

Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

Cours : 3^{ème} année Médecine

(2023/2024)

Biochimie Clinique

**Explorations biochimiques du Tractus
Gastro-Intestinal : Estomac, Pancréas
exocrine, et Intestin grêle**



Dr. Benyoussef

Introduction

Estomac

Physiologie de la sécrétion gastrique

Explorations biologiques de la sécrétion gastrique

Pathologies

Ulcères

Gastrites

Pancréas exocrine

Physiologie de la sécrétion pancréatique

Explorations biologiques

Pathologies

Pancréatites aiguës

Pancréatites chroniques

Mucoviscidose

Adénocarcinomes pancréatiques

Intestin grêle

Physiologie de l'absorption intestinale

Explorations biochimiques de l'absorption intestinale

Pathologies

Syndrome de malabsorption

Maladie Coeliaque

Maladies inflammatoires chroniques (MICI)

Entéropathies exsudatives

Maladie des chaînes lourdes Alpha

Atteintes Infectieuses de l'intestin

Introduction

La digestion des aliments et l'absorption des nutriments est un phénomène qui dépend de l'activité intégrée des différents organes du tractus gastro-Intestinal

Les désordres affectant ces processus, peuvent être explorés de différentes manières, selon l'expression de chaque anomalie.

La Biochimie permet l'étude des différentes sécrétions et excrétions digestives, ainsi que des lésions anatomiques relatives à chaque organe du système digestif

Estomac

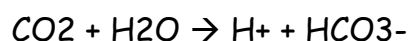
Physiologie de la sécrétion gastrique

- Cellules de la muqueuse gastrique
 - **Pariétales** (bordantes) : sécrétion d'**HCl** et de **facteur intrinsèque**
 - **Principales** : élaboration et sécrétion du **pepsinogène**, dont l'activation par l'HCl au sortir de la cellule donne naissance à l'activité protéolytique (pepsine)
 - **Muco-sécrétantes** : Produisent le **Mucus** gastrique
 - **Endocrines à gastrine** : cellules **G**, qui sécrètent la **Gastrine**
 - **Cellules endocrines produisant de l'Histamine** : cellules « ECL » (enterochromaffin-like)
- Composition de la sécrétion gastrique (composants essentiels)

Acide chlorhydrique (HCl) :

- Responsable d'une acidité de PH 3-2 (voire 1) : la concentration en H⁺ est un million de fois supérieure à celle de l'intérieur des cellules (PH = 7,4)
- Formé par les cellules pariétales :

→ H⁺ provient de l'action de l'**Anhydrase carbonique** intracellulaire sur le CO₂



→ Le proton est expulsé de la cellule vers la lumière digestive en échange d'un K⁺ via une **pompe à proton H⁺/K⁺ ATPase**

NB : Cette pompe est la **cible des inhibiteurs de pompe à protons** ou IPP (**Oméprazole**)

→ Cl⁻ provient du NaCl plasmatique, par un échange avec le HCO₃⁻ formé par l'anhydrase carbonique,

Rôle du HCl :

- Attaque des micro-organismes exogène
- Dénaturation des protéines
- Activation du pepsinogène

Pepsine :

Produite sous forme de précurseur inactif (Pepsinogène) par les cellules principales puis activée par HCl en Pepsine (la pepsine elle-même peut activer le pepsinogène)

Role : Fragmenter les protéines en polypeptides (elle coupe les liaisons peptidiques situées avant Phe ou Tyr)

Mucines (et mucus gastrique)

Ce sont des glycoprotéines fortement glycosylées, sécrétées par les cellules muco-sécretrices

Role : protection de la muqueuse gastrique de l'agression pepsino-acide

Facteur intrinsèque

Glycoprotéine sécrétée par les **cellules bordante**, qui est capable de se lier dans la lumière gastrique au facteur extrinsèque (qui est la **Vitamine B12**)

Le complexe Facteur intrinsèque-Vitamine B12, sera absorbé au niveau de l'**Iléon terminal** (par pinocytose)

→ Sans facteur intrinsèque, la vitamine B12 ne pourra être absorbée !

- Régulation de la sécrétion gastrique

1- Régulation Hormonale

- **Gastrine :**

Polypeptide (17 ou 34 aa) sécrété par les cellules G de l'antra de l'estomac

Actions :

- Stimulation de la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales et du pepsinogène par les cellules principales
- Stimulation de la motilité gastrique
- Prolifération des cellules sécrétrice d'Histamine (Cellules Entérochromaffine Like)

Contrôle :

- Stimulée par : Parasympatique (nerf vague), distension de l'estomac, présence de peptides et acides aminés dans la lumière gastrique, caféine
- Inhibée par ; l'**acidité gastrique** et somatostatine

- **Histamine :**

C'est une Amine biogène, produite, dans ce contexte ! par les cellules entérochromaffin-like, à partir de l'histidine

Actions : Parallèlement à la Gastrine, stimulation de la sécrétion pepsino-acide, par activation des **récepteurs H2**, exprimés sur les cellules pariétales et principales (**action paracrine**)

Contrôle :

Sécrétion favorisée par la Gastrine et une stimulation vagale

NB1 : Les **anti-Histaminiques H2** (Cimétidine), bloquent les récepteurs H2 de la paroi gastrique et réduisent ainsi la sécrétion acide

NB2 : Les **anti-Histaminique H1** (Loratadine), bloquent les récepteurs H1 périphériques, réduisant ainsi les manifestations allergiques dues à l'histamine (Rhinite allergique +++), et ils n'ont pas d'action sur les récepteurs H2

- **Prostaglandines**

Prostaglandine E, stimule la sécrétion du mucus par les cellules muco-sécrétrices

NB : les **AINS** (Aspirine), inhibent la formation des prostaglandines (par blocage de la Cyclo-Oxygénase), et donc réduisent la sécrétion du mucus protecteur et expose la paroi gastrique aux ulcérations

- **Sécrétine**

Substance qui a donné naissance au concept d'**Hormone**

Polypeptide de 27 aa, produit par les cellules S du duodénum et jéjunum

Actions :

- Diminution de la sécrétion acide gastrique
- Diminution de la vidange gastrique
- Stimulation des sécrétions pancréatiques et biliaires

Contrôle :

Sécrétée suite à l'arrivée d'un Chyme acide au niveau du duodénum

- **Somatostatine**

Peptide de 28 aa, Produit par les cellules D du tube digestif (notamment le pancréas)

Actions :

- Inhibition de la sécrétion acide gastrique
- Inhibiteur général du tractus digestif

Contrôle :

- Sécrétion stimulée par la Gastrine et l'acidité luminale
- Sécrétion inhibée par le parasymphatique et la SST elle-même

- **VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)**

Peptide produit par les cellules H de la muqueuse intestinale

Action : inhibition de la sécrétion acide gastrique

- **GIP (Gastric Inhibitory Peptide)**

Sécrété par les cellules K intestinales

Action : Inhibition de la sécrétion acide gastrique et la vidange gastrique (mais, et surtout, il stimule la sécrétion d'insuline)

Régulation Nerveuse

Le parasympathique (le Vague) stimule directement la sécrétion pepsino-acide ainsi que la sécrétion des mucines (médiateur = Acétylcholine)

Explorations biologiques de la sécrétion gastrique

Dosage de la Gastrine

Permet l'exploration des hypersécrétions de la Gastrine

Prélèvement

- Les IPP doivent être arrêtés 2 semaines et les anti-H2, 3 jours, avant le prélèvement
- Le tube doit contenir une anti-protéase (Aprotinine) pour prévenir la dégradation de la gastrine
- A jeun, ou après stimulation par la sécrétine

HYperGastrinémies

Primaires :

- Gastrinome = Syndrome de **Zollinger-Ellison** :

Tumeur, souvent extra-gastrique, sécrétant en permanence la Gastrine

Provoquent des ulcères récidivants (souvent duodénaux), des diarrhées avec stéatorrhée (inhibition de la Lipase Pancréatique par l'acidité gastrique excessive)

- Hyperplasie des cellules G : déterminant des ulcères duodénaux

NB : Le test à la sécrétine permet de différencier ces deux entités pathologiques (la sécrétion de la Gastrine étant **stimulée uniquement dans les Gastrinomes**)

Secondaires à une **hyposécrétion acide** (Réactionnelle) :

- Gastrite atrophique, Anémie pernicieuse, Vagotomie, Infection à Helicobacter Pylori

Mesure de l'acidité dans le liquide gastrique

Prélèvement obtenu par une sonde naso-gastrique

Test à la PentaGastrine

On récupère le suc gastrique à jeun, puis après administration d'un analogue de la Gastrine (Pentagastrine)

Normalement, la sécrétion acide de base (< 10 mmol/h) est **multipliée par 4**, après stimulation

Hyperchlorhydrie : Sd de Zollinger Ellison +++, ulcère duodéal

Hypochlorhydries et **Achlorhydrie** : Certaines Gastrites, Cancers gastriques, Anémie de Biermer (Achlorhydrie), 50% des ulcères gastriques

Pathologies

Ulcères gastro-duodénaux

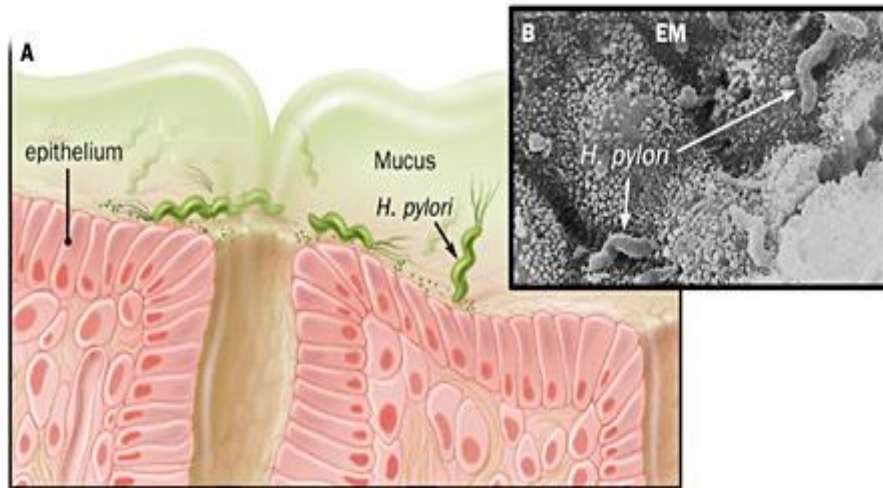
Perte de substance pariétale, atteignant la musculature, due à un **déséquilibre entre agression et protection de la muqueuse**

Douleurs épigastriques atypique : brûlures, crampes, à horaires variables

Facteurs favorisants

Infection à Helicobacter pylori :

- Bacille gram négatif spiralé qui résiste à l'acidité gastrique grâce à une activité **uréasique** (formation de l'ammoniac et CO₂ à partir de l'urée) et qui colonise le mucus de la surface gastrique (l'antre +++)
- L'ammoniac va localement neutraliser l'acidité gastrique, et il est toxique pour les cellules épithéliales, et va, avec d'autres produits sécrétés par *H. pylori* (**protéases, catalases, phospholipases, etc.**) endommager la surface des cellules épithéliales
- La mobilité de *H. pylori* et sa morphologie spiralée, lui permettent de traverser le mucus beaucoup mieux que les autres bactéries.



H.Pylori dans le mucus

(Copyright Johns Hopkins Hospital - Traductions Hepatoweb.com)

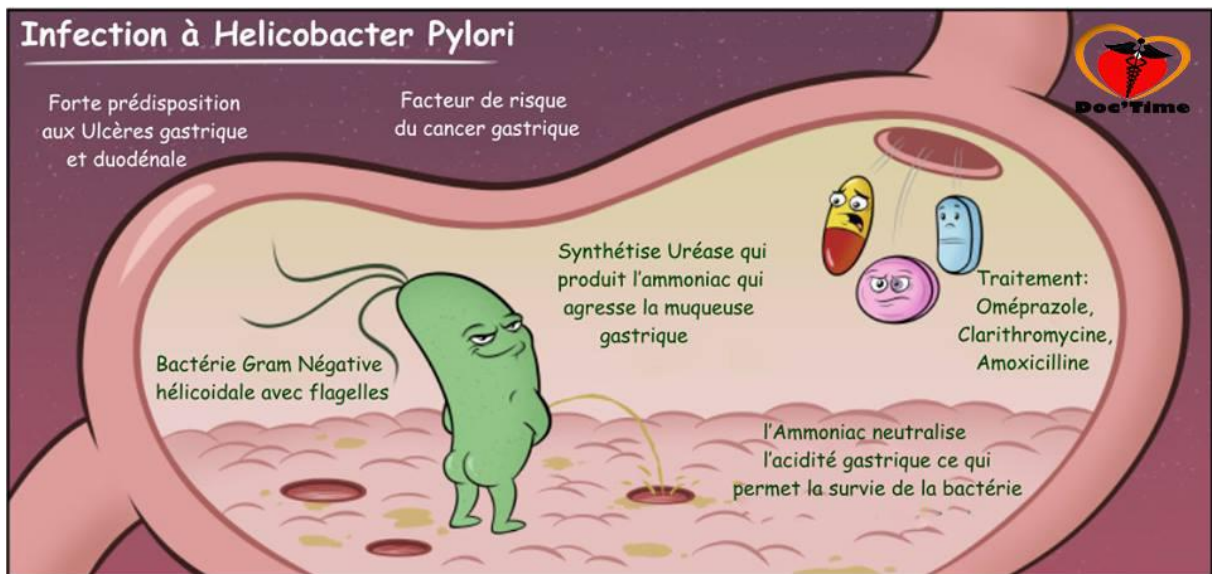
- L'infection est contractée souvent dans l'enfance par voie oro-orale ou oro-fécale.
- Ce germe est retrouvé dans 70% des ulcères gastriques et dans plus de 90% des ulcères duodénaux
- L'infection se traduit par une gastrite aiguë évoluant vers la chronicité qui peut se compliquer d'un ulcère gastrique ou d'un ulcère duodéal

Détection de *H. pylori* :

- **Tests directs (test respiratoire à l'urée marquée) :**
Ingestion d'**urée marquée**, qui sera métabolisée par *H. pylori*, produisant ainsi du CO₂ marqué, détectable par analyse du gaz expiré (Permet de confirmer le succès ou l'échec de l'antibiothérapie)

NB : on peut aussi mettre en évidence l'ADN du germe par PCR sur biopsies

- **Test indirect (sérologie) :** Dosage d'anticorps spécifiques (Il ne permet pas de vérifier le succès d'un traitement anti-H.P car les anticorps subsistent plusieurs mois après une éventuelle éradication)



Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

- Environ un tiers des ulcères compliqués sont attribuables à la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose
- Les AINS non sélectifs bloquent les cyclooxygénases (COX 1 et 2) qui sont des enzymes qui transforment l'acide arachidonique en **prostaglandines** → altération des mécanismes de défense de la muqueuse par diminution du flux sanguin muqueux → survenue d'ulcères (gastriques +++)

NB : Les AINS sélectifs (COXIBS) qui inhibent la COX-2 en préservant l'activité COX-1, réduisent le risque de complications ulcéreuses sans toutefois le supprimer.

Syndrome de Zollinger-Ellison :

L'ulcère duodéal du syndrome de Zollinger Ellison est lié à une hypersécrétion d'acide induite par une sécrétion tumorale de gastrine (gastrinome).

Autres facteurs intervenants :

Facteurs génétiques

Tabagisme : Les fumeurs sont environ deux fois plus susceptibles de développer un ulcère que les non-fumeurs (diminution des défenses de la muqueuse gastrique)

Complications :

Perforations : tableau de péritonite

Hémorragies : Hématémèse et/ou Méléna

Anémie ferriprive : Pertes martiales

Gastrites chroniques

Inflammation de la muqueuse de l'Estomac, qui doit être prouvée **histologiquement** (par examen anatomopathologique des biopsies gastriques)

- **Gastrites Chroniques Atrophiques**

A Helicobacter Pylori

- Gastrite aiguë, évoluant systématiquement vers une Gastrite chronique
- Forme diffuse → HypoSécrétion Acide avec risque d'ulcère gastrique
- Forme antrale → Hypersécrétion Acide avec risque d'ulcère duodéal
- Risque de complication en ADK (Adénocarcinome)

Anémie de Biermer (Auto-immune)

- Destruction des glandes fundiques par des auto-anticorps anti-cellules pariétales
- Hypochlorhydrie profonde avec hyperGastrinémie réactionnelle
- Déficit en Facteur Intrinsèque → Carence en vitamine B12 → Anémie normochrome macrocytaire + signes neurologiques
- Test de Schilling :

Surcharge orale en Vit **B12 marquée** (après avoir saturé les besoins physiologiques de l'organisme par injection de Vit B12 non marquée)

Une élimination urinaire de la Vit B12 marquée > 7% de la dose ingérée, indique une absorption digestive normale

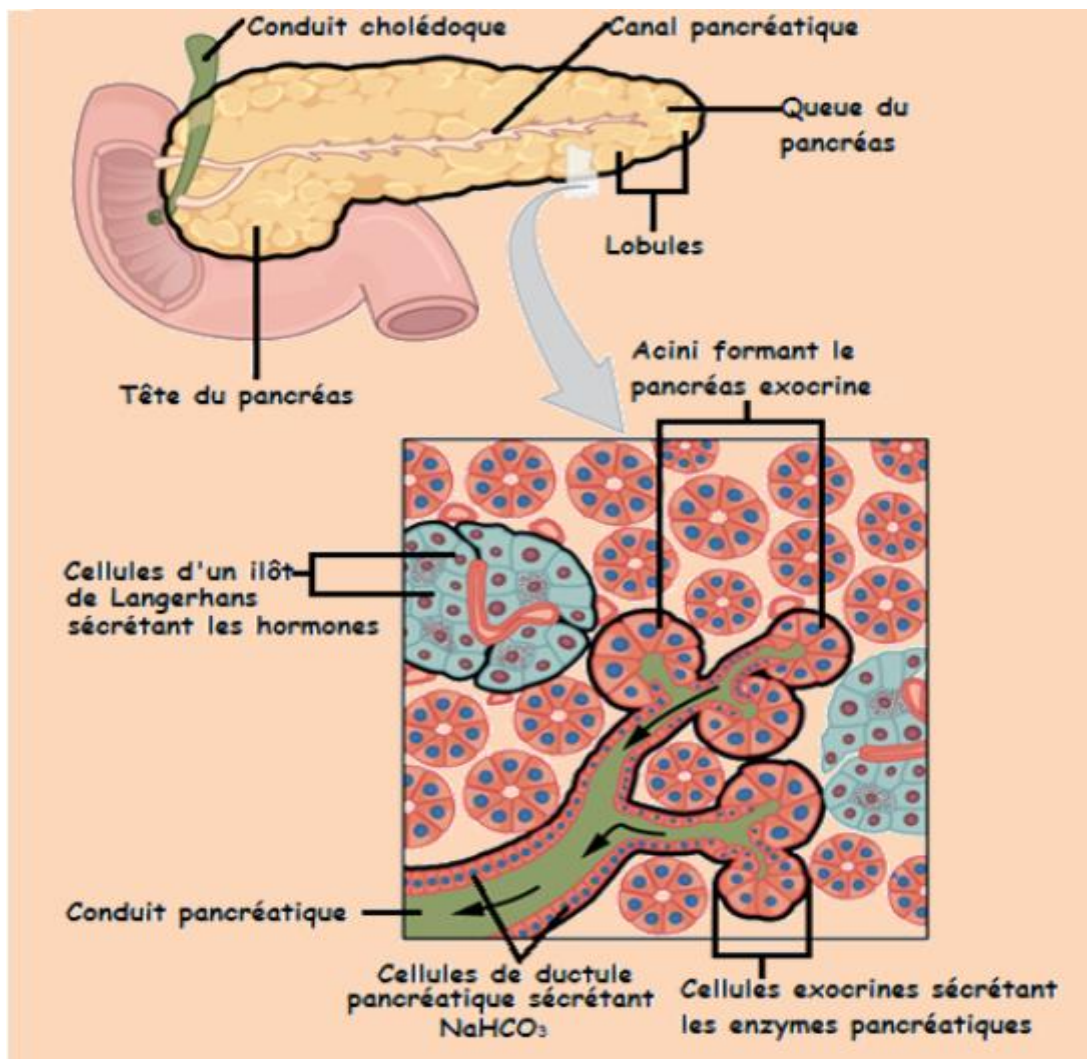
Si elle est < à 3% → Malabsorption

Une ingestion simultanée de facteur intrinsèque + Vit B12, permet de différencier les malabsorptions d'origine gastrique (Anémie de Biermer) et celles d'origine Iléale

- Anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque **positifs**
- Diagnostic confirmé par **endoscopie et histologie**
- Traitement : **Injections de Vitamine B12 à vie !**

Pancréas exocrine

- Glande allongée, aplatie (80 g) localisée dans la région épigastrique
- Le suc pancréatique est produit par des glandes tubulaires = Acini
- Les Acini déversent leur sécrétion dans le canal de Wirsung
- A partir de ce canal, le suc pancréatique rejoint le duodénum dans l'Ampoule de Vater



Physiologie de la sécrétion pancréatique

Composition (composants essentiels)

Bicarbonates : assurent un PH optimal (PH 8,7), pour l'activité des enzymes digestives

Enzymes digestives :

- **α -Amylase** : Hydrolyse des liaisons α -1,4-Glucosidase des polysaccharides (Amidon, Glycogène) en Oligosaccharides et Disaccharides (action semblable à l'Amylase salivaire)
- **Lipase** : Hydrolyse les Triglycérides en présence de sels biliaires, Calcium et une Co-Lipase
- **Phospholipase A1 et A2** : Hydrolysent les phospholipides en présence des sels biliaires
- **Cholestérol Estérase** : hydrolyse les Esters de Cholestérol en présence des sels biliaires
- **Trypsinogène** : activée par l'entérokinase intestinale en Trypsine
- **Chymotrypsinogène** : activée par la Trypsine en Chymotrypsine
- **Pro-CarboxyPeptidases A et B** : activées par la trypsine en CarboxyPeptidases
- **Pro-Elastase** : activée par la trypsine en Elastase
- **Ribonucléase** : endonucléase des ARN
- **Désoxyribonucléase** : endonucléase de l'ADN

Rôle

Milieu favorable à l'activité des enzymes digestives (Neutralisation de l'acidité gastrique)

Digestion : en se mélangeant à la bile

Contrôle de la sécrétion pancréatique

- **Sécrétine** :

Produite par les cellules S duodénales, suite à l'arrivée d'un Chyme acide dans le duodénum

Augmente la sécrétion des HCO_3^- et le volume du suc pancréatique

- **CCK (Cholécystokinine) :**

Peptide formé dans les cellules I duodénales et Jéjunales, suite à l'arrivée du Chyme dans le duodénum

Augmente la quantité d'enzymes sécrétées par les Acini

Contracte la vésicule biliaire

Explorations Biologiques

Analyse du liquide d'aspiration duodénale (tests directes)

Peu utilisés +++

Après administration de sécrétine, CCK ou ingestion d'un repas, on dose les HCO_3^- , l'activité Trypsine ou Amylase, dans le liquide duodéal

Ces paramètres sont bas dans les insuffisances pancréatiques chroniques

Tests indirects

Tests sanguins et urinaires

- Enzymes pancréatiques

Amylasémie/Amylasurie, et Lipasémie : exploration des pancréatites aigues (moindre augmentation dans les pancréatites chroniques)

NB : MacroAmylasémie : combinaison de l'amylase circulante avec des protéines plasmatiques, ce qui augmente sa durée de vie plasmatique et donnera une hyperamylasémie par accumulation

Trypsinémie Immunoréactive : augmentation dans les Pancréatites aigues et surtout dans la mucoviscidose

- Tests de surcharge

-Test au PABA (Para Amino Benzoïque Acide)

Administration de N-Benzoyl-Tyrosyl-PABA (NBT-PABA) par voie orale, associé à PABA marqué

On mesure dans l'urine le PABA totale et le PABA marqué

Le PABA non marqué provient uniquement de l'action de la chymotrypsine pancréatique sur le NBT-PABA ingéré

-Test à la Trioléine (voir test d'absorption intestinale des lipides)

- **Tests fécaux**

Stéatorrhée (Détermination qualitative et quantitative des lipides fécaux)

Activité Elastase et Chymotrypsine : diminuées dans les insuffisances pancréatiques chroniques

- **Tests sur la sueur**

Taux de chlorure augmenté dans la Mucoviscidose (Fibrose kystique)

Pathologies

- **Pancréatites aiguës**

-Inflammation aiguë du parenchyme pancréatique pouvant déborder sur les tissus avoisinants

-Cette inflammation peut aboutir à une nécrose et s'accompagne de la libération systémique de cytokines pro-inflammatoires qui sont responsables des éventuelles **défaillances viscérales**, principalement rénale, pulmonaire et cardiovasculaire.

- **Physiopathologie**

-Augmentation de la pression intracanalair → hypertension intraparenchymateuse → fusion des grains des proenzymes (zymogènes) avec les lysosomes → Activation de trypsinogène en Trypsine → Destruction des acini → libération des enzymes activés dans le rétropéritoine, péritoine et circulation générale → Lésions macroscopiques du parenchyme pancréatique (auto-digestion) et défaillance viscérale

- **Etiologies**

-**Biliaire +++** : obstruction, par calcul biliaire, du canal commun bilio-pancréatique

-**Alcool** : formation d'un dérivé toxique pour le pancréas avec activation des zymogènes, et aussi augmentation du tonus du sphincter d'Oddi

-Hypercalcémie (Hyperparathyroïdie +++)

-HyperTriglycéridémie > 10 g/l

-Traumatismes : post-op (chirurgie abdominale et thoracique)

-Mucoviscidose

-Tumeurs pancréatiques

-Certains cas idiopathiques

- **Classification anapath**

-Forme œdémateuse (fréquente) : œdème interstitiel, avec régression rapide sans complications

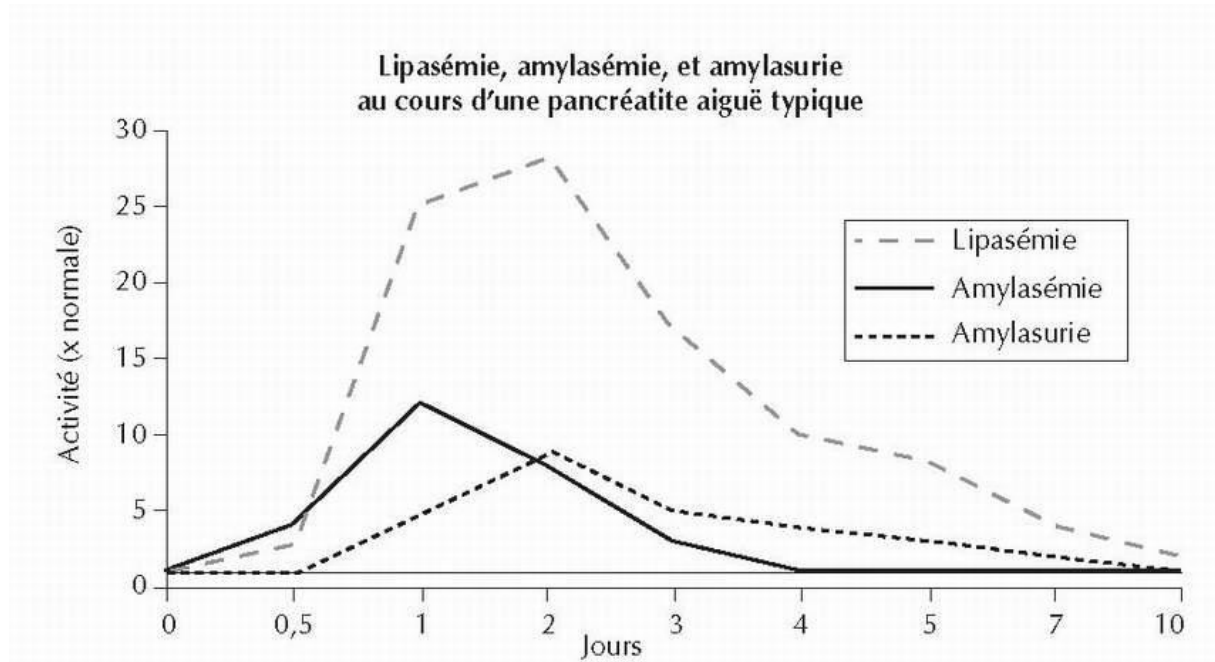
-Forme nécrotico-Hémorragique (mauvais pronostic !)

- **Diagnostic**

-Douleur typique, Epigastrique et très intense, soulagées par l'antéflexion (avec parfois vomissements, fièvre, tachycardie)

-Lipasémie : > **3 x la limite normale** (plus spécifique et plus sensible que l'Amylase) et augmente dès les premières heures et persiste une dizaine de jours

-Amylasémie (p) = isoenzyme pancréatique : augmentation rapide et brève avec augmentation plus prolongée de l'Amylasurie



-Syndrome inflammatoire (CRP, FNS), Hyperglycémie, Hypocalcémie, LDH élevées

-Dans l'étiologie biliaire +++ :

Recherche du calcul par imagerie (Echo, Echo-endoscopie bilio-pancréatique, cholangio-IRM)

Critères de Blamey :

→ Femme > 50 ans, **ALAT > 3 x N** et > à ASAT, PAL > 2,5 x N, Amylase > 13 x N

-Dans l'étiologie alcoolique :

Diagnostic d'élimination, sur une pancréatite chronique, ASAT > ALAT

-Imagerie :

ASP, Echo abdominale, TDM abdominale avec injection de produit de contraste +++ (différentier œdème et nécrose et suivre l'évolution de la PA), Radio du thorax (épanchement pleural)

• **Complications et Pronostic**

-Etat de choc, défaillance multi-viscérale, CIVD, IR, ecchymoses périombilicales

-Présence de SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique) = 2 critères parmi :

- Température < 36°C ou > 38°C
- Fréquence cardiaque > 90/min
- Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mmHg
- Leucocytose > 12 000/mm³, < 4 000/mm³
- **CRP > 150 mg/l à 48 h : prédire une forme sévère**

-Score de Balthazar

- Critères morphologiques de **TDM** avant et après injection de produit de contraste
- Score > 7 (17% mortalité +++)

-Amylase dans le liquide pleural → Pleurésie pancréatique par fistule pancréatico-pleurale

-Séquelles : Diabète sucré, Insuffisance pancréatique exocrine

• **Prise en charge**

-Mise au repos du tube digestif (arrêt des apports alimentaires par voie orale)

-Rééquilibration hydro-électrolytique

-Antalgiques (AINS contre indiqués !)

-Formes sévères : Réanimation, Nutrition parentérale, Antibiothérapie

• **Pancréatites chroniques (peu fréquentes)**

-Inflammation chronique puis destruction du parenchyme pancréatique avec perte des fonctions exocrines et endocrine du pancréas

-Etiologie principale : **Alcoolisme** → Pancréatite chronique calcifiante (le calcium précipité, tapisse les canaux puis envahit les Acini → Radio opacité)

-Causes rares : Tumeur obstruant le canal de Wirsung, Hyperparathyroïdie, Mucoviscidose

NB : la lithiase biliaire est responsable de pancréatite aiguë (pas la chronique !)

-Douleurs abdominales, Malabsorption (lipides +++), intolérance au glucose

-Lipasémie et Amylasémie sont élevées **uniquement dans les formes prononcées**, en dépit de l'insuffisance fonctionnelle exocrine (hyperpression des canaux excréteurs)

-Biologie : peu d'intérêt diagnostique (sauf : étiologie alcoolique, crise de PA, exploration de la mal-digestion et du diabète)

-CPRE met en évidence des modifications anatomiques caractéristiques

-Complications :

- Poussées de pancréatites aiguës
- Formation de faux kystes (pseudokystes) : collections liquidiennes non cernées par une couche épithéliale propres aux canaux mais, par les parois des organes du voisinage
- Insuffisance exocrine (mal-digestion avec stéatorrhée) et endocrine

-Prise en charge

- Mal-digestion : Extrait pancréatique
- Abstinence alcoolique +++
- Insulinothérapie

Mucoviscidose

-C'est une maladie héréditaire autosomale récessive, due à une mutation d'un canal membranaire à chlorure (CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

-Augmentation considérable de la viscosité des sécrétions exocrines

-**Infections respiratoires à répétition** avec lésions pulmonaires irréversibles

-Insuffisance pancréatique exocrine avec mal-digestion → **Amaigrissement**

-Concentration des **Chlorures dans la sueur** est élevée → **Test diagnostique**

-Dépistage néonatal : mesure de la Trypsine Immunoréactive plasmatique

Cancers du pancréas

Adénocarcinome (ADK) canalaire

-De pronostic très sombre, par sa **découverte tardive**

-Se développe à partir des cellules exocrines provenant des canaux excréteurs

-Localisé souvent dans la tête du pancréas

-Extension dans les organes de voisinage (métastases hépatiques)

-Patients > 50 ans, Tabagisme

-Aucun dépistage !

-ADK de la tête : Ictère cholestatique, grosse vésicule, Malabsorption (amaigrissement+++), pancréatite aiguë, carcinose péritonéale (avec ascite), hépatomégalie métastatique

-Diagnostic : Echo abdominale, TDM thoraco-abdominale, Marqueur tumoral **ACE** et **CA-19.9** élevés

Intestin grêle

Physiologie

Suc intestinal

-Mélange de sécrétions d'origines intestinales, pancréatiques et biliaires :

1-Sécrétions intestinales propres

- Mucus alcalin, élaboré par les glandes de Brunner (situées dans la partie supérieure du duodénum)
- Enzymes d'origine intestinales :

EntéroKinase : active le Trypsinogène pancréatique en Trypsine

Disaccharidases (Lactase, Maltase, Saccharase, Isomaltase)

AminoPeptidases et Dipeptidases : complètent la digestion des peptides

Phosphatases

Ribonucléosidases et Désoxyribonucléosidases

Ces enzymes sont **membranaires** et gagnent le suc intestinal par desquamation des entérocytes

2-Sécrétions Pancréatiques

3-Sécrétions biliaires (la Bile)

- D'origine hépatocytaire, et stockée dans la vésicule biliaire
- Riche en Sels biliaires, Cholestérol, Phospholipides, Pigments biliaires (Bilirubine)
- Nécessaire à la digestion des lipides, grâce à leur émulsification

NB : Les sels biliaires, les phospholipides et le cholestérol forment des micelles, dont la périphérie hydrophile est la zone de contact entre les enzymes de la digestion des lipides et leurs substrats

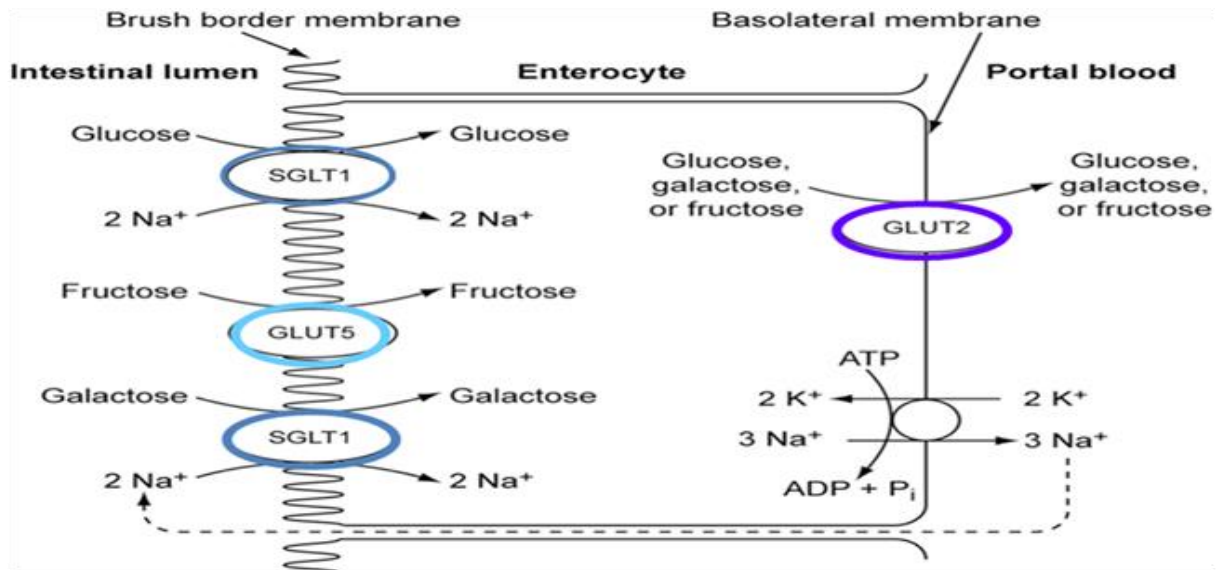
Digestion et absorption des nutriments

- **Glucides**

Digestion

- Amidon et Glycogène sont dégradés par **α Amylase** en Maltose et Iso-Maltose
- Les disaccharides (Lactose, Saccharose, Maltose) sont dégradés en monosaccharides par les **Disaccharidases** de la membrane entérocytaire
- Seules, les monosaccharides sont absorbés

Absorption



- **Lipides**

Digestion : à l'état émulsionné par les sels biliaires (micelles)

- Triglycérides : sont digérés par la **Lipase pancréatique** en acides gras libres et Monoacylglycérols
- Phospholipides : digérés par les phospholipases en glycérol phosphate et acides gras libres
- Cholestérol estérifié : digéré par le cholestérol estérase en cholestérol libre et acide gras libre

Absorption

- Les sels biliaires, forment avec, les acides gras, les monoacylglycérols, les phospholipides, le cholestérol libre, le cholestérol estérifié, les vitamines liposolubles, des **micelles mixtes**
- Ce sont ces micelles mixtes qui seront absorbées par l'entérocytes jéjunal, en épargnant les sels biliaires (qui seront réabsorbés au niveau de l'Iléon)
- Les acides gras courts et le glycérol, seront directement libérés dans le sang portal
- Les autres lipides, seront réassemblés au sein de l'entérocyte et incorporés dans des Chylomicrons
- Les chylomicrons seront libérés dans le circulation lymphatiques

- **Protéines**

Digestion

- Les polypeptides libérés par la pepsine gastrique, vont être dégradés par les protéases du suc pancréatique
- Les oligopeptides et dipeptides obtenus sont dégradés par les enzymes de la membrane entérocytaire en acides aminés libres

Absorption

- Les acides aminés sont absorbés selon un mode actif, qui est spécifique à chaque type (ou groupe) d'acides aminés

- **Acides nucléiques**

Digestion

- Sont d'abord décomposés par les DNases et RNases, puis par les Nucléosidases et phosphatases de la bordure en brosse entérocytaire

Absorption

- Les bases puriques et pyrimidiques + ribose / désoxyribose + phosphates seront absorbés par l'entérocyte

- **Vitamines**

Liposolubles (ADKE)

- Sont absorbées avec les micelles mixtes et incorporées dans les chylomicrons

Hydrosolubles

- Vitamines C, B1 et B2 : absorbés par un mécanisme secondairement actif
- Vitamine B6 : absorbée passivement
- Vitamine B9 (folate) : absorbée activement
- Vitamine B12 : voir section « sécrétion gastrique »

Minéraux (Fer)

- Absorbé uniquement à l'état réduit = fer ferreux = Fe²⁺
- Siège de régulation importante des réserves martiales

- Pénètre l'entérocyte par un canal = DMT = Divalent Metal Transporter, et sort du côté basal par un autre canal = Ferroportine
- La Ferroportine est contrôlée (bloquée) par une hormone hépatique : **l'Hepcidine**
- L'hepcidine augmente lorsque les réserves martiales de l'organismes sont saturées
- Le dysfonctionnement de l'hepcidine est l'un des mécanismes de **l'Hémochromatose**

NB : Le fer est stocké dans l'organisme au sein de la **Ferritine**, dont le **taux sérique** évalue les réserves martiales

Explorations Biochimiques d'une affection Intestinale

- FNS
- Bilan Martial
- Protéines totales et EPS
- Ionogrammes sanguin (diarrhées)
- Recherche de sang occulte dans les selles : dépistage des cancers colorectaux
- Dosage de la 5-OH Indol-Acétique urinaire (ou Sérotonine plasmatique) : tumeurs carcinoides du tube digestif
- Marqueurs tumoraux digestifs (ACE, CA-19.9)
- Test Immuno-Allergiques (allergie aux protéines du lait de vache)
- Dosage des IgA : déficit en IgA, Maladie des chaînes lourdes (IgA dépourvue de chaîne légère → Diarrhées)
- Bilan de la maladie Coeliaque
- Entéropathies exsudatives : α 1-anti-Trypsine fécale
- Syndromes inflammatoires intestinaux : Calprotectine fécale
- Coproculture et parasitologie des selles
- Bilan de malabsorption

Pathologies

Syndrome de malabsorption

NB : En pratique le terme de malabsorption est utilisé pour toute anomalie de la séquence digestion-absorption, et ce, d'autant que les 2 mécanismes ont pour conséquence un défaut d'absorption et se manifestent par l'association d'une diarrhée chronique et d'un syndrome carenciel.

• Causes

-Mauvaise préparation des aliments

-Estomac : Diminution de la sécrétion acide (diminution de l'absorption du fer)

Diminution du Facteur intrinsèque (carence en Vit B12)

-Pancréas : Diminution des enzymes digestives

-Foie : Diminution des sels biliaires (malabsorption des lipides)

-Intestin : Diminution de la surface d'absorption (pathologies de la muqueuse, anomalies anatomiques), pertes du contenu luminal (diarrhées, exsudations), déficiences enzymatiques (Disaccharidaes)

-Infestations parasitaires

-Pullulation bactérienne

- Prolifération bactérienne dans le grêle (normalement très pauvre en germes du fait de l'effet de balayage de la motricité intestinale)
- Les germes qui prolifèrent font partie de la flore normale du grêle
- Résulte d'une stase dans le grêle : Anse borgne ou stagnante, sténoses partielles du grêle, diverticulose jéjunale
- Malabsorption : localisation Proximale (diverses carences + stéatorrhée) ou Iléale (carence en B12)

• Conséquences de la malabsorption

-Altération de l'état général

-Diarrhées (maldigestion ou malabsorption)

- Selles abondantes pateuses, huileuses (stéatorrhée)

-Syndrome carentiel

- Vitamines et oligoéléments : lésions cutanéomuqueuses
- Calcium/Magnésium : faiblesse musculaire, tétanie
- Vitamine D : ostéomalacie/rachitisme
- Anémie : ferriprive, mégaloblastiques
- Vitamines B1, B6, B12 : Neuropathies, béri-béri
- Vitamine B9 (Folate) : Anémie mégaloblastique, neuropathie, Malformations congénitales
- Vitamine K : syndromes hémorragiques (TP bas)
- Retard de croissance
- Infertilité
- Œdèmes : Kwashiorkor (fonte musculaire masquée par l'œdème et la graisse est conservée)
- Marasme : dénutrition (fonte musculaire + perte de graisse sous cutanée)
- Evolution spontanée : cachexie et mort

• Tests biochimiques d'explorations

Examen des selles

- Stéatorrhée

-Examen microscopique (qualitatif) ou dosage pondéral des graisses

-Résulte d'un défaut dans les mécanismes d'assimilation des lipides : d'émulsification (biliaire), de digestion (pancréatique), d'absorption (entérocytaire), de drainage (lymphatique)

- Fécalogramme

-Dosage pondéral de lipides fécales et azote fécal : augmentation

-Activités enzymatiques (Elastase, Chymotrypsine) : diminuent dans l'insuffisance pancréatique chronique

-PH : plus acide dans les fermentations bactériennes excessive

-Osmolarité : présence excessive d'un sucre non digéré (lactose)

Examens sanguins

- Albumine
- Bilan phosphocalcique, Magnésium, bilan martial
- Bilan lipidique
- FNS

- Vitamines

Tests d'absorption des glucides

- HGPO

Ingestion de glucose : Courbe plate par rapport à celle de HGPIV

- Epreuve au D-Xylose

C'est un pentose végétal, non utilisable par l'organisme, absorbé au niveau du jéjunum et excrété, sous forme inchangé, dans les urines

Ingestion de 50 g de Xylose (dissous dans 250 ml d'eau) et recueil des urines dans les 5 heures suivants l'ingestion

Excrétion urinaire > à 5 g → Normal

Excrétion urinaire < à 2,5 g → Mal absorption jéjunale, pullulation bactérienne

Test normal en cas de malabsorption d'origine pancréatique

- Test aux disaccharides (déficit en disaccharidases)

Ingestion du disaccharide (Lactose), et mesure de :

Osmolarité fécale : augmente

PH fécal : diminue (fermentation du sucre par les bactéries qui produisent des acides organiques)

Hydrogène expiré : Issu de la fermentation bactérienne du disaccharide (test respiratoire)

- Activité enzymatique sur biopsie intestinale

Diagnostic de certitude du déficit en Lactase

Tests d'absorption des Lipides

- Test à la Trioléine

De la trioléine marquée (radioactive) est ingérée par le patient (dans un repas gras), et des échantillons de CO₂ expiré sont collectés chaque heure, pendant plusieurs heures

La radioactivité est mesurée dans chaque échantillon

Une faible radioactivité, indique un défaut d'absorption de la trioléine

Tests d'absorption des Acides aminés (rares)

Test d'absorption des Vitamines

- Dosage des folates
- Vitamine B12 (test de schilling) : voir la section « Gastrites chroniques auto-immunes »
- Vitamine K (test de Kohler) : administration orale de la vitamine K et évaluation de la correction du temps de quick (TP)

Cas Clinique

Un gérant de bar de 50 ans, consulte pour distension abdominale + flatulence

Interrogatoire → perte de poids + Selles abondantes, Grasses, Fétides

Bilan biologique → Hypocalcémie, Hypophosphatémie, PAL élevées, Hyperglycémie, Albumine normale

Radiologie abdominale → Calcifications pancréatiques

Commentaires

Présence d'un Syndrome de malabsorption (Diarrhées + Stéatorrhée + syndrome carenciel : carence en vit D + perte de poids)

Cause ? → Les Calcifications pancréatiques + Hyperglycémie, évoquent une pancréatite chronique induite par l'alcool

On recommande au patient un sevrage alcoolique et on prescrit des Extraits pancréatiques

Maladie cœliaque

- 1% de la population générale (Enfant 6 mois - 2ans, Adulte : 20 ans - 40 ans)
- Contexte génétique : > 95 % des patients ayant une maladie coeliaque expriment une molécule du système HLA II de type DQ2 ou DQ8
- Mécanisme Physiopathologique :

Entéropathie induite par le Gluten

Gluten (latin, colle) = la masse protéique restante après extraction de l'amidon de **blé** ou d'autres graminées (**avoine, seigle, orge...**)

α-gliadine = la fraction toxique du Gluten : traverse la barrière épithéliale intestinale (grêle proximal +++) puis - après transformation enzymatique - interagit avec les cellules présentatrices d'antigène de la *lamina propria*

Induction d'une réponse immunitaire avec réaction inflammatoire impliquant l'immunité innée et acquise :

- Hyperplasie de lymphocytes T intra-épithéliaux

- **Atrophie villositaire (grêle proximal)**

- Malabsorption + diarrhée chronique

- Signes Cliniques

- Chez l'enfant : la triade classique - stéatorrhée, météorisme abdominal, amaigrissement - constitue la base du tableau clinique de la MC

- Chez l'adulte, les signes sont souvent atypiques : diarrhée bien tolérée, anémie, ostéoporose, cytolysé hépatique inexplicé (?)

- Autres formes :

Forme silencieuse : muqueuse anormale sans signes cliniques

Forme latente : sans signes cliniques, ni histologiques

- Biologie :

- Seuls les anticorps **anti-Transglutaminase (IgA)** doivent être recherchés en première intention (test de dépistage sensible et spécifique)

- Les autres marqueurs (IgG et IgA anti-gliadine et IgA anti-endomysium) ne sont demandés qu'en seconde intention, en gardant à l'esprit la possibilité de faux négatifs en raison de l'association fréquente entre MC et déficit en IgA

Le diagnostic est confirmé par une endoscopie digestive haute, couplée à des **biopsies multiples du deuxième duodénum**

- Prise en charge

Le régime sans gluten strict constitue la base de la prise en charge, l'atrophie villositaire étant réversible à l'élimination du Gluten (mais s'installe à nouveau en présence de Gluten)

MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin)

- Inflammation chronique de l'intestin résultant de la stimulation du système immunitaire de la muqueuse, par des antigènes des bactéries commensales

- Facteur de risque le plus important → antécédant familiaux de MICI

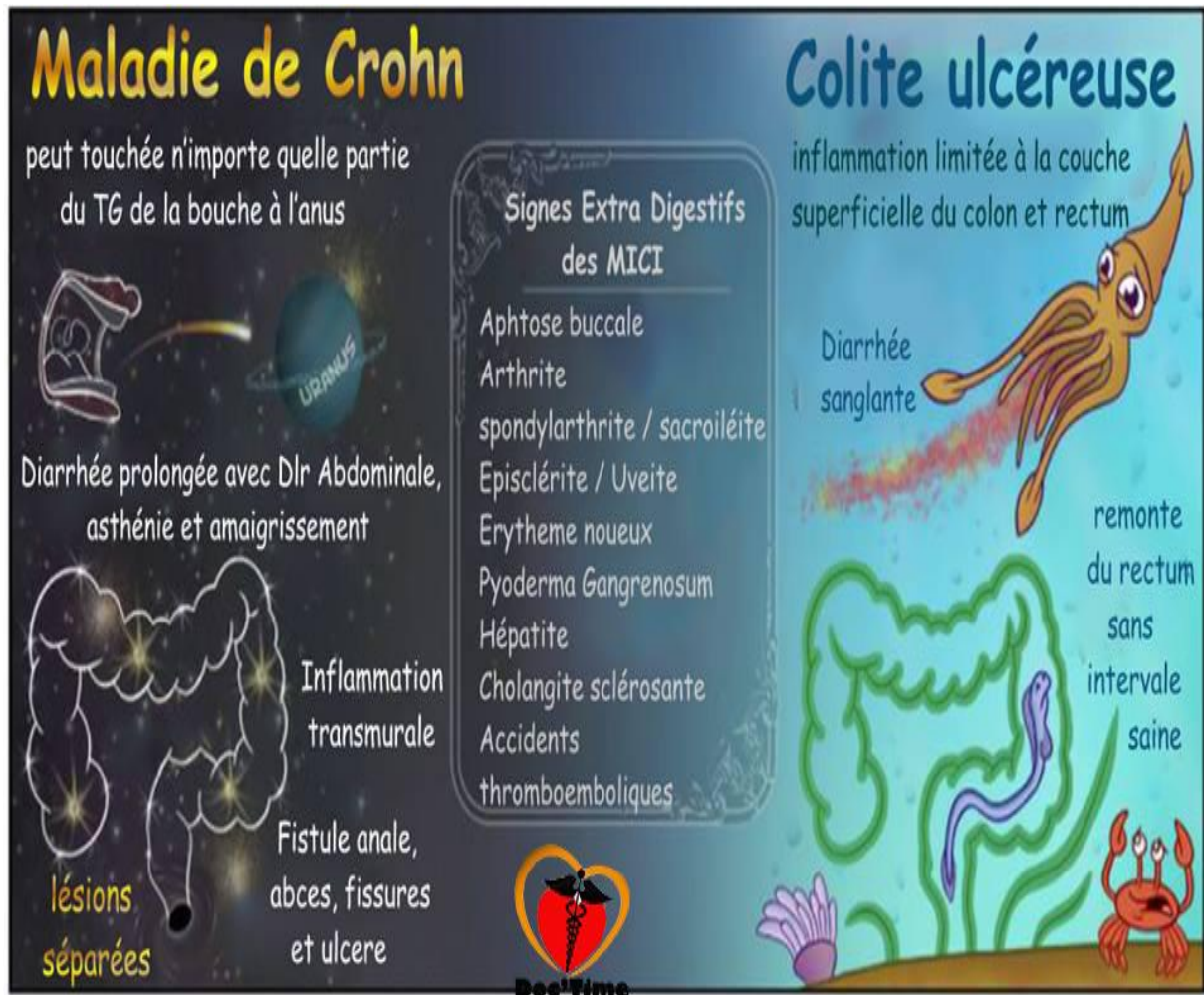
Maladie de Crohn

- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire transmurale qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus
- Les bactéries - ou certains de leur composants - induisent une réponse inflammatoire par le biais de l'immunité innée ou acquise (profil cytokinique de type Th1)
- Il existe typiquement une atteinte discontinue du tractus digestif ± associée au développement de complications (sténose, fistule et abcès)
- Diarrhées chroniques + douleurs abdominales + signes extra-digestifs (articulaires, oculaires et cutanéomuqueuses)
- Les ASCA (Ac anti-Saccharomyces cerevisiae) sont positifs dans plus de 2/3 des cas.
- Les ANCA (Ac anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles) sont rarement positifs.
- **Calprotectine** fécale positif : protéine sécrétée par les polynucléaires de la paroi intestinale
- Syndrome inflammatoire (VS, CRP)
- HypoAlbuminémie
- Coloscopie totale = **l'examen clé** pour le diagnostic (lésions discontinues)
- Anapath : Granulome épithéloïde géantocellulaire
- Imagerie : Entéro-IRM, Entéro-Scanner : met en évidence l'atteinte du grêle et les complications (fistule +++)

Rectocolite Ulcéro-hémorragique (RCUH ou RCH)

- Profil cytokinique serait de type Th2
- Diarrhées sanglantes (au cours des poussées)
- Les ANCA (Ac anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles) sont positifs dans plus de 2/3 des cas.
- Les ASCA (Ac anti-Saccharomyces cerevisioe) sont rarement positifs.

NB : le traitement des MICI repose sur les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs (Anti-TNF α) et la chirurgie (curable pour RCH mais pas pour Crohn)



Maladie des chaînes lourdes Alpha (rare)

Maladie lymphoproliférative de l'intestin grêle, affectant le système IgA-exocrine et caractérisée par Production de chaîne lourde Alpha tronquée et sans chaîne légère

Signes cliniques : Diarrhées chroniques + Malabsorption + entéropathie exsudative (masses abdominales et évolution maligne)

Diagnostic :

- Immunohistochimie sur biopsies du grêle montrant : une infiltration par des cellules plasmocytaires synthétisant des chaînes lourdes A sans chaînes légères
- La protéine en question est **présente dans le plasma** et est mise en évidence par Immuno-électrophorèse

Entéropathies exsudatives

-Fuite des protéines dans lumière intestinale secondaire à :

- Obstacles au drainage lymphatique abdominale (compression par tumeur ou ganglions lymphatiques du mésentère)
- Hyperpression veineuse abdominale (d'origine cardiaque, hépatique...)
- Augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale digestive : entérocrites infectieuses (*Shigella*) ou inflammatoires (Crohn/RCUH, Whipple), tumeurs ulcérées

-Diarrhées, stéatorrhée (perte de Chyle), oedèmes, épanchements pleuraux/péritonéaux, complications infectieuses

-Hypoprotéïnémie (Albumine, IgA et IgG), Hypolipidémie (cholestérol), hypocalcémie, carence martiale, syndrome carenciel, Lymphopénie (perte de chyle)

-Epreuve d'administration parentérale de protéines radiomarquées (Albumine-Cr 51) → positif (radioactivité fécale élevée)

-Activité α 1-anti-Trypsine (d'origine exclusivement plasmatique) fécale élevée : renforce le diagnostic +++

Atteintes Infectieuses de l'intestin

- Trois grands syndromes :

Gastro-entérite (virale +++): diarrhées aiguës peu sévères (peu abondantes, ni glaires, ni sang, ni pus)

Diarrhées cholériformes (Bactérie +++): diarrhées hydro-électrolytiques (profuses, afécales, eau de riz, ni sang, ni glaires, ni pus) → risque de déshydratations mortelles

Syndromes Dysentériques (Bactérie + Parasites +++): diarrhées invasives (atteinte lésionnelle du colon avec diarrhée glaireuses, sanglantes) → risque de perforation et sepsis

Infections bactériennes :

- Choléra

La toxine cholérique, de *Vibrio Cholerae*, active l'Adénylate cyclase → ouverture permanente des canaux Cl^- de la membrane apicale de l'entérocyte → sécrétion

excessive d'eau et d'électrolytes → diarrhée en eau de riz (avec risque d'hypovolémie et collapsus !)

Diagnostic : Coproculture

Parasitoses intestinales

- **Giardiase: *Giardia intestinalis***

-Protozoaire flagellé, qui accomplit tout son cycle dans le tube digestif du même hôte, d'où il est émis dans les selles

-Diarrhées + malabsorption

-Diagnostic : Parasitologie des selles

- **Amibiase : *Entamoeba histolytica histolytica***

-Protozoaire, qui existe sous deux formes (kystique = de contamination, et végétative = agressive)

-Invasion intestinale → Syndrome dysentérique, avec élimination du parasite dans les selles

-Invasion hépatique (Abscess hépatique), voire pulmonaire

-Diagnostic :

Parasitologie des selles (formes intestinales)

Sérologie + Imagerie (formes hépatiques ou pulmonaires)

- **Taeniasis : *Taenia saginata***

-Vers plat segmenté (Plathelminthe)

-Contamination : Ingestion de viande bovine contenant des scolex (le bœuf ayant ingéré les œufs du parasite)

-Douleurs abdominales rebelles +Eosinophilie

-Diagnostic : présence d'anneaux dans les selles