

Fonction digestive

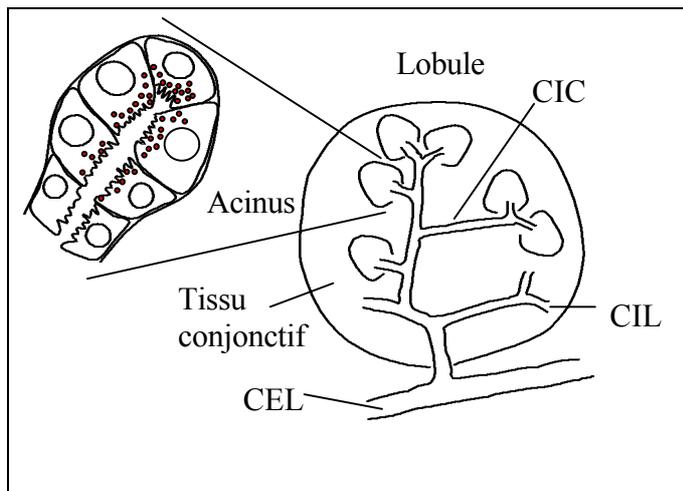
Cours de physiologie animale pour licences

Biochimie et BCP

J-M Mienville – Janvier 2001

UNSA, Nice

La sécrétion salivaire



I. Anatomie et histologie

Il y a 3 types de glandes : parotides, sous-maxillaires et sublinguales. Ces glandes sont formées de lobes et leurs subdivisions, les lobules, dans lesquels on trouve des acini.

On trouve 2 types de cellules :

- Cellules séreuses, qui contiennent des granules de zymogène fournissant l'amylase dont la sécrétion est bloquée par l'atropine et stimulée par la pilocarpine (il existe une innervation para et

orthosympathique ; voir plus loin).

- Cellules muqueuses, dans lesquelles on observe des « flocons » de sécrétion correspondant aux mucines (qui sont des glycoprotéines).

Distribution	Acini	Glandes	canaux	canal extralob	% sécr « basale »
cell. muq.	muqueuses	subling	intercalaires	Plancher bouche	4
	mixtes	sous-max	et	Wharton ¹	71
cell. sér.	séreuses	parotides	intralobulaires	Stenon ²	25

Les canaux extralobulaires se déversent dans la bouche au niveau de la face interne du maxillaire inf^r (1), de la 2^{ème} molaire sup^{re} (2), ou du plancher.

La vascularisation artérielle est à contre-courant : des canaux intralobulaires vers les acini. Il existe des anastomoses artério-veineuses liées aux grandes variations fonctionnelles des glandes.

II. La salive

Il n'y a pas de sécrétion basale au sens strict, mais il existe une stimulation nerveuse constante. La sécrétion varie entre 0,05 ml / min pendant le sommeil jusqu'à 5 ml / min lors d'une stimulation à la pilocarpine.

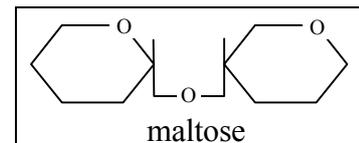
Composition (hypotonique) :

- Quand le débit augmente : Na^+ 5 → 90 mM
 K^+ 40 → 20 mM
 Cl^- 15 → 25 mM
\uparrow \text{HCO}_3^-)

- 6 groupes de protéines :

1. Amylase :

- coupe les liaisons α 1-4 de l'amidon et du glycogène
- libère le glucose et le maltose
- libérée par les glandes parotidiennes



- Mucines → viscosité (glycoprotéines) : lubrifier pour la déglutition et protéger la muqueuse gastrique
- Enzymes (autres) : ARNases, ADNases, lactopéroxydase, lipase...
- Plasmatisques (albumine, Igs...)

5. Igs sécrétoires (non-plasmatiques) : surtout IgA
6. Substances de croissances (ex. NGF)

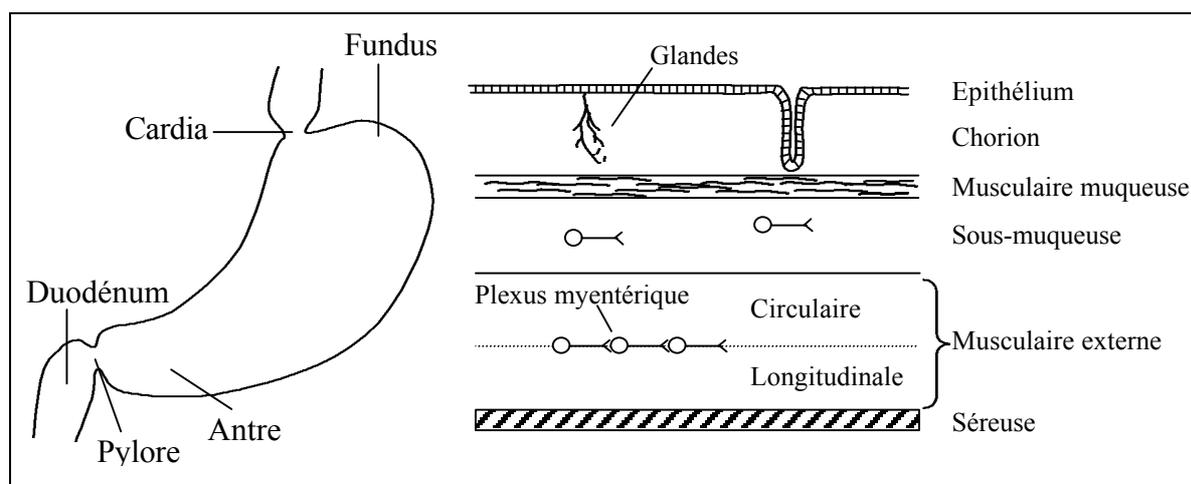
III. Contrôle nerveux (bulbe)

- Parasymphatique ($P\Sigma$) : le plus important ; les afférences sensibles empruntent le trijumeau (V), le glossopharyngien (IX) et le vague (X). Les commandes efférentes empruntent le facial (VII) et le glossopharyngien. Elles utilisent l'ACh et la substance P comme neuromédiateurs. Au niveau récepteur, la transduction se fait par l'intermédiaire de l'IP3 et d'une augmentation de la $[Ca]_i$.
- Orthosymphatique ($O\Sigma$) : commande une sécrétion plus épaisse et moins abondante ; le système utilise la NA et une augmentation de l'AMPc.
- La vasomotricité est impliquée dans la sécrétion salivaire ; elle est soumise à un contrôle $O\Sigma$ et $P\Sigma$. Concernant ce dernier, le VIP provoque une vasodilatation en augmentant l'AMPc.
- Les afférences nerveuses sont mises en jeu par des réflexes *absolus* déclenchés par des stimuli physiologiques (présence de substances dans la bouche, mouvements de la mâchoire et de la langue, mastication, distension de l'oesophage ou de l'estomac...) ou pathologiques (lésions, douleur, ex. sciatique...).
- Il existe aussi des réflexes conditionnels : ex. classique = Pavlov.
- Il n'y a pratiquement pas de contrôle hormonal ; en particulier, les hormones du tractus digestif (sécrétine, CCK) n'ont pas d'effet (mais l'aldostérone diminue le rapport Na/K).

IV. Rôles

- Amylase : rôle limité (bref) car le pH, dont l'optimum est de 6,9, chute considérablement dans l'estomac.
- Favoriser la mastication et la déglutition.
- La salive est nécessaire à la gustation car elle dissout les substances.
- Protection (Igs ?) : lésions muqueuses et dentaires en cas d'hyposialie.

La sécrétion gastrique



I. Anatomie et histologie

La sécrétion s'effectue au niveau d'un épithélium muqueux consistant en une couche monocellulaire.

On y observe des cryptes au fond desquelles se trouvent des glandes :

- Dans le fundus, celles-ci sécrètent HCl, pepsine, mucus et FI
- Dans l'antre, elles sécrètent mucus et gastrine.

[voir Figs 12-4/5 p. 285 du SIMEP]

L'épithélium comprend 4 types de cellules :

- C. muqueuses : superficielles (revêtement), elles contiennent des grains de mucus.
- C. pariétales (surtout fundus) : HCl + FI. Les H^+ du milieu externe sont concentrés 10^6 fois (de pH 7 à pH 1) ! D'où la présence de nombreuses mitochondries...
- C. principales (fundus aussi) : présence de grains de zymogène (pepsinogènes).
- C. endocrines (monoamines + polypeptides) :
 - a) C. G : gastrine (antre)
 - b) C. entérochromaffines : 5HT
 - c) C. ecf-like (ECL) : histamine (fundus)
 - d) C. A : entéroglucagon (fundus)
 - e) C. D : SRIF

Régénération

Concerne essentiellement les cellules muqueuses de revêtement : turn-over = 2-3 jours.

Les cellules des glandes ont un turn-over de plusieurs mois.

La prise alimentaire constitue un stimulus de régénération, effet qui passe par la gastrine.

II. Le suc gastrique (1-1,5 l/j)

1. Electrolytes

Quand le débit augmente : H^+ 0 → 150 mM

Na^+ 140 → 10 mM

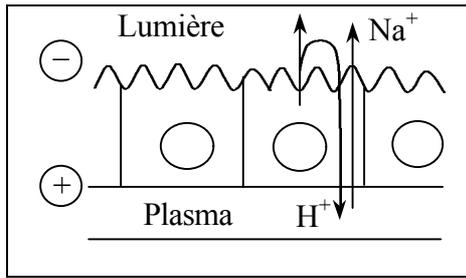
K^+ 5 → 15 mM

Cl^- 125 → 165 mM

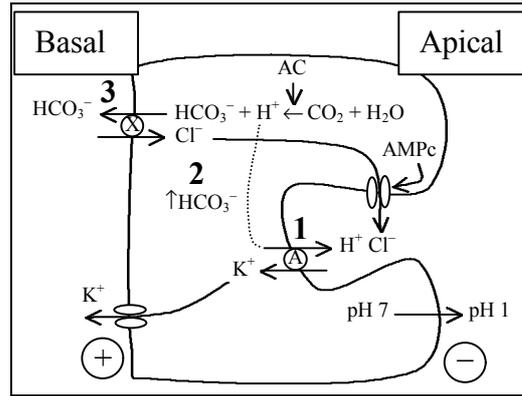
HCO_3^- 20 → 70 mM

2 théories (compatibles) pour expliquer ces variations :

a) Théorie du double composant avec :



- Un composant pariétal (sécrétion acide primaire : 165 Cl⁻, 150 H⁺, 15 K⁺)
- Un composant non-pariétal (sécrétion alcaline primaire : 140 Na⁺, 5 K⁺, 125 Cl⁻, 33 HCO₃⁻)



Les 2 composants seraient mélangés en proportions variables, le suc restant toujours hyperosmotique de 10 mOsm (gradient annulé par osmose).

b) Théorie du simple composant avec sécrétion primaire isoosmotique ([KCl] constant) et rétrodiffusion de H⁺.

Sécrétion de H⁺

- Par la H/K ATPase
- NB : bcp de mitochondries dans les c. pariétales

2. Enzymes

Pepsines : protéases actives à bas pH (≤ 3), c-à-d en fait activées à partir de pepsinogènes qui sont stables à pH élevé.

Digèrent 20% des protéines du repas en clivant les résidus aromatiques tels que Phe, Trp, Tyr. Mais cette digestion est très incomplète : on trouve des molécules de PM élevé dans le duodénum.

3. Glycoprotéines

Forment le mucus.

4. Facteur intrinsèque

Permet l'absorption de B12 (cobalamines).

Sécrété par les pariétales du fundus.

La sécrétion est couplée à celle d'HCl.

Le complexe FI-B12 est transporté jusqu'à l'iléon où l'absorption a lieu.

III. Contrôle de la sécrétion

1. Agents stimulants

a) Hormonaux

La gastrine est sécrétée surtout dans l'antre. Il existe une forme *légère* de 17 aa's, une forme *big* de 34 aa's, qui fait penser à un dimère, et une *BBG* (*big big gastrine*) de >34 aa's.

Sa sécrétion est stimulée par gly, ala, ser, acides gras, éthanol, X ; elle est inhibée par H⁺ (rétrocontrôle négatif donc), sécrétine, glucagon, SRIF.

Son action s'exerce sur les cellules pariétales pour la production d'H₂O, HCl et F.I. (+ action secondaire très faible sur les principales pour la sécrétion de pepsine).

b) Nerveux

Le X stimule les principales, les pariétales et les cellules G par l'intermédiaire d'un récepteur ACh de type M3.

c) Paracrines

L'ACh venant du X et la gastrine stimulent la sécrétion d'histamine par les cellules ECL. L'histamine à son tour va agir sur les pariétales (par l'intermédiaire du système AC / AMPc).

2. Inhibiteurs

Ils sont essentiellement hormonaux : sécrétine, glucagon, SRIF (cf. action sur gastrine + haut), GIP, VIP, calcitonine, prostaglandines E1 et E2, EGF.

3. Mise en jeu au moment des repas

La sécrétion évolue suivant un cycle de 4-5 heures qui comprend plusieurs phases :

a) Phase céphalique

Démontrée par oesophagostomie (repas fictif).

Le mécanisme est d'origine sensorielle ; il fait intervenir le X qui, comme on l'a dit, stimule la production d'HCl et pepsine directement, mais aussi indirectement via une stimulation de la sécrétion d'histamine et gastrine.

b) Phase gastrique

Démontrée par gastrostomie (introduction des aliments directement dans l'estomac).

Le mode d'action fait intervenir une composante mécanique (distension du fundus et de l'antrum → stimulation vagale), et une composante chimique (présence d'aliments au niveau de l'antrum) qui active la livraison de gastrine (cf. + haut) et met également en jeu le X (chimiorécepteurs ?).

c) Phase intestinale

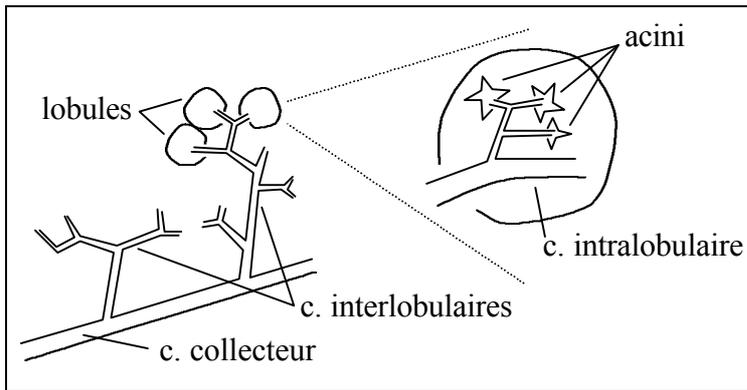
Il s'y produit une action stimulante (mineure) dont l'origine est la distension duodénale et la livraison subséquente de gastrine et CCK duodénales.

L'action majeure est inhibitrice et implique la sécrétine (cf. + haut), libérée à pH 4,5-5, le GIP et le VIP, stimulés par les graisses partiellement hydrolysées.

IV. Rôles

- L'estomac a plus un rôle de réservoir que sécrétoire. Les patients gastrectomisés sont OK, à part une certaine gêne, et la nécessité de prendre des petits repas rapprochés.
- Dégradation partielle et formation du chyme (bouillie acide), dégradation dont l'intérêt est de fournir des molécules qui constituent des stimuli chimiques efficaces pour la sécrétion de CCK et sécrétine en vue de la stimulation du pancréas.
- Asepsie par HCl.
- Hématopoïèse (F.I. → B12 → maturation GR ; cf. anémie pernicieuse).

La sécrétion pancréatique exocrine (NB : double fonction du pancréas)



I. Anatomie

Abouchement avec le duodénum.

Les acini sont responsables de la sécrétion d'enzymes contenues dans les grains de zymogène.

Il existe un système canalaire (cf. schéma).

Il existe des afférences et efférences OΣ (splanchnique → coeliaque) et PΣ (X).

II. Suc pancréatique (1-4 l/j)

1. Electrolytes

Quand le débit augmente (ex. en présence de sécrétine) :

$\text{Na}^+ / \text{K}^+ \rightarrow$ isotoniques au plasma

$\text{Cl}^- 130 \rightarrow 25 \text{ mM}$

$\text{HCO}_3^- 25 \rightarrow 170 \text{ mM}$

$\text{pH } 7 \rightarrow 9$

Le pancréas présente une forte teneur en anhydrase carbonique ; on peut donc parler de sécrétion active de HCO_3^- . Cette sécrétion opère par échange $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ au niveau du canal collecteur (échangeurs saturés en période de sécrétion intensive).

2. Enzymes

Il y a livraison différentielle en fonction des aliments.

a) Amylase

~ identique à la salivaire.

Coupe les liaisons α 1-4.

b) Lipase

Fonctionne avec une colipase.

Présente presque uniquement dans le pancréas.

Fonctionne à pH 6-9.

Hydrolyse les triglycérides en acides gras et monoglycérides.

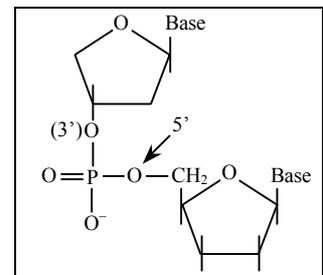
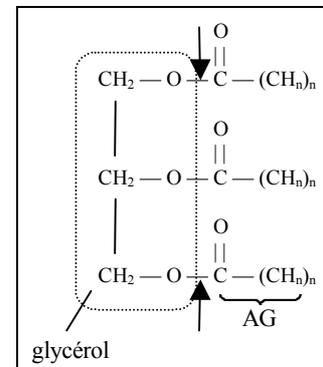
c) Phospholipases

PLA, B, C, D (A2 la plus connue).

Libèrent des lécithines.

d) Protéases

- Endopeptidases : trypsine, chymotrypsine, collagénase... Secrétées comme proenzymes (zymogènes) puis clivées (ex. autocatalyse de la chymoT par la trypsine).
- Exopeptidases (extrémités des chaînes) : carboxy- ou (leu)aminopeptidases.
- Ribo- et désoxyribonucléases (estérases).



III. Contrôle de la sécrétion

On parle de complexe neuroendocrinien [antre, duodénum, X], mais seul le contrôle endocrinien est significatif.

1. Hormonal

- a) **Sécrétine** : sa sécrétion par les cellules S du duodénum est stimulée par les H^+ (pH 4,5 - 3)

Action : provoque la sécrétion de $HCO_3^- + H_2O$ (via AC-AMPC)

- b) **CCK** : sa sécrétion par les cellules I du duodénum est stimulée par les acides aminés (phe, val, met) et les acides gras.

NB : il n'y a pas de stimulation directe de la sécrétine ou de la CCK par le X.

Action (NB : c'est le 2^{ème} rôle de la CCK) :

- sécrétion d'enzymes et captation d'acides aminés par le pancréas

- potentialise l'action de la sécrétine sur la production de HCO_3^- / H_2O

- c) Gastrine augmente la sécrétion enzymatique (on parle de la phase gastrique de la sécrétion pancréatique).

- d) Glucagon et SRIF inhibent l'action de la CCK.

2. Nerveux (rôle secondaire)

Stimulation par le X ($P\Sigma$), inhibition par le splanchnique ($O\Sigma$).

3. Mise en jeu au moment des repas

- a) Phase céphalique : - X \rightarrow stimulation sensorielle et mécanique (mastication)

- Gastrine \rightarrow production d'HCl \rightarrow sécrétine $\rightarrow HCO_3^-$

- b) Phase gastrique : mêmes mécanismes que la phase céphalique sauf que la gastrine agit comme « CCK-like » (structure proche).

\rightarrow Augmentation de la sécrétion enzymatique

- c) Phase intestinale : c'est la plus importante ! Est déclenchée par l'arrivée des aliments dans le duodénum, et met en jeu des effets sécrétine + CCK.

$\rightarrow HCO_3^-$, H_2O et enzymes.

IV. Rôles

- Neutralisation du pH afin de stimuler l'activité des enzymes pancréatiques (lipase, amylase...)
- Digestion, surtout des lipides et protéines.

La fonction biliaire

Préambule sur les autres fonctions du foie :

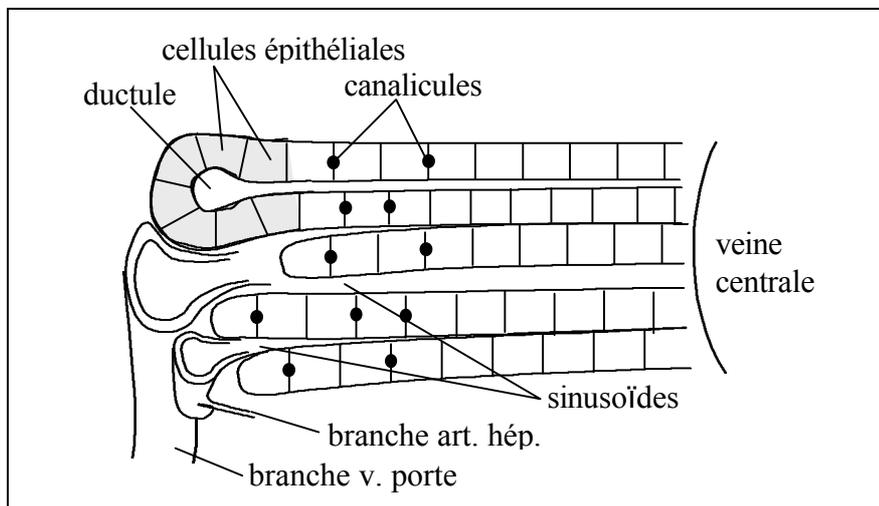
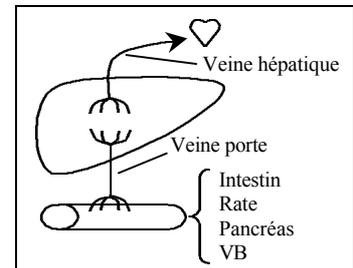
Synthèse	Stockage
Gluconéogénèse (à partir des acides aminés, lipides et monosaccharides)	Glycogène (en vue de la glycogénolyse)
VLDL → HDL + LDL	Fer
Urée à partir du NH ₃ (ammoniac) provenant de la déamination des acides aminés et protéines	Vitamines A, D et B12
Acides aminés non-essentiels et protéines plasmatiques (albumine, globulines...)	

I. Anatomie

Il s'agit d'un système porte qui permet la détoxification.

L'anatomie comprend :

1. Lames cellulaires de 1 ou 2 hépatocytes d'épaisseur, entre lesquelles se trouvent des sinusoïdes (capillaires) par où passe le sang à partir de branches de la veine portale (sang provenant de la rate, du pancréas, de la vésicule biliaire et de l'intestin) et de l'artère hépatique (O₂).
2. Système biliaire : il s'agit de canalicules (Ø < 1 µm) existant entre les hépatocytes et drainés par des canaux richement vascularisés : les ductules biliaires.
3. Innervation
 - OΣ : splanchnique → ganglion coeliaque
 - PΣ : X



II. Bile hépatique (0,5 – 0,7 l/j ; isotonique au plasma)

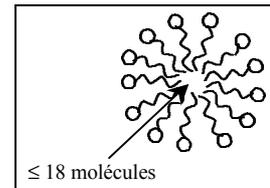
1. Electrolytes :
 - Les cations sont identiques au plasma
 - Les anions consistent surtout en sels biliaires + HCO₃⁻ + Cl⁻ (dont la concentration varie)

2. Bilirubine :

- Obtenue à partir de l'hémoglobine dégradée par les hépatocytes
- Glucuroconjuguée puis sécrétée dans la bile sous forme de micelles avec le cholestérol, les sels biliaires et les phospholipides
- Déconjuguée dans le gros intestin, transformée en urobiline, éliminée dans les selles
- Neurotoxique (ictères dûs à un défaut d'élimination de la bilirubine, par ex. par absence de glucuroconjugaison)

3. Sels biliaires :

- Dérivés de l'acide cholique (+ Na ou K)
- Synthétisés dans le foie à partir du cholestérol ou...
- recaptés et reconjugués au cours du cycle entéro-porto-hépatique
- Détergents → extrémité polaire et non-polaire (forment des micelles)
- Rôle : solubiliser les acides gras, le cholestérol et les phospholipides **pour absorption**
- ↑ cholestérol dans les aliments → ↑ synthèse des SB



4. Phospholipides : 96% lécithines

5. Cholestérol : 41% du cholestérol synthétisé dans l'hépatocyte forment des SB, 59% sont éliminés

6. Produits du catabolisme endogène (métabolisme, hormones) ou exogène (médicaments). Les mécanismes d'élimination consistent à :

- Augmenter la polarité pour solubilisation dans H₂O : greffe enzymatique d'OH, NH₂ ou COOH
- Augmenter le poids moléculaire pour diminuer la réabsorption : conjugaison avec ac. glucuronique, glutathion (stéroïdes)

NB : chez le sujet sain, >3/4 éthanol oxydé par ADH (voie cytoplasmique) → acétaldéhyde
chez l'alcoolique chronique, la voie microsomiale (autres oxygénases) est induite
→ ↑ clairance éthanol + tolérance aux médicaments...

III. Mécanismes de cholérèse (*production de bile par le foie*)

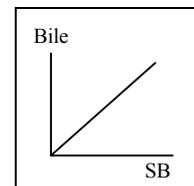
1. Sécrétion canaliculaire

- Sels biliaires concentrés dans les canalicules → osmose (on parle de sécrétion SB-dépendante = 0,20 ml / min)
- Sécrétion couplée au transport du Na⁺ (SB-indépendante = 0,18 ml / min). Elle est bloquée par l'ouabaine.

2. Cholérèse ductulaire et canalaire

- Stimulée par la sécrétine
- Caractérisée par une augmentation de la [HCO₃⁻] et du pH
- Indépendante de l'hépatocyte (NB : **épithélium** canalaire)

3. Hormones cholérétiques (autres que sécrétine) : glucagon, CCK, gastrine, histamine



IV. Excrétion biliaire

1. Formation de la bile vésiculaire (BH → BV)

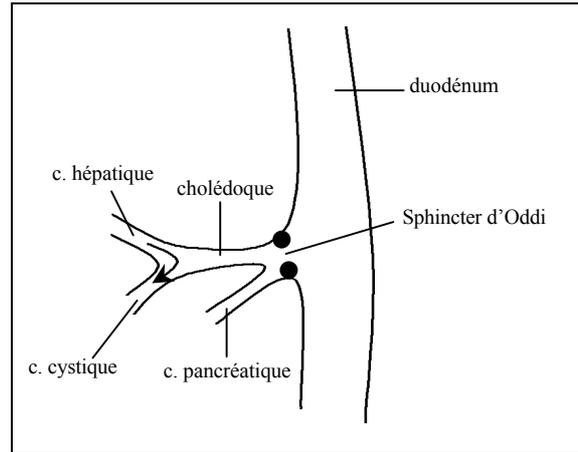
- Réabsorption H₂O jusqu'à 90% du volume initial
- Par conséquent, la concentration en SB, cholestérol et bilirubine est multipliée par 5 ou 10.
- Mais P_{osm} bile vésiculaire = P_{osm} bile hépatique (= plasma) car micelles
- ↑↑ Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ ; ↓↓ Cl⁻, HCO₃⁻ (qui suivent H₂O ; équilibre électrique OK avec ↑ SBs)

2. Remplissage et vidange (vésicule ~ 40 ml)

- Le remplissage est passif, se produit chez le sujet à jeûn, et est dû surtout à la résistance du sphincter d'Oddi.
- La vidange est déclenchée par le repas (contraction de la vésicule et relaxation du sphincter d'Oddi).

3. Commandes de la motricité

- **CCK** (littéralement « mouvement de la poche à bile ») avec une dose 8 fois inférieure à celle qui déclenche la sécrétion pancréatique. Elle agit à la fois en contractant la vésicule et en relaxant le sphincter d'Oddi.
- Gastrine : effet faible
- Sécrétine : potentialise la CCK (NB : vice versa dans le pancréas)
- $P\Sigma$ (X) stimule ; $O\Sigma$ (splanchnique) inhibe, mais le SN a un rôle secondaire.



V. Rôles

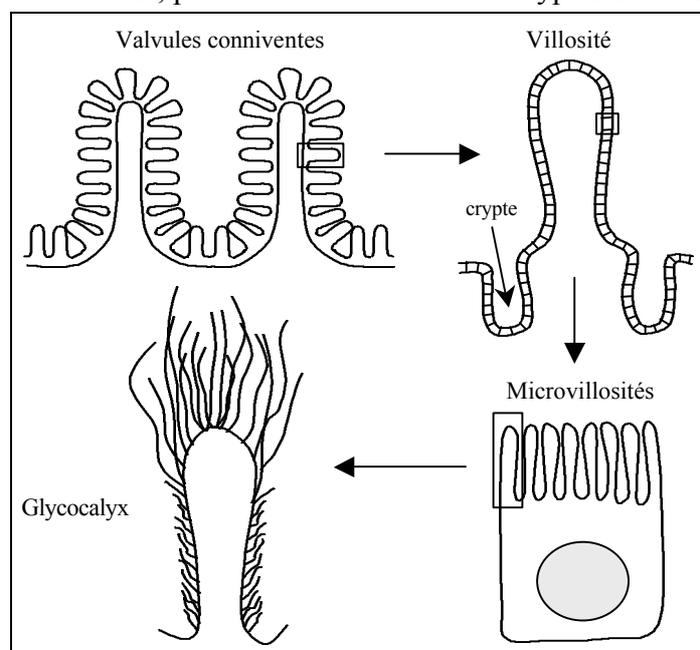
- Détoxification
- Digestion des lipides (absorption) ; cf. vitamines liposolubles (A, E, K, D) et cholestérol alimentaire.

La fonction intestinale

Où se réalise le but principal de la digestion : absorption d'aliments de poids moléculaire réduit.

I. Anatomie

Pour l'aspect fonctionnel, on considère conjointement le grêle et le côlon, mais il existe des différences ; par ex. le côlon a bien des cryptes de Lieberkühn mais pas de villosités [cf. Fig.



12.9 du SIMEP].

1. Structure de l'épithélium

Valvules conniventes → villosités

[Fig. 12.6] → microvillosités

(bordure en brosse ; Figs. 12.7-8) → surface muqueuse = 200-300 m² !

Les microvillosités se trouvent exclusivement sur les entérocytes (cf.

→ cellules absorbantes). On y trouve également un glycocalyx (fuzz =

filtre) qui contient des (di)hydrolases ou oligosaccharidases. Sur la

membrane plasmique on trouve des phosphatases et des Ca-ATPases

destinées au transport.

A côté des entérocytes on trouve d'autres cellules, localisées

essentiellement dans les cryptes :

- a) Cellules caliciformes : production de mucus (dont le rôle n'est pas connu)
 - b) Cellules de Paneth (au fond des cryptes) : sécrétion d'enzymes
 - c) Cellules souches : prolifération
 - d) Cellules endocrines :
 - Cellules S (duodénum, jéjunum) : sécrétine
 - Cellules I (duodénum, jéjunum) : CCK
 - Cellules D1 (duodénum seulement) : GIP
 - Cellules D (grêle + côlon) : VIP
 - Cellules G (duodénum) : gastrine duodénale
 - Cellules EG (grêle + côlon) : entéro-glucagon
 - Cellules EC (entérochromaffines ; duodénum, jéjunum) : motiline
2. Lamina propria (*chorion = tissu conjonctif*)
 - Entre épithélium de revêtement et muscle lisse
 - Supporte l'appareil vasculaire et nerveux
 - Contient des cellules immunocompétentes (lympho, leuco, mastocytes) → IgA surtout
 3. Renouvellement cellulaire
 - Dans les cryptes
 - Cycle entérocyte ~ 24 h
 - Renouvellement total du tissu : 3-5 jours
 - Activé par le passage alimentaire (via la gastrine et l'entéroglucagon)
 - Activé par la flore intestinale, la lactation et les hormones hypophysaires

4. Vascularisation

- Grêle + côlon droit et transverse : artère mésentérique supérieure → drainage par la veine mésentérique supérieure qui se jette dans la veine porte.
- Côlon gauche, sigmoïde et rectum : artère mésentérique inférieure → veine mésentérique inférieure → veine splénique → racine gauche du tronc porte

II. Bases fonctionnelles

- A. **Digestion**
- extracellulaire (lumière) → oligomères (enz. du pancréas)
 - membranaire (bordure en brosse) → monomères (enz. intestinales)
 - intracellulaire (enz. cytoplasmiques ou lysosomales)

B. **Absorption** : la voie intracellulaire (cf. transfert membranaire) domine sur l'extracellulaire (desquamation → trous) et paracellulaire (jonctions serrées).

C. **Transfert** membranaire → plusieurs types :

- Diffusion passive à travers des pores (0,8 nm) : passage de l'urée mais pas du mannitol (Fick)
- Transport facilité : dans le sens du gradient
- Transport actif : contre le gradient (ATP)
- Transport couplé au métabolisme de la molécule transportée, ex. hydrolyse enzymatique ou phosphorylation
- Pinocytose

$$\left. \begin{array}{l} \text{Transport facilité} \\ \text{Transport actif} \\ \text{Transport couplé} \end{array} \right\} T = \frac{T_{\max} \cdot S}{S + K_m}$$

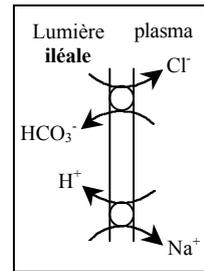
1. Eau et sels (H_2O : 2 l ingérés par jour + 7 l des sécrétions de l'appareil digestif @ 99% absorbés)

- La majeure partie des transferts se fait dans le grêle ; le côlon assure la régulation fine.
- Duodénum : lieu d'importants transferts via la voie paracellulaire, mais à cause de l'hypertonie du chyme, le flux net d'eau est dans le sens sang → lumière.
- Jéjunum : importante absorption de glucides et acides aminés → pouvoir osmotique. De plus, le jéjunum possède les pores les plus larges (0,8 nm) → le volume d'eau absorbée est 9 fois celui de l'iléon.
- Côlon : absorbe ~ 90% de l'eau qui se présente, surtout dans les parties ascendante et transverse.

Teneur luminale (mM)		
	HCO_3^-	Cl
Jéjunum	3 (absorbé)	120 (absorbé)
Iléon	45 (sécrété)	60-70 (absorbé)

- NB : le HCO_3^- est sécrété dans le duodénum par le pancréas et la vésicule biliaire ; il est absorbé dans le jéjunum selon 2 mécanismes :
 - a) l'acidité du chyme gastrique et l'activité de l'échangeur Na/H poussent l'équilibre bicarbonate / acide carbonique vers ce dernier, lequel est en équilibre avec le CO_2 : $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$; le CO_2 peut alors diffuser librement vers le sang.
 - b) Le transport des glucides et acides aminés est couplé à celui du Na^+ , lequel est rejeté au niveau basolatéral par l'ATPase NaK ; ceci crée une légère électronégativité luminale qui favorise l'absorption d'anions (Cl^- et HCO_3^-).

- Dans l'iléon, Na^+ et H_2O sont absorbés indépendamment des sucres et ac. aminés ; ici par contre, l'action de l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ favorise la sécrétion de HCO_3^- .
- Dans le côlon, l'absorption de Na^+ est encore plus active, et se produit même à des concentrations aussi basses que 15 mM ; le mécanisme n'est pas bien connu et ferait intervenir un canal Na^+ .
- On distingue différents facteurs agissant sur la sécrétion d'eau et d'électrolytes (a et c favorisent la diarrhée) :
 - a) Agents stimulant la sécrétion : toxine cholérique (qui stimule le canal CFTR de façon permanente ; NB : la diarrhée cholérique peut atteindre 20 l/j, ce qui entraîne vite la mort), laxatifs, prostaglandines, VIP (\uparrow AMPc via \uparrow AC)
 - b) Agents stimulant l'absorption : minéralocorticoïdes (aldostérone)
 - c) Agents inhibant l'absorption : sels biliaires déhydroxylés, acides gras (surtout hydroxylés)



2. Digestion / absorption des glucides ($G = 50\%$ de la ration calorique)

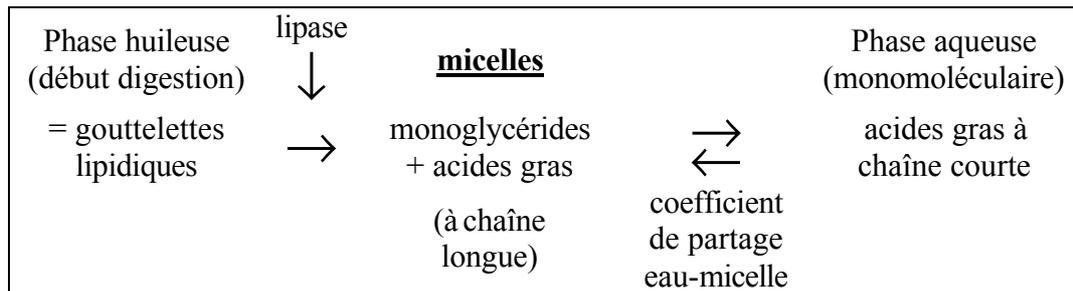
- Aliments : amidon / glycogène (60%) ; saccharose (30%) ; lactose (10%)
- Digestion intraluminaire : amylases pancréatiques + salivaires (?) dans le duodénum et le jéjunum \rightarrow di- à oligosaccharides (4-9)
- Digestion à la surface des entérocytes : disaccharidases de la bordure en brosse (ex. sucrase, lactase, mais digèrent aussi les oligosaccharides), surtout dans le jéjunum
- Transport des monosaccharides :
 - Glucose (80%) + galactose : transport actif (uphill) pour l'entrée dans l'entérocyte (couplé au Na^+ , dont le gradient est assuré par l'ATPase NaK basolatérale) ; facilité (downhill) pour la sortie
 - Fructose : transport facilité pour l'entrée et la sortie (indépendant du Na^+) \rightarrow plus lent

3. Digestion / absorption des protéines ($P = 11-14\%$ de la ration calorique)

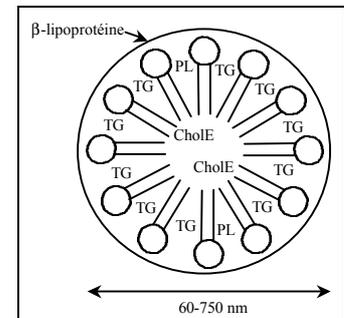
- Digestion intraluminaire : enzymes gastriques (pepsines) + pancréatiques (chymotrypsine, trypsine, élastase, carboxypeptidases, collagénase, ribonucléases...) ; la digestion, incomplète, génère des di-, tri- et oligopeptides et se continue avec...
- Peptidases intestinales dans la bordure et le cytoplasme : aminopeptidases (clivage N) + dipeptidases
- Absorption
 - Hydrolyse oligos (3-4 AAs) **avant** (couplage ?) transport des AAs, ou bien...
 - Transport de di- et tripeptides, et hydrolyse intracellulaire **après** (ex. glycyl-glycine)
 - Peptides et AAs : transport actif couplé au Na^+ (cf. couplage à l'ATPase latérale) ou aux H^+ , sauf pro, OH-pro et gly
- Transfert sanguin
 - AAs simples (sauf gln, glu et asp qui fournissent de l'énergie métabolique à l'entérocyte) \rightarrow système porte \rightarrow foie
 - Absorption intestinale d'Ig chez les nouveaux-nés de divers mammifères (rongeurs) ; pas importante chez l'homme car l'IgA du lait passe difficilement (mais passe quand même \rightarrow cf. allaitement), et une immunité passive est transmise pendant la vie intrautérine.

4. Digestion / absorption des lipides

- Digestion intraluminale : l'émulsion produite dans l'estomac arrive dans le duodénum. **RAPPEL :**
CCK est libérée par les cellules I, ce qui stimule (1) les enzymes pancréatiques et (2) la sécrétion de la bile vésiculaire.
(1) Lipases, qui attaquent les triglycérides (rappel : pH 6-9) + phospholipase + cholestérol estérase. Le repas du matin déclenche la sécrétion pancréatique qui se maintient toute la journée à un niveau excédentaire par rapport au substrat, pour ne s'abaisser significativement que la nuit.
(2) Les sels biliaires « solubilisent » les produits de l'action enzymatique (di- et monoglycérides + lécithines) et le cholestérol alimentaire.



- Les micelles ont accès aux microvillosités, mais la diffusion est limitée par la couche non-agitée (0,2-0,5 mm).
- Absorption par l'entérocyte : uniquement monomoléculaire
 - Transport passif essentiellement : gradient favorable + liposolubilité, mais...
 - Transport actif secondaire (Na^+ -dépendant) pour les acides gras à longue chaîne
 - Les sels biliaires sont absorbés par transport passif ou actif (Na^+ -dépendant), puis avidement captés par les hépatocytes.
- Transformations intra-entérocytaires
 - Resynthèse (réestérification → triglycérides) dans le REL → pré-chylomicrons → Golgi → chylomicrons
 - TG (90%) + phospholipides (5%) + cholestérol ± estérifié (2%) → **chylomicrons** (gouttelettes comportant une enveloppe de β -lipoprotéine)
 - VLDL → moins de TG (60%), plus petites que les chylomicrons mais plus denses ; sont formées en absence de graisse dans l'intestin.
- Transport hors de la cellule (chylomicrons + VLDL) : exocytose au niveau de la membrane latérale
- Drainage lymphatique¹ pour les acides gras à chaîne longue (vers le canal thoracique et la circulation par la veine sous-clavière), et portal pour les acides gras à chaîne courte
- Absorption des vitamines liposolubles (ADEK)
 - Hydrolyse intraluminale (déestérification)
 - Transport actif (K1, K2) ou passif (K3 = synthétique)
 - Incorporées dans les chylomicrons et VLDL → drainage lymphatique



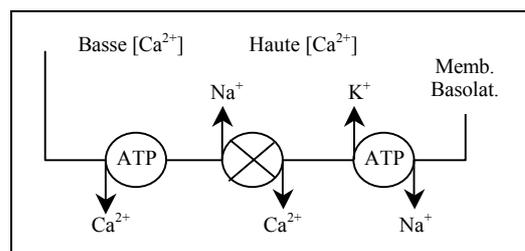
¹ Le système lymphatique récupère le fluide interstitiel (venant des capillaires) et les protéines (albumine) → ↓ P oncotique (cf. oedèmes) ; il a aussi un rôle de filtration (bactéries au niveau des ganglions lymphatiques).

5. Absorption des vitamines hydrosolubles

- Faible taille : riboflavine (B2), pyridoxine (B6), nicotinamide (PP), acide ascorbique (C), etc... → diffusion passive
- Thiamine (B1) : transport passif à haute concentration, actif à basse concentration
- Folates (polyglutamates) : déconjugaison → monoglu + méthylation → stockage dans le foie ; le mécanisme d'absorption est mal connu, peut-être passif ou diffusion facilitée...
- B12 (cobalamines) : diffusion passive à fortes concentrations, mais la combinaison avec le FI est nécessaire à concentrations physiologiques ; le mécanisme d'absorption met en jeu des récepteurs spécifiques du complexe B12-FI sur la brosse ; B12 est ensuite liée à la transcobalamine dans le sang portal.
NB : la B12 est importante pour l'érythroïèse (maturation des GR).

6. Absorption du calcium

- Apport journalier : 0,2-1,5 g des aliments + 0,4 g des sécrétions digestives
- Besoin élevé pendant la croissance
- Doit être ionisé (c-à-d soluble) pour être absorbé (cf. ionisation favorisée par pH acide)
- On observe 3 types de transport :
 - a) Absorption passive si forte concentration (>6-7 mM)
 - b) Diffusion facilitée : nécessite un transporteur mais pas d'énergie
 - c) Transport actif : il dépend de la vitamine D
- Calbindin :
 - Capte le Ca^{++} au niveau de la face interne de la bordure et le transporte dans le cytoplasme
 - Son niveau est corrélé au taux d'absorption du Ca^{++}
 - Vitamine D : stéroïde → récepteur nucléaire ; son mécanisme d'action consiste à induire la synthèse d'ARNm de calbindin et de Ca-ATPase. Elle augmente l'absorption du Ca^{++} en « stimulant » la Ca-ATPase basolatérale, laquelle pompe le Ca^{++} hors de l'entérocyte vers le plasma. Mais elle favorise également l'accumulation du Ca^{++} dans les mitochondries (qui contiennent 30% du Ca^{++} intracellulaire), laquelle dépend aussi de la Ca-ATPase.
NB : dans le rachitisme, les os des jambes sont plus mous (d'où la courbure) à cause de l'insuffisance de dépôt de sels de Ca^{++} .
- Sortie du Ca^{++} de l'entérocyte : via l'ATPase à basse $[\text{Ca}^{++}]$ et via l'échangeur Na/Ca (couplé à la NaK ATPase) à haute $[\text{Ca}^{++}]$
- Endocrino :
 - PTH promeut la libération de la forme active de la vitamine D (1-25 (OH)₂ D₃) à partir du rein.
 - La calcitonine favorise la séquestration mitochondriale.



7. Absorption du fer

- 4 g dans l'organisme, dont 2-2,5 g sous forme d'hémoglobine (autre site de stockage = le foie)
 - Pool constant : la captation = les pertes ; NB : les pertes augmentent pendant menstruation et gestation.
 - Facteurs d'absorption intraluminaux :
 - Fer inorganique : Fe^{2+} (ferreux) absorbé plus vite que Fe^{3+} (ferrique)
Solubilisé par HCl gastrique
Absorption augmentée par les réducteurs (ex., la vit. C réduit le Fe^{3+} en Fe^{2+})
 - Fer de l'hémoglobine : absorbé plus facilement que le fer minéral car les acides aminés de la globine solubilisent l'hème
 - Fer alimentaire : faible absorption (seulement 2% du fer des épinards et 20% du fer de la viande sont absorbés) à cause de la présence de chélateurs qui insolubilisent ;
NB : la carence en fer est la déficience n° 1 dans le monde
 - Facteurs entérocytaires (les plus importants)
 - L'absorption dépend de (est régulée par) l'érythropoïèse et la teneur des stocks.
- 2 pools {
- Fe^{3+} est lié à la ferritine → stockage dans l'entérocyte (non-absorbable)
 - Fe^{3+} est réduit au besoin → Fe^{2+} est lié à la transferrine (protéine plasmatique) et passe dans le sang
 - Il existe des récepteurs à la transferrine sur la membrane basolatérale de l'entérocyte ; en cas d'hémorragie, il y a augmentation de l'ARNm du récepteur TF et diminution de l'ARNm de la ferritine.

Motricité de l'appareil digestif

I. Généralités

Le pharynx, l'oesophage proximal et le sphincter anal externe sont constitués de fibres striées. Tout le reste est constitué de muscle lisse.

En plus de la musculaire muqueuse, les fibres lisses sont organisées en 2 couches principales :

- la couche interne faite de muscles circulaires ;
- la couche externe faite de muscles longitudinaux.

Pour une couche donnée, le tissu musculaire est organisé en syncytium électrique où les cellules sont connectées par des nexus (= gap junctions).

On trouve 2 types d'innervation :

- **Intrinsèque** : il s'agit des neurones et fibres contenus dans les plexus de la paroi digestive. On y trouve essentiellement :
 1. Des neurones cholinergiques et purinergiques ;
 2. Des fibres noradrénergiques qui font directement synapse sur le muscle ;
 3. Des neurones sensitifs qui ont un rôle dans le péristaltisme ;
 4. Des motoneurones inhibiteurs qui utilisent le VIP et l'oxyde nitrique (NO).
- **Extrinsèque** : il s'agit d'afférences et, en moindre quantité, d'efférences parasympathiques (X) et orthosympathiques.

L'activité électrique est caractérisée par des *ondes lentes* générées au rythme de 8 à 10 / min par des myocytes de type « pace-maker ». Les ondes lentes prédisposent à la genèse de potentiels d'action (PA) à la fois sodiques et calciques qui entraînent la contraction musculaire.

La commande motrice est contrôlée à 3 niveaux :

1. Neuromédiateurs

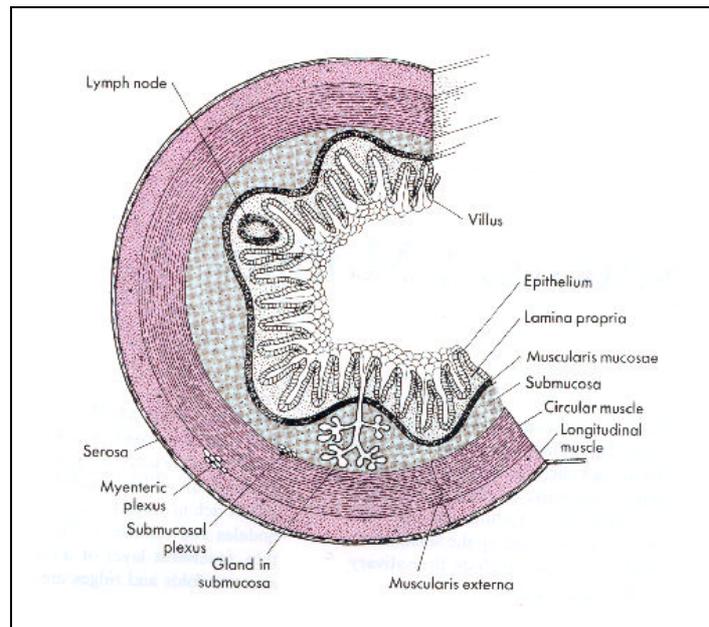
- a) L'acétylcholine (ACh) augmente l'amplitude des ondes lentes et par conséquent la fréquence des PAs. L'effet étant bloqué par l'atropine, il est dû à des récepteurs de type muscarinique.
- b) Les catécholamines ont l'effet inverse (↓ ampli OL + freq. PAs)
- c) L'ATP hyperpolarise directement les cellules du muscle lisse.
- d) La sérotonine (5HT) a des effets contradictoires où l'excitation domine néanmoins sur l'inhibition.

2. Substances paracrines

- a) L'histamine favorise la contraction.
- b) Les prostaglandines (PG) favorisent soit la contraction soit la relaxation selon le type de PG et la localisation envisagés.

3. Hormones

La gastrine et la CCK stimulent, alors que la sécrétine et le glucagon inhibent la motricité.



II. L'oesophage

On trouve des sphincters aux 2 extrémités de l'oesophage. A l'extrémité inférieure, on a le LES (lower esophageal sphincter), dont le rôle est d'empêcher le reflux gastro-oesophagien. Les premières étapes de la prise alimentaire sont constituées par la mastication et la déglutition, lesquelles s'inhibent mutuellement.

La **déglutition** est marquée par :

- Un temps buccal qui a une composante volontaire et une composante réflexe.
- Un temps pharyngien qui est entièrement réflexe et pendant lequel la respiration est inhibée. Le centre nerveux responsable de ce réflexe se trouve dans 2 structures du tronc cérébral : le bulbe et le pont inférieur. Les commandes sont acheminées par les efférences du V (trijumeau), VII (facial), X (vague) et XII (hypoglosse).

Pendant la respiration, le sphincter supérieur est fermé grâce à une activité tonique.

Cinq secondes après la déglutition, il y a une relaxation du LES qui dure 5 s.

Le **péristaltisme** :

- est mis en jeu par l'action du X sur l'oesophage supérieur ;
- se propage du muscle strié au muscle lisse ;
- se manifeste par des contractions de la couche circulaire et un raccourcissement de la couche longitudinale au-dessus du bol alimentaire ;
- progresse à une vitesse de 2,7 cm/s dans l'oesophage proximal, et 4,4 cm/s dans le distal ;
- met en jeu le système intrinsèque (plexus myentérique) pour moduler et coordonner l'activité programmée et déclenchée au niveau du bulbe. Cette modulation s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs cholinergiques excitateurs, et de récepteurs noradrénergiques soit excitateurs (récepteurs α), soit inhibiteurs (récepteurs β) ;
- n'implique pas d'ondes lentes (absentes dans l'oesophage) → **est donc neurogène**

III. L'estomac

En plus de la couche musculaire circulaire et de la couche longitudinale, laquelle, dans l'estomac, forme des bandes, on trouve également une couche musculaire oblique qui est la plus profonde.

L'innervation parasymphatique emprunte le vague dont la sécrétion d'ACh provoque la contraction. L'innervation orthosymphatique emprunte le splanchnique (NB : nerf mixte moteur-sensitif) dont la sécrétion adrénérique, en règle générale, favorise la relaxation. Mécano- et chimiorécepteurs (ces derniers, en particulier, en rapport avec la concentration en H^+) forment l'origine des afférences centrales et de l'innervation intrinsèque. Concernant cette dernière, celle de l'estomac est la plus importante du tube digestif.

Le fundus présente une activité motrice faible. Après la déglutition, on observe un relâchement qu'on appelle « relaxation réceptrice ». Celle-ci est due à l'activation par le vague de neurones purinergiques, VIP et NO, et sert à accommoder la charge alimentaire.

Au niveau de l'antre et du pylore, on observe un péristaltisme de 3 ondes / min, chaque onde durant de 2 à 20 secondes. Le pylore constitue un sphincter à double rôle :

1. Freiner la vidange gastrique quand les fragments alimentaires sont trop gros.
2. Empêcher le reflux duodénal.

Les ondes lentes gastriques sont générées (3 / min) par un pace-maker présent vers le milieu de la partie verticale de l'estomac. Elles déclenchent éventuellement des PAs, et se continuent dans le duodénum où elles s'accroissent (13 / min). C'est le système musculaire longitudinal qui assure la coordination antro-duodénale. Les OL sont à l'origine du péristaltisme (→ **myogène**).

La vidange gastrique

Dans le cas d'un repas liquide, la vidange est assurée par la tension transmurale et par la contraction antrale. Concernant le premier cas, la vidange est une fonction de la racine carrée du volume restant. Ceci est dû au fait que le phénomène obéit à la loi de Laplace : Tension = Rayon du vaisseau x Pression (on considère l'estomac comme un cylindre pour le volume duquel le rayon intervient au carré).

Dans le cas d'un repas solide, les aliments sont transformés en chyme (bouillie liquide) grâce au péristaltisme antral, le pylore étant fermé.

Contrôle de la vidange :

1. Contrôle myogénique : assuré par les ondes lentes qui entraînent le péristaltisme et la contraction antrale.
2. Contrôle nerveux :
 - a) Parasympathique (X) : l'ACh augmente l'amplitude du plateau des ondes lentes et la fréquence des PAs. Le VIP et le NO provoquent la relaxation du sphincter pylorique.
 - b) Orthosympathique (splanchnique) : la noradrénaline (NA) diminue la fréquence et l'amplitude des ondes lentes et diminue ainsi la probabilité des PAs.
3. Contrôle hormonal :
 - a) La gastrine stimule la contraction antrale **ainsi que celle du pylore** → le résultat net est un ralentissement de la vidange.
 - b) Au niveau duodénum, la sécrétine (↑ par H^+), la CCK (↑ par les graisses et acides aminés) et le GIP (↑ par les acides gras) ralentissent la vidange. La sécrétine agit à la fois en diminuant les contractions antrales et en augmentant la contraction du pylore.
 - c) La motiline augmente les contractions.
4. Facteurs physico-chimiques :

La pression osmotique (codée par des osmorécepteurs), les protons, les acides aminés et surtout les lipides ralentissent la vidange, ce qui résulte en un séjour gastrique des aliments qui varie en fonction de la nature de ceux-ci : de une heure pour les liquides jusqu'à 4 heures.

Le vomissement

Il est contrôlé par un centre bulbaire dont le seuil peut être modulé par des influences :

1. nerveuses d'origine corticale ;
2. pharmacologiques (émétiques, ex. apomorphine, et antiémétiques) ;
3. mécaniques : distension ou compression de l'estomac.

N'impliquant pas la partie sup^{re} de l'estomac, qui a un rôle passif, ces réflexes consistent en :

1. Une fermeture du pylore et un arrêt du péristaltisme (la question de savoir s'il existerait un péristaltisme inversé n'est pas résolue) ;
2. Une contraction de l'antré ;
3. Une contraction du diaphragme et des muscles abdominaux ;
4. Une inspiration profonde et une fermeture de la glotte.

IV. L'intestin grêle

Mesure de 5 à 6 m de long, dont 5% sont occupés par le duodénum et 40% par le jéjunum.

Le rôle de la motricité du grêle est triple :

1. Mélange des aliments du chyme avec les sécrétions digestives ;
2. Augmentation du contact chyme / muqueuse en vue de l'absorption (1 et 2 étant rendus possible par les phénomènes de segmentation) ;
3. Propulsion aborale (litt. « loin de la bouche ») grâce au péristaltisme.

Les ondes lentes

Leur fréquence est de 11-13 / min dans le duodénum, 8 / min dans l'iléon.

D'origine purement myogène, elles sont indépendantes de l'innervation extrinsèque (X et splanchnique) ; néanmoins, l'excitabilité des myocytes est modulée à la fois par l'innervation intrinsèque et extrinsèque et par les hormones.

La prise d'un repas augmente la fréquence des PAs, ce qui se traduit par des *segmentations* ; celles-ci sont des contractions très localisées de la couche circulaire dont la fréquence correspond à celle des ondes lentes.

Le péristaltisme est limité en distance (4-6 cm) ; la lenteur de la progression des aliments favorise ainsi la digestion et l'absorption.

L'innervation

L'innervation intrinsèque est représentée surtout par le plexus myentérique.

L'innervation extrinsèque est représentée par le vague et le splanchnique. Les efférences du vague s'articulent avec les neurones cholinergiques et purinergiques des plexus ; ses afférences transmettent l'information chimique, osmotique et mécanique. Les efférences du splanchnique font synapse dans les ganglions coeliaque et mésentérique. Les afférences transmettent l'information relative à la douleur.

Les 2 types d'innervation modulent la motricité et gèrent certains réflexes. Au cours du réflexe gastro-iléal par exemple, la prise alimentaire augmente l'activité motrice et la sécrétion gastriques, ce qui stimule la motricité iléale et favorise le passage au niveau du sphincter iléocaecal.

V. Motricité colique et recto-anale

Le côlon fait de 1 à 1,5 m et est compris entre le sphincter iléocaecal et les sphincters anaux. Le muscle lisse comprend les bandes longitudinales externes (appelées « taenia-coli » ; préparation très utilisée en recherche sur le muscle lisse), et la couche circulaire interne qui aboutit au sphincter anal interne (NB : le sphincter externe est strié).

Innervation :

1. Intrinsèque : plexus myentérique et sous-muqueux, avec des neurones cholinergiques (stimulateurs de la motricité) et adrénérgiques, mais aussi des neurones qui utilisent la substance P (favorisant la contraction), et le VIP ou le NO (favorisant la relaxation).
2. Extrinsèque : afférences et efférences vagales et splanchniques...
3. Recto-anale :
 - a) somatique : concerne le sphincter anal externe.
 - b) autonome : le parasympathique emprunte les nerfs pelviens ; l'orthosympathique emprunte le nerf hypogastrique.

Activité électrique :

1. Les ondes lentes (avec ou sans PAs) présentent 2 rythmes : 6-9 / min et 2-4 / min, ce qui semble indiquer la présence de plusieurs pace-makers.
2. On observe aussi des « bouffées propagées » qui sont caractéristiques du côlon et présentent des fréquences plus rapides de l'ordre de 20 à 60 / min. Leur amplitude est cependant plus faible que celle des OL.

Activité mécanique

1. Le côlon présente un type particulier de segmentations appelées « haustrations », pour lesquelles les segments impliqués sont plus longs et plus réguliers.

- a) Dans le côlon proximal, les haustrations sont antipropulsives, ce qui favorise la réabsorption d'eau ;
 - b) Dans le côlon distal, les haustrations sont soit stationnaires (périodes de continence et constipation), soit propulsives ; dans ce cas, elles occasionnent des « contractions en masse » qui se produisent environ 3 fois par jour.
2. Le rectum est normalement vide et présente peu d'activité contractile spontanée. Il se remplit par l'intermédiaire des contractions en masse, et la dilatation de l'ampoule rectale constitue le stimulus de la défécation.

Contrôle de la motricité

1. Myogène : semblable au grêle (OL) ;
2. Nerveux
 - a) L'innervation extrinsèque est surtout inhibitrice (récepteurs noradrénergiques et purinergiques).
 - b) L'innervation intrinsèque est à la base de certains réflexes. Au cours du réflexe gastrocolique, par ex., la prise d'un repas entraîne un transfert rapide du contenu iléal vers le caecum, lequel se distend par le processus de relaxation réceptrice, ce qui à son tour favorise l'émergence de contractions en masse.

Continence

Elle est possible grâce aux facteurs suivants :

1. Les segmentations distales (contraction → rétrécissement luminal) constituent une barrière de pression.
2. La dilatation du côlon sigmoïde constitue un réservoir à pression constante.
3. La sangle des muscles releveurs de l'anus offre la possibilité d'une angulation (~82°) entre rectum et canal anal.
4. Le sphincter anal interne est l'objet d'un tonus adrénérgique.
5. Le sphincter anal externe permet l'adaptation à des changements de pression (toux, éternuements...) ou de posture (station debout, etc...).

Défécation

La partie réflexe est contrôlée au niveau de la moëlle sacrée.

La distension de l'ampoule entraîne :

1. Contraction du rectum ;
2. Relâchement du sphincter interne ;
3. Contraction du sphincter externe strié.

Chez l'homme, la mise en jeu est en partie un phénomène de société soumis au conditionnement social. On a le choix entre :

1. Différer, et on fait alors intervenir une inhibition néocorticale apprise de la motricité rectocolique ainsi qu'une contraction du sphincter externe.
2. Enclencher, ce qui se traduit par :
 - a) Relâchement de la sangle ;
 - b) Disparition de l'angulation ;
 - c) Relâchement des 2 sphincters ;
 - d) Apparition de puissantes ondes coliques ;
 - e) Poussée diaphragmatique ;
 - f) Contraction des abdos.

RÉFÉRENCES :

Physiologie humaine : la digestion, Y Minaire, R Lambert, 1976 (SIMEP, Villeurbane)
 Physiology, RM Berne, MN Levy, 1998 (Mosby, St Louis, USA)