

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Déficit congénital en sucrase-isomaltase (DCSI)



Mars 2025

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
1 INTRODUCTION.....	7
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	7
3 POUR COMPRENDRE LA MALADIE	7
3.1 PHYSIOPATHOLOGIE	7
3.2 GENETIQUE	9
3.3 EPIDEMIOLOGIE.....	10
3.4 IMPACTS DE LA PERTE DE FONCTION DE L'ACTIVITE SI SUR LA SANTE	12
4 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	13
4.1 SIGNES CLINIQUES D'APPEL	13
4.2 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	14
4.2.1 <i>Essais thérapeutiques et charge en sucre.</i>	15
4.2.2 <i>Tests génétiques</i>	16
4.2.3 <i>Etude de l'activité enzymatique sur biopsies duodénales.</i>	16
4.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC	17
4.4 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION).....	18
4.5 EVALUATION DE LA MALADIE.....	19
4.6 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	19
4.7 CONSEIL GENETIQUE.....	19
5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	19
5.1 OBJECTIFS	19
5.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION).....	19
5.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (PHARMACOLOGIQUE ET AUTRE)	19
5.3.1 <i>Régime d'éviction</i>	20
5.3.2 <i>Thérapie enzymatique</i>	23
5.4 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE.	24
5.5 RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	25
6 SUIVI.....	26
6.1 OBJECTIFS	26
6.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION).....	26
6.3 RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	26
6.4 EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	26
6.5 AUTRE.....	26
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	28
ANNEXE 2.COORDONNEES DU CENTRE DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS.	29
ANNEXE 3. ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC	30
ANNEXE 4 : EVALUATION DES SIGNES CLINIQUES LORS DES TESTS DE PROVOCATION ORALE (D'APRES LE SERVICE DE GASTROENTEROLOGIE DES HOSPICES CIVILS DE LYON)	31

ANNEXE 5. TENEUR EN SACCHAROSE DES FRUITS (EN G POUR 100G DE PARTIE COMESTIBLE).....	38
ANNEXE 6. TENEUR EN SACCHAROSE DES LEGUMES (EN G POUR 100G DE PARTIE COMESTIBLE).	39
ANNEXE 7 : PROTOCOLE POUR LES PRELEVEMENTS BIOPSIQUES (D'APRES LE CHU BRABOIS A VANDOEUVRE LES NANCY)	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	43

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC	Autorisation d'Accès Compartitionnel
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
MaRDi	Centre de référence des maladies rares digestives
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SI	Sucrase-Isomaltase
DCSI	Déficit Congénital en Sucrase Isomaltase
PAI	Protocole d'Accueil Individualisé

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

Le déficit congénital en sucrase Isomaltase (DCSI) est une maladie rare génétique de transmission autosomique récessive dont la prévalence est estimée à 6 cas pour 100.000 naissances. Les mutations affectent le gène de la Sucrase Isomaltase (SI) qui code pour une enzyme présente sur la bordure en brosse de l'intestin grêle. Cette enzyme hydrolyse certains disaccharides (le maltose, l'isomaltose et le saccharose) en monosaccharides (glucose et fructose) qui sont ensuite absorbés par l'entérocyte. Les disaccharides digérés par l'enzyme sont présents dans le sucre (saccharose ou sucrose) et l'amidon (amylose et maltodextrines). Le DCSI est donc une maladie qui induit un défaut d'utilisation du saccharose et de l'amidon de l'alimentation.

Le déficit enzymatique s'exprime au moment où les sucres non digérés sont introduits dans l'alimentation. En cas d'allaitement maternel ou d'utilisation d'aliments pour nourrissons avec exclusivement du lactose, les signes cliniques apparaissent au moment de la diversification, c'est-à-dire après l'âge de 4 à 6 mois. En cas d'alimentation artificielle avec des produits contenant des dextrines-maltose ou de l'amidon (certaines préparations pour nourrissons, farines et épaississants), les signes d'appel peuvent apparaître plus précocément, dès le premier mois de vie. Des formes plus frustes peuvent toutefois se révéler plus tardivement.

Le défaut d'utilisation des sucres entraîne une diarrhée osmotique faite de selles molles ou liquides plusieurs fois par jour, un ballonnement abdominal avec des flatulences, des douleurs, des nausées voire des vomissements. Une dénutrition avec un retard de croissance pondérale est régulièrement retrouvée chez le petit nourrisson.

En cas de dénutrition, un bilan dans un centre de gastroentérologie rattaché au réseau du CRMR maladies rares digestives (MaRDⁱ) permettra d'orienter le diagnostic. La première étape est d'éliminer les causes plus fréquentes de diarrhée chronique du nourrisson en particulier la maladie coeliaque et la giardiase. En l'absence de ces causes, le diagnostic reposera principalement sur la normalité de l'examen histologique de la biopsie intestinale et la recherche de mutations du gène SI.

En l'absence de retard de croissance, la démarche diagnostique est plus difficile car les signes d'appel sont peu spécifiques et peuvent simuler un syndrome du colon irritable. Une errance diagnostique est alors fréquente. On évoquera le diagnostic sur l'importance des signes cliniques malgré l'absence de déséquilibre du régime. En effet, le régime est souvent déséquilibré en cas de colon irritable du nourrisson (régime hypercalorique ou avec des apports faibles ou excessifs en fibres). La concordance des signes cliniques et la consommation de saccharose (et à un degré variable d'amidon) relevée à l'interrogatoire est aussi un bon élément d'orientation.

A tout âge, la suspicion clinique pourra être confortée par un régime d'exclusion du saccharose pendant quelques semaines, au mieux encadré par une diététicienne. A l'inverse, des épreuves de provocation sont souvent proposées et réalisées dans un centre MaRDⁱ. Il s'agit de donner une dose de charge orale en saccharose. En cas de DCSI, il est possible de reproduire les signes cliniques (diarrhée, ballonnement, douleurs), d'objectiver une baisse du pH des selles (dûe à la fermentation colique des sucres non absorbés) et une absence de montée de la glycémie (par défaut de digestion et donc d'absorption du glucose). Ce test de provocation induit aussi une

augmentation de l'hydrogène expiré par fermentation des sucres non digérés si on le couple à un test respiratoire.

Ces arguments évocateurs seront confirmés par une étude génétique dans le cadre de la préindication « entéropathie congénitale du jeune enfant » et si besoin, une étude de l'activité enzymatique de la SI sur des biopsies intestinales réalisées elles aussi en collaboration avec un centre MaRDi et le service de biochimie du CHU de Nancy.

La prise en charge est basée sur un régime de réduction du saccharose et dans une moindre mesure de l'amidon dans l'alimentation, à un degré variable suivant la tolérance du patient. Ce régime nécessite une prise en charge diététique dans un centre MaRDi par une équipe expérimentée. Elle vise à éduquer la famille sur les produits contenant du saccharose et de l'amidon et à s'assurer de l'équilibre global du régime malgré l'éviction proposée. L'Association Française du DCSI est aussi une ressource importante pour les patients, permettant d'aborder les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne et d'assurer un soutien à la famille. Le régime implique le plus souvent la mise en place d'un protocole d'accueil spécialisé (PAI) pour la cantine et l'école.

Pour limiter autant que possible les contraintes du régime et ses conséquences, une enzymothérapie orale de substitution est généralement proposée. Elle repose sur l'utilisation de la sacrosidase (Sucraid[®]) prescrite dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compensationnel (AAC) nominative. L'enzyme doit être conservée au froid et utilisée au début et en milieu de repas. Elle permet d'atténuer les signes digestifs associés à l'ingestion de saccharose. En cas d'échec, des préparations magistrales fabriquées par la pharmacie des hospices civils de Lyon (Plateforme FRIPHARM), appelées « invertase » et « glucoamylase » sont aussi disponibles. D'autres produits (catalogués dans les compléments alimentaires et non remboursés) avec une activité sucrase et amylase sont aussi disponibles sur le marché (Starchway[®]) mais nous ne disposons pas d'étude clinique sur leur efficacité.

Le suivi des patients et de leur famille consiste principalement dans la prise en charge diététique et l'éducation thérapeutique, le suivi de la croissance pondérale, la mise en place du PAI, l'accompagnement dans les problèmes de la vie courante liés au régime pour l'intégration sociale, scolaire et professionnelle. Avec le temps et un régime adapté, les signes cliniques ont tendance à diminuer et les risques de dénutrition deviennent limités. A noter qu'en cas de diarrhée aigue infectieuse avec déshydratation, il est nécessaire de prescrire des solutés de réhydratation orale sans saccharose sous peine d'inefficacité voire d'aggravation de la diarrhée.

Liens et contacts utiles :

Orphanet ([code ORPHA:35122](https://www.orpha.net/))



[https://www.orpha.net/fr/disease/detail/35122#:~:text=La%20carence%20en%20SI%20entraîne,qui%20provoque%20les%20symptômes%20abdominaux.&text=Le%20diagnostic%20peut%20être%20suspecté,et%20un%20retard%20de%20croissance.](https://www.orpha.net/fr/disease/detail/35122#:~:text=La%20carence%20en%20SI%20entra%C3%ACne,qui%20provoque%20les%20sympt%C3%ACmes%20abdominaux.&text=Le%20diagnostic%20peut%20%C3%ACtre%20suspect%C3%A9,et%20un%20retard%20de%20croissance.)

Centre de référence des maladies rares digestives : <http://mardis.fr>

Association Française de la Déficience en Sucrase Isomaltase : <https://afdcsl.fr>

Préindication génétique « entéropathies congénitales du jeune enfant » : <http://mardis.fr>

1 Introduction

Le Déficit Congénital en Sucrase Isomaltase (DCSI) est une maladie intestinale autosomique récessive qui a été décrite pour la première fois par Weijers et van der Kamer en 1959. Elle est référencée sous les termes « Congenital Sucrase Deficiency » dans OMIM (222900) et « Déficit Congénital en Sucrase Isomaltase » dans la base Orphanet (ORPHA 35122). Elle est à distinguer des déficits en sucrase isomaltase (SI) secondaires à des maladies intestinales avec atrophie villositaire ou à des médicaments qui ne sont pas traitées ici.

A notre connaissance, aucune recommandation de société savante nationale ou internationale n'est disponible à ce jour. Le PNDS est donc basé sur une revue de la littérature et une analyse critique des articles publiés. A la date du 1er juin 2024, 116 références avec le mot clé « Sucrase-Isomaltase Congenital Deficiency » étaient disponibles sur le site pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Elles ont été revues pour établir ce protocole national de soins (PNDS).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de DCSI. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD 17 « maladie métabolique ».

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de DCSI. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://mardis.fr>).

3 Pour comprendre la maladie

3.1 Physiopathologie

Les glucides forment un ensemble de molécules variées allant du monosaccharide (glucose, galactose, fructose), à de très grosses macromolécules polysaccharidiques que sont le glycogène et l'amidon en passant par des disaccharides dont le sucrose (ou saccharose, formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose), le lactose (formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose) ou le maltose (formé de deux molécules de glucose reliées par des liaisons 1-4 (maltose) et l'isomaltose (ou dextrine-maltose reliant deux molécules de glucose par des liaisons 1-6). Les glucides représentent plus de la moitié des apports caloriques dans une alimentation normale.

L'absorption intestinale des glucides nécessite que les chaînes polysaccharidiques soient digérées en monosaccharides avant d'être absorbées par la cellule épithéliale intestinale ou entérocyte. Pour l'amidon et le saccharose, cette digestion commence par les α -amylases salivaires dans la bouche et se termine par les α -glucosidases, la maltase-glucoamylase (d'origine pancréatique) et la sucrase-isomaltase (SI) présente sur l'épithélium de l'intestin grêle. L'enzyme SI se compose de deux domaines, la sucrase et l'isomaltase. Elle est ancrée à la membrane de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Le domaine isomaltase hydrolyse les liaisons α -1,6-glycosidiques de l'isomaltose et des oligosaccharides dérivés de l'amidon (malto-dextrines) clivés par l'amylase (figure 1). Le domaine sucrase clive les liaisons α -1,2-glycosidiques du saccharose pour former du glucose et du fructose, et contribue au clivage de la liaison α -1,4-glycosidique du maltose pour former deux monosaccharides de glucose. Chez l'homme, la SI est responsable de 60 à 80 % de l'activité maltase dans l'intestin et de presque toute l'activité sucrase. Ainsi, la SI est une enzyme essentielle pour le métabolisme du saccharose et des dérivés de l'amidon (maltose et isomaltose). Son rôle est donc essentiel dans la digestion des féculents et des aliments contenant des sucres, composants majeurs du régime alimentaire de la plupart des populations dans le monde.

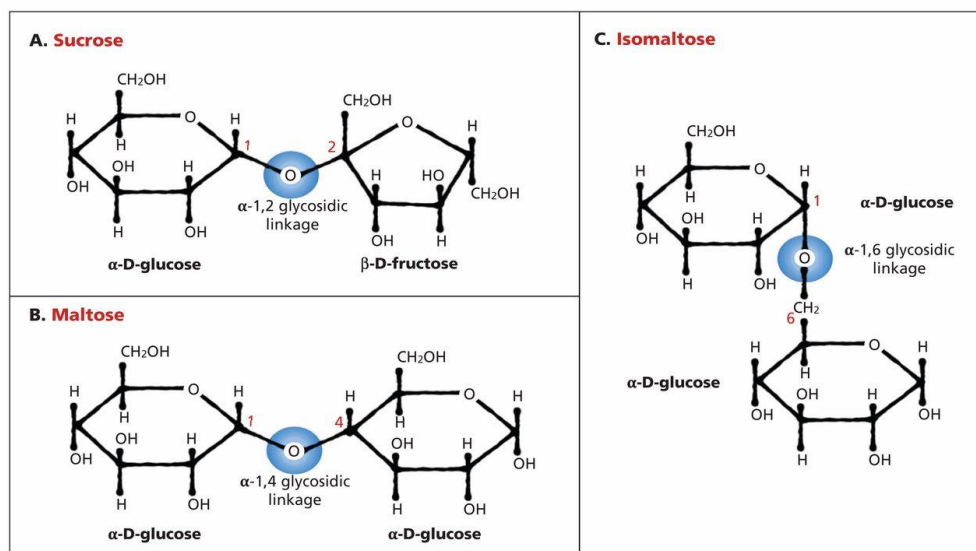


Figure 1. Disaccharides métabolisés par la sucrase-isomaltase. Sucrose = saccharose. D'après Marcadier 2015.

La perte de la fonction SI entraîne une malabsorption du saccharose et de composants non digérés de l'amidon. Ces sucres non absorbés sont fermentés par la flore colique dans le colon et dégradés en acides volatils et en acide lactique (normalement absent ou présent à l'état de trace) avec également libération d'hydrogène (H_2) et de gaz carbonique (CO_2), qui passent dans

la circulation avant d'être expirés. La fermentation des sucres augmente encore les résidus osmotiquement actifs et accroît l'appel d'eau dans le colon. L'augmentation de l'acide lactique conduit à l'acidification des selles et empêche l'absorption du sodium et de l'eau par la muqueuse colique. Ceci entraîne de façon variable une série de symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des flatulences et de la diarrhée. Ces symptômes surviennent lorsque les enfants commencent à consommer des aliments contenant du saccharose, c'est-à-dire, le plus souvent, au moment de la diversification. En cas de déficit enzymatique important, compte tenu de l'importance des glucides dans l'alimentation, un retard de croissance avec dénutrition peuvent être observés.

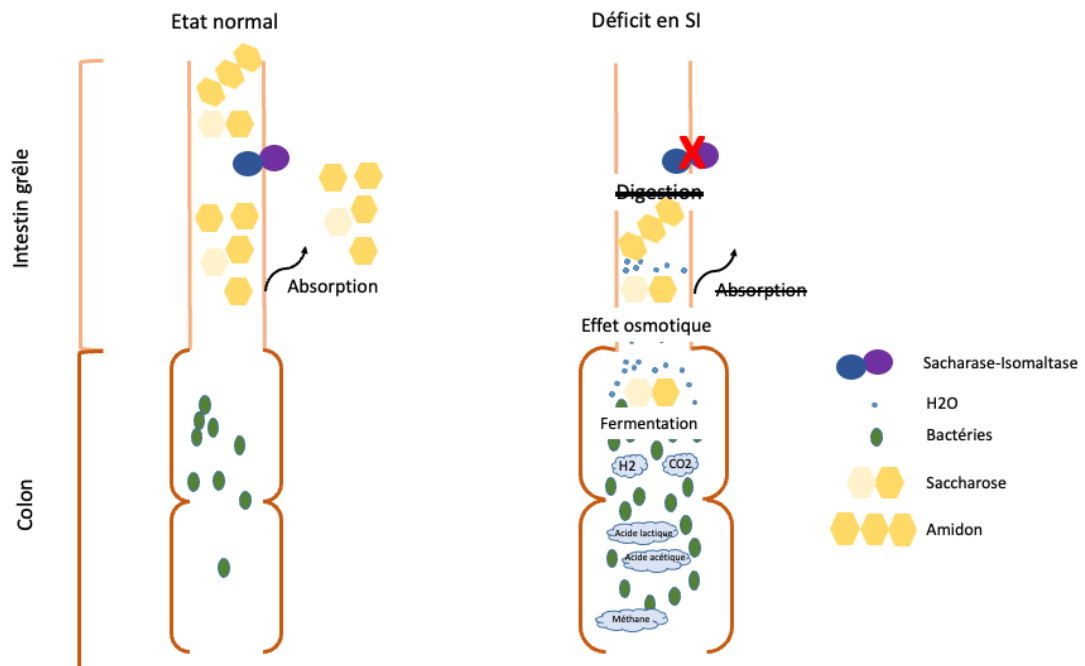


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant aux symptômes dans le DCSI (d'après Pratt 2007).

On notera que, chez un patient donné, les signes cliniques sont proportionnels à la consommation des sucres malabsorbés. L'ingestion d'une petite quantité de ces sucres est souvent possible sans conséquence clinique du fait de l'adaptation de l'intestin et de son microbiote au DCSI. Il n'y a aucun risque vital lors de l'ingestion des aliments mal tolérés (ce n'est pas une allergie alimentaire) et il n'est donc pas nécessaire de prendre des mesures particulières en cas d'ingestion accidentelle de produits proscrits du régime. En cas d'ingestion de tels produits, le traitement est purement symptomatique.

3.2 Génétique

Le DCSI est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène *SI* situé sur le chromosome 3 (figure 3). Les patients portent donc une mutation sur chacun de leurs deux chromosomes 3. Ils sont dits homozygotes si les chromosomes portent la même mutation ou hétérozygotes composites si les deux mutations sont différentes. Les variants génétiques en cause sont classés pathologiques ou probablement pathologiques selon la classification ACMG.

L'étude de la littérature montre qu'au moins 80 % des patients publiés atteints de DCSI présentent l'une des trois mutations communes : c.1730T>G, p.Val577Gly ; c.3218G>A, p.Gly1073Asp et c.5234T>G, p.Phe1745Cys. Ces mutations se trouvent dans le domaine de la sucrase et ont été identifiées pour leur rôle dans le trafic cellulaire. Il a été confirmé qu'elles abolissent l'activité de la sucrase et de l'isomaltase. Il ne semble pas exister de différence majeure dans l'expression phénotypique des différentes mutations répertoriées malgré leurs effets différents sur le trafic moléculaire et la fonction enzymatique de la protéine mais les études publiées sont peu nombreuses (Naim 2012). Il est donc exceptionnel qu'aucune de ces trois principales mutations ne soit présente sur au moins un chromosome chez un patient caucasien suspect de DCSI.

Une récente étude des bases de données internationales de séquences du génome (gnomAD) a identifié un total de plus de 40 mutations supplémentaires supposées être des pertes de fonction dont 4 mutations supplémentaires relativement fréquentes (c.2789A>G p.Gln930Arg ; c.5234T>G p.Phe1745Cys ; c.3218G>A p.Gly1073Asp et c.1730T>G p.Val577Gly) (de Leusse 2022). La description de ce panel de mutations aide lui aussi le diagnostic génétique qui peut être aujourd'hui assez fiable et précis.

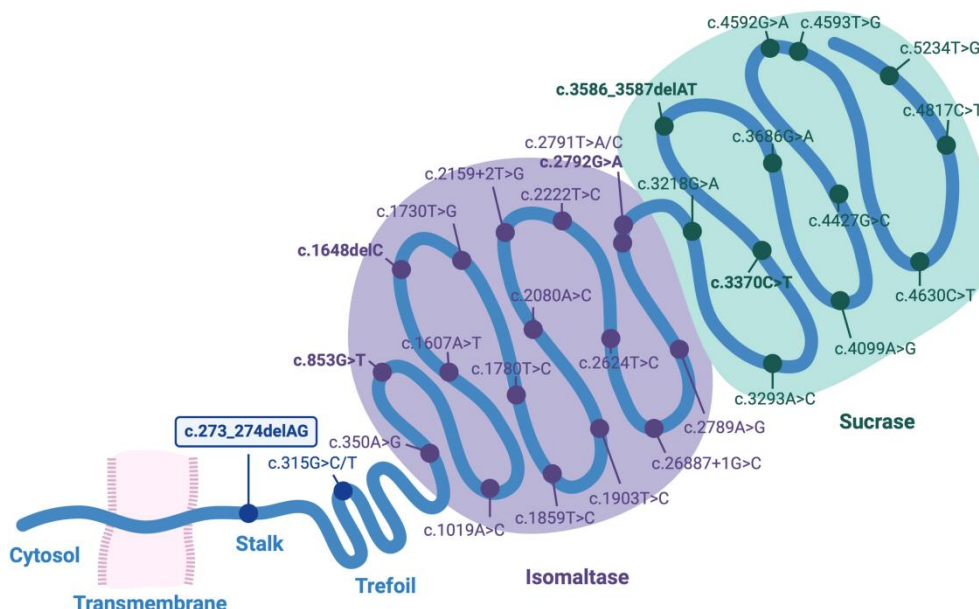


Figure 3 : représentation de l'enzyme SI et localisation des principales mutations répertoriées (d'après Senfleber 2022).

3.3 Epidémiologie

La prévalence du DCSI est souvent mentionnée comme se situant entre 0,05 et 0,2 % dans les populations européennes, et comme étant encore plus faible dans les populations d'ascendance africaine et hispanique. Ces chiffres de prévalence sont basés sur l'évaluation clinique de patients présentant des symptômes gastro-intestinaux. Cependant, en utilisant une définition génétique du DCSI, estimée comme la proportion de porteurs de deux variants *SI* catégorisés comme pathogènes, probablement pathogènes ou perte de fonction, la prévalence est beaucoup plus faible.

Ainsi, sur la base des variants publiés comme pathogènes, la prévalence mondiale est estimée à 31,4 pour 10⁶ naissances (IC à 95 % : 28,3-34,8). Cette valeur est de 57,6 pour 10⁶ naissances

(IC à 95 % : 52,5-63,2) si on la déduit de la fréquence de tous les variants prédits comme étant des pertes de fonction dans gnomAD (de Leusse 2022). Il existe par ailleurs de grandes différences d'une région à l'autre du globe dans les différentes populations avec une prévalence allant de 0,0005% à 0,013% dans les populations européennes (figure 4).

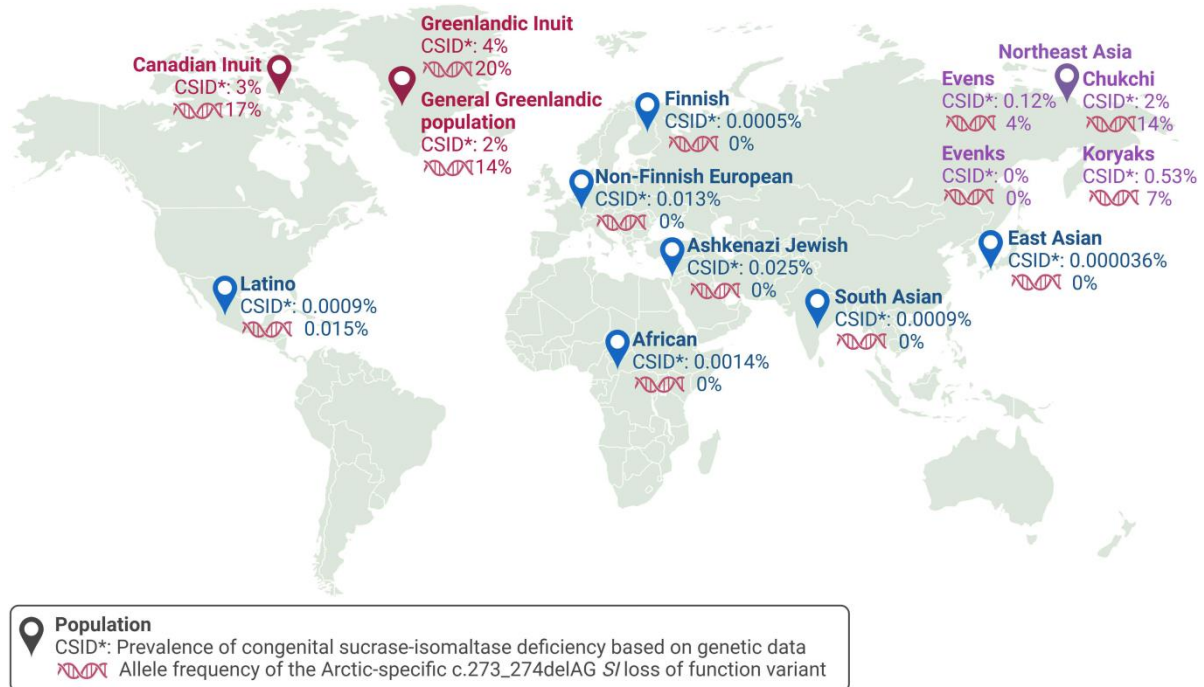


Figure 4. Fréquence du DCSI et de l'allèle arctique du gène autour du globe (d'après Karsbaek Senfleber 2022)

Contrairement à la plupart des populations du monde, le DCSI est relativement courant dans les populations arctiques, avec une prévalence de 3 à 7 % chez les Canadiens et les Alaskiens sur la base d'un diagnostic clinique (figure 4). Cette fréquence très élevée est due au variant c.273_274delAG entraînant une modification de la protéine située dans la région du pédoncule de l'enzyme et supposée entraîner une perte totale de la fonction SI (Carpentier 2015). La fréquence de cet allèle est de 20 % dans la population d'origine inuite et de 14 % dans la population générale du Groenland alors qu'elle est quasiment nulle dans toutes les autres populations (Figure 4).

Malgré le fait que le variant c.273_274delAG n'est en fréquence élevée que dans les populations arctiques, aucun signe de sélection positive dans la région proche du variant n'a été rapporté. Il est donc probable que ce variant ait atteint une fréquence élevée dans les populations arctiques en raison de la dérive génétique, qui a un impact particulièrement important dans les petites populations isolées. L'absence de sélection naturelle s'explique probablement par la forte teneur en protéines et en graisses et la faible teneur en glucides du régime alimentaire traditionnel des Inuits. Ce régime a pu permettre aux porteurs du variant génétique de rester asymptomatiques jusqu'à ce que, il y a quelques décennies, des aliments occidentaux riches en saccharose et en amidon aient été introduits au Groenland.

3.4 Impacts de la perte de fonction de l'activité SI sur la santé

Le variant spécifique de l'Arctique est suffisamment courant pour permettre des études statistiques sur l'impact de la perte de la fonction SI sur la santé, en comparant les porteurs homozygotes du variant (qui n'ont pas de fonction SI) avec le reste de la population (Andersen 2022). Il est donc utile de les mentionner ici.

Une étude portant sur les données de santé du Groenland a montré que les porteurs homozygotes de la mutation arctique (qui ne connaissaient pas leur statut génétique avant de consulter) avaient 19 % de plus de consultations liés à des symptômes gastro-intestinaux (IRR : 1,19, IC 95 % [1,02;1,40], $p=0,02$) et une incidence 41 % plus élevée de procédures diagnostiques liées à l'appareil gastro-intestinal (IRR, 1,41, IC 95 % [1,05-1,92], $p=0,02$) par rapport aux témoins non mutés (Andersen 2024). Ceci confirme, comme attendu, que le DCSI est associé à des symptômes digestifs en population générale.

Toutefois, le déficit en SI pourrait aussi avoir certains avantages sur la santé dans des populations ayant un mode de vie occidental moderne. Ainsi, les adultes groenlandais porteurs homozygotes du variant spécifique de l'Arctique ont un profil métabolique plus sain que le reste de la population groenlandaise (Andersen 2022). Dans cette étude, ils avaient un Index de Masse Corporelle (IMC) inférieur de 2 kg/m² et un poids corporel inférieur de près de 5 kg. Les porteurs homozygotes du variant présentaient également un bilan lipidique plus favorable. Ils avaient un taux d'acétate sérique plus élevé, probablement lié à la dégradation bactérienne des sucres non digérés. Ce phénotype a été confirmé dans un modèle de souris invalidées pour le gène *Si* avec un régime alimentaire contenant du saccharose (Andersen 2022). La taille de l'effet observé est substantielle et d'une ampleur similaire à l'effet des médicaments hypolipémiants, les statines. Aucun effet significatif n'a toutefois été observé sur l'homéostasie du glucose, le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires dans le petit groupe de participants étudiés. Ces observations semblent être indépendantes de la consommation plus faible de sucre ajouté, observée chez les porteurs homozygotes. Il est donc possible voire probable que le déficit en SI s'accompagne d'une certaine protection vis-à-vis du syndrome métabolique chez les personnes suivant un régime alimentaire de type occidental.

Il existe peu de données sur le goût et les préférences alimentaires des personnes ayant perdu la fonction SI (Karsbaek Senfleber 2022). Si les enfants souffrant d'intolérance au fructose développent rapidement une forte aversion pour les aliments sucrés en réponse aux symptômes causés par cette intolérance, cela semble plus rare chez les enfants avec un déficit en SI mais nous manquons de données sur ce sujet et des aversions réelles sont mentionnées par l'association de malades. La SI est exprimée dans les cellules gustatives porteuses des récepteurs du goût sucré chez l'homme et la souris (T1R2 et T1R3). La SI pourrait ainsi jouer un rôle dans la perception de la saveur sucrée et les individus présentant une perte de la fonction SI pourraient être moins sensibles au goût sucré du saccharose et peut-être des glucides en général. Les altérations de la perception du goût sucré chez les individus présentant une perte de la fonction SI pourraient alors affecter l'apport alimentaire si les aliments sucrés semblent moins attrayants. Ces hypothèses restent toutefois à confirmer.

L'étude de l'impact des inhibiteurs de l' α -glucosidase (l'acarbose, le voglibose et le miglitol) est une autre façon d'aborder le rôle du déficit de la digestion des polysaccharides sur la santé (Karsbaek Senfleber 2022). Ces inhibiteurs sont des médicaments antidiabétiques qui réduisent la dégradation des hydrates de carbone en inhibant différentes combinaisons d'enzymes digestives, y compris la SI. Les inhibiteurs de l' α -glucosidase entraînent des diarrhées et des

ballonnements lors de la consommation d'hydrates de carbone et sont souvent mal tolérés par les patients. Pour certains, un médicament inhibiteur de la SI pourrait être mieux toléré en ciblant une seule enzyme et des médicaments ciblés sur la SI pourraient être développés.

D'autres médicaments peuvent réduire l'activité de la SI tels que la N-butyldéoxynojirimycine (miglustat) utilisée pour le traitement des maladies lysosomales ; la codéine utilisée comme analgésique et la ranitidine qui a un effet antihistaminique. En outre, plusieurs remèdes populaires à base de plantes, en particulier ceux qui contiennent des composants polyphénoliques, exercent également un effet inhibiteur sur la SI (Gericker 2016).

Le déficit partiel en SI chez les porteurs hétérozygotes pour les mutations du gène *SI* pourrait aussi avoir un rôle sur la santé. La présence de mutations à l'état hétérozygote a été rapportée plus fréquente (4.5% vs. 1.3% ; OR = 3.5 [95% CI: 2.0, 6.1]; $P < 0.01$) chez les enfants suivis pour diarrhée chronique que dans une population contrôle non appariée (Chumpitazi 2020). Ces enfants avaient par ailleurs une diarrhée plus marquée cliniquement que les sujets non mutés. Henström (2016) et Garcia-Etxebarria ont rapporté que les variants hétérozygotes du gène *SI* pourraient aussi être associés à un risque accru de syndrome du colon irritable chez l'adulte. Ces résultats restent toutefois à confirmer, en particulier par l'analyse de l'effet d'un régime d'éviction sur les symptômes allégués. Un travail chez les apparentés de malades pourrait ainsi être utile.

Au total, le déficit en SI entraîne des symptômes digestifs mais ne semble pas avoir d'effet délétère majeur sur la santé. Au contraire, certains avantages métaboliques ont été suggérés.

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Signes cliniques d'appel

Il n'y a pas de signe clinique en cas d'allaitement maternel exclusif, puisque le lait de mère ne contient ni saccharose ni maltose. Les symptômes apparaissent chez le nourrisson au moment du sevrage et/ou de la diversification avec l'introduction du saccharose et de l'amidon dans l'alimentation, (i.e. après l'âge de 4 à 6 mois). Chez le nourrisson nourri au biberon, selon que les aliments pour nourrisson proposés à l'enfant contiennent ou non des dextrines, les signes cliniques peuvent apparaître avant ou après la diversification. Le diagnostic peut donc être évoqué dès le premier mois de vie chez les enfants en alimentation artificielle ou mixte. L'amélioration des symptômes en cas de passage à un aliment pour nourrisson sucré avec du lactose seul peut permettre d'étayer l'hypothèse diagnostique. Toutefois, le diagnostic est souvent posé tardivement chez l'enfant voire l'adulte en cas de symptômes modestes ou d'errance diagnostique.

A tout âge, le DCSI entraîne une diarrhée osmotique et de fermentation lors de l'ingestion des glucides maldigérés qui se traduit par des symptômes tels que des nausées ou vomissements, des flatulences et des douleurs abdominales (Naim 2012, Gericker 2016). L'augmentation de la charge osmotique due aux glucides non absorbés dans la lumière intestinale et le côlon provoque un afflux d'eau et d'électrolytes dans la lumière, ce qui affecte la motilité intestinale en accélérant le transit de l'intestin grêle, entraînant une diarrhée chronique. D'autres symptômes tels que la distension abdominale gazeuse, les flatulences et les crampes sont causés par la fermentation bactérienne des glucides non digérés, ce qui augmente encore la pression osmotique. L'accélération du transit augmente encore le degré de maldigestion de l'amidon et des monosaccharides.

Le défaut calorique peut entraîner une dénutrition et/ou un retard de croissance pondéral qui peut nécessiter une prise en charge nutritionnelle en milieu spécialisé chez le nourrisson. En raison de la formation d'acides gras à chaîne courte lors de la fermentation colique, il a pu être rapporté une acidose métabolique. Une néphrocalcinose et des calculs urinaires ont été rapportés chez deux patients (Treem 2012). D'autres symptômes tels que la fatigue ou la soif sont rapportés par l'association de patients qui mentionne aussi que le délai d'apparition des symptômes digestifs est variable selon les aliments. Ces données mériteraient d'être mieux précisées par des études complémentaires.

De multiples facteurs contribuent à moduler l'intensité des signes cliniques qui sont de légers à sévères selon les malades et leurs habitudes alimentaires : la quantité de glucides et d'autres composants alimentaires ingérés, la vitesse de vidange gastrique, l'activité métabolique des bactéries de fermentation, le degré d'activité enzymatique résiduelle de la SI, d'autres déficits enzymatiques tels qu'un déficit en lactase, ainsi que les troubles intestinaux ou une inflammation coexistants. En outre, les symptômes dépendent de l'âge du patient, la tolérance aux sucres s'améliorant le plus souvent jusqu'à l'adolescence. La littérature est toutefois peu importante et des études complémentaires seraient utiles pour préciser l'évolution des symptômes avec le temps.

En pratique, dans la très grande majorité des cas, le diagnostic est évoqué devant une diarrhée chronique d'intensité variable apparue à l'âge du nourrisson. Lorsque la diarrhée est importante avec un retentissement sur la croissance voire une dénutrition, le diagnostic est plus facilement évoqué, en milieu spécialisé. Lorsque la diarrhée est plus modeste, sans retentissement notable sur la courbe de poids, le diagnostic est plus rarement évoqué car le tableau est proche du syndrome du colon irritable. Un bilan biologique de débrouillage n'est pas contributif et il n'existe pas de test biologique d'orientation. C'est principalement l'interrogatoire précis reliant la prise de saccharose et les symptômes cliniques qui peut faire suspecter le diagnostic.

Le déficit en SI peut être secondaire à une maladie digestive. En effet, toute maladie associée à une atrophie villositaire intestinale entraîne une diminution de l'activité SI par réduction de la surface de la bordure en brosse intestinale. Il est donc essentiel d'éliminer une autre cause de diarrhée chronique avant de retenir le diagnostic de DCSI. Il faut en particulier éliminer une maladie coeliaque et une lambliaze (ou giardiose) dont l'âge habituel de survenue de la diarrhée est sensiblement le même que pour le DCSI. Chez l'enfant plus grand ou l'adulte, des maladies telles que la maladie de Crohn ou la réaction de greffon contre l'hôte ont pu être proposées comme des causes de déficit en SI secondaire mais le contexte clinique permet facilement d'établir ces diagnostics.

4.2 Démarche diagnostique

Le test diagnostique de référence est la démonstration de l'absence complète ou quasi-complète de l'activité de la sucrase (l'activité isomaltase pouvant varier d'absente à pratiquement normale) sur des biopsies de l'intestin grêle dont la muqueuse est histologiquement normale et dont l'activité lactasique (ou d'une autre enzyme de la bordure en brosse) normale est le garant d'une gestion optimale de la biopsie (Marcadier 2015). Cette méthode est directe mais invasive, coûteuse et difficile à réaliser. Elle ne peut donc être proposée d'emblée aux enfants consultant pour un tableau de colon irritable avec diarrhée. L'endoscopie est donc l'examen de référence à demander seulement après avoir réuni un certain nombre d'arguments indirects en faveur du diagnostic.

La démarche diagnostique proposée ici comporte trois étapes ; La première étape est la réalisation de tests de provocation orale par le saccharose. Ce test est sensible mais peu spécifique. Il permet donc d'identifier les cas possibles de DCSI sans avoir recours à des tests invasifs ou coûteux qui sont eux plus spécifiques. En cas de test positif ou douteux, on proposera une analyse génétique à la recherche de mutations du gène *SI*. En cas de très forte suspicion diagnostique, une étude génétique d'emblée pourra être proposée. Le diagnostic enzymatique sera réservé en troisième intention aux cas génétiques douteux ou pour une confirmation définitive du déficit si besoin est, dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

4.2.1 Essais thérapeutiques et charge en sucre.

Les essais thérapeutiques consistant à éviter le saccharose pendant un certain temps n'ont pas été étudiés de manière contrôlée (Danialifar 2024). En l'absence de dénutrition, un régime d'exclusion temporaire peut toutefois être proposé à titre d'épreuve diagnostique afin de tester l'hypothèse. Cette démarche ne perturbe pas les tests diagnostiques ultérieurs (au contraire de la maladie coeliaque par exemple). Ce régime d'épreuve de 2 à 3 semaines peut être pratiqué sans danger au domicile en excluant les aliments contenant le plus de saccharose (cf infra) et en réduisant la quantité d'amidon. Il doit être réalisé avec l'aide d'une diététicienne. Une amélioration franche des signes cliniques est en faveur du diagnostic de DCSI.

A l'opposé de l'épreuve d'éviction, un test de provocation des symptômes par une charge en saccharose peut aussi apporter des arguments en faveur du diagnostic. Les quantités proposées sont les mêmes que lors du test respiratoire (1 à 2 g/kg, maximum 50 g). Le test de provocation est positif s'il induit une diarrhée +/- associée à un ballonnement abdominal. Le pH des selles est classiquement acide ($\text{pH} < 5/6$) et l'augmentation de la glycémie mesurée pendant le test reste inférieure à 0,2 g/l du fait de la malabsorption du sucre.

Le test respiratoire au saccharose permet de détecter le saccharose non digéré en mesurant la quantité d'hydrogène produite par les bactéries coliques. Après 24 heures de régime pauvre en résidus, et après un jeûne de 12 heures (6 heures pour les nourrissons <6 mois), le patient reçoit 1 g/kg de saccharose (certaines études proposent jusqu'à 2g/kg, sans dépasser 50g) administré dans une solution concentrée à 10g/100ml. Une augmentation de 20 ppm (parties par million) de l'hydrogène dans l'air expiré par rapport à la valeur basale et survenant dans les 2 heures suivant l'ingestion du sucre est considérée comme anormale. Cependant, les résultats peuvent être influencés par un transit intestinal anormal ou par la présence d'une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle. En outre, un pourcentage variable de témoins sains peut également présenter un certain degré de malabsorption. Enfin, certains patients méthanogènes peuvent avoir un test respiratoire à l'hydrogène expiré négatif. Les directives récentes de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) ne recommandent donc pas l'utilisation du test respiratoire seul pour diagnostiquer le DCSI. Ce test doit donc être considéré comme un test d'orientation non invasif.

Pour mémoire, nous mentionnons le test respiratoire au ^{13}C -sucrose à base d'isotopes stables qui offre certains avantages par rapport au test respiratoire à l'hydrogène de saccharose. Des échantillons d'haleine sont prélevés après l'ingestion de saccharose (généralement 20 mg) dans une solution contenant suffisamment d'eau avec un polymère de glucose, et la quantité de $^{13}\text{CO}_2$ enrichie par spectroscopie de masse ou par spectrométrie de masse est mesurée par un test de l'haleine. Ce test n'est cependant pas disponible à notre connaissance en France.

Au total, un certain nombre de tests d'éviction ou de provocation peuvent apporter des arguments indirects en faveur du diagnostic. Ils ont l'avantage d'être non invasifs, facilement disponibles et peu coûteux. Ils peuvent être réalisés à tout âge, éventuellement dans un centre MaRDi. Des tests positifs doivent toutefois être complétés par une étude génétique pour affirmer le diagnostic. A l'inverse, des tests négatifs ne permettent pas d'exclure formellement le diagnostic et des études génétiques seront demandées en cas de forte suspicion diagnostique sur les données d'interrogatoire.

4.2.2 Tests génétiques

Les tests génétiques apportent aujourd'hui une très bonne orientation diagnostique. Ils sont disponibles plus facilement que les études enzymatiques, ne sont pas invasifs et ont un coût moindre. De plus, leur interprétation n'est probablement pas plus délicate que celle des études enzymatiques. En cas de résultat négatif, l'approche génétique permet aussi d'identifier si besoin d'autres causes de diarrhée chronique, en particulier en cas de retentissement sur l'état général du nourrisson (Berni Canani 2016).

Le test génétique est habituellement réalisé à partir d'ADN génomique extrait d'un échantillon de sang du patient et au mieux de ses deux parents. Plusieurs approches génétiques peuvent être proposées incluant soit i) la recherche des mutations les plus courantes sur des panels spécifiques, ii) le séquençage du gène *SI* seul ou iii) associé au séquençage d'autres gènes susceptibles d'expliquer le tableau clinique. Le choix des méthodes dépend du contexte clinique, de l'orientation diagnostique, de la disponibilité des tests et des connaissances scientifiques du moment, les méthodes du diagnostic génétique évoluant rapidement. Une discussion avec les généticiens est souhaitable et peut être facilement obtenue dans le cadre des réunions multidisciplinaires dédiées aux entéropathies congénitales du jeune enfant, quelque soit l'âge du patient (contact : <http://mardis.fr>).

L'interprétation des tests génétiques nécessite une expertise clinique et génétique qui n'est disponible que dans quelques laboratoires spécialisés dont les services de génétique de l'hôpital de La Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille et de l'hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Ces limites peuvent toutefois être réduites grâce aux réunions de concertation pluridisciplinaires dans le cadre de la préindication « entéropathies digestives rares de l'enfant ». En cas de résultat positif, une prise en charge diététique sera mise en place. L'étude enzymatique sur biopsies intestinales sera proposée en fonction des cas, au mieux après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire MaRDi. En cas de résultat négatif, le diagnostic de DCSI est très improbable et d'autres diagnostics alternatifs seront envisagés, éventuellement en complétant les recherches génétiques pour identifier d'autres maladies sur le même échantillon d'ADN.

4.2.3 Etude de l'activité enzymatique sur biopsies duodénales

L'examen de référence pour tester le déficit en disaccharidases est en principe l'obtention par endoscopie de plusieurs biopsies de la troisième partie du duodénum. La localisation des biopsies est importante car les activités disaccharidasiques sont réduites de près de 40 % dans le duodénum par rapport au jéjunum proximal.

Une biopsie est utilisée pour étudier l'architecture de la muqueuse. L'examen histologique est en effet toujours complémentaire de l'étude enzymatique. Il permet de distinguer les déficits primaires des déficits secondaires en disaccharidases. Dans les troubles primaires (DCSI), la morphologie intestinale est normale tandis que les troubles secondaires s'accompagnent d'une

morphologie intestinale altérée (maladie coeliaque, giardiase, maladie de Crohn, chimiothérapie, radiothérapie, etc.).

Les autres biopsies servent à l'étude des disaccharidases sur des homogénats de tissus selon la méthode de Dahlqvist. Le glucose libéré après ajout du substrat approprié permet de mesurer l'activité enzymatique. Cette méthode permet d'obtenir des niveaux précis d'activité enzymatique mais elle peut être limitée par des problèmes d'échantillonnage, deux biopsies pouvant donner des mesures différentes de l'activité enzymatique de la bordure en brosse. Il est donc souhaitable de faire plusieurs biopsies pour ces mesures afin d'éviter les biais d'échantillonnage. Lactase, maltase, sucrase, isomaltase et parfois thréalase sont rapportées, certains laboratoires mesurant aussi la glucoamylase. Il est important de réaliser plusieurs dosages enzymatiques (et pas seulement le dosage de la sucrase) afin de confirmer la spécificité du déficit enzymatique, le DCSI n'altérant pas les activités telles que la lactase ou la thréalase qui servent de contrôle positif (Cf infra).

L'inconvénient de ces tests est que leur interprétation nécessite une expertise biologique confirmée. Plusieurs artefacts peuvent induire des faux négatifs de l'activité enzymatique. Celle-ci est susceptible d'être détruite lorsque la biopsie est exposée au formol à partir de pinces plongées par inadvertance dans des conteneurs d'échantillons pour l'histologie. Il est donc recommandé de collecter en premier les échantillons utilisés pour mesurer l'activité de la disaccharidase. Un temps d'attente trop long durant l'acheminement au laboratoire détruit globalement les activités enzymatiques de la biopsie. Les cycles répétés de congélation-décongélation doivent être évités pendant l'expédition.

Il est donc indispensable de comparer l'activité sucrase à des contrôles positifs biopsiés le même jour. Comme il existe un chevauchement important entre la sucrase, la maltase et la glucoamylase dans la digestion du maltose, du maltotriose et des polymères de glucose à chaîne plus longue, l'activité lactasique est un bon témoin positif (au moins chez le jeune enfant avant la réduction physiologique de l'activité lactasique). Un rapport sucrase/lactase de 1,0 ou moins a été proposé comme guide pour le DCSI, mais il peut être pris en défaut en cas d'intolérance secondaire au lactose (fréquente dans beaucoup de populations après l'âge de 6 ans) d'où l'intérêt de mesurer l'activité thréalasique en tant que témoin positif.

Les erreurs d'interprétation courantes dans la pratique soulignent la nécessité que le rapport des résultats anormaux soit fait par un médecin et une équipe de techniciens parfaitement formés. Par ailleurs, la méthodologie limite la possibilité de validation interne systématiques (par des études de biopsies issues de sujets sains par exemple) et l'échange entre laboratoires de matériel biologique pour des validations externes, rendant difficile de répondre aux normes actuelles de contrôle qualité requises dans les laboratoires d'analyses médicales. De ce fait, l'expertise de l'étude enzymatique n'est disponible que dans deux centres en France (les CHU de Lyon et Nancy), le centre de Nancy étant centre de référence biologique rattaché au CRMR maladies rares du métabolisme.

In fine, le diagnostic sera porté sur un faisceau d'arguments complémentaires qui doivent être concordants. Une réunion de concertation multidisciplinaire entre biologistes et généticiens permettra au mieux d'établir le diagnostic dans les cas difficiles.

4.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les professionnels impliqués sont en première ligne le médecin traitant, généraliste ou pédiatre.

La maladie doit être suspectée devant un tableau de diarrhée chronique isolée ou associée à un retard de croissance variable, chez un nourrisson ou un enfant plus âgé voire un adulte. Cette diarrhée peut s'accompagner de douleurs abdominales et de ballonnement ainsi que de nausées, signes qui peuvent être parfois au premier plan. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 43 patients aux USA (Smith 2023), les patients avaient consulté pour de la diarrhée (65%), un défaut de prise de poids (37%), des douleurs abdominales (17% des enfants et 50% des adultes), un reflux (30% des enfants) ou un ballonnement (20%). La majorité des malades était diagnostiquée avant l'âge de 5 ans (mais deux patients ont été découverts à l'âge adulte) avec un délai diagnostique en général de moins d'un an, parfois de 1 à 2 ans voire plus mais avec souvent une errance médicale (Smith 2023).

En cas de retard de croissance ou de dénutrition, les principaux diagnostics différentiels sont la maladie coeliaque et la lambliaze. Ces maladies dont la fréquence est beaucoup plus élevée doivent donc être éliminées de première intention. Le diagnostic est alors suspecté devant une diarrhée chronique avec retentissement sur la croissance et sans atrophie villositaire à la biopsie intestinale. La démarche diagnostique sera alors poursuivie en milieu spécialisé, dans un centre de référence des maladies rares digestives (MaRDⁱ) avec des études fonctionnelles, histologiques et génétiques en parallèle de la prise en charge nutritionnelle.

A tout âge, en l'absence de retentissement nutritionnel, le diagnostic différentiel est essentiellement le syndrome du colon irritable qui est fréquent dans la population générale, y compris chez le jeune enfant. Devant une diarrhée chronique du nourrisson sans retentissement sur la croissance on s'attachera donc à équilibrer le régime dans un premier temps. En effet, le syndrome du colon irritable du nourrisson est volontiers associé à un régime hypercalorique ou trop pauvre (ou inversement trop riche) en fibres végétales. C'est seulement en cas d'échec qu'on sera amené à évoquer le diagnostic. Afin d'avancer sur la démarche diagnostique et avant de prendre attache avec un centre spécialisé, on peut alors proposer une épreuve d'éviction à visée d'orientation.

Ce qui est évocateur du diagnostic est la disparition ou la nette amélioration des symptômes sous un régime d'épreuve de deux à trois semaines excluant les aliments contenant du saccharose et en réduisant les apports d'amidon. Un cahier de suivi avec recueil des ingestats et des signes cliniques est très utile dans ces démarches.

4.4 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En cas d'effet positif du régime d'épreuve ou d'une errance diagnostique, une consultation dans un centre de référence spécialisé est à demander (voir la liste des centres de compétence et de référence des maladies rares digestives sur le site <http://mardis.fr>). La poursuite de la démarche diagnostique sera réalisée dans ce centre avec des épreuves de provocation, une étude génétique et un dosage enzymatique sur biopsies duodénales si besoin.

Les épreuves de provocation et les tests respiratoires sont réalisés par les équipes d'explorations fonctionnelles digestives disponibles dans la plupart des centres de référence des maladies rares digestives, adultes ou pédiatriques.

Les études génétiques sont réalisées essentiellement par les équipes de Marseille (Dr Christophe Buffat), de Paris Necker-Enfants malades (Dr Fabienne Charbit-Henrion) et de Bordeaux (Dr Louis Lebreton).

Les études enzymatiques sont réalisées par les centres de référence de Lyon (Dr Charlotte Cuerg) et Nancy (Pr Rosa-Maria Gueant-Rodriguez).

4.5 Evaluation de la maladie

Avant toute prise en charge, un bilan nutritionnel est nécessaire. S'il existe un retard de croissance, celui-ci doit être corrigé à l'aide de suppléments caloriques (sans amidon ni saccharose) et parfois d'une assistance nutritionnelle temporaire de quelques semaines. Il n'existe habituellement pas de carence spécifique dans cette maladie. En cas de carence éventuelle, celle-ci sera corrigée par des suppléments en vitamines et/ou oligoéléments. Il n'existe pas de contre-indication au traitement.

4.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique est habituellement faite par l'équipe de pédiatrie à orientation nutrition/gastroentérologie ou l'équipe de gastroentérologie adulte. L'équipe doit comporter un(e) diététicien(ne). L'association de malades apporte un complément d'information, un soutien et des conseils pratiques.

4.7 Conseil génétique

Un conseil génétique peut être demandé auprès d'une équipe de généticiens cliniciens pour expliquer le risque de récurrence (25%) dans la fratrie. Il sera recherché d'éventuels signes d'appel dans la fratrie. Les parents et la descendance des malades ne sont habituellement pas atteints. Ce conseil génétique est accessible dans les centres de référence MaRDi. Le diagnostic n'implique aucun dépistage anténatal et encore moins de discussion d'interruption médicale de grossesse.

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

L'objectif du traitement est de réduire les signes cliniques (diarrhée, nausées, ballonnements) et de prévenir un retard de croissance et une dénutrition. Il faut de plus s'assurer d'un apport calorique satisfaisant, de l'équilibre nutritionnel sous régime et de l'absence de carence en micronutriments si le régime est déséquilibré.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge implique un médecin spécialisé, le plus souvent un pédiatre d'un centre de référence maladies rares digestives. Il sera épaulé d'un diététicien(e) hospitalier qui assurera la mise en place du régime, le suivi de son observance et l'éducation de la famille. En cas de difficulté, le centre coordinateur des MaRDi à l'hôpital Robert Debré à Paris pourra aider à l'orientation du patient et de sa famille.

5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

5.3.1 Régime d'éviction

La prise en charge diététique du DCSI est basée sur un régime restreint en saccharose et en amidon. Le degré d'intolérance au saccharose ou à l'amidon peut varier d'un individu à l'autre. Étant donné que l'activité de l'isomaltase peut rester intacte et que l'amidon est digéré par la maltase dans une proportion de 20 à 40 %, tous les patients atteints de DCSI ne sont pas intolérants à l'amidon. Les patients doivent être pris en charge par un diététicien connaissant la pathologie. La tenue d'un journal alimentaire est nécessaire pour confirmer l'efficacité de la prise en charge et garantir un apport nutritionnel équilibré.

Chez le petit nourrisson, l'allaitement maternel ne pose aucun problème. Si l'enfant est au biberon, Il faut vérifier la source de glucides contenus dans le lait maternisé car beaucoup de préparations utilisent des amidons, des maltodextrines ou du saccharose comme source d'hydrates de carbone. Un diététicien peut aider la famille à choisir une formule ne contenant que du lactose (tableau 1).

	1 ^{er} age	2 ^{ème} age	3ème age
Guigoz optipro	X	X	-
Guigoz ultima	X	X	X
Guigoz évolia	X	X	X
Gallia calisma relais	X	X	-
Gallia relais	X	X	-
Novalac relia	X	X	-
HIPP	X	X	-
Capricaire	X	X	-

Tableau 1 : liste des aliments pour nourrisson à base exclusivement de lactose.

Lorsque le nourrisson commence à manger, il est préférable de commencer par des purées de légumes non amyliacés et de fruits contenant moins de 2 % de saccharose. Les viandes en purée peuvent être ajoutées ultérieurement. L'alimentation au lait maternisé ou au sein doit être poursuivie jusqu'à l'âge d'un an au moins afin de fournir des nutriments adéquats pour la croissance. Les aliments contenant du saccharose et les amidons sont introduits comme dans la section suivante.

Chez l'enfant et l'adulte, les patients doivent initialement suivre un régime contrôlé, pauvre en saccharose et en amidon selon leur tolérance supposée. Les aliments sont ensuite progressivement proposés en augmentant les doses de 10g d'aliment par jour pour définir le seuil de tolérance. Ces doses sont données à titre indicatif et dépendent des envies et de l'âge du patient et de la teneur en sucre des aliments.

L'amidon est réintroduit en premier. Certains patients n'ont aucune activité enzymatique et doivent éviter tous les amidons, tandis que la plupart ont un certain degré d'activité enzymatique. Si la digestion de l'amidon est limitée, à titre indicatif, un patient peut consommer de 30g à 120 g d'amidon par jour. Le blé, les pommes de terre, le maïs et le riz sont des aliments courants riches en amidon. La tolérance à l'amidon peut être améliorée en faisant bouillir les aliments deux fois pendant la cuisson, en les mâchant lentement pour maximiser l'exposition à l'amylase salivaire et en augmentant la teneur en fibres (aliments dits complets ou à base de farine complète) pour ralentir le temps de transit gastro-intestinal (Danialifar 2024). Certaines pratiques rapportées par l'association de malades semblent aussi améliorer la tolérance à l'amidon. Ainsi, les pommes de terre frites sont mieux tolérées que les pommes de terre

bouillies, la semoule est mieux tolérée que les pâtes. Au contraire des recommandations, les farines raffinées semblent plus digestes que les farines complètes. La prise d'amidon au cours d'un repas est aussi mieux tolérée. Il pourrait en être de même de l'amidon modifié. Quoiqu'il en soit, des études cliniques seraient souhaitables pour mieux étayer ces observations et améliorer la prise en charge diététique. Enfin, pour améliorer la digestion de l'amidon, la gluco-amylase peut être proposée, dispensée sous forme de préparation magistrale aux hospices civils de Lyon (Cf infra).

Les aliments courants riches en saccharose comprennent le sucre de table, le sirop d'érable et certains fruits et légumes (tableau 2 et annexes). Les aliments contenant du saccharose peuvent être introduits un par un, en commençant par ceux dont la teneur en saccharose est $\leq 2\%$ tout en surveillant les symptômes gastro-intestinaux avec un cahier de suivi rempli par le patient. Le patient doit essayer un aliment à la fois pendant au moins 3 à 7 jours. Il doit le faire pendant 4 semaines. À la quatrième semaine, la sacrosidase (Sucraid[®]) peut être introduite si le patient en dispose et que l'aliment n'est pas toléré. Avec Sucraid[®], le patient peut en général passer à des aliments contenant 2 à 5 % de saccharose et évaluer sa tolérance ; puis, à la semaine 5, de 5 à 7 % de saccharose ; à la semaine 6, de 7 à 10 % de saccharose ; à la semaine 7, de 10 à 15 % de saccharose ; et ainsi de suite. Certains patients ne peuvent tolérer que 10 à 15 % de saccharose avec Sucraid[®] tandis que d'autres peuvent tolérer jusqu'à 20 à 25 % de saccharose. C'est pourquoi il est important d'être méthodique et de commencer le régime lentement pour déterminer la tolérance (McMeans 2012). À ce titre, un suivi diététique avec des rappels alimentaires réguliers et un cahier de suivi des symptômes est à la base de la prise en charge.

	Habituellement tolérés		Généralement mal tolérés		Intermédiaires
Fruits	Avocat	Citrons	Pommes	Pêches	Kaki
	Mures	Citron vert	Abricots	Ananas	Prunes
	Canneberges	Grenade	Bananes	Mandarines	Raisins secs
	Framboises	Olives	Dattes	Clémentines	Melon d'eau
	Cerises	Papaye	Pamplemouss e	Oranges	
	Figues	Poire	Goyave	Fruit de la passion	
	Groseille à maquereau	Kiwi	Melon	Nectarine	
	Fraises	Pruneau	Mangue		
	Raisin	Rhubarbe			
Légumes	Germes de luzerne	Endive	Betteraves	Pommes de terre	Edamame
	Artichauts	Haricots verts	Haricots noirs	Fèves de soja	Poireau
		Chou frisé	Pois noirs	Pois cassés	Okra
	Asperges	Laitue	Courge musquée	Patates douces	Potiron
	Pousses de bambou	Pousses de haricots mungo	Carottes	Ignames	Pois mange- tout

Edulcorants	Pak choy	Champignons	Manioc	Oignons	Tempeh
	Brocoli	Moutarde	Pois chiches	Haricots pinto	Tofu
	Choux de Bruxelles	Poivrons (rouges, jaunes, verts)	Maïs	Haricots rouges	Haricots jaunes
	Chou	Radis	Ail	Lentilles	
	Chou-fleur	Rutabaga	Pois verts	Haricots de Lima	
	Céleri	Courge spaghetti		Haricots blancs	
	Bette	Epinards			
	Chicorée	Tomates			
	Ciboulette	Rutabaga			
	Chou vert	Courge jaune			
	Cresson	Courgette			
	Concombre	Aubergine			
	Aspartame		Sucre de coco	Sirop de sucre inversé	Acésulfame-K
	Dextrose		Sucre de confiserie	Maltose (sucre de malt)	Nectar d'agave
	Fructose		Sucre de datte	Stévia (Truvia®, Pure Via®)	Sirop de maïs
	Glucose		Sirop d'érable	Sucralose (Splenda®)	Equal®
	Lactose		Mélasse	Alcools de sucre	Sirop de maïs à haute teneur en fructose
				Sucre de betterave	Miel
			Saccharose	Sucre roux	Amidon hydrogéné
			Sucre	Jus de canne	
			Sauces à base de caramel	Sucre de canne	
			Caramel		

Tableau 2. Les produits tolérés sont sans sucrose/maltose. Les produits généralement tolérés sont à moins de 2% et les autres à plus de 3% (d'après de Danialifar 2024).

La famille doit apprendre à comprendre les étiquettes alimentaires et à reconnaître le saccharose et l'amidon dans les aliments. Elle doit recevoir un document sur les sucres et les

amidons, une liste des substituts de sucre acceptables, comment les reconnaître et lesquels sont acceptables dans le régime alimentaire de l'enfant.

Certains enfants ont besoin d'une restriction à long terme du saccharose pour éviter les épisodes diarrhéiques, tandis que d'autres peuvent voir leur tolérance au saccharose s'améliorer avec le temps. Un PAI avec des paniers repas apportés par la famille est habituellement nécessaire pour l'école.

5.3.2 Thérapie enzymatique

a. Sacrosidase

L'administration d'une solution orale contenant de la sacrosidase (Sucraid[®]) en tant que traitement enzymatique substitutif peut être proposée parallèlement à la restriction alimentaire. Cette enzyme, dérivée de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, possède une activité sucrase et une faible activité isomaltase et maltase. Elle est généralement bien tolérée par les patients et permet une réduction des symptômes en facilitant la digestion du saccharose. Elle autorise ainsi un régime plus équilibré et moins contraignant pour certains enfants. Elle permet en particulier la consommation de fruits et des micronutriments associés. Elle est jugée utile et efficace par la plupart des patients (Smith 2021).

La thérapie orale à base de sacrosidase a été approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement du DCSI en 1998 et relève du régime des ACC en France.

Dans deux essais multicentriques, en double aveugle et randomisés, 81% des patients étaient asymptomatiques alors qu'ils suivaient un régime alimentaire non restrictif. Le test respiratoire à l'hydrogène de saccharose et le test respiratoire au 13C-sucrose se sont normalisés avec l'administration de sacrosidase. Cependant, une restriction supplémentaire de l'amidon peut rester nécessaire car l'enzyme digère le sucrose mais pas l'amidon.

La sacrosidase (Sucraid[®]) est une suspension buvable à conserver au réfrigérateur ou à conserver dans des trousse isothermes ce qui limite son utilisation à l'extérieur du domicile. Le dosage de la sacrosidase est basé sur le poids, avec une recommandation de 1 ml pour les patients pesant moins de 15 kg et de 2 ml pour les patients pesant plus de 15 kg. L'enzyme doit être prise avec chaque repas ou collation, mélangée à 100 ml de liquide à température ambiante, et divisée en une moitié avant le repas et une moitié au milieu du repas.

Dans une étude de surveillance post-commercialisation, 65 sur 69 (94%) des réponders ont continué le traitement enzymatique substitutif avec une durée médiane de 3 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la constipation, les maux de tête et les troubles du sommeil.

La sacrosidase étant dérivée de la levure de boulanger, elle doit être évitée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la levure ou aux produits à base de levure. Les effets bénéfiques des probiotiques contenant du *Saccharomyces cerevisiae* ont été décrits en raison de l'activité inhérente de la sucrase ; toutefois, il existe peu de données sur l'utilisation et la posologie de routine (Danialifar 2024).

Les tensions d'approvisionnement du Sucraid[®] et les signalements de cas d'inefficacité et d'intolérance à ce médicament sont étayés par le site de la FDA ainsi que les déclarations de pharmacovigilance transmises par le médecin ou les patients au centre régional de pharmacovigilance. D'après la FDA, la papaïne utilisée dans le processus d'extraction de la sacrosidase par digestion enzymatique pour la fabrication du Sucraid[®] peut être à l'origine de réactions allergiques

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2008/020772s005ltr.pdf).

b. Invertase

Synthétisée naturellement par la levure *Saccharomyces cerevisiae*, l'invertase fut découverte en 1860 par Marcellin Berthelot. Elle est largement utilisée dans l'industrie alimentaire pour la production de confiseries et de miel (E1103) composés de sucre dit inverti. Ce nom vient du fait que la solution de glucose et de fructose issue de la digestion du saccharose entraîne une inversion de l'isomérisation optique de la solution. L'invertase appartient donc au groupe des composants alimentaires.

En vue d'une qualification pour usage pharmaceutique en s'appuyant sur la monographie générale 2034 de la pharmacopée européenne (en vigueur en 2018) (i) un essai de toxicité sur la souris (ii) une recherche non exhaustive de solvants résiduels ainsi (iii) qu'un dosage du glycérol et (iv) des contrôles microbiologiques ont été initialement commandités par FRIPHARM, la plateforme des hospices civils de Lyon (Pr Fabrice Pirot) qui produit l'invertase thérapeutique. Un certificat d'analyse devant répondre aux spécifications générales pour la préparation des enzymes utilisées dans l'alimentation est fourni et contrôlé par FRIPHARM. Il comprend i) un comptage bactérien total (norme < 100 UFC/mL) ; ii) la recherche de coliformes (norme < 30 UFC/mL) ainsi que le contrôle de l'absence d'*Escherichia coli*, de *Salmonella spp.* et de levures ; iii) une recherche de métaux lourds (arsenic, plomb et cadmium); iv) une recherche d'allergènes et v) la mesure de l'activité enzymatique, de la densité et du pH.

Le médicament est délivré par les hospices civils de Lyon ou d'autres centres hospitaliers sous convention. Comme la sacrosidase, elle est diluée dans un excipient eau/glycérol 50/50 v/v ; elle doit être conservée entre 2°C et 8°C. Une enquête sur le retour d'utilisation du produit par les patients est en cours.

c. Gluco-amylase

FRIPHARM propose aussi une solution de gluco-amylase qui peut compléter la prise en charge thérapeutique chez certains malades.

d. Starchway

Le starchway est un mélange enzymatique (dont saccharase et gluco-amylase) commercialisé sous forme de complément alimentaire. Il n'a pas fait l'objet d'études dans le DCSI. Il n'est pas remboursé ni recommandé. Il apporte une plus value modeste d'après l'association de malades même s'il est d'utilisation plus aisée car sa conservation se fait à température ambiante.

5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.

Des séances d'éducation thérapeutiques sont souhaitables mais il n'existe pas aujourd'hui de programme d'ETP labellisé en France. Le faible nombre de malades limite les possibilités de développer un tel programme dont le financement ne serait pas pérenne. Il est donc utile que le réseau des professionnels de santé (médecins et diététicien(e)s) travaille de façon coordonnée en cas de nouveau diagnostic.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont :

- Connaître la maladie, ses symptômes et ses causes.
- Savoir identifier les aliments contenant du saccharose et de l'amidon et connaître leur richesse approximative.

- Savoir remplacer ces produits par des produits de substitution, le cas échéant.
- Savoir reconnaître les médicaments contenant du saccharose (y compris les solutés de réhydratation orale) en cas de prescription médicale.
- Savoir utiliser les enzymes de substitution.
- Connaître la conduite à tenir en cas de diarrhée infectieuse intercurrente.

L'objectif du traitement est de proposer un mode de vie le plus normal possible aux enfants et adultes atteints. Le régime d'exclusion peut en effet avoir des répercussions sociales importantes lors des repas collectifs (gouters d'anniversaires, repas de famille, invitations diverses). L'éducation thérapeutique, l'enzymothérapie et l'accompagnement des familles par l'association de patients prennent tout leur sens ici. Un protocole d'accueil individualisé (PAI) à l'école est habituellement proposé pour l'aménagement des repas. Le plus souvent un panier repas sera apporté par les parents à la place du repas de la cantine.

Malgré le traitement, de nombreux patients présentent des symptômes persistants (diarrhée, douleurs abdominales, gaz, etc.) qui ont un impact sur leur qualité de vie (absentéisme scolaire, absentéisme au sport ou à des activités de loisir, etc.) (Smith 2023). Le régime alimentaire est lui aussi source de difficultés lors des repas en commun. La prise du traitement au moment du repas implique aussi une organisation parfois assez compliquée. Tout cela est source de stress, d'irritabilité, d'embarras, de sentiment de différenciation, etc. (Smith 2023). L'éducation thérapeutique, le traitement médicamenteux et les associations de patients sont les meilleurs outils pour améliorer la qualité de vie des patients.

Dans une étude transversale, Boney et al. ont évalué les apports nutritionnels de 49 patients suivis pour DCSI (Boney 2018). La dose de sacrosidase était en moyenne de 5 +/- 3 ml/jour. Les participants ont rapporté 1,3 +/- 0,9 selles par jour. Des symptômes gastro-intestinaux moins fréquents ont été associés à une prise plus importante de sacrosidase. Les apports énergétiques étaient en moyenne de 1.500 +/- 400 kcal/jour chez les enfants, 1.900 +/- 800 kcal/jour chez les adolescents et 1.900 +/- 500 kcal/jour chez les adultes. La composition en macronutriments était en moyenne de 44% de glucides, 39% de lipides et 17% de protéines. La composition moyenne des glucides était de 35 % d'amidon, 8 % de fibres et 59 % de sucres. Les apports en saccharose et en fructose n'étaient pas associés à des symptômes gastro-intestinaux. La consommation de lactose était associée à la diarrhée. La consommation de maltose était associée à des nausées, à une distension et à un reflux.

5.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est souhaitable pour l'éducation thérapeutique et le soutien de l'enfant et de sa famille. Une seule association est répertoriée en France : l'Association Française de la Déficience Congénitale en Saccharase et Isomaltase (<https://afdcsl.fr>). Lors de l'écriture de ce PNDIS et compte tenu des nombreuses méconnaissances de la maladie, un travail sur la présentation clinique (symptômes cliniques et leur délai d'apparition) et la tolérance des aliments en fonction des repas (cuisson, alimentation mixte, qualité des amidons, etc.) est apparu souhaitable pour améliorer la prise en charge des patients. Certains points impactant beaucoup la qualité de vie devraient aussi faire l'objet d'une réflexion plus approfondie tels que le sport, les voyages, la gestion de la faim, etc. Enfin, une analyse des symptômes chez les apparentés hétérozygotes pourrait être utile.

Une application permettant de connaître la teneur en sucres des aliments consommés lors d'un repas est en cours de développement par l'association de malades.

6 Suivi

6.1 Objectifs

L'objectif principal du traitement est de i) réduire les symptômes digestifs, ii) assurer une croissance normale, iii) apporter un régime équilibré et iv) assurer la meilleure intégration sociale possible tout en suivant le régime d'exclusion.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués sont le médecin et le diététicien(e) référent (e) du centre maladies rares qui travaillent conjointement.

6.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme des consultations sera plus fréquent (tous les 3 mois) lors de la mise en place du traitement puis plus rare (1 fois par an) lors d'un régime de croisière. La consultation permettra de s'assurer de la réalisation (ou non) des objectifs mentionnés. Elle permettra le renouvellement des ordonnances de sacrosidase et une évaluation des difficultés rencontrées dans la poursuite du régime. Elle recherchera un déséquilibre du régime et des carences éventuelles. La consultation sera aussi l'occasion de remobiliser l'enfant et sa famille en cas de difficultés.

6.4 Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire systématique n'est nécessaire.

6.5 Autre

Il est nécessaire de vérifier l'absence de saccharose et de maltodextrines dans les excipients des médicaments administrés par voie orale. Toutefois, si le médicament peut être pris avec le repas et si le patient utilise une enzymothérapie, le peu de saccharose du médicament est bien toléré. Le peu d'amidon des médicaments est généralement bien toléré. Des préparations magistrales peuvent aussi être proposées le cas échéant.

A titre indicatif, voici une liste de médicaments sans saccharose recommandés par l'AFDCSI :

- Efferalgan 500 effervescent ou orodispersible
- Doliprane suppo
- Doliprane sirop sans sucre
- Doliprane stick 300
- Amoxicilline BIOGARAN (contient maltodextrine)
- Amoxicilline poudre en suspension buvable
- Vogalène suppo, gélule ou lyophilisat

- SPASFON en suppo ou en ampoule
- Coquelusedal en suppo
- Tramadol (contient du lactose)
- Prednisone (contient de l'amidon)
- Lopéramide (contient du lactose)
- Desloratadine (contient de l'amidon)

En cas d'utilisation d'un aliment pour nourrisson, il est nécessaire de vérifier l'absence de saccharose, de dextrine-maltose et de maltose dans le produit utilisé (tableau 1).

En cas d'utilisation d'un soluté de réhydratation orale pour une diarrhée aiguë infectieuse intercurrente, il est nécessaire de vérifier que le produit ne contient pas de saccharose et de maltodextrines. C'est le cas par exemple de LB SRO^R, Nutriben SRO^R, Fanolyte^R, ORSCare^R, Viatol^R.

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le **Professeur Jean-Pierre Hugot**, Centre de référence de l'hôpital Robert Debré (Paris) et le **Professeur Alexandre Fabre**, Centre de référence de l'hôpital La Timone (Marseille).

Ont participé à la rédaction de ce PNDS (Prénom, Nom, spécialité, ville)

Dr Christophe Buffat, généticien à Marseille

Mme Chloé Brune, diététicienne, Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hopital Mère enfant, Hospices civils de Lyon.

Dr Fabienne Charbit-Henrion, généticienne à Necker, Paris

Dr Charlotte Cuerq, biochimiste à Lyon

Pr Alexandre Fabre, pédiatre à Marseille

Pr Rosa-Maria Gueant-Rodriguez, biologiste à Nancy

Pr Jean-Pierre Hugot, pédiatre à Paris

Dr Elise Jeannesson-Thivisol, Biologiste à Nancy

Pr Alain Lachaux, pédiatre à Lyon.

Dr Hélène Lengliné, pédiatre à Robert Debré, Paris

Mme Clémentine de L'Hermuzière, diététicienne, Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hopital Mère enfant, Hospices civils de Lyon.

Dr François Mion, gastroentérologue, Lyon

Pr Noel Peretti, pédiatre, Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hopital Mère enfant, Hospices civils de Lyon.

Pr Fabrice Pirot, pharmacien, Lyon

Mme Nadine Sauzet, présidente de l'association de malades

Dr Florence Villard-Truc, pédiatre à Lyon.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

ANNEXE 2.COORDONNEES DU CENTRE DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS.

Centres de compétence et de référence : voir <http://mardis.fr>

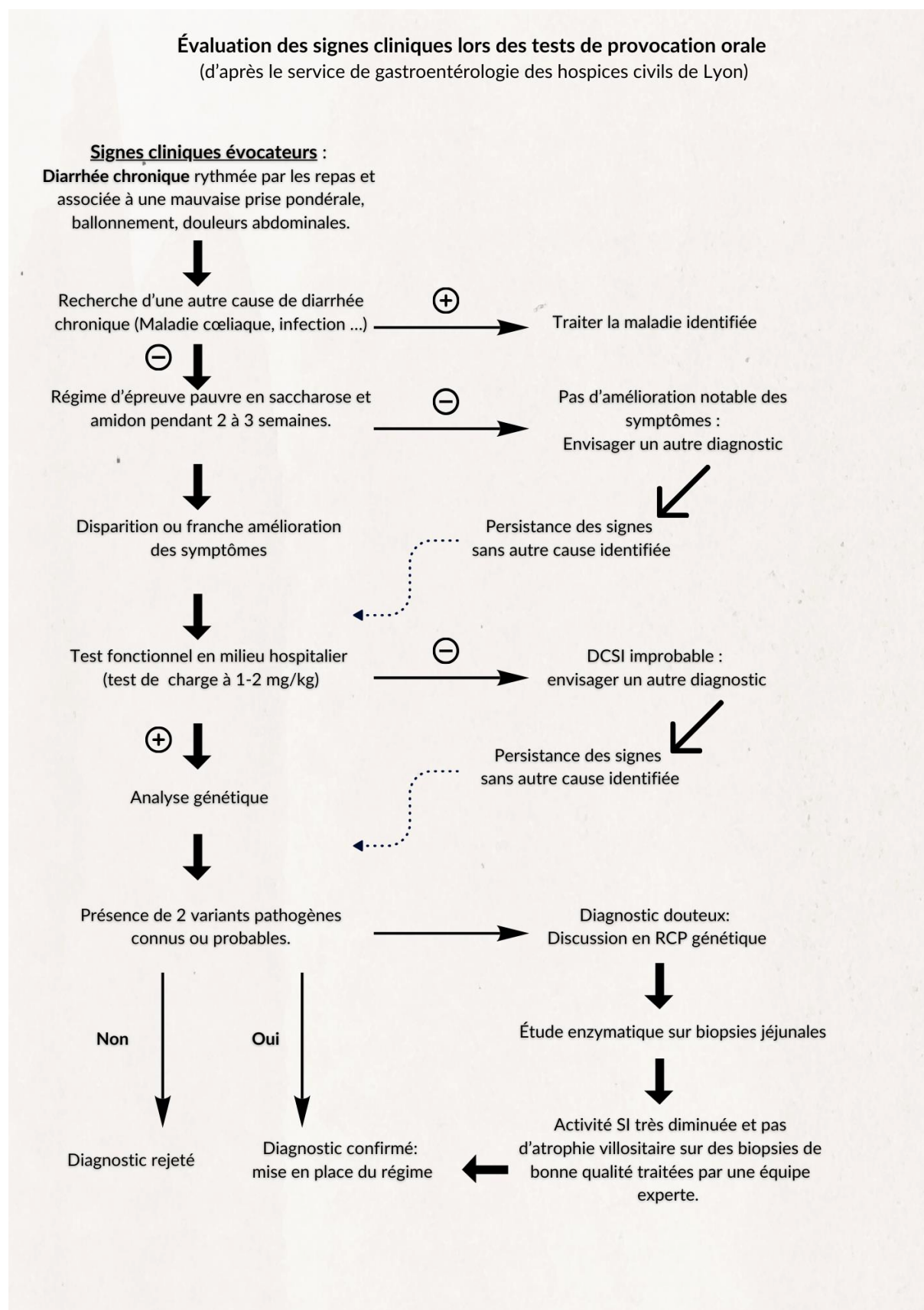
Association de patients : AF DCSI (Association Française de la Déficience Congénitale en Saccharase et Isomaltase) - <https://afdcsl.fr/>

Unité fonctionnelle métabolisme et maladies rares au laboratoire Biochimie Biologie Moléculaire Nutrition – CHRU Nancy UMRS INSERM U1256 NGERE (Pr Rosa-Maria Rodriguez-Guéant)

Centre de génétique de Marseille – AP-HM et de l'hôpital Necker Enfants Malades

FRIPHARM, Hospices Civils de Lyon (Pr Pirot).

ANNEXE 3. ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC



ANNEXE 4 : EVALUATION DES SIGNES CLINIQUES LORS DES TESTS DE PROVOCATION ORALE (D'APRES LE SERVICE DE GASTROENTEROLOGIE DES HOSPICES CIVILS DE LYON)

S'il vous plaît aidez-nous à comprendre l'intensité de vos symptômes à cet instant précis, avant le début du test. Mettez une croix pour marquer la ligne entre 0 et 100 %, pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

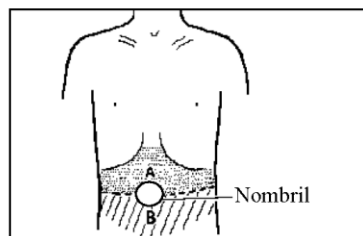
Maintenant (à l'instant, avant de commencer le test)

- 1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

- 2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondantes)

- ☐ Au-dessus du nombril (,A' sur l'image)
☐ Sous le nombril (,B' sur l'image)
☐ Autour du nombril (,nombril' sur l'image)
☐ Je n'ai pas de douleurs



- 3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

- 4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

- 5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

- 6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

- 7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

2

Depuis le dernier questionnaire

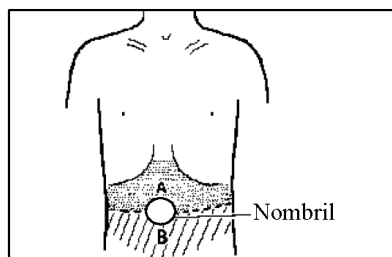
1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

Temps: 30 min

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ Au-dessus du nombril (,A' sur l'image)
- ☐ Sous le nombril (,B' sur l'image)
- ☐ Autour du nombril (,nombril' sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs



3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

3

Depuis le dernier questionnaire

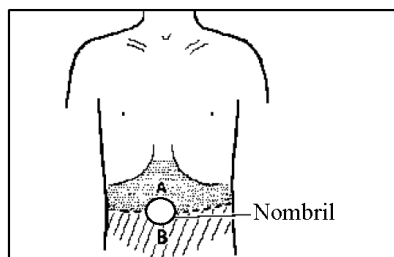
1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

Temps: 60 min

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ Au-dessus du nombril (,A' sur l'image)
- ☐ Sous le nombril (,B' sur l'image)
- ☐ Autour du nombril (,nombril' sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs



3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

4

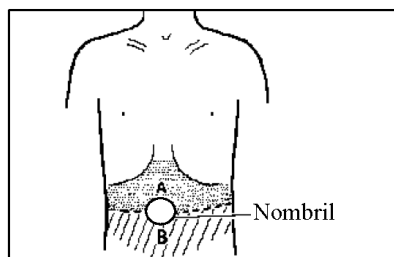
Depuis le dernier questionnaire

1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ Au-dessus du nombril (,A' sur l'image)
- ☐ Sous le nombril (,B' sur l'image)
- ☐ Autour du nombril (,nombril' sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs



3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

Temps: 120 min

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

5

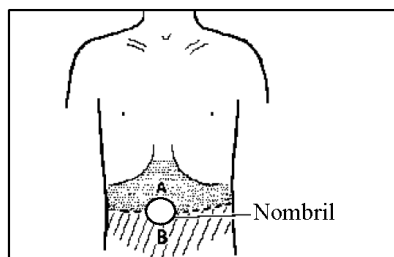
Depuis le dernier questionnaire

1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ Au-dessus du nombril (,A' sur l'image)
- ☐ Sous le nombril (,B' sur l'image)
- ☐ Autour du nombril (,nombril' sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs



3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

à retourner: heh.efd@chu-lyon.fr retourner: heh.efd@chu-lyon.fr

Temps: 180 min

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

6

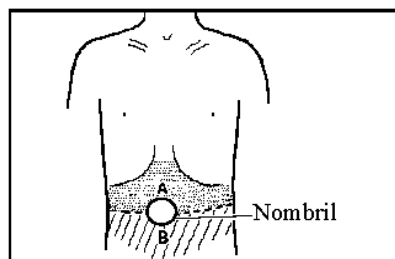
Depuis le dernier questionnaire

1) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

2) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ *Au-dessus* du nombril (,A' sur l'image)
- ☐ *Sous* le nombril (,B' sur l'image)
- ☐ *Autour* du nombril (,nombril' sur l'image)
- ☐ Je n'ai pas de douleurs



3) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

4) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

A retourner: heh.efid@chu-lyon.fr

6 H après le début d'itest, rempli à ... heures

Comment sont vos symptômes maintenant, depuis que vous avez terminé le dernier questionnaire? Pour chaque question, indiquez la plainte la plus forte que vous avez ressentie depuis. Utilisez une croix pour marquer la ligne n'importe où entre 0% et 100% pour indiquer aussi précisément que possible l'intensité de vos symptômes.

7

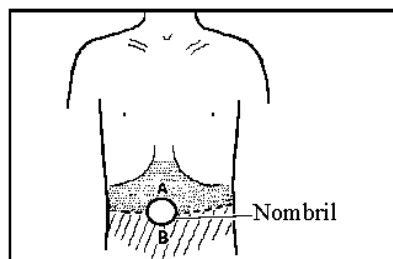
Depuis le dernier questionnaire

5) Quelle est l'intensité de votre douleur ou de votre gêne au niveau du ventre, maintenant?

0% ————— 100%
Aucune très sévère

6) A quel endroit se situe la douleur (ou la gêne)?
(mettez une croix dans la case correspondante)

- ☐ *Au-dessus* du nombril (,A' sur l'image)
☐ *Sous* le nombril (,B' sur l'image)
☐ *Autour* du nombril (,nombril' sur l'image)
☐ Je n'ai pas de douleurs



7) Dans quelle mesure les nausées sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

8) À quel point le ballonnement (ventre gonflé) est-il un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

5) Dans quelle mesure les flatulences (« gaz ou pets ») sont-elles un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

6) Dans quelle mesure la diarrhée est-elle un problème en ce moment?

0% ————— 100%
Pas du tout très sévère

7) Avez-vous d'autres problèmes d'estomac ou d'intestin dont vous voulez nous parler?

.....

A retourner: heh.efd@chu-lyon.fr

9 H après le début d'essai, rempli à ... heures

ANNEXE 5. TENEUR EN SACCHAROSE DES FRUITS (EN G POUR 100G DE PARTIE COMESTIBLE).

Hôpital Femme Mère Enfant, 59 bd Pinel, 69500 BRON Cédex
Service diététique (C. De l'Hermuzière et C. Brune)
Source CIQUAL 2020.

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| - Pêche séchée : 38.3g | - Poire : 0.95 g |
| - Châtaignes grillée : 10g | - Pomme : 0.82 g |
| - Mangue : 8.5 g | - Griotte : 0.8 g |
| - Banane : 7.9 g | - Carambole : 0.7g |
| - Abricot sec : 7.7g | - Coing : 0.64g |
| - Mirabelle : 7.3 g | - Datte séchée : 0.52g |
| - Compote de pomme : 6.65 g | - Framboises : 0.5 g |
| - Melon : 6.56 g | - Raisin noir : 0.5 |
| - Ananas : 6.4 g | - Citron Vert (Lime) : 0.5g |
| - Mandarine : 5.7 g | - Cassis : 0.49 g |
| - Pêche : 5.35g | - Cerise : < 0.2 g |
| - Ananas au jus, égoutté : 4.76 g | - Raisins secs : < 0.2g |
| - Reine-claude : 4.6 g | - Grenade : < 0.2 g |
| - Pêche au sirop égouttée : 3.7 g | - Kaki : < 0.2 g |
| - Fruit de la passion : 3.6 g | - Fraises : < 0.2 g |
| - Orange : 3.5 g | - Litchi : < 0.2 g |
| - Abricot : 3.4 g | - Raisin blanc : < 0.2 g |
| - Pamplémousse : 2.8g | - Citron jaune : < 0.2g |
| - Pastèque : 2.5g | - Myrtille : 0.11 g |
| - Abricot au sirop, égoutté : 1.9 g | - Groseille : < 0.1 g |
| - Prune : 1.57 g | - Pruneau sec : 0.15g |
| - Poires au sirop égoutté : 1.51 g | - Figue séchée : 0.07 g |
| | - Goyave : 0 g |

ANNEXE 6. TENEUR EN SACCHAROSE DES LEGUMES (EN G POUR 100G DE PARTIE COMESTIBLE).

Hôpital Femme Mère Enfant, 59 bd Pinel, 69500 BRON Cédex

Service diététique (C. De l'Hermuzière et C. Brune)

Source CIQUAL 2020.

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| - Panais cuit : 6.2g | - Concombre cru <0.2g |
| - Betterave rouge cuite: 5.3 g | - Endive crue < 0.2g |
| - Carotte crue : 4g | - Endive cuite < 0.2g |
| - Maïs en boîte : 3.91 g | - Fenouil cuit < 0.2g |
| - Epi de maïs cuit : 2.74g | - Mâche <0.2g |
| - Oignon rouge cuit : 2.1g | - Radis rouge < 0.2g |
| - Salsifis cuit : 1.8g | - Tomates en boîte <0.2g |
| - Potiron cuit : 1.74g | - Tomate cuite < 0.2g |
| - Céleri-rave cuit : 1.7 g | - Haricots verts en boîte : 0.16g |
| - Choux de Bruxelles cuit : 1.7g | - Céleri branche cuit : 0.11 g |
| - Petit-pois cuits : 1.7g | - Epinard cru : 0.082 g |
| - Topinambour : 1.7g | - Laitue 0g |
| - Céleri-rave cru : 1.6 g | - Tomate crue : 0g |
| - Oignons cru : 1.5g | |
| - Oignon jaune/blanc cuit : 1.5 g | |
| - Carotte cuite : 1.3g | |
| - Paprika :0.81g | |
| - Artichaut cuit : 0.73 g | |
| - Choux rouge cuit : 0.7g | |
| - Choux fleur cuit < 0.5g | |
| - Courgette cuite < 0.5g | |
| - Feuille de pissenlit :0.5g | |
| - Haricots verts cuits < 0.5g | |
| - Navet cuit <0.5g | |
| - Aubergine cuite < 0.3g | |
| - Choux rouge cru : 0.3g | |
| - Poireau cuit : 0.3g | |
| - Pousse de bambou en boit < 0.3g | |
| - Radis noir cru: 0.3g | |
| - Epinard surgelé cuit : 0.21g | |
| - Asperge verte cuite : 0.2g | |
| - Asperge blanche cuite < 0.2g | |
| - Blettes cuites < 0.2g | |
| - Brocolis cuit : 0.2g | |
| - Champignon de paris < 0.2g | |
| - Choucroute sans jus < 0.2g | |
| - Cœur d'artichaut en boîte <0.2g | |

ANNEXE 7 : PROTOCOLE POUR LES PRELEVEMENTS BIOPSIQUES (D'APRES LE CHU BRABOIS A VANDOEUVRE LES NANCY)

PATIENT	SERVICE DEMANDEUR
Nom & Prénom :	HOPITAL :
Sexe : ☐ F ☐ M	Adresse :
Date de naissance :	Service :
	Tél :
PRESCRIPTEUR	PRELEVEMENT
Nom du prescripteur :	Date et heure prélèvement :
Tél/ Mail :	
RENSEIGNEMENTS :	
Déficit suspecté : ☐ Sucrase / Isomaltase ☐ Lactase ☐ Tréhalase Résultat de l'analyse génétique (si réalisée) : Variants : _____ Classe : ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Symptomatologie (diarrhées chroniques, douleurs abdo, retard croissance pondérale ...) : Age d'apparition des symptômes : Aspect macroscopique de la muqueuse à l'endoscopie : ☐ Normal ☐ Anormal : _____ Si disponibles, résultats anapath : Si réalisés, résultats des tests respiratoires : Médication et régime diététique actuel :	

AU BLOC :

S'assurer avant la biopsie de la disponibilité de carboglace ou d'azote liquide

Sites biopsiés (1 à 3 sites) : ☐ Jéjunum ☐ Duodénum D4 ☐ Duodénum D2/D3

Privilégier les sites de prélèvement le plus proximal possible car l'activité enzymatique est plus élevée dans le Jéjunum.

- Idéalement, biopsier au moins 2 sites.
- Réaliser 1 à 3 prélèvements par site.
- Pour chaque site, placer les fragments (1 à 3) dans un cryotube Nunc®.
- Ne pas pooler les fragments de différents sites dans un seul cryotube.
- Noter sur chaque tube le nom du patient et le site de la biopsie.
- Placer immédiatement le(s) cryotube(s) dans la carboglace (ou dans une cruche d'azote en fonction des dispositions propres à chaque établissement) et envoyer immédiatement au Laboratoire de l'établissement qui va se charger de l'expédition.

AU LABORATOIRE EXPEDITEUR :

Si début de semaine : l'envoi peut être fait immédiatement dans la carboglace.

Si jeudi, vendredi, weekend, ou veille et avant-veille de jour férié : congeler (-20°C) et envoyer dans la carboglace dès le début de la semaine suivante.

Pour le Laboratoire expéditeur, préciser :

- Les biopsies sont bien arrivées au Labo dans la carboglace ou l'azote : ☐ oui ☐ non
- Nombre de cryotubes expédiés : _____

Adresse d'expédition :

Laboratoire de Biologie Médicale
Structure de Biochimie, Secteur Métabolisme (DISACCHARIDASES)
Bâtiment BBB
CHRU de Nancy
Allée du Morvan
54511 Vandoeuvre lès Nancy cedex – France

Le prélèvement, congelé dans la carboglace, doit arriver au Laboratoire du CHRU de Nancy uniquement du Lundi au Vendredi entre 8h et 16h

CONTACTS

<http://chu-nancy.manuelprelevement.fr/>

Biologistes référents : Rosa-Maria Guéant-Rodriguez, Elise Jeannesson-Thivisol, Marc Merten, Irina Rotaru (rosa-maria.gueant-rodriguez@univ-lorraine.fr; e.jeannesson@chru-nancy.fr; m.merten@chru-nancy.fr, i.rotaru@chru-nancy.fr)

Téléphone : 03 83 65 61 71 (Biologiste médical), 03 83 15 30 35 (Technicien de Laboratoire)

Accueil secrétariat général : 03 83 65 61 62

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andersen MK, Skotte L, Jørsboe E, Polito R, Stæger FF, Aldiss P, et al. Loss of Sucrase-Isomaltase Function Increases Acetate Levels and Improves Metabolic Health in Greenlandic Cohorts. *Gastroenterology*. avr 2022; 162(4):1171-1182.e3.
2. Andersen K, Hansen T, Jørgensen M, Senftleber N. Healthcare Burden in Greenland of Gastrointestinal Symptoms in Adults with Inherited Loss of Sucrase-Isomaltase Function. *TACG*. févr 2024; Volume 17:15-21. <https://www.dovepress.com/healthcare-burden-in-greenland-of-gastrointestinal-symptoms-in-adults-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
3. Boney A, Elser HE, Silver HJ. Relationships among Dietary Intakes and Persistent Gastrointestinal Symptoms in Patients Receiving Enzyme Treatment for Genetic Sucrase-Isomaltase Deficiency. *for SID. J Acad Nutr Diet*. 2018; Volume 118:440-447.
4. Danialiflar TF, Chumpitazi BP, Mehtas DI, Di Lorenzo C. Genetic and acquired sucrase-isomaltase deficiency: a clinical review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024; Volume 78:774-782.
5. Davidson GP, Trevor AR. Value of breath hydrogen analysis in management of diarrheal illness in childhood: comparison with duodenal biopsy. *J pediatr gastroenterol nutr*. Mar 1985. 4(3):381-7
6. De Leusse C, Roman C, Roquelaure B, Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Archive sde pédiatrie* 2022; Volume 29:599-603.
7. Ford RP, Barnes GL. Breath hydrogen test and sucrase isomaltase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*. 1 août 1983; 58(8):595-7. 10.1136/ad.58.8.595
8. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, Bujanda L, Dlugosz A, Lindberg G, et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. oct 2018; 16(10):1673-6. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518301186>
9. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr*. déc 2016; 3(1):2. <http://www.molcellped.com/content/3/1/2>
10. Hamaker BR, Lee B, Quezada-Calvillo R. Starch Digestion and Patients With Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J pediatr gastroenterol nutr*. nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421404.42386.2d
11. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, Von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. févr 2018; 67(2):263-70. 10.1136/gutjnl-2016-312456
12. Husein, Wanes, Marten, Zimmer, Naim. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients*. 25 sept 2019; 11(10):2290. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2290>
13. Lentze MJ. The History of Maltose-active Disaccharidases. *J pediatr gastroenterol nutr*. juin 2018; 66(S3). 10.1097/MPG.0000000000001960

14. Lin AH, Hamaker BR, Nichols BL. Direct Starch Digestion by Sucrase-Isomaltase and Maltase-Glucoamylase. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421414.95751.be
15. McMeans AR. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: Diet Assessment and Education Guidelines. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421410.72880.ae
16. Marcadier JL, Boland M, Scott CR, Issa K, Wu Z, McIntyre AD, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *CMAJ.* 3 févr 2015; 187(2):102-7. 10.1503/cmaj.140657
17. Naim HY, Heine M, Zimmer K. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: Heterogeneity of Inheritance, Trafficking, and Function of an Intestinal Enzyme Complex. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b
18. Nichols BL, Auricchio S. 50 Years of Progress Since Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency Recognition. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421400.50010.2a
19. Nichols BL, Adams B, Roach CM, Ma C, Baker SS. Frequency of Sucrase Deficiency in Mucosal Biopsies. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64
20. Nichols BL, Avery SE, Quezada-Calvillo R, Kilani SB, Lin AH, Burrin DG, et al. Improved Starch Digestion of Sucrase-deficient Shrews Treated With Oral Glucoamylase Enzyme Supplements. *J pediatr gastroenterol nutr.* août 2017; 65(2). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0000000000001561>
21. Puntis JWL, Zamvar V. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child*. sept 2015; 100(9):869-71. 10.1136/archdischild-2015-308388
22. Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith E, Navarrete M, et al.¹³ C-Breath Tests for Sucrose Digestion in Congenital Sucrase Isomaltase-deficient and Sacrosidase-supplemented Patients. *J pediatr gastroenterol nutr.* avr 2009; 48(4):412-8. 10.1097/MPG.0b013e318180cd09
23. Robayo-Torres CC, Baker SS, Chumpitazi BP, Lecea CE, Nichols BL, Opekun AR. Poor Starch Digestion in Children With CSID and Recurrent Abdominal Pain. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012 ; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421407.88128.5c
24. Senftleber NK, Ramne S, Moltke I, Jørgensen ME, Albrechtsen A, Hansen T, et al. Genetic Loss of Sucrase-Isomaltase Function: Mechanisms, Implications, and Future Perspectives. *TACG.* mars 2023; Volume 16:31-9. <https://www.dovepress.com/genetic-loss-of-sucrase-isomaltase-function-mechanisms-implications-an-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
25. Slawson MH. Phenotypic Observations by the CSID Dietary and Medical Support Group. *J pediatr gastroenterol nutr.* nov 2012; 55(S2). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.mpg.0000421406.80504.1d>
26. Smith H, Romero B, Flood E, Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Qual Life Res.* août 2021; 30(8):2329-38. 10.1007/s11136-021-02819-z

27. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. J pediatr gastroenterol nutr. Jan 1995; 21(1):1-14.
28. Treem WR. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. J pediatr gastroenterol nutr. nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
29. Uhrich S, Wu Z, Huang J, Scott CR. Four Mutations in the SI Gene Are Responsible for the Majority of Clinical Symptoms of CSID. J pediatr gastroenterol nutr. nov 2012;55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5
30. Viswanathan L, Rao SS. Intestinal Disaccharidase Deficiency in Adults: Evaluation and Treatment. Curr Gastroenterol Rep. juin 2023; 25(6):134-9. 10.1007/s11894-023-00870-z
31. Zimmer K, Scholz D, Naim HY. Transient Sucrose and Starch Intolerance. J pediatr gastroenterol nutr. nov 2012; 55(S2). 10.1097/01.mpg.0000421411.10999.ad