Fr Pediatr*. 1977; 34 :844-59
84. Antonowics I, Lloyd-Still JD, Khaw KT, Schwachman H. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. Observations over a period of 6 years. *Pediatrics*. 1972; 49:847-53.
85. Ament ME, Perera DR, Esther LJ. Sucrase-isomaltase deficiency-a frequently misdiagnosed disease. *J Pediatr*. 1973; 83:721-7.
86. Burgess EA, Levin B, Mahalanabis D, Tonge RE. Hereditary sucrose intolerance: levels of sucrase activity in jejunal mucosa. *Arch Dis Child*. 1964:431-43.
87. Burdelski M, Freise J, Hurter P, Potel J, Dahmer J. [Basic text: the acute infantile diarrhea (dyspepsia and toxicosis)1] *Med Welt*. 1976; 27:951-5.
88. Kilby A, Burgess A, Wiggles-Worth S, Walker-Smith A. Sucrase-isomaltase deficiency-a follow-up report. *Arch Dis Child*. 1978; 53:677-9.
89. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase and of monosaccharide transport. *Arch Dis Child*. 1967; 42:341-52.
90. Soeparto P, Stobo EA, Walker-smith JA. Role of chemical examination of the stool in diagnosis of sugar malabsorption in children. *Arch Dis Child*. 1972; 47:56-61.
91. Schmitz J. Etude de l'absorption intestinale. In: *Gastroentérologie pédiatrique / éd. par Navarro J, Schmitz J. 2e éd. Paris: Médecine Flammarion, 2000. 637-654.*

92. Gudmand-Hoyer E, Krasilnikoff PA, Skovbjerg H. Sucrose-isomaltose malabs. In: Draper H, éd *Advances in nutritional research*; vol 6. New York: Plenum Press, 1984:233-69.
93. Laws JW, Neale G. Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. *Lancet* 1966; ii; 139-43.
94. Durand P, Martino AM. [Chronic intestinal disorders caused by deficiencies of digestive enzymes. Considerations on diarrhea caused by deficiency of lactase activity. *Minerva Dietol.* 1961; 1:79-81.
95. Kerry KR, Anderson CM. A ward test for sugar in faeces. *Lancet.*1964; 15:822-3.
96. Prader A, Auricchio S, Vignolo L. Durchfall infolge hereditären Mangel an intestinaler Saccharaseaktivität (Saccharose intoleranz). *Schweiz Med Wochen.* 1961; 91:465.
97. Maxton DG, Catt SD, Menzies IS. Combined assessment of intestinal disaccharidases in congenital asucrasia by differential urinary disaccharide excretion. *J Clin Pathol.* 1990; 43:406-9.
98. Maxton DG, Catt SD, Menzies IS. Intestinal disaccharidases assessed in congenital asucrasia by differential urinary disaccharide excretion. *Dig Dis Sci.* 1989; 34:129-31.
99. Krasinikoff PA, Gudmand-Hoyer E, Moltke HH. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr Scand.* 1975; 64:693-8
100. Gardiner AJ, Tarlow MJ, Symonds J, Hutchinson JGP, Sutherland IT. Failure of the hydrogen breath test to detect primary sugar malabsorption. *Arch Dis Child.* 1981; 56:368-72.
101. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med.*1975; 293:1232-6.
102. Metz G, Newman A, Jenkins DJA, Blendis LM. Breath hydrogen in hyposucrasia. *Lancet.* 1976; 17:119-20.
103. Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora-studies in vivo and in vitro. *J Clin Invest.* 1981; 67:643-50.
104. Ford RPK, Barnes GL. Breath hydrogen test and sucrase-isomaltase deficiency. *Arch Dis Child.* 1983; 58:595-7.
105. Saltzberg AM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, und functional complaints on hydrogen (H₂) production. *Dig Dis Sci.* 1988; 33:308-13.
106. Douwes AC, Schaap C, Van der Klei-Van Moorsel JM. Hydrogen breath test in schoolchildren. *Arch Dis Child.* 1985; 60:333-7.
107. Strocchi A, Corazza G, Ellis CJ, Gasbarrini G, Levitt MD. Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria. *Gastroenterology.* 1993; 105:1404-10
108. Anderson CM, Messer M, Townley RRW, Freeman M, Robinson MJ. Intestinal isomaltase deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance. *Lancet* 1962; 2:556-7.
109. Smith JA, Mayburry JF, Ansell ID, Long RG. Small bowel biopsy for disaccharidase levels: evidence that endoscopic forceps biopsy can replace the Crosby capsule. *Cli Chim Acta.* 1989; 183:317-22.
110. Gudmand-Hoyer E, Fenger HJ, kern-Hansen P, Madsen PR. Sucrase deficiency in Greenland Incidence and genetic aspects. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22:24-8.
111. Lifshitz F, Holman GH. Disaccharidases deficiencies with statorrhea. *J Pediat.* 1964; 64:34.
112. Marshall WC, Lloyd-Still J, Seakins JWT. Congenital sucrase-isomaltase deficiency with temporary lactose intolerance. *Acta Paediatr Scand.* 1967; 56:211.

113. Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. *Arch Dis Child*. 1983; 58:246-52.
114. Nichols B, Avery SE, Karsakul W, et al. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase deficiencies: pleiotropic gene regulation? *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 573-9.
115. Karsakul W, Luginbuehl U, Hahn D, Sterchi E, Avery S, Sen P, Swallow D, Nichols B. Disaccharidase activities in dyspeptic children: biochemical and molecular investigations of maltase-glucoamylase activity. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 551-6.
116. Lebenthal E, Khin-Muang-U, Zheng B, et al. Small intestinal glucoamylase deficiency and starch malabsorption. A newly recognized alpha-glucosidase deficiency in children. *J Pediatr*. 1994; 124:541-6.
117. Nichols BL, Avery S, Sen P, Swallow DM, Hahn D, Sterchi E. The maltase-glucoamylase gene: common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:1432-7.
118. Starnes CW, Welsh JD. Intestinal sucrase-isomaltase deficiency and renal calculi. *N Engl J Med*. 1970; 282:1023-4.
119. Belmont JW, Reid B, Taylor W, Baker SS, Moore WH, Morriss MC, Podrebarac SM, Glass N, Schwartz ID. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. *BMC Pediatrics*. 2002; 2:4.
120. Saarela T, Simila S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr*. 1995; 127:920-3.
121. Yamamoto H, Miyamoto K, Taketani Y, Kitano M, Inoue Y, Morita K, Pike JW, Takeda E. The caudal-related homeodomain protein CDX-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. *J Bone Miner Res*. 1999; 14:240-7.
122. McNair A, Gudmand-Hoyer E, Jarnum S, Orrild L. Sucrose malabsorption in Greenland. *Br Med J*. 1972; 2:19-21.
123. Ellestad-sayad JJ, Haworth JC, Hildes JA. Disaccharide malabsorption and dietary patterns in two Canadian Eskimo communities. *Am J Clin Nutr*. 1978; 31:1473-8.
124. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology*. 1978; 17:97-107.
125. Treem WR. Clinical heterogeneity in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr*. 1996; 128:727-29.
126. Hauri HP, Roth J, Sterchi EE, Lentze MJ. 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 USA*. 1985; 82:4423-7.
127. Lloyd-Still, Listerick R, Buentello G. Complex carbohydrate intolerance: diagnosis pitfalls and approach to management. *J Pediatr* 1988; 112:709-13.
128. Fransen JAM, Hauri HP, Ginsel LA, Naim HY. Naturally occurring mutations in intestinal sucrase-isomaltase provide evidence for the existence of an intracellular sorting signal in the isomaltase subunit. *J Cell Biol*. 1991; 115: 45-57.
129. Ouwendijk J, Moolenaar CEC, Peters WJ, Hollenberg CP, Ginsel LA, Fransen JAM, Naim HY. 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*. 1996; 97:633-41.
130. Moolenaar CEC, Ouwendijk J, Wittpoth M, Wisselaar HA, Hauri HP, Ginsel LA, Naim HY, Fransen JAM. A mutation in a highly conserved region in brush-border sucrase-isomaltase and lysosomal α -glucosidase results in Golgi retention. *J Cell Sci*. 1997; 110:557-67.



131. Spodsberg N, Jacob R, Alfalah M, Zimmer KP, Naim HY. Molecular basis of aberrant apical protein transport in an intestinal enzyme disorder. *J Biol Chem.* 2001; 276:23506-10.
132. Ritz V, Alfalah M, Klaus-Peter Z, Schmitz J, Jacob R, Naim HY. Congenital sucrase-isomaltase deficiency because of an accumulation of the mutant enzyme in the endoplasmic reticulum. *Gastroenterology.* 2003; 125:1678-85
133. Propsting MJ, Kanapin H, Jacob R, Naim HY. A phenylalanine-based folding determinant in intestinal sucrase-isomaltase that functions in the context of a quality control mechanism beyond the endoplasmic reticulum. *J Cell sci.* 2005; 118:2775-84.
134. West AR, Oates PS. Decreased sucrase and lactase activity in iron deficiency is accompanied by reduced gene expression and upregulation of the transcriptional repressor PDX-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289:G1108-14.
135. Sander P, Alfalah M, Keiser M, Korponay-Szabo I, Kovacs JB, Leeb T, Naim HY. Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate. *Hum Mutat.* 2006; 27:119.
136. Keiser M, Alfalah M, Propsting MJ, Castelletti, Naim HY. Altered folding, and polarized sorting act in concert to define a novel pathomechanism of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Biol Chem.* 2006; 281:14393-9.
137. Cuny M, Navarro J, Cronier C, Folio D, Schmitz J. Les régimes d'exclusion. *In* : Gastroentérologie pédiatrique / éd. par Navarro J, Schmitz J. 2e éd. Paris: Médecine Flammarion, 2000. 715-21.
138. Astier Dumas M. La réglementation des aliments de l'enfance. *In* : Traité de nutrition pédiatrique /éd. par. Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O. Paris: Maloine, 1993. 1114-9
139. ESPGAN Committee on Nutrition Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1977; 262:1-20.
140. ESPGAN committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition. II. Recommendations for the composition of follow-up formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1981; 287:1-25.
141. Levy E, Malafosse M, Huguet C, Loygue J. Réanimation entérale à faible débit continu. L'assistance nutritionnelle mécanique. *In* : Journées de Réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard. Paris, Arnette, 1971 : 199-207.
142. Ricour C, Duhamel JF, Nihoul-Fekete C. Nutrition entérale à débit constant. *Arch Fré Pediatr.* 1977; 34:154-70.
143. Ricour C, Nihoul-Fekete C. La nutrition parentérale prolongée chez l'enfant. *Arch Fr Pediatr.* 1973; 30:469-90.
144. Ricour C. Techniques et indications de la nutrition parentérale exclusive chez l'enfant. *Rev Prat.* 1985; 35: 1105-13.
145. Weijers HA, Van de Kramer JH. Causes of diarrhoea in disturbed digestion. *In* : Nutritio et Dieta. Vol 7. Basel:S Karger, 1965 :33-242
146. Niessen KH, Brugmann G, Schmidt K. [Hereditary deficiency of isomaltase and saccharase responsible for a malabsorption syndrom] *Lin Padiatr.* 1975; 182:163-70.
147. Lucking T, Burdelski M. [Congenital saccharase-isomaltase deficiency: a six-year survey] *Dtesch Med Wochenschr.* 1976; 101:897-900.
148. Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruer-Kleis D. Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *N Engl J Med.* 1987; 316:1306-9.

149. Treem WR, Ahsan N, Sullivan B, Rossi T, Holmes R, Fitzgerald J, Proujansky R, Hyams J. Evaluation of liquid yeast-derived sucrase enzyme replacement in patients with sucrase-isomaltase deficiency. *Gastroenterology*. 1993; 105:1061-8.
150. Treem WR, McAdams L, Stanford L, Kastoff G, Justinich C, Hyams J. Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28:137-42.
151. Pietro Bozano G, Miralles Adarraga T, Carrasco Gandia S, Lama More R, Codeceo Alquinta R, Polanco Allue I. Deficit primitivo de sacarasa-isomaltasa: observaciones en veinte años. *An Esp Pediatr* 1990; 32:317-20.

VU

NANCY, le 21 septembre 2006

Le Président de Thèse

Professeur M. VIDAILHET

NANCY, le 25 septembre 2006

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 2 octobre 2006

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

L'intolérance au saccharose a été décrite pour la première fois par Weijers et coll. en 1960. Elle est due au Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase (DCSI). A partir d'une observation associant un DCSI et une hypokaliémie familiale avec des crampes musculaires, nous avons voulu savoir si cette association était connue, et s'il existait une association du DCSI avec d'autres pathologies. D'autre part, nous souhaitons étudier l'évolution de la présentation, de la prise en charge et du traitement des patients porteurs de DCSI, depuis la modification du sucrage des préparations pour nourrissons, après le décret du 1-7-1976 en France, et après les recommandations de l'ESPGAN au niveau européen, en 1977.

Population et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique des observations de DCSI en France depuis 40 ans. Nous avons ainsi recueilli 53 observations de DCSI. Nous avons comparé les patients nés avant 1977 et ceux nés à partir de 1977, et nous avons comparés les patients selon leur décennie de naissance.

Résultats et discussion : L'âge d'apparition des premiers signes a reculé progressivement de 1 mois en 1960-1970 à 5 mois en 1990-2003, de pair avec l'âge de diversification alimentaire, et probablement à cause de la suppression du saccharose des préparations pour nourrisson. La diarrhée reste prédominante, associée à une hypotrophie dans la moitié des cas. Par contre, le pourcentage de déshydratation a diminué. Le Breath-test remplace progressivement le test de charge en saccharose, mais la biopsie intestinale avec étude enzymatique reste l'étalon-or du diagnostic de DCSI. Cependant, il ne reste actuellement en France que 2 centres qui réalisent cette étude. L'âge de diagnostic et le délai diagnostique semblent diminuer, sans différence significative. Il ne semble pas exister de pathologies associées au DCSI. Dans le cadre de notre étude, presque un quart des patients ont été traités par nutrition entérale à débit constant et nutrition parentérale, et 22% reçoivent un substitut enzymatique. Celui-ci est en général arrêté ultérieurement en raison de l'acquisition d'une tolérance pour de petites quantités de saccharose. La croissance se normalise après l'instauration du régime sans saccharose.

Conclusion : Il s'agit de la plus grande série de patients porteurs de DCSI en France depuis sa première description. Il est intéressant de voir comment l'évolution des habitudes alimentaires et des préparations pour nourrisson ont pu influencer l'âge d'apparition des symptômes. Ce déficit est mieux connu grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Une nouvelle voie de recherche pourrait être l'étude de l'acquisition de la tolérance chez ces patients porteurs de DCSI, grâce au développement d'une flore saccharolytique

Congenital sucrase-isomaltase deficiency: a retrospective report of fifty-three cases diagnosed in France since 1963 to 2003

THESE: MEDECINE SPECIALISEE. ANNEE 2006

MOTS CLEFS:

Saccharose – Disaccharidases - Diarrhée - Nourrisson.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex