

PCEM2



PHYSIOLOGIE DIGESTIVE

Professeur Laurent BAUD

Mise à jour: Décembre 2003



PLAN

1. INTRODUCTION
2. LA MOTRICITE DIGESTIVE
 - 2.1. Structure de la paroi musculaire
 - 2.2. Propriétés électriques et mécaniques de la paroi musculaire
 - 2.2.1. Caractéristiques des ondes lentes
 - 2.2.2. Origine des ondes lentes
 - 2.3. Contrôle par le système nerveux autonome ou végétatif
 - 2.3.1. Innervation intrinsèque
 - 2.3.2. Innervation extrinsèque: les voies efférentes
 - 2.3.2.1. Caractéristiques des voies efférentes des système nerveux sympathique et parasympathique
 - 2.3.2.2. Anatomie du système nerveux sympathique
 - 2.3.2.3. Anatomie du système nerveux parasympathique
 - 2.3.2.4. Les neurotransmetteurs
 - 2.3.2.5. Les récepteurs des neurotransmetteurs
 - 2.3.2.6. Rôle des médullosurrénales
 - 2.3.2.7. Effets métaboliques des catécholamines
 - 2.3.2.8. Pharmacologie du système nerveux végétatif
 - 2.3.3. Les voies afférentes et les réflexes gastrointestinaux
 - 2.4. Contrôle endocrine et paracrine
 - 2.4.1. La cholécystokinine
 - 2.4.2. La sécrétine
 - 2.5. Motricité bucco-oesophagienne
 - 2.6. Motricité oesophagienne
 - 2.7. Motricité gastrique
 - 2.7.1. Les caractéristiques
 - 2.7.2. La vidange gastrique
 - 2.7.3. Les vomissements
 - 2.8. Motricité intestinale et colique
 - 2.8.1. La motricité intestinale en dehors de la digestion
 - 2.8.2. La motricité intestinale au cours de la digestion
 - 2.8.3. La motricité colique
 - 2.8.4. Les mécanismes de la continence
3. LES SECRETIONS DIGESTIVES
 - 3.1. Sécrétion salivaire
 - 3.1.1. Formation de la salive primitive
 - 3.1.2. Formation de la salive définitive
 - 3.1.3. Contrôle de la sécrétion salivaire
 - 3.2. Sécrétion gastrique
 - 3.2.1. Bases anatomiques
 - 3.2.2. Sécrétion d'acide chlorhydrique
 - 3.2.2.1. Mécanismes de la sécrétion
 - 3.2.2.2. Contrôle de la sécrétion
 - 3.2.2.3. Variations de la sécrétion
 - 3.2.3. Sécrétion de pepsine
 - 3.2.4. Protection de la muqueuse gastrique

- 3.3. Sécrétion pancréatique
 - 3.3.1. Bases anatomiques
 - 3.3.2. Les électrolytes du suc pancréatique
 - 3.3.3. Les enzymes lipolytiques du suc pancréatique
 - 3.3.4. Les enzymes glycolytiques du suc pancréatique
 - 3.3.5. Les enzymes protéolytiques du suc pancréatique
 - 3.3.6. Contrôle de la sécrétion pancréatique
- 3.4. Sécrétion intestinale
- 4. L'ABSORPTION DIGESTIVE
 - 4.1. Bases anatomiques
 - 4.2. Absorption des électrolytes
 - 4.3. Absorption de l'eau
 - 4.4. Sécrétion de l'eau et des électrolytes
 - 4.5. Régulation des mouvements hydro-électrolytiques
 - 4.6. Bilans
 - 4.7. Absorption des glucides
 - 4.8. Absorption des protides
 - 4.9. Absorption des lipides
 - 4.10. Absorption du calcium
 - 4.11. Absorption du fer

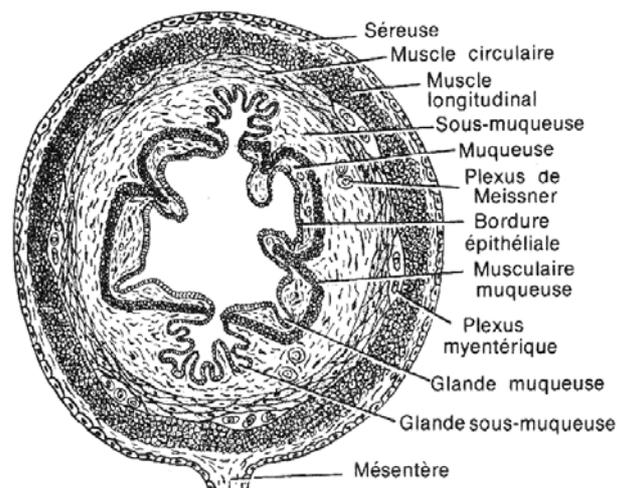
1. INTRODUCTION

Le tube digestif est responsable d'un apport d'eau, d'électrolytes et de nutriments indispensable à l'organisme. Cette fonction nécessite (1) le déplacement du bol alimentaire tout le long du tube digestif, (2) la sécrétion des sucs digestifs impliqués dans la digestion des aliments et (3) l'absorption des produits de la digestion. Ces trois activités vont être décrites successivement dans les chapitres suivants. Leur contrôle par les systèmes nerveux et hormonaux sera particulièrement détaillé dans le premier chapitre.

2. LA MOTRICITE DIGESTIVE

2.1. Structure de la paroi musculaire

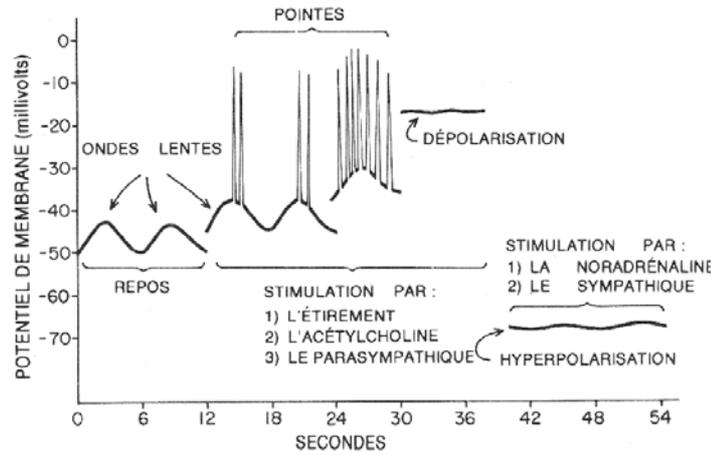
elle est constituée de fibres musculaires striées dans la bouche, le pharynx, le 1/3 supérieur de l'œsophage et le sphincter anal externe et de fibres musculaires lisses dans les autres segments du tube digestif. Elle est organisée en 2 couches: longitudinale externe et circulaire interne.



2.2. Propriétés électriques et mécaniques de la paroi musculaire

2.2.1. Caractéristiques des ondes lentes

Dans les cellules musculaires lisses, le potentiel de repos est de -50 mV (intérieur négatif). La caractéristique principale de ce potentiel est sa variation spontanée rythmique aboutissant à la formation d'ondes lentes ou rythme électrique de base (REB), dont la fréquence dans l'intestin grêle décroît dans le sens oral-aboral. Un potentiel d'action se déclenche lorsque le sommet de l'onde lente atteint le seuil (~ -30 mV). Il est induit par le passage de Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire. L'amplitude de la contraction mécanique induite par cette activité électrique dépend du nombre de potentiels d'action qui surchargent l'onde lente.



2.2.2. Origine des ondes lentes

Elle serait dans les cellules interstitielles de Cajal. Chez les souris mutantes dépourvues de cellules de Cajal, l'activité d'ondes lentes est nulle et seuls des potentiels d'action irréguliers entraînant des contractions anarchiques sont détectés. Dans des conditions physiologiques, ces souris n'ont pas de problème évident de digestion ou de transit intestinal. Mais lorsqu'elles sont infectées par un parasite, elles présentent une expulsion retardée de ces parasites et ainsi une infection prolongée.

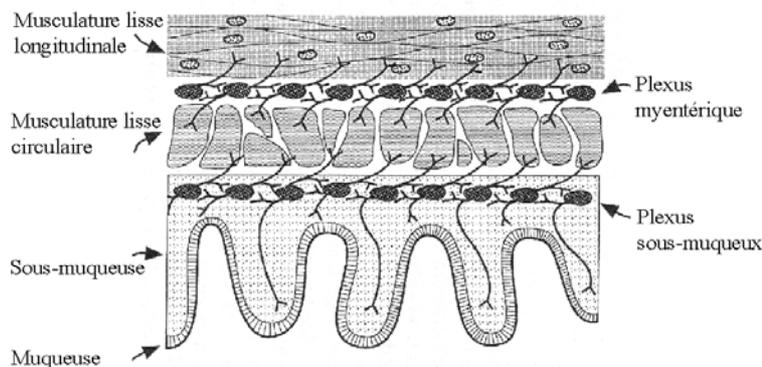
2.3. Contrôle par le système nerveux autonome ou végétatif

2.3.1. Innervation intrinsèque

Elle comporte 10^7 à 10^8 neurones organisés en

- plexus myentérique (Auerbach) localisé entre les couches musculaires longitudinale et circulaire, et responsable du contrôle de la motricité.
- plexus sous-muqueux (Meissner) localisé entre la couche musculaire circulaire et la muqueuse, et responsable du contrôle de la sécrétion.

Ces neurones sont largement interconnectés.



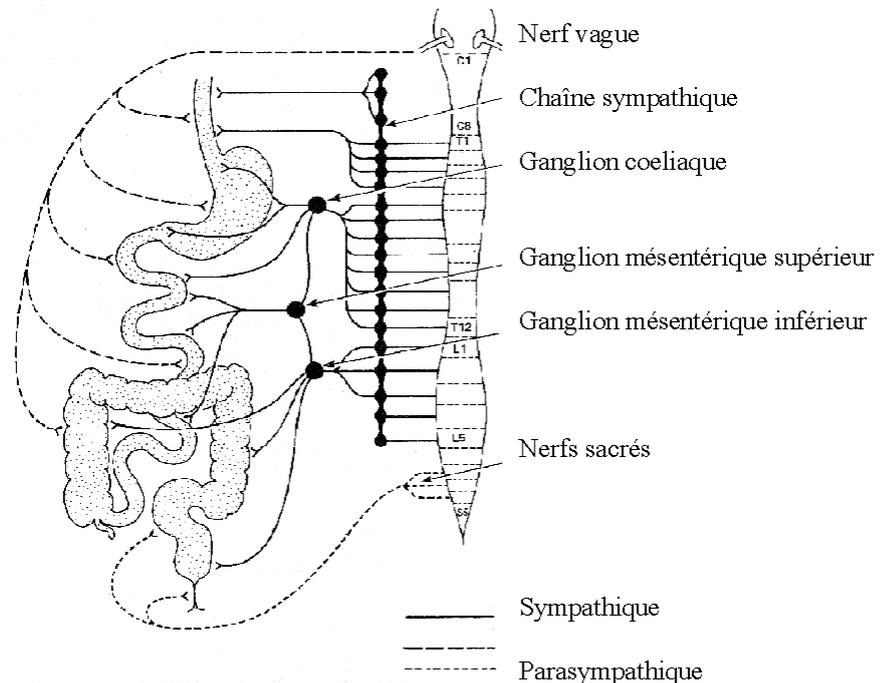
Le système nerveux végétatif intrinsèque est connecté au système nerveux végétatif extrinsèque, sympathique et parasympathique. Celui-ci inclut des voies

efférentes et des voies afférentes qui vont être détaillées successivement dans les 2 paragraphes suivants.

2.3.2. Innervation extrinsèque: les voies efférentes

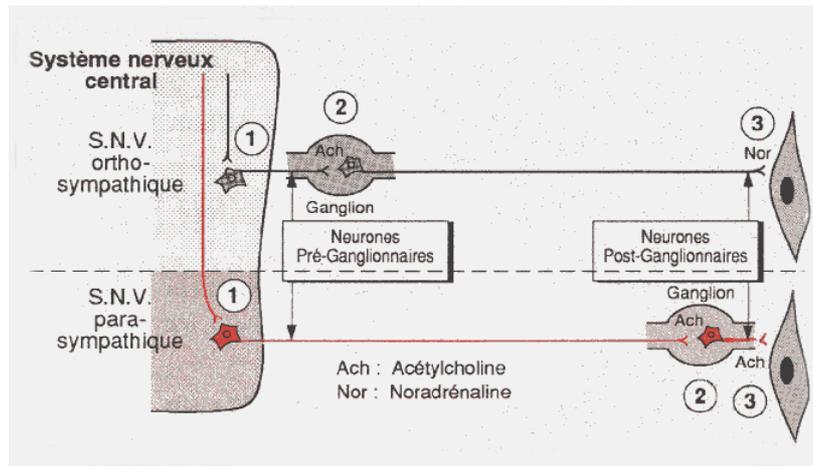
2.3.2.1. Caractéristiques des voies efférentes des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Contrairement à celles du système somatique (motoneurones), les voies efférentes des systèmes nerveux sympathique et parasympathique comportent 2 neurones disposés en série : neurones préganglionnaires dont le corps est localisé dans le système nerveux central et neurones postganglionnaires dont le corps est localisé dans les ganglions végétatifs ou autonomes.



Trois critères permettent de différencier les voies efférentes des systèmes sympathique et parasympathique:

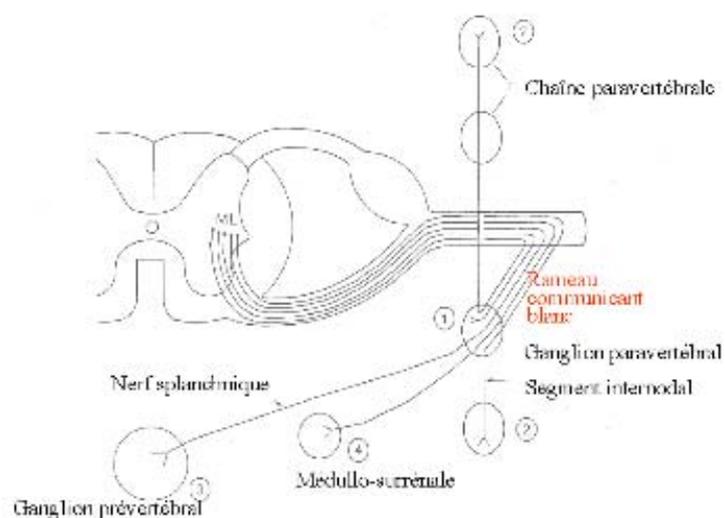
- L'origine des neurones préganglionnaires:
 - moelle thoraco-lombaire pour le système sympathique
 - tronc cérébral et moelle sacrée pour le système parasympathique
- La position anatomique des relais ganglionnaires par rapport aux effecteurs:
 - à distance de l'organe innervé, dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale pour le système sympathique (donc mises en jeu généralisées)
 - à proximité de l'organe innervé pour le système parasympathique (donc mises en jeu restreintes)
- La nature chimique du neurotransmetteur entre le neurone postganglionnaire et l'effecteur:
 - noradrénaline pour le système sympathique
 - acétylcholine pour le système parasympathique



2.3.2.2. Anatomie du système nerveux sympathique

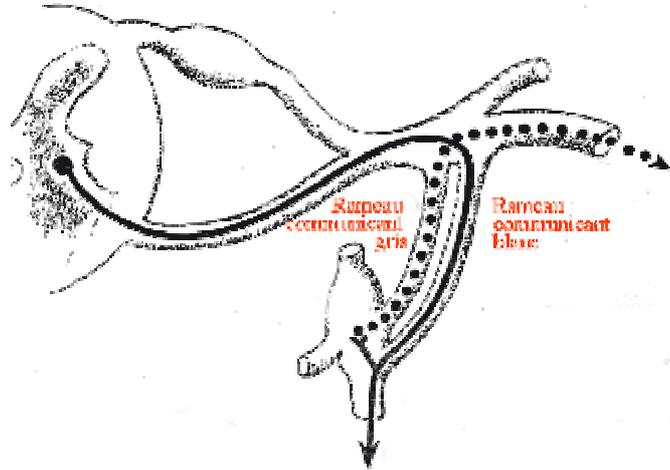
Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sont situés dans la corne intermédiolatérale (IML) de la moelle épinière du premier segment thoracique au 2^{ème} / 3^{ème} segment lombaire. C'est à leur niveau que s'établissent des synapses afférentes. Les fibres préganglionnaires (myélinisées) quittent la moelle par les racines ventrales (antérieures) et atteignent les neurones postganglionnaires en empruntant 4 voies différentes :

- soit les fibres empruntent les rameaux communicants blancs et établissent des synapses dans le premier ganglion de la chaîne sympathique paravertébrale qu'elles atteignent
- soit les fibres empruntent les rameaux communicants blancs, traversent le premier ganglion de la chaîne sympathique qu'elles atteignent et poursuivent leur trajet plus haut ou plus bas pour établir des synapses dans d'autres ganglions de la chaîne sympathique.
- soit les fibres empruntent les rameaux communicants blancs, traversent la chaîne sympathique, empruntent un nerf viscéral et n'établissent des synapses que dans des ganglions périphériques (ganglions coeliaque, mésentériques, plexus hypogastrique)
- soit les fibres empruntent les rameaux communicants blancs et poursuivent leur trajet pour atteindre la médullosurrénale. Elles contrôlent ainsi la sécrétion de catécholamines par les cellules chromaffines.



Les fibres postganglionnaires (amyéliniques) ont une distribution spécifique :

- dans le premier cas, les fibres postganglionnaires empruntent les rameaux communicants gris pour rejoindre le nerf rachidien et innerver vaisseaux et glandes sudoripares eccrines



- dans le deuxième cas, les fibres postganglionnaires empruntent les rameaux communicants gris pour rejoindre le nerf rachidien et innerver la tête et la région pelvienne
- dans le troisième cas, les fibres postganglionnaires issues
 - du ganglion coeliaque innervent l'estomac et le rein
 - du ganglion mésentérique supérieur innervent l'intestin grêle
 - du ganglion mésentérique inférieur innervent le côlon
 - du plexus hypogastrique innervent la vessie

2.3.2.3. Anatomie du système nerveux parasympathique

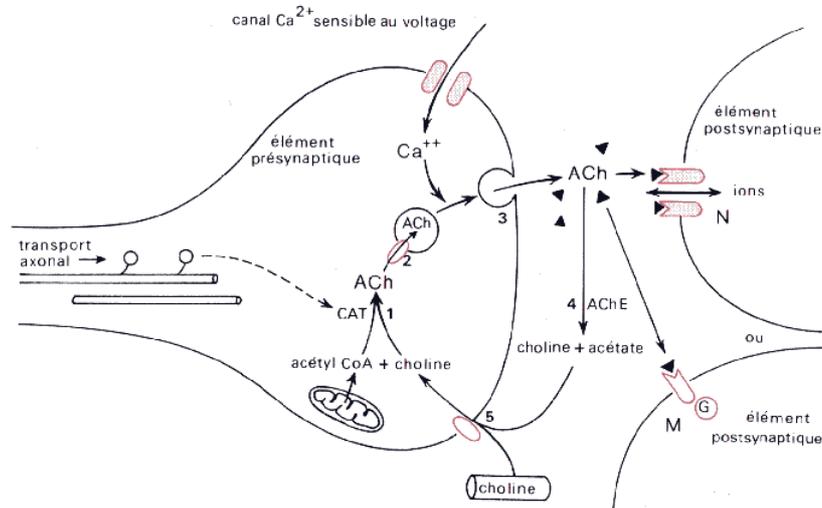
Les fibres pré- ganglionnaires sont en général amyéliniques.

- 75 % de ces fibres sont contenues dans les nerfs vagues (X). Elles font synapse avec les fibres postganglionnaires au voisinage immédiat de l'organe innervé : coeur, poumons, oesophage, estomac, intestin grêle, moitié proximale du côlon, foie, vésicule biliaire, pancréas et partie supérieure des uretères.
- les autres fibres appartiennent aux :
 - nerfs crâniens , le III, le VII (pour l'innervation des glandes salivaires sublinguales et sous-maxillaires) et le IX (pour l'innervation des glandes salivaires parotides))
 - nerfs pelviens issus du plexus sacré (pour l'innervation du côlon descendant, du rectum,...).

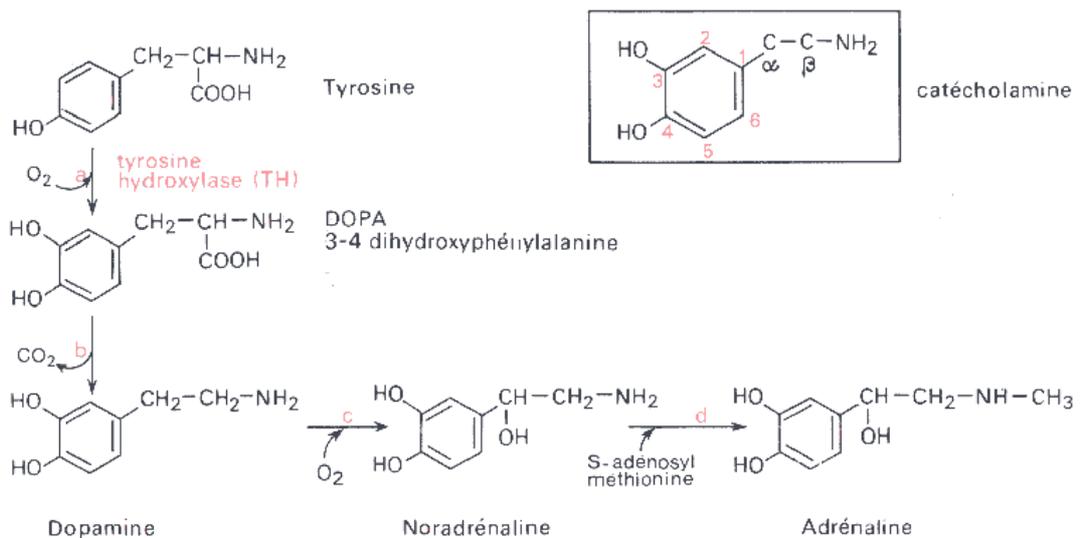
2.3.2.4. Les neurotransmetteurs

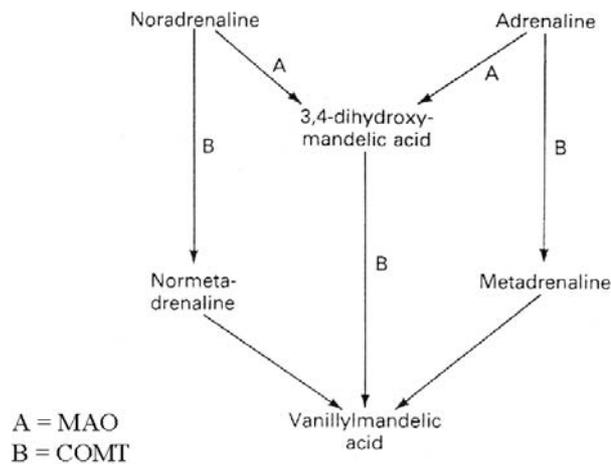
- **acétylcholine.** Tous les neurones préganglionnaires sont cholinergiques. Tous les neurones postganglionnaires du système parasympathique et seulement quelques neurones du système sympathique (en particulier pour l'innervation des glandes sudoripares) sont cholinergiques. L'acétylcholine est synthétisée à partir de la

choline dans les terminaisons de ces fibres avant d'être transportée dans les vésicules synaptiques, puis libérée et finalement dégradée par l'enzyme acétylcholinestérase.



- **catécholamines.** La plupart des fibres postganglionnaires sympathiques sont adrénérgiques. La dopamine est synthétisée à partir de la tyrosine dans les terminaisons de ces fibres avant d'être transportée dans les vésicules synaptiques. Là elle est transformée en noradrénaline qui est ensuite libérée et finalement recaptée ou/et dégradée par les enzymes MonoAmineOxydase (MAO) et Catéchol-O-Methyl-Transférase (COMT). Dans la médullosurrénale, la synthèse des catécholamines comporte une étape supplémentaire (méthylation) qui aboutit à la formation d'adrénaline.





2.3.2.5. Les récepteurs des neurotransmetteurs

- **Récepteurs cholinergiques nicotiniques.** Ils caractérisent les synapses entre fibres préganglionnaires et postganglionnaires des systèmes sympathique et parasympathique. Deux molécules d'acétylcholine se lient à ce récepteur qui comporte 5 sous-unités. Il s'ensuit un changement de conformation de la protéine, et l'ouverture d'un canal cationique, en fait essentiellement perméable à Na^+ => dépolarisation.
- **Récepteurs cholinergiques muscariniques .** La classification des différents sous-types de récepteurs muscariniques est soit pharmacologique (M1, M2, M3) soit moléculaire (m1, m2, m3, m4). L'expression respective de chacun de ces sous-types est spécifique de chaque tissu :
 - muscle lisse: les récepteurs sont du sous-type M3. Leur activation entraîne, via l'activation de G_p , l'activation de la phospholipase C
 DAG => dépolarisation
 IP3 => augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_i$
 Augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ et dépolarisation sont responsables d'une stimulation de la contraction des cellules musculaires lisses.
 - glandes exocrines (par exemple salivaires, gastriques, pancréatiques): les récepteurs sont du sous-type M3. Leur activation entraîne, via G_p , l'activation de la phospholipase C (=> augmentation de IP3 => augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_i$) et l'augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ est responsable d'une stimulation de la sécrétion.
- **Récepteurs α -adrénergiques.** Leur sensibilité aux agonistes est spécifique : noradrénaline > adrénaline > phényléphrine >> isoprotérénol (isopropylnoradrénaline).
 - Récepteurs α_1 adrénergiques qui sont couplés :
 - soit à une protéine G insensible à la toxine pertussique (G_q) => activation de la phospholipase C => augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_i$

- soit à une protéine G sensible à la toxine pertussique => activation de la phospholipase A₂ et des canaux calciques => augmentation de [Ca²⁺]_i. L'augmentation de [Ca²⁺]_i est responsable en particulier d'une stimulation de la contraction des cellules musculaires lisses.
- Récepteurs α₂ adrénergiques qui sont couplés à des protéines G sensibles à la toxine pertussique :
 - Gi1 => inhibition de l'adénylate cyclase
 - Go => inhibition des canaux calciques => diminution de [Ca²⁺]_i
 - Gi2 => ouverture des canaux K⁺ => hyperpolarisation. Diminution de [Ca²⁺]_i et hyperpolarisation réduisent en particulier la libération de neurotransmetteurs pendant l'activation de ces récepteurs sur les neurones pré- et post-synaptiques.
- **Récepteurs β adrénergiques:** Leur sensibilité aux agonistes est spécifique : isoprotérénol >adrénaline ≥ noradrénaline.
 - Les récepteurs β1 et β2 sont couplés à des protéines G_s => activation de l'adénylate cyclase dans le tissu adipeux et le muscle cardiaque (β1) et dans les muscles lisses des bronches et des vaisseaux sanguins (β2).
 - Dans le muscle cardiaque, l'AMP cyclique active une protéine kinase spécifique => phosphorylation des canaux calciques => augmentation de l'amplitude et de la durée du plateau calcique du potentiel d'action cardiaque et retard de la repolarisation => effets chronotropes et inotropes.
 - Dans le muscle lisse vasculaire, l'AMP cyclique active des protéine kinases spécifiques => :
 - Diminution de [Ca²⁺]_i par inhibition des canaux calciques lents et stimulation des pompes Ca-ATPases du sarcolemme,
 - Stimulation des canaux K⁺ de rectification retardée => hyperpolarisation
 - Dans leur ensemble diminution de [Ca²⁺]_i et hyperpolarisation provoquent une vasodilatation
 - Les récepteurs β₃ sont couplés
 - dans le coeur à des protéines Gi => diminution de [AMP cyclique] => inhibition de la contraction myocardique.
 - dans le tissu adipeux à des protéines G_s => augmentation de [AMP cyclique] => lipolyse.

2.3.2.6. Rôle des médullosurrénales

Le principal stimulus pour la **synthèse** d'adrénaline est le cortisol. En effet, dérivé du cortex par le système porte surrénalien, le cortisol induit l'enzyme phenylethanolamine-N-méthyltransférase (PNMT) responsable de la méthylation de la noradrénaline. Le principal stimulus pour la **libération** de catécholamines (80 % d'adrénaline et 20 % de noradrénaline) est l'activation des fibres orthosympathiques préganglionnaires par le stress, le changement de posture ou de température, l'hypoxie, l'hypoglycémie... En effet, l'acétylcholine en se liant à des

récepteurs nicotiques induit la dépolarisation des cellules chromaffines et ainsi l'exocytose des granules chromaffines contenant les catécholamines. Dans le plasma, la concentration d'adrénaline atteint 25-50 pg/ml dans les conditions basales. Cette valeur peut être multipliée par 10 en cas d'hypoglycémie ou même par 40 en cas d'hypoglycémie sévère. Les catécholamines libérées par les médullosurrénales ont sensiblement les mêmes effets qu'une stimulation sympathique directe. Cependant (1) ces effets sont plus durables parce que la dégradation des catécholamines dans la circulation est plus lente, et (2) ces effets sont plus marqués sur le débit cardiaque et le métabolisme parce que l'adrénaline a une efficacité plus marquée sur les récepteurs β .

2.3.2.7. Effets métaboliques des catécholamines

Ces effets sont directs ou indirects.

- **directs:**

- augmentation de la synthèse hépatique de glucose par glycogénolyse et gluconéogenèse ($\beta_2 \gg \alpha$)
- diminution de l'utilisation périphérique du glucose (β_2)
- augmentation de la glycogénolyse musculaire (β_2)
- libération d'acides aminés d'origine musculaire (β)
- lipolyse adipocytaire ((β_1) et $(\beta_3) \gg \alpha_2$)
- thermogénèse (β_3)

- **indirects :**

- diminution de la sécrétion d'insuline ($\alpha_2 > \beta_2$)
- augmentation de la sécrétion de glucagon (β) et d'hormone de croissance (α)

Les mécanismes par lesquels les catécholamines ont un effet hyperglycémiant sont donc complexes. Au total, la réponse sympathique au stress, réaction d'alerte, permet de faire face à une forte demande de substrats énergétiques par les muscles et prépare donc à la "fight-or-flight reaction".

2.3.2.8. Pharmacologie du système nerveux végétatif

- **Effecteurs adrénergiques**

- sympathicomimétiques (agonistes adrénergiques), par exemple phényléphrine (α), isoprotérénol (β), salbutamol (β_2)
- agents stimulant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses, par exemple éphédrine, amphétamine
- agents bloquant l'activité adrénergique :
 - diminution des stockage et synthèse de noradrénaline = réserpine
 - diminution de la libération de noradrénaline = guanéthidine
 - antagonisme au niveau du récepteur : α = phentolamine et β = propranolol, practolol
 - blocage de la transmission au niveau des ganglions autonomes : hexamethonium.

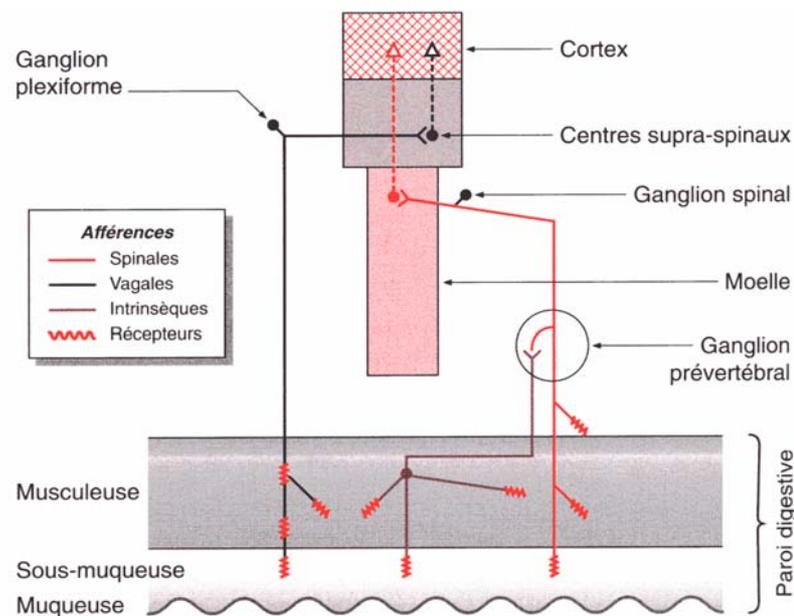
- **Effecteurs cholinergiques**

- parasympathicomimétiques (agents muscariniques), moins sensibles à l'action de la cholinestérase comme pilocarpine et méthacoline
- agents inhibant l'action de la cholinestérase comme néostigmine, physostigmine et DFP
- agents bloquant l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques comme l'atropine
- agents bloquant la transmission au niveau des ganglions autonomes comme l'hexaméthonium (mais l'effet est prédominant sur le système sympathique).

2.3.3. Les voies afférentes et les réflexes gastrointestinaux

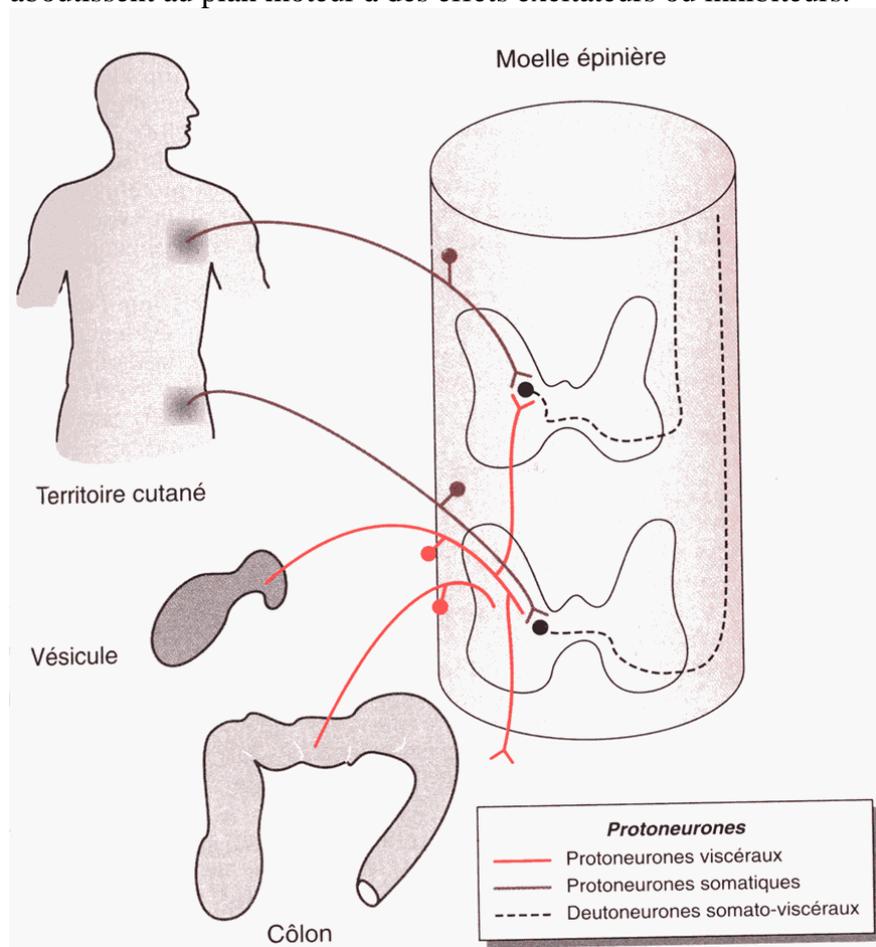
Les voies afférentes sont pour la plupart constituées de fibres non myélinisées de type C. Elles incluent:

- Des afférences vagues (80% du contingent neuronal du nerf vague) assurant l'innervation sensitive de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et de la partie proximale du côlon. Leurs corps cellulaires sont situés dans le ganglion plexiforme à proximité du bulbe. Leurs extrémités distales sont situées au niveau du tronc cérébral, dans les noyaux du tractus solitaire où elles s'articulent soit avec des voies efférentes, soit avec un deutoneurone qui remonte vers les centres nerveux supérieurs.
- Des afférences splanchniques ou spinales: voies sympathiques assurant l'innervation sensitive de l'ensemble des viscères abdominaux et voies parasympathiques pelviennes assurant l'innervation sensitive de la partie distale du côlon, du rectum et de l'anus. Leurs corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux. Leurs extrémités distales sont situées dans la corne postérieure de la moëlle où elles s'articulent avec un deutoneurone qui remonte vers les centres nerveux supérieurs.



Les informations venant des mécano- et chémo-récepteurs intramuqueux, des mécanorécepteurs musculaires et des mécanorécepteurs intraséreux transmettent des informations respectivement par des afférences vagues,

vagales + spinales et spinales. Celles-ci sont intégrées à différents niveaux et aboutissent au plan moteur à des effets excitateurs ou inhibiteurs.



Dans cet exemple, les protoneurones innervant la vésicule biliaire s'articulent avec plusieurs deutoneurones (expliquant le caractère "diffus" de la douleur viscérale), et convergent sur un même deutoneurone avec des protoneurones coliques et somatiques (expliquant le manque de spécificité et la projection cutanée de la douleur viscérale).

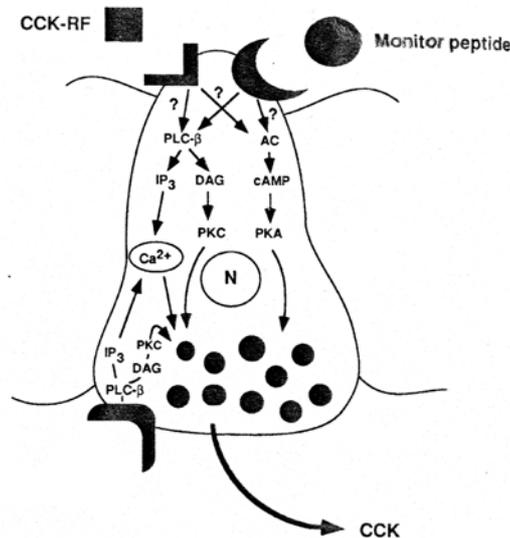
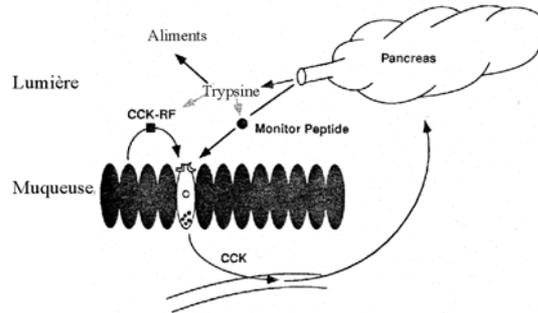
2.4. Contrôle endocrine et paracrine

Des hormones gastro-intestinales produites par les cellules endocrines de la muqueuse duodénale et jéjunale proximale au cours de la digestion sont libérées dans le sang et vont contrôler l'ingestion, la digestion et l'évacuation des aliments. Les plus importantes sont la cholécystokinine et la sécrétine :

2.4.1. La cholécystokinine (CCK)

est produite par des cellules de la muqueuse jéjunale en réponse à la présence de graisses, protéines et acides aminés dans la lumière. Sa sécrétion dans le courant sanguin implique l'activation des cellules CCK par un facteur originaire de la muqueuse intestinale (CCK-Releasing Factor: CCK-RF) et un facteur originaire du pancréas (Monitor Peptide). En l'absence d'aliments, la trypsine dégrade ces facteurs. La présence d'aliments, substrats de la trypsine, prévient cette dégradation et permet la stimulation des cellules CCK. La liaison de CCK-RF et/ou du Monitor Peptide à des récepteurs au pôle apical provoque la sécrétion au pôle basal par un mécanisme Ca^{2+} -

et/ou AMP cyclique-dépendant. Véhiculée par le courant sanguin, la CCK provoque la contraction de la vésicule biliaire, la sécrétion d'enzymes pancréatiques, le ralentissement de la vidange gastrique et l'apparition de la satiété.



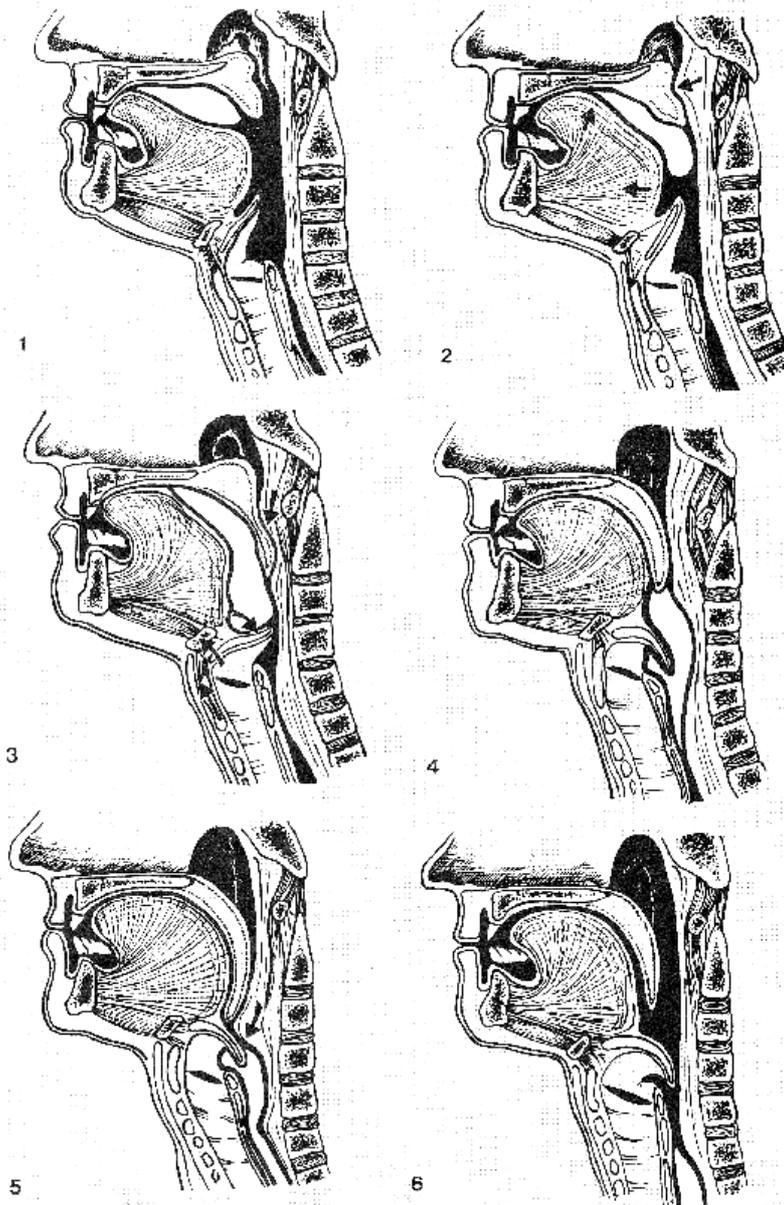
2.4.2. La sécrétine

est produite par des cellules de la muqueuse duodénale en réponse à la présence de graisses et d'HCl dans la lumière. Sa sécrétion est contrôlée par des mécanismes identiques.

2.5. Motricité bucco-oesophagienne

A l'origine de la déglutition, elle comporte 3 phases:

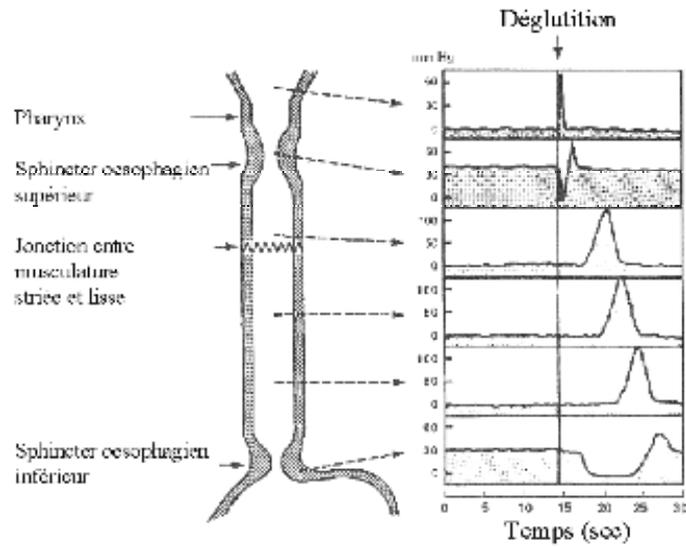
- Temps buccal (1 et 2). Il est volontaire ou automatique, déclenché par l'activation de récepteurs situés sur les piliers antérieurs et postérieurs, et sur le pharynx postérieur (zone réflexogène de Pommerenke). Il est caractérisé par une bascule de la langue et un gonflement de la paroi pharyngienne postérieure.
- Temps pharyngien (3 et 4). Il est déclenché par le contact des aliments avec la paroi pharyngienne postérieure. Il est caractérisé par l'abaissement de l'épiglotte, l'élévation du larynx et la propagation de l'onde contractile pharyngienne.
- Temps oesophagien (5 et 6). Il est caractérisé par l'ouverture du sphincter oesophagien supérieur pendant 1 à 1,5 seconde suivie de sa fermeture.



2.6. Motricité oesophagienne

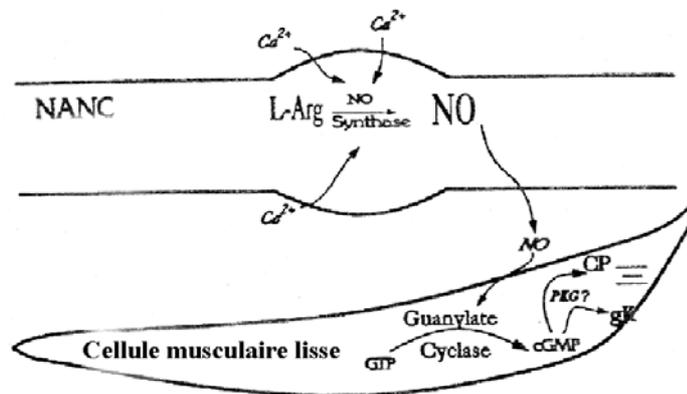
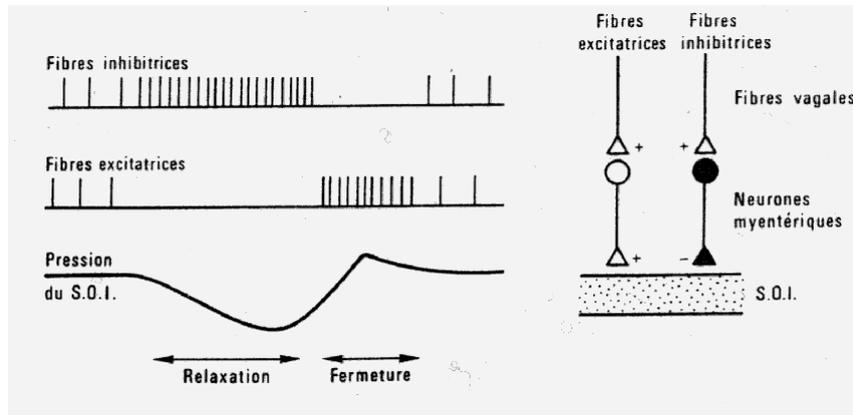
Le péristaltisme à l'origine du transit oesophagien, est

- Primaire: caractérisé par une onde contractile qui suit l'ouverture du sphincter oesophagien supérieur (contraction de la musculature circulaire en amont du bol alimentaire et raccourcissement de la musculature longitudinale au niveau du bol alimentaire) et induit une élévation de la pression intraluminaire.
- Secondaire: caractérisé par une onde contractile qui est déclenchée par le reflux gastro-oesophagien ou la non évacuation du bol alimentaire.



Le sphincter oesophagien inférieur joue un double rôle:

- activité **tonique** permanente: elle est augmentée par l'innervation cholinergique intrinsèque et extrinsèque (vagale). Elle est responsable du système anti-reflux.
- activité **phasique**: l'ouverture est déclenchée 1,5 à 2 secondes après le début de la déglutition et persiste plusieurs secondes. Cette ouverture est induite par le X, via l'activation des fibres non adrénériques non cholinergiques (NANC) qui libèrent le monoxyde d'azote (NO) et via l'inhibition des fibres cholinergiques excitatrices.



2.7. Motricité gastrique

2.7.1. Caractéristiques de la motricité gastrique

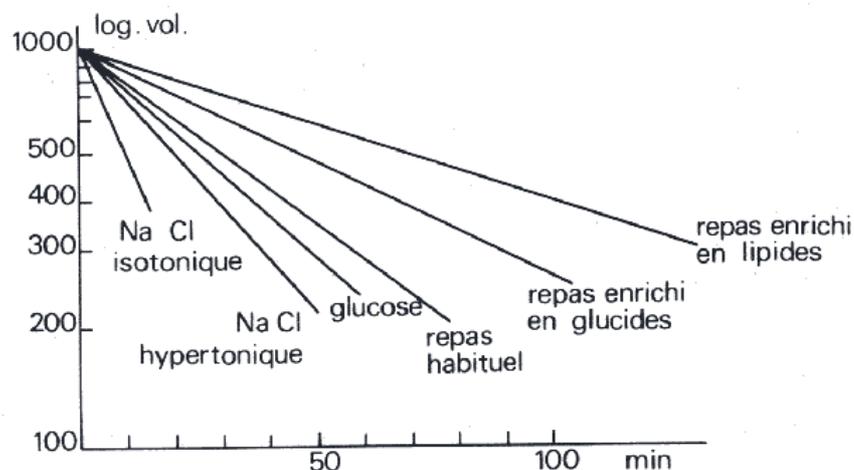
Elles sont différentes dans le fundus, le corps/antre et le pylore:

- Dans le fundus, le potentiel de repos des cellules musculaires lisses est peu négatif et stable. La relaxation réceptrice de la paroi est induite lors de la déglutition par l'activation des mécanorécepteurs pharyngo-oesophagiens via les fibres vagues NANC. Elle prévient l'augmentation de pression intragastrique liée au remplissage.
- Dans le corps et l'antre, le potentiel de repos est plus négatif et des dépolarisations apparaissent à un rythme de 3 / minute à partir d'une zone pacemaker. Leur amplitude et leur durée déterminent l'amplitude et la durée des ondes de contraction ou ondes propulsives. Celles-ci se propagent en direction du pylore avec une vitesse et une force qui augmentent progressivement.
- Le pylore, qui est ouvert lorsque l'onde propulsive démarre, se ferme à l'arrivée de celle-ci, de sorte que seuls les liquides et particules fines franchissent le sphincter, le reste étant refoulé pour être broyé (rétropulsion).



2.7.2. La vidange gastrique

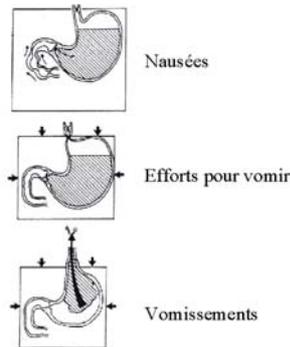
Le volume gastrique décroît régulièrement selon une courbe exponentielle. Cette vidange est ralentie par l'osmolarité élevée, l'acidité ou la richesse du contenu gastrique en acides aminés (tryptophane) et surtout en lipides. Le débit maximum pourrait être de 4,5 kcal/minute.



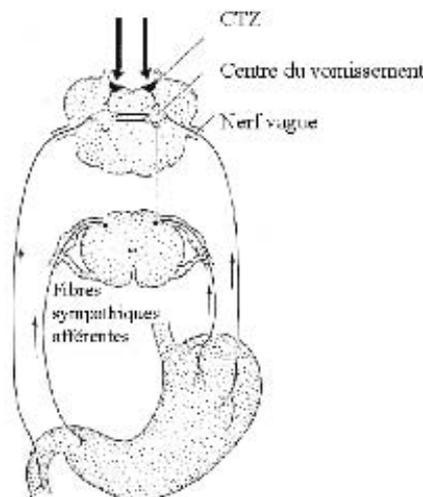
2.7.3. Les vomissements

Ils représentent l'expulsion violente par la bouche du contenu gastrique. Ils sont caractérisés par 3 phases successives:

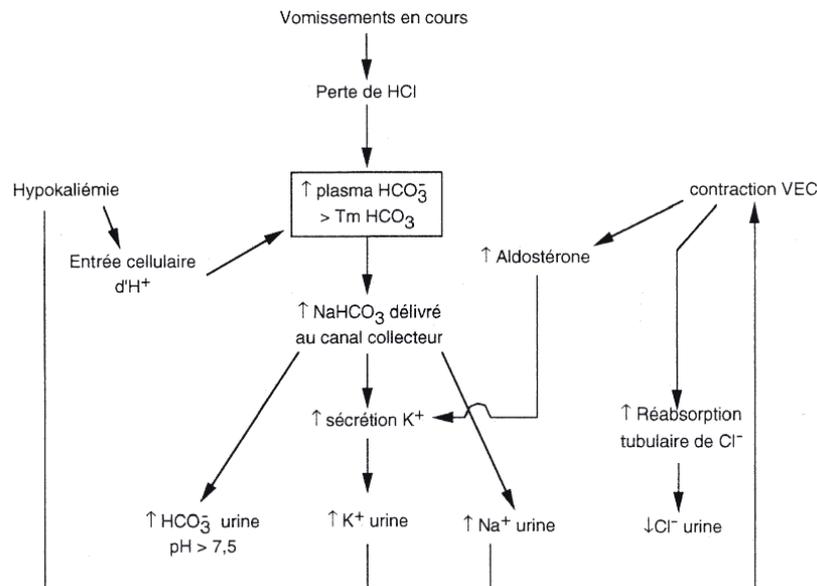
- Les nausées pendant lesquelles le tonus gastrique est réduit ou absent alors que le tonus duodénal et jéjunal est augmenté. Un reflux du duodénum vers l'estomac est alors fréquent.
- Les efforts pour vomir pendant lesquels des mouvements respiratoires inefficaces se produisent glotte fermée avec des mouvements inspiratoires de la paroi thoracique et du diaphragme et des mouvements expiratoires de la paroi abdominale.
- Les vomissements caractérisés par un reflux de l'estomac vers la bouche. Celui-ci est favorisé par l'élévation de la pression abdominale et l'élévation du cardia.



Les vomissements sont coordonnés par un centre localisé dans la moëlle à côté du noyau du tractus solitaire. Ce centre est proche d'autres centres contrôlant la respiration et la salivation dont il intègre les activités. Il est stimulé soit par des afférences viscérales provenant en particulier du tractus gastro-intestinal, soit par une zone chimiosensible (CTZ) située sur le plancher du 4^{ème} ventricule. Celle-ci est activée par des stimuli chimiques présents dans la circulation comme l'apomorphine. Les neurotransmetteurs impliqués dans le fonctionnement de ce centre incluent la dopamine et la sérotonine. Les antagonistes spécifiques des récepteurs de ces neurotransmetteurs (en particulier le récepteur de la sérotonine 5-HT₃) sont donc de puissants anti-émétiques.



Les vomissements sont des causes fréquentes d'alcalose métabolique, dont les mécanismes de création sont décrits ci-dessous:



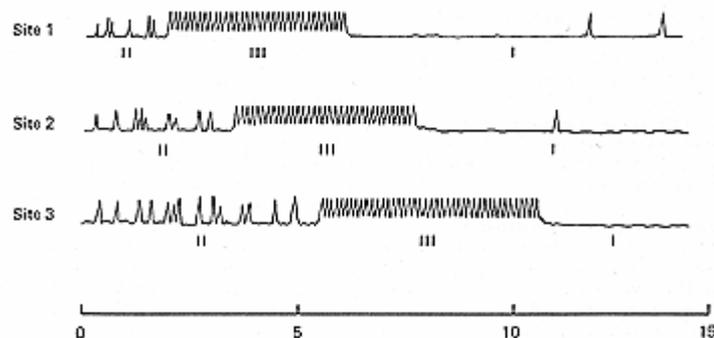
2.8. Motricité intestinale et colique

2.8.1. La motricité intestinale en dehors de la digestion

à jeun, l'intestin grêle est le siège d'une activité mécanique qui prend son origine au niveau du pacemaker gastrique et se propage en 90-120 minutes jusqu'à l'iléon terminal: c'est le complexe moteur migrant. Il comporte 3 phases:

- phase I: quiescence
- phase II: activité intermittente avec apparition de potentiels d'action associés à des contractions
- phase III: activité régulière avec une contraction associée à chaque onde lente.

Les phases II et III permettent de débarrasser l'intestin des particules alimentaires non digérées, des sécrétions et des bactéries.

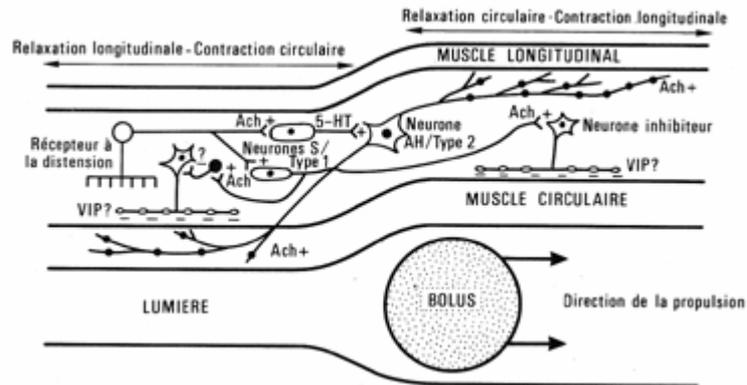


2.8.2. La motricité intestinale au cours de la digestion

Elle comporte:

- des mouvements locaux pendulaires (contraction des fibres musculaires longitudinales),
- des mouvements locaux de segmentation (contraction des fibres musculaires circulaires),
- des mouvements péristaltiques réflexes déclenchés par le bol alimentaire, caractérisés par la contraction de la musculature longitudinale puis de la

musculature circulaire, et responsables de la progression du contenu intestinal dans le sens oral-aboral.



2.8.3. La motricité colique

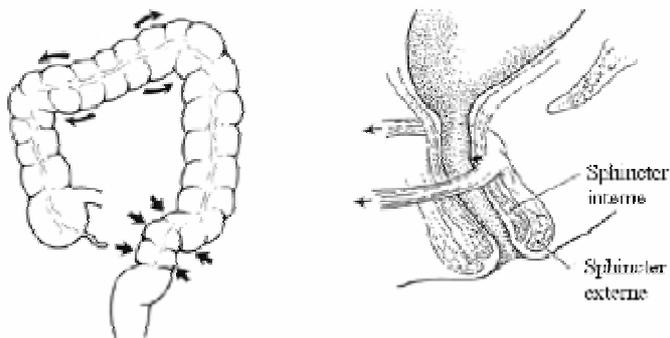
Elle est caractérisée par 3 types de mouvements:

- contractions segmentaires aboutissant à la formation d'hausturations qui apparaissent et disparaissent ou se propagent dans l'un ou l'autre sens,
- mouvements de rétropulsion vers le côlon droit,
- mouvements de masse: après le repas, le réflexe gastro-colique entraîne une onde de contraction péristaltique qui va du côlon transverse au rectum.

2.8.4. Les mécanismes de la continence

La continence est assurée par:

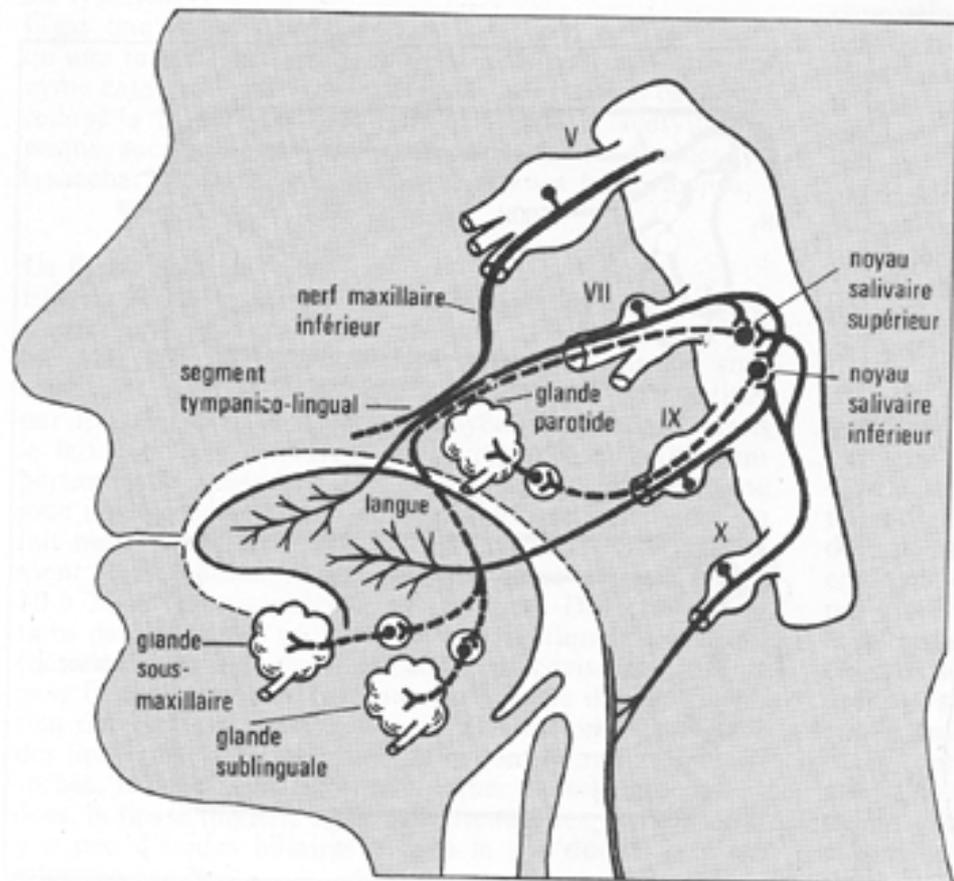
- l'angulation du canal anal sur l'ampoule rectale maintenue par la sangle des releveurs,
- la contraction tonique du sphincter interne (c'est le mécanisme le plus important),
- la contraction volontaire du sphincter externe si le sphincter interne est forcé, la sensibilité du rectum et du canal anal.



3. LES SECRETIONS DIGESTIVES

3.1. Sécrétion salivaire

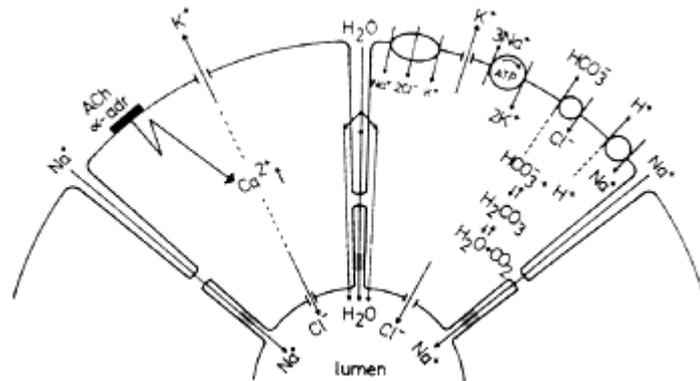
Elle a pour fonctions de protéger la muqueuse ainsi que de commencer la digestion. La protection de la muqueuse est assurée par la sécrétion d'eau (qui dilue les substances toxiques), de mucus (qui exerce un rôle de lubrifiant) et d'agents anti-bactériens (lysozyme, lactoferrine et IgA sécrétoire). La digestion des glucides et des triglycérides est amorcée par l'action respective de l' α -amylase (rapidement inactivée dans l'estomac) et de la lipase linguale (toujours active dans l'estomac). Les glandes salivaires incluent les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sublinguales. Chaque glande est constituée d'un grand nombre d'unités fonctionnelles (salivons) qui comportent chacun un acinus où se forme la salive primitive et un canal excréteur où se forme la salive définitive.



3.1.1. Formation de la salive primitive

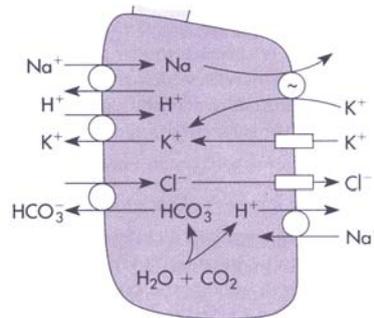
L'activation dans la cellule acineuse des récepteurs cholinergiques muscariniques M3 et adrénergiques $\alpha 1$ conduit à la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire, qui à son tour permet l'ouverture des canaux K^+ basolatéraux et Cl^- apicaux. La fuite de Cl^- est associée à la fuite de HCO_3^- , l'accumulation lumenale de charges négatives étant alors responsable du flux de Na^+ , K^+ et H_2O par la voie paracellulaire. La correction des concentrations ioniques intracellulaires se fait via l'activation de l'antiport Na^+ / H^+ (pour les ions H^+), via l'activation de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase (pour les ions K^+) et via l'activation du cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ (pour les ions Cl^-). La salive primitive ainsi

formée est isotonique au plasma. Les concentrations de Na^+ , K^+ , Cl^- et HCO_3^- sont approximativement égales à celles du plasma.

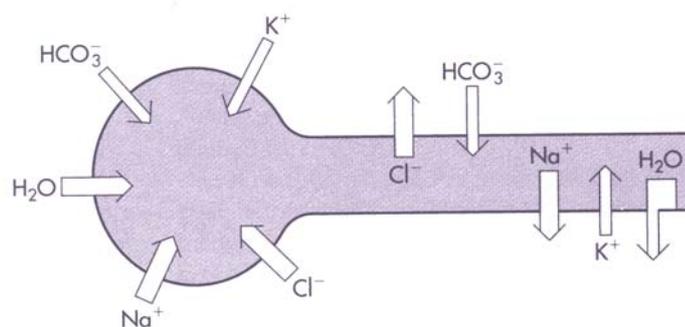


3.1.2. Formation de la salive définitive

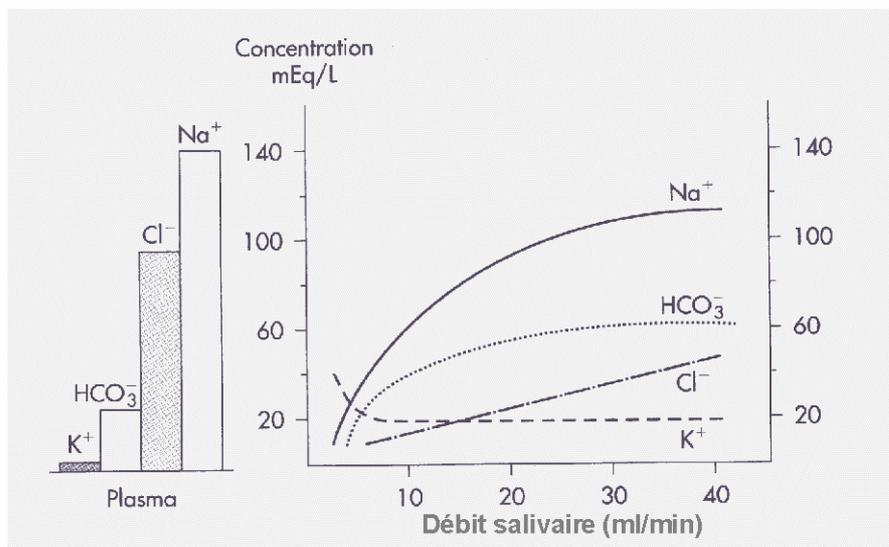
La membrane apicale des cellules canaliculaires contient les antiports Na^+ / H^+ et $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ qui permettent la réabsorption électroneutre de NaCl et la sécrétion de HCO_3^- . Le Na^+ traverse ensuite la membrane baso-latérale grâce à la pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, alors que le Cl^- la traverse grâce à des canaux Cl^- . Le K^+ entre dans les cellules canaliculaires au pôle basolatéral et sort au pôle apical en échange avec H^+ . Ainsi, dans les canaux excréteurs, il se produit une réabsorption de Na^+ et Cl^- et une sécrétion de K^+ et HCO_3^- .



Parce que l'absorption de Na^+ et Cl^- est plus importante que la sécrétion de K^+ et HCO_3^- et parce que l'épithélium des canaux excréteurs est relativement imperméable à l'eau, la salive devient progressivement hypotonique.



Plus le débit salivaire est élevé, moins les mouvements d'ions se produisent dans les canaux excréteurs, de sorte que la composition ionique de la salive se rapproche de celle du plasma. Ainsi, lorsque le débit salivaire est élevé, la concentration de K^+ diminue alors que celles de Na^+ et Cl^- augmentent. La concentration de HCO_3^- reste élevée parce que la plupart des agonistes qui stimulent la sécrétion salivaire augmentent la sécrétion de HCO_3^- .



3.1.3. Contrôle de la sécrétion salivaire

Il est assuré par des mécanismes nerveux comportant:

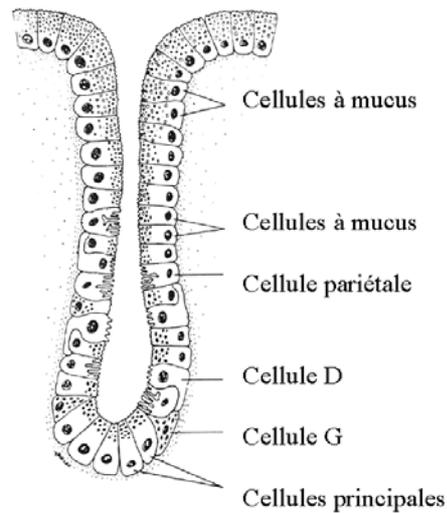
- Des voies efférentes
 - parasympathique à transmission cholinergique responsable d'une sécrétion aqueuse abondante, et non cholinergique (VIP) responsable d'une vasodilatation,
 - sympathique à transmission noradrénergique et adrénérergique responsable d'une sécrétion plus épaisse et peu abondante.
- Des centres: noyaux salivaires supérieur et inférieur bulboprotubérantiels, voisins des centres respiratoires.
- Des voies afférentes: nerfs d'origine bucco-pharyngée.

3.2. Sécrétion gastrique

Le suc gastrique est constitué de facteur intrinsèque, acide chlorhydrique, pepsine et mucus. Seul le facteur intrinsèque est indispensable, requis pour l'absorption de la vitamine B12 par l'iléon. L'acide chlorhydrique est nécessaire à la conversion du pepsinogène inactif en pepsine active; acide chlorhydrique et pepsine participent ensuite à la première étape de la digestion des protéines. L'acide chlorhydrique est aussi nécessaire pour tuer les bactéries qui pénètrent dans l'estomac. Sa toxicité vis à vis de la muqueuse est limitée par la sécrétion de mucus et HCO₃⁻.

3.2.1. Bases anatomiques.

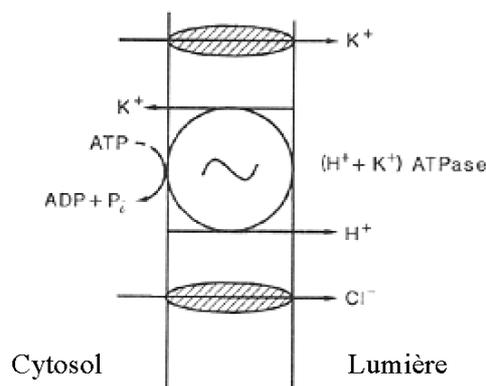
La muqueuse gastrique présente des cryptes au fond desquelles s'ouvrent des glandes: celles-ci sont tapissées de cellules à mucus, de cellules pariétales sécrétant l'acide chlorhydrique, de cellules principales sécrétant la pepsine et de cellules endocrines sécrétant la gastrine et la somatostatine.



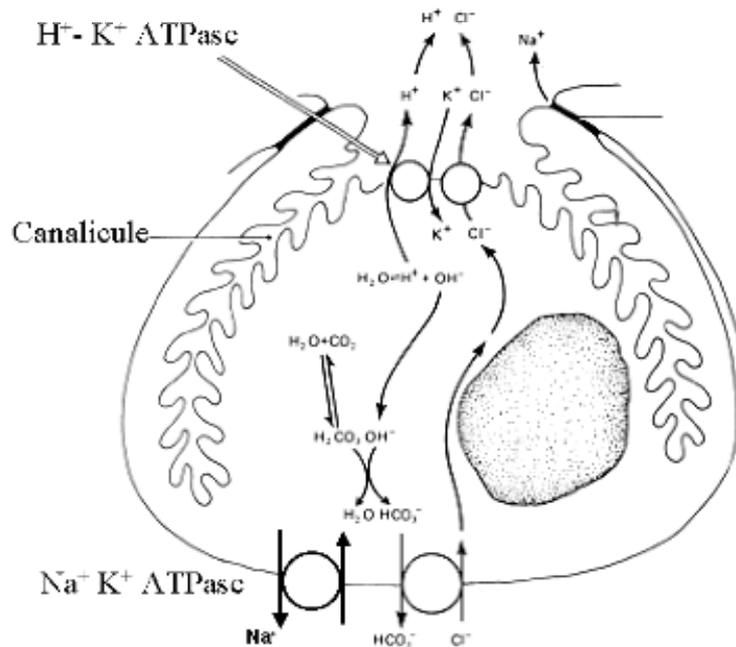
3.2.2. Sécrétion d'acide chlorhydrique

3.2.2.1. Mécanismes de la sécrétion

- au pôle apical de la cellule pariétale
 - sortie de K^+ dans la lumière canaliculaire par un canal K^+ . L'accumulation extracellulaire de K^+ est requise pour que la K^+ / H^+ ATPase soit active
 - sortie de H^+ dans la lumière canaliculaire grâce à la K^+ / H^+ ATPase (pompe à protons gastrique)
 - sortie de Cl^- par un canal Cl^- . Elle est requise pour le maintien de l'électroneutralité et la formation de HCl.



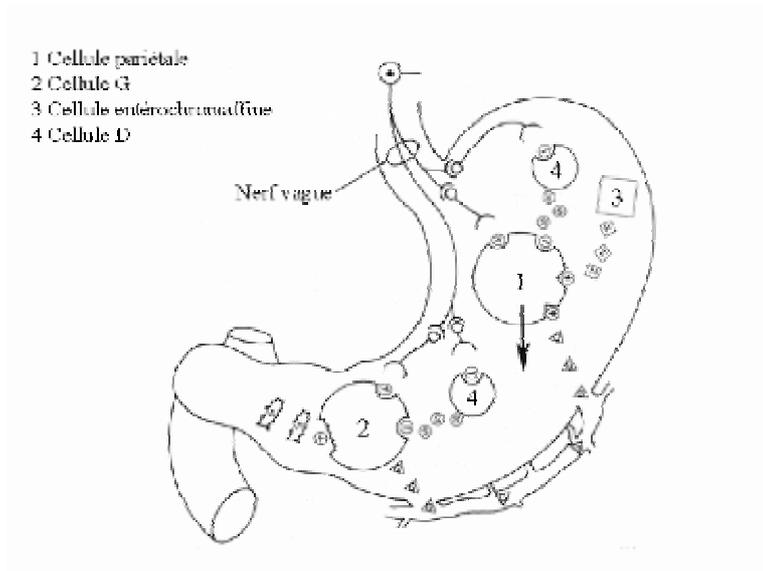
- Au pôle baso-latéral de la cellule pariétale
 - entrée de Cl^- via un antiport Cl^- / HCO_3^-
 - entrée de K^+ grâce à la $Na^+ K^+ ATPase$.



3.2.2.2. Contrôle de la sécrétion.

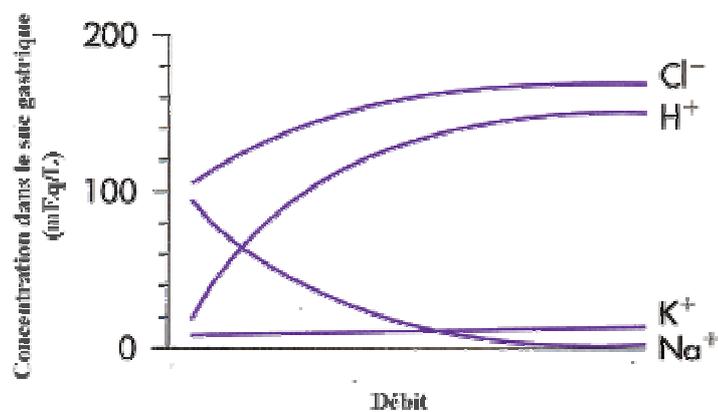
La sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales est contrôlée par

- le **nerf vague** qui stimule les cellules pariétales directement (le médiateur est l'acétylcholine, le récepteur est muscarinique de type M3) ou indirectement en induisant la sécrétion de gastrine (le médiateur est le gastrin-releasing peptide ou GRP)
- la **gastrine**, un peptide de 17 acides aminés, qui est produite principalement par les cellules G de l'antré. Sa libération est favorisée par le contact des peptones avec les cellules G, par la liaison d'acétylcholine et de GRP; elle est au contraire inhibée par le pH acide gastrique, la liaison de somatostatine et de prostaglandines. Son action sur les cellules pariétales implique sa liaison à des récepteurs CCK-B et la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire. L'hyperplasie des cellules G (gastrinome ou syndrome de Zollinger Ellison) est responsable d'une hypersécrétion acide.
- l'**histamine** qui est produite par les cellules entérochromaffines, à proximité des cellules pariétales. Sa libération est favorisée par la liaison d'acétylcholine et de gastrine. Son action sur les cellules pariétales implique sa liaison à des récepteurs H2 et la formation d'AMP cyclique; l'inactivation de ces récepteurs par un antagoniste spécifique (la cimétidine) est un moyen efficace de limiter la sécrétion acide gastrique.
- la **somatostatine**, un peptide de 14 acides aminés, qui est produite par les cellules D du fundus et de l'antré. Sa libération est favorisée par le pH acide gastrique et limitée par la liaison d'acétylcholine. La somatostatine inhibe les cellules pariétales directement et indirectement en limitant la sécrétion de gastrine.
- les **prostaglandines** (PGE) qui limitent la formation d'AMP cyclique histamine-dépendante. Elles freinent donc la sécrétion acide gastrique. Leur inhibition par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine accélère au contraire la sécrétion acide gastrique.



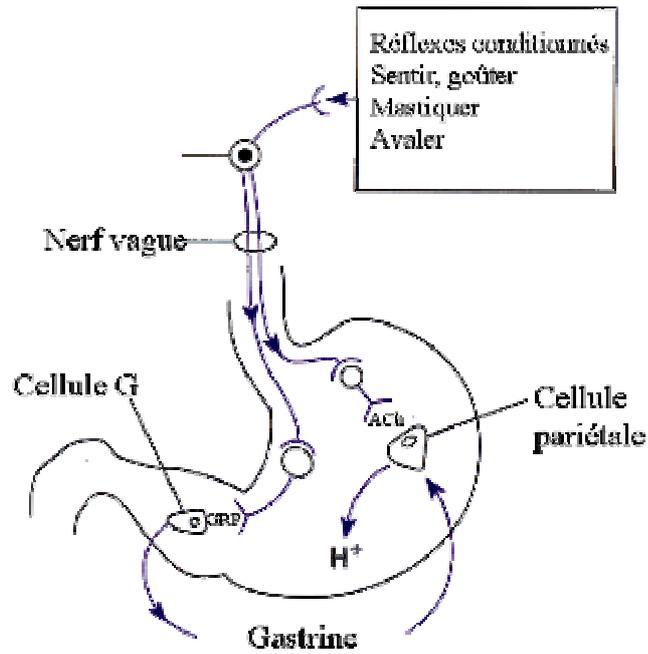
3.2.2.3. Variations de la sécrétion.

Le suc gastrique est approximativement isotonique au plasma, sa composition variant en fonction du débit. A faible débit, il est composé essentiellement de NaCl (sécrétion non pariétale). Lorsque le débit augmente, les concentrations de K^+ et Cl^- augmentent modérément alors que celle de H^+ augmente fortement aux dépens de celle de Na^+ , pour atteindre 150 à 160 mEq/L (pH 1).

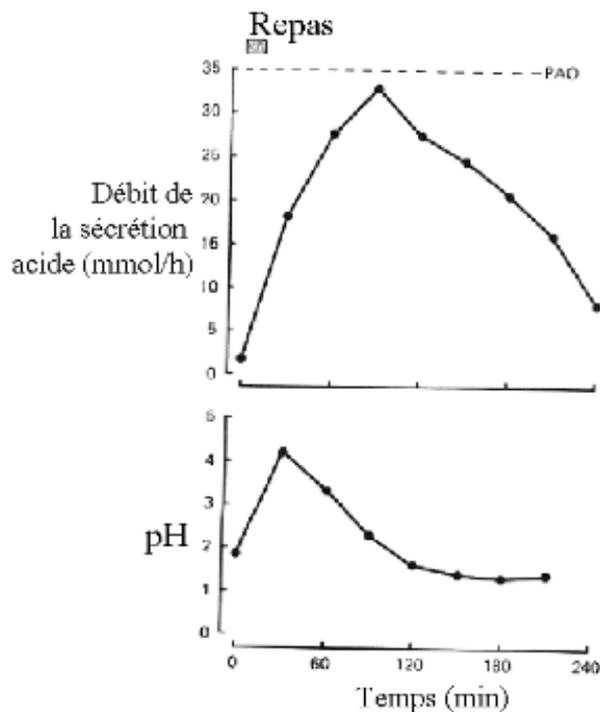


La stimulation de la sécrétion gastrique est caractérisée par 3 phases successives:

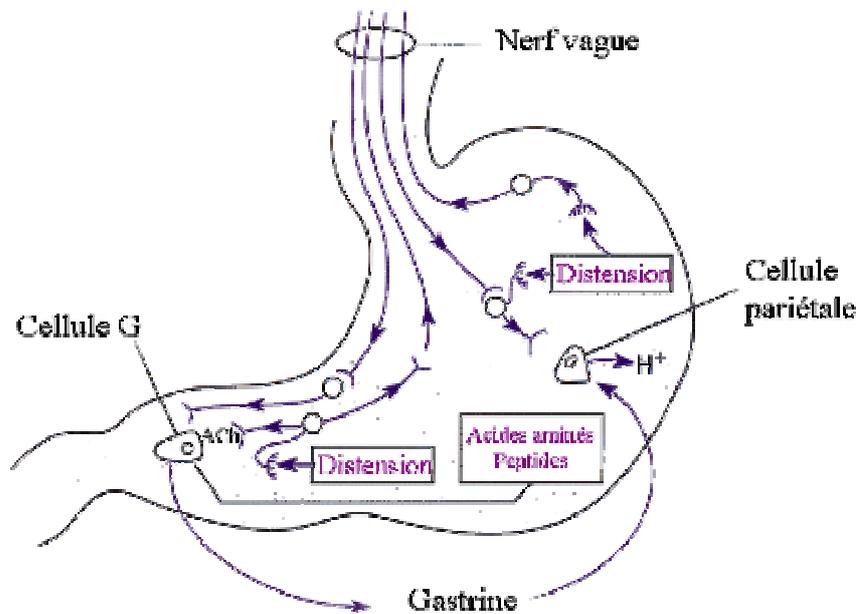
- phase céphalique déclenchée par des récepteurs chimiques et mécaniques de la cavité buccale et du pharynx stimulés par le goût, l'odeur, la mastication et la déglutition des aliments. Les mécanismes impliquent l'activation du nerf vague.



- phase gastrique (50% de la sécrétion) déclenchée par
 - (1) l'élévation du pH gastrique (les aliments entrés dans l'estomac jouent un rôle de tampon; le pH gastrique s'élève, ce qui favorise la sécrétion de gastrine et donc d'HCl),



- (2) la stimulation directe des cellules G par les peptones, et
- (3) les réflexes vago-vagaux induits par la distension de la paroi gastrique.



- phase intestinale déclenchée par (1) l'entrée dans le duodénum de produits de dégradation des protéines qui stimulent la sécrétion locale de gastrine et (2) l'absorption d'acides aminés qui apparaissent dans le sang. Cette phase est surtout caractérisée par des mécanismes inhibiteurs de la sécrétion gastrique. Ils impliquent la sécrétion dans la muqueuse duodénale et jéjunale d'entérogastrones qui inhibent par voie endocrine les cellules pariétales et les cellules G. Ces peptides incluent le gastric inhibitory peptide (GIP) et la sécrétine libérés sous les contrôles respectifs des acides gras et de H⁺.

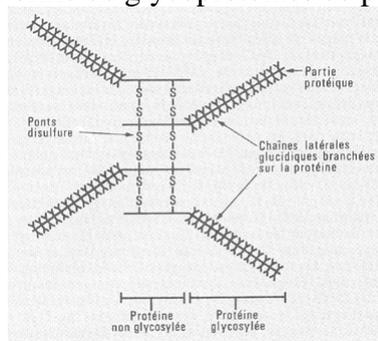
3.2.3. Sécrétion de pepsine

Cette enzyme de 35 000 Da est produite par les cellules principales sous la forme d'un précurseur inactif, le pepsinogène de 42 500 Da, ensuite converti en pepsine en présence de H⁺ et de pepsine. L'acidité joue aussi un rôle important dans la sécrétion du pepsinogène en induisant un réflexe cholinergique et en induisant la libération de sécrétine à partir de la muqueuse duodénale.

3.2.4. Protection de la muqueuse gastrique

Elle comporte 5 niveaux:

- Sécrétion de facteurs dans la lumière gastrique
 - Sécrétion de HCl qui est bactéricide sauf vis-à-vis de *Helicobacter pylori*
 - Sécrétion de mucus. Formé de glycoprotéines de poids moléculaire élevé,



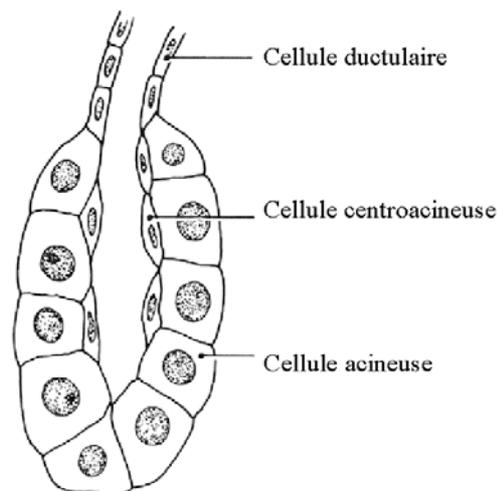
le mucus constitue un gel de 500 μm à la surface de la muqueuse gastrique: il inclut un gradient de HCO_3^- qui maintient le pH à environ 7.0 au contact de l'épithélium.

- Renouvellement rapide de l'épithélium (2 à 4 jours).
- Microcirculation dans la muqueuse. La diffusion de H^+ dans la muqueuse entraîne la stimulation de fibres nerveuses qui libèrent le calcitonin gene-related peptide (CGRP) à l'origine de la formation de NO vasodilatateur. L'augmentation de débit sanguin local qui en résulte permet de diluer les H^+ et de les tamponner avec HCO_3^- .
- Expression d'un système immunitaire dans la muqueuse permettant une réponse inflammatoire appropriée.
- Capacité de réparation par l'action de facteurs de croissance cellulaire et de facteurs angiogéniques.

3.3. Sécrétion pancréatique

3.3.1. Bases anatomiques

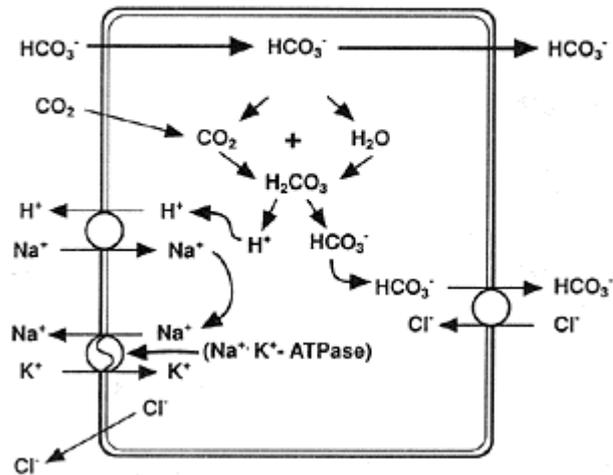
Les acini du pancréas exocrine sont formés de cellules acineuses responsables de la sécrétion des enzymes et de cellules ductulaires et centroacineuses responsables de la sécrétion des électrolytes.



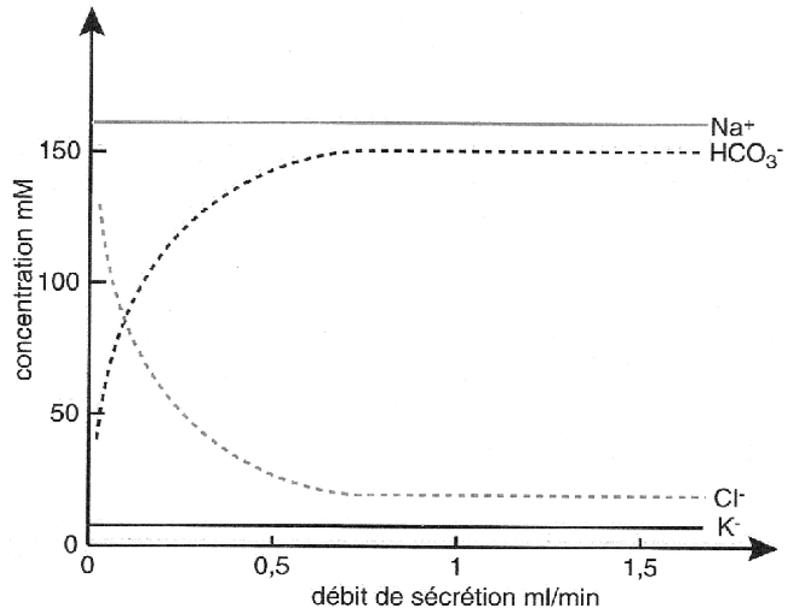
3.3.2. Les électrolytes du suc pancréatique

La stimulation du pancréas exocrine entraîne la formation d'un suc (0,5 à 4 L/jour), qui est alcalin (pH entre 7 et 9) et permet de corriger le pH du contenu duodéal et d'optimiser l'activité des enzymes dans l'intestin grêle. Dans les cellules ductulaires, les mécanismes de sécrétion impliqués sont

- la diffusion de HCO_3^- à partir du plasma à travers la membrane basolatérale et la formation intracellulaire de HCO_3^- à partir de H_2O et CO_2
- le passage de HCO_3^- dans la lumière du canal par diffusion et par échange $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

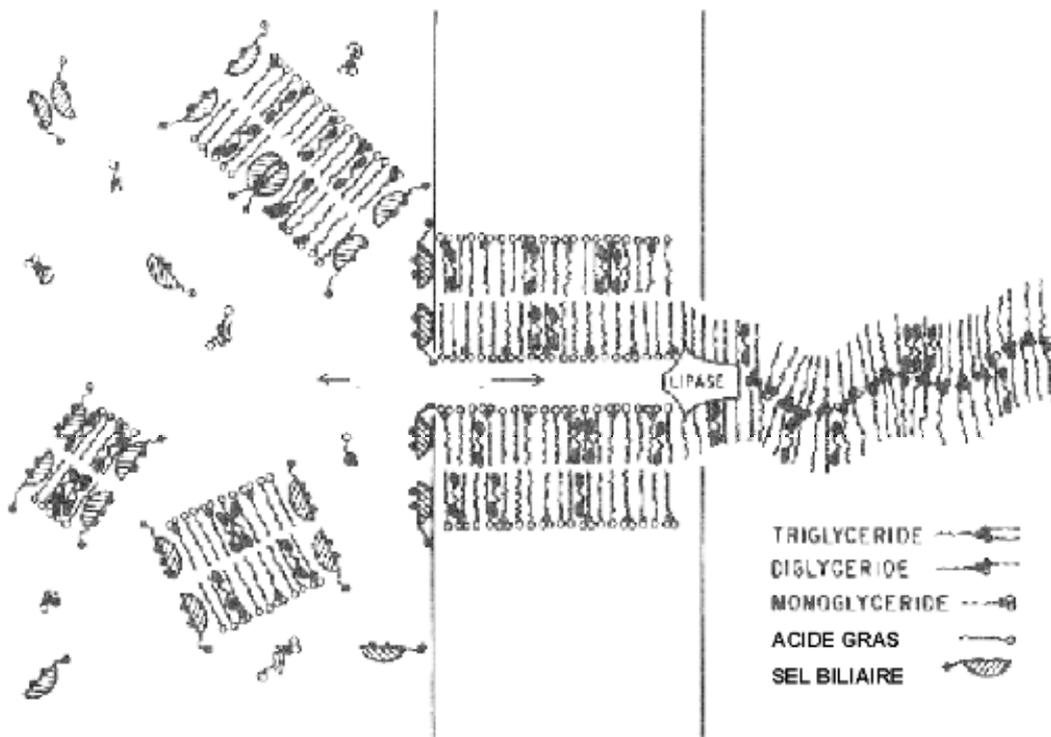


C'est une sécrétion active contre un gradient de concentration. La sécrétion de HCO_3^- augmente avec le débit, alors que la sécrétion de Cl^- varie en sens inverse.



3.3.3. Les enzymes lipolytiques du suc pancréatique

- la triglycéride lipase, qui rompt les liaisons ester en position 1 et 3 des triglycérides, libère des 2-monoglycérides et des acides gras. Elle découvre ainsi des groupements carboxyl et alcool hydrophiles, ce qui permet la pénétration d'eau dans la phase huileuse. Des canaux se forment, séparant les doubles rangées de lipides alignés qui se détachent ensuite pour constituer des micelles mixtes.



L'activité de la lipase est limitée par la présence des sels biliaires; elle est rétablie par liaison à la colipase. La colipase est produite dans le pancréas sous forme de procolipase ensuite activée par la trypsine dans le duodénum.

- la cholestérol estérase
- la phospholipase

3.3.4. Les enzymes glycolytiques du suc pancréatique

L' α -amylase, une 1-4 glucosidase active sur la partie centrale de la chaîne glucidique, libère à partir de l'amidon et du glycogène des di- et tri-saccharides (respectivement maltose et maltotriose).

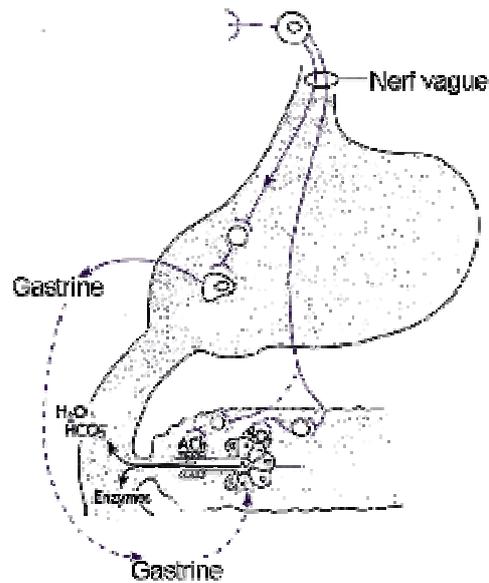
3.3.5. Les enzymes protéolytiques du suc pancréatique

Ce sont des endoprotéases à sérine sécrétées sous forme de zymogènes inactifs: trypsinogène, chymotrypsinogène et proélastase. Le trypsinogène est activé par l'entérokinase sécrétée par la muqueuse intestinale; la trypsine formée active à son tour les autres zymogènes. La trypsine clive des liaisons adjacentes à des acides aminés basiques (arginine); la chymotrypsine clive des liaisons adjacentes à des acides aminés aromatiques (tyrosine); l'élastase clive des liaisons adjacentes à des acides aminés neutres (sérine).

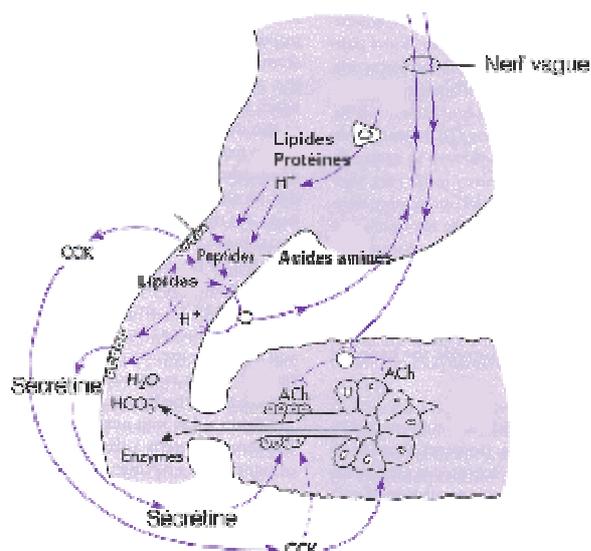
3.3.6. Le contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine

Il est caractérisé par 3 phases successives:

- phase céphalique: des récepteurs visuels, olfactifs et gustatifs induisent une sécrétion enzymatique par stimulation cholinergique (vagale) des cellules acineuses.

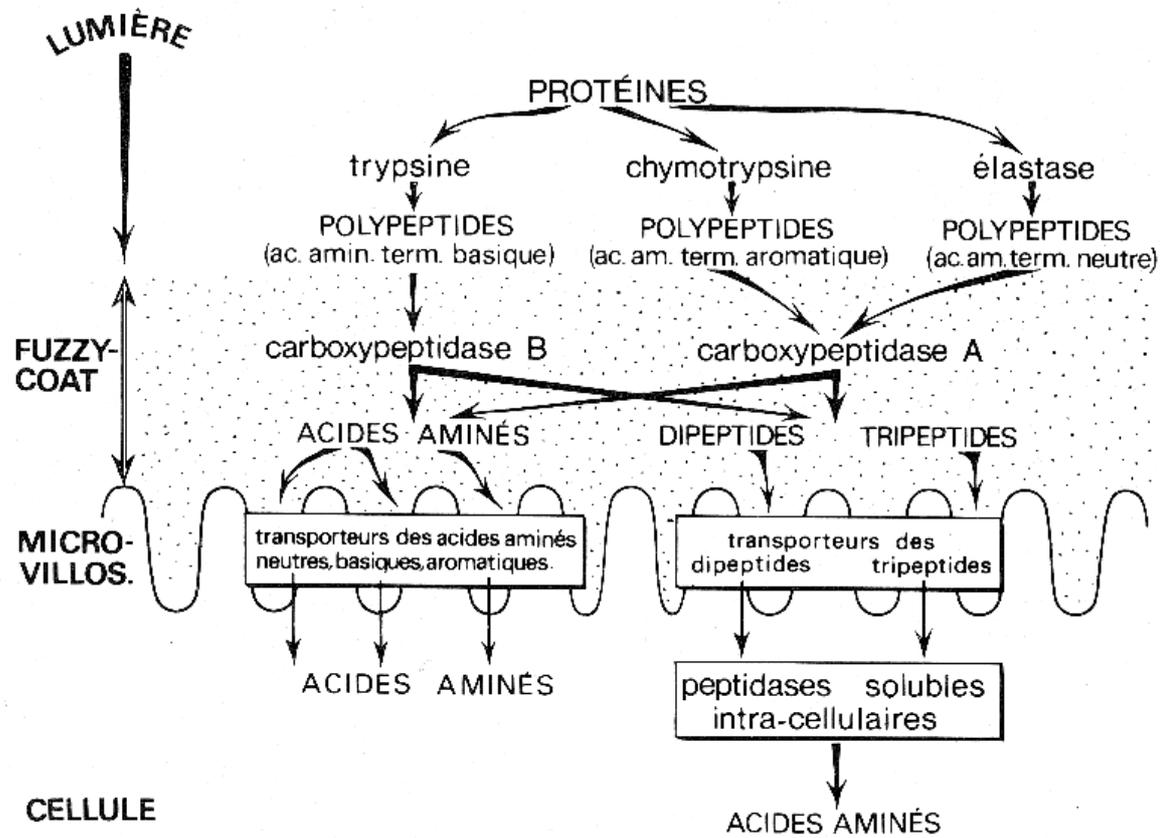


- phase gastrique: la distension gastrique provoque une augmentation modeste de la sécrétion des cellules acineuses pancréatiques par libération de gastrine.
- phase intestinale:
 - l'acidification du duodénum induit la sécrétion par les cellules du système APUD de sécrétine qui stimule la sécrétion pancréatique de HCO₃⁻. Son action implique une élévation de la concentration d'AMP cyclique dans les cellules ductulaires
 - la présence d'acides gras et d'acides aminés dans le duodénum induit la sécrétion par les cellules du système APUD de CCK, qui stimule la sécrétion enzymatique pancréatique. Son action implique une élévation de la concentration de Ca²⁺ dans les cellules acineuses
 - la présence de protéines dans le duodénum et la stimulation cholinergique induisent la sécrétion de polypeptide pancréatique (PP) par le pancréas exocrine, qui stimule la sécrétion de HCO₃⁻ induite par la sécrétine. La somatostatine a un effet inverse



3.4. Sécrétion intestinale

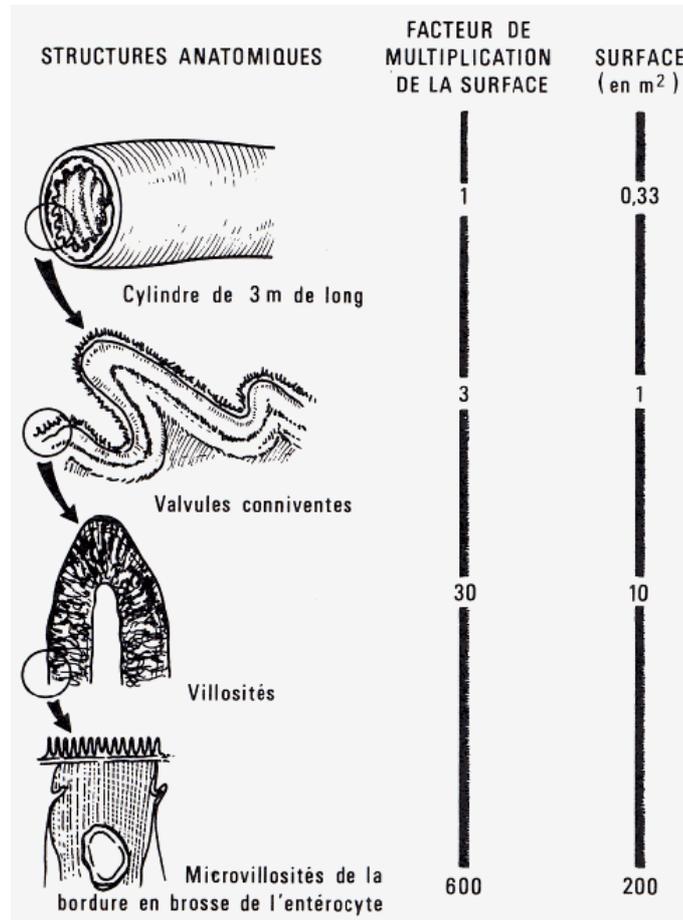
Dans l'intestin grêle, les enzymes extracellulaires (d'origine pancréatique), membranaires et intracellulaires (lysosomales et cytoplasmiques) participent à l'hydrolyse finale des glucides, protides et lipides. Le rôle des protéases est illustré.



4. L'ABSORPTION DIGESTIVE

4.1. Bases anatomiques

La surface disponible pour l'absorption et la sécrétion de l'eau et des électrolytes est augmentée par la présence de structures telles que les valvules conniventes, les villosités/cryptes et les microvillosités.



Les cellules épithéliales des villosités sont responsables des processus d'absorption, alors que les cellules épithéliales des cryptes sont responsables des processus de sécrétion. La différence entre le flux de liquide absorbé au total (F_E) et le flux de liquide sécrété (F_S) est le flux net absorbé (F_N). F_N ne représente que 10% de F_E !

Les flux bidirectionnels d'eau et de solutés se font par voie transcellulaire et paracellulaire. Parce que les jonctions entre cellules épithéliales sont lâches dans l'intestin proximal et serrées dans l'intestin distal, la voie paracellulaire a un rôle plus important dans l'intestin proximal.

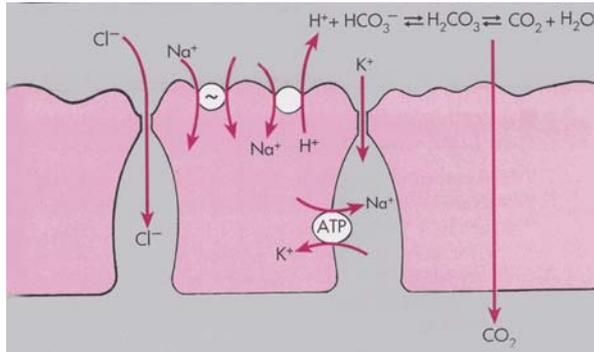
4.2. Absorption des électrolytes

- Dans le jéjunum

Il apparaît à ce niveau une absorption nette de Na^+ , Cl^- et HCO_3^- .

Le Na^+ pénètre au pôle apical des cellules épithéliales grâce au cotransport Na^+ - glucose ou Na^+ - acide aminé et grâce à l'antiport Na^+ - H^+ , le long d'un gradient de concentration maintenu par l'activité de la Na^+ K^+ ATPase au pôle basolatéral. Cette absorption entraîne une légère électronégativité luminale et une absorption d'eau qui

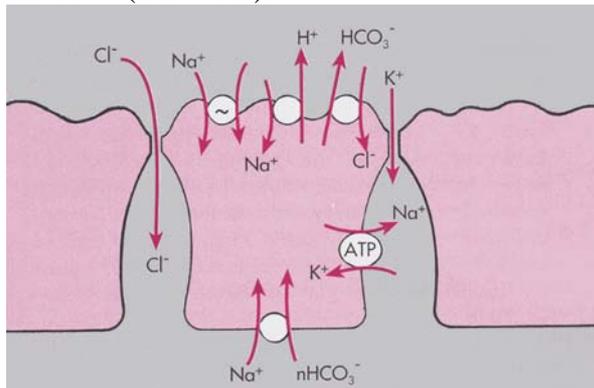
concentre les ions dans la lumière intestinale. Les 2 mécanismes favorisent l'absorption d'anions Cl^- et HCO_3^- .



- Dans l'iléon

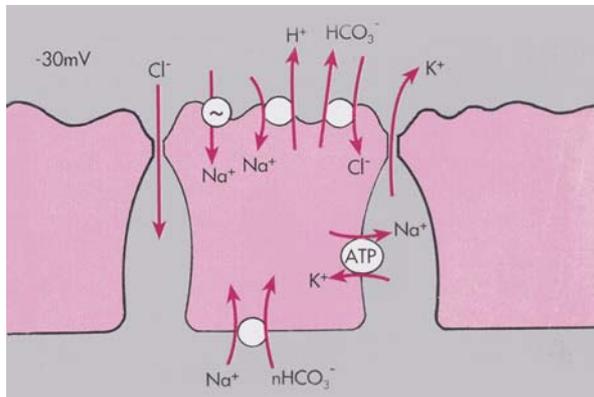
Il apparaît à ce niveau aussi une absorption nette de Na^+ et Cl^- bien que l'importance des cotransports Na^+ - glucose et Na^+ - acide aminé y soit moins grande. Surtout apparaît une sécrétion de HCO_3^- en échange de l'absorption de Cl^- .

A ce niveau comme dans le jéjunum, l'absorption de NaCl entraîne une absorption d'eau qui concentre les ions K^+ dans la lumière. Cette concentration favorise l'absorption de K^+ par voie paracellulaire. Lorsque l'absorption d'eau est altérée, une perte de K^+ peut donc survenir (diarrhées).



- Dans le côlon

Il apparaît à ce niveau une absorption nette de Na^+ et Cl^- et une sécrétion nette de HCO_3^- . Le Na^+ pénètre au pôle apical des cellules épithéliales grâce à l'antiport Na^+ - H^+ et grâce au canal Na^+ dont l'expression est sous le contrôle de l'aldostérone. Cette absorption entraîne une forte électronégativité luminale qui favorise la sécrétion de K^+ par voie paracellulaire.



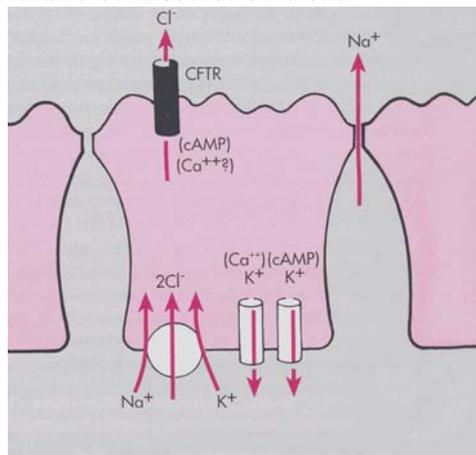
4.3. Absorption de l'eau

L'absorption active de Na^+ à travers l'entérocyte crée une zone hypertonique intercellulaire. La distension de l'espace intercellulaire qui en résulte est associée à une

élévation de la pression hydrostatique. Celle-ci repousse l'eau préférentiellement vers le compartiment capillaire.

4.4. Sécrétion de l'eau et des électrolytes

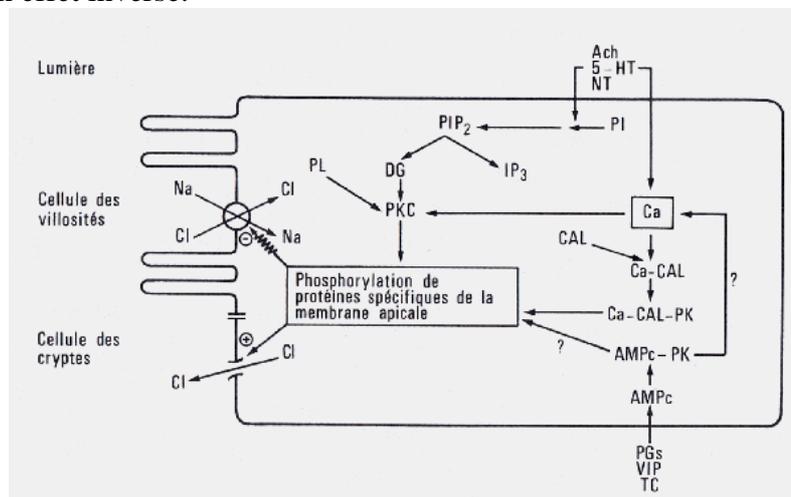
Au niveau des cryptes, Cl^- pénètre au pôle basolatéral des cellules épithéliales grâce au cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ dont l'efficacité est maintenue par le gradient de concentration de Na^+ . Les ions Cl^- sont ensuite sécrétés au pôle apical à travers les canaux CFTR et les ions K^+ au pôle basolatéral à travers les canaux K^+ . La sécrétion de Cl^- entraîne la sécrétion de Na^+ par voie paracellulaire et la sécrétion d'eau.



4.5. Régulation des mouvements hydro-électrolytiques

De très nombreux facteurs affectent les processus de transport dans l'entérocyte en modifiant le niveau de phosphorylation des protéines:

- la stimulation d'une protéine-kinase AMP cyclique-dépendante par les prostaglandines (PGs), le vasoactive intestinal peptide (VIP) ou la toxine cholérique (TC) entraîne une diminution de l'absorption de NaCl dans les cellules des villosités et une augmentation de la sécrétion de Cl^- dans les cellules des cryptes. L'inhibition de l'accumulation intracellulaire d'AMP cyclique par la noradrénaline via ses récepteurs α_2 entraîne un effet inverse
- la mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire par l'acétylcholine (ACh) et la sérotonine (5-HT) entraîne une stimulation des protéine-kinases calcium-calmoduline-dépendantes et ainsi une diminution de l'absorption de NaCl dans les cellules des villosités et une augmentation de la sécrétion de Cl^- dans les cellules des cryptes. L'inhibition de la libération d'acétylcholine et/ou VIP par les peptides opiacés entraîne un effet inverse.



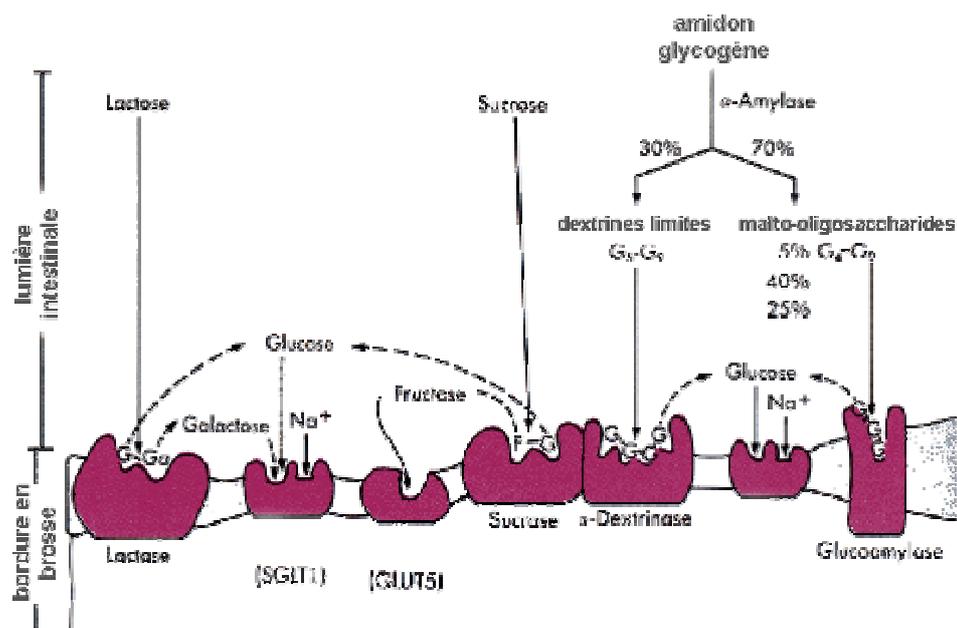
4.6. Bilans

Chaque jour, environ 2 litres de liquide sont ingérés et 7 litres sont sécrétés (1 litre de salive, 2 litres de suc gastrique, 2 litres de suc pancréatique, 1 litre de bile et 1 litre de sécrétions intestinales). La plus grande partie de ces 9 litres est absorbée dans l'intestin grêle (7,5 litres) et le côlon (1,5 litre), le reste étant excrété dans les selles.

En cas de malabsorption au niveau de l'intestin grêle, le liquide délivré en excès au niveau du côlon est absorbé entièrement, sauf s'il est d'un volume supérieur à 4,5 litres. Des diarrhées surviennent donc (1) lorsque la capacité d'absorption de l'intestin grêle est si diminuée que le volume délivré au côlon est supérieur à 4,5 litres, et (2) lorsque la capacité d'absorption du côlon est diminuée. Ces diarrhées, définies par un poids de selles supérieur à 200g / jour, sont d'origine osmotique, sécrétoire, structurale ou motrice. Elles sont responsables de désordres hydroélectrolytiques caractérisés par une déplétion volumique, une acidose métabolique hyperchlorémique (l'échange $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ explique la richesse des selles en HCO_3^-) et une hypokaliémie (par perte digestive de K^+ et par contraction des volumes extracellulaires).

4.7. Absorption des glucides

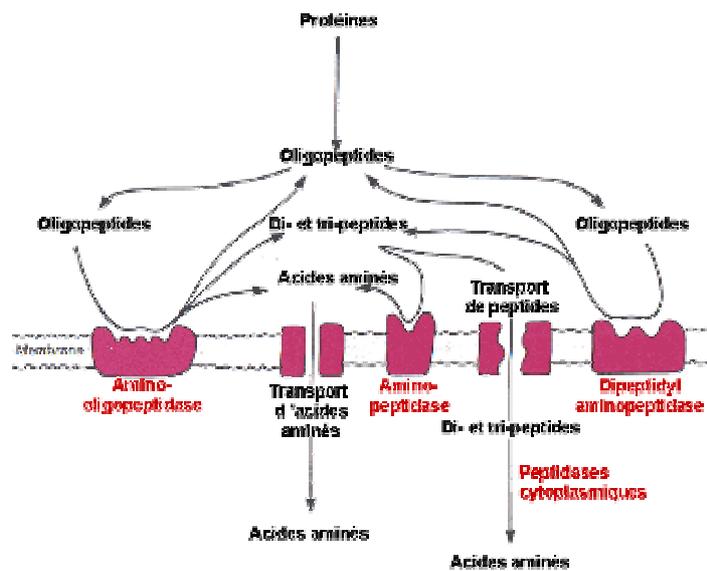
En moyenne, 200 à 400 g de glucides sont ingérés chaque jour, dont la moitié sous forme d'amidon et un tiers sous forme de saccharose (sucrose). Sous l'action de l'amylase pancréatique sont formées des molécules de maltose, maltotriose et dextrines. Une digestion supplémentaire de ces oligosaccharides est réalisée par des enzymes dans la bordure en brosse des entérocytes. Les molécules de maltose et maltotriose sont transformées en monosaccharides par une glucoamylase; les disaccharides lactose et saccharose sont transformés en monosaccharides respectivement par la lactase et la saccharase. Cette dernière enzyme exerce aussi une fonction de dextrinase ou isomaltase. Les monosaccharides glucose et galactose entrent ensuite au pôle apical des entérocytes grâce à un cotransport Na^+ - glucose dont l'activité dépend du gradient de Na^+ (SGLT 1) et sortent au pôle basolatéral grâce à un transport facilité (GLUT 2). Le fructose entre au pôle apical des entérocytes grâce à un transport facilité (GLUT 5) et sort au pôle basolatéral grâce à GLUT 2.



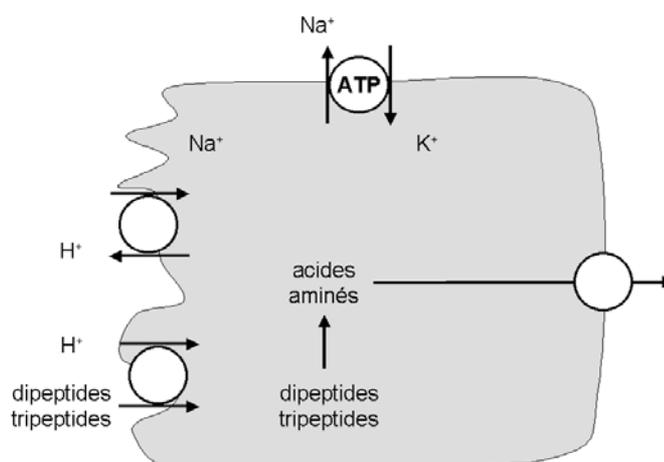
4.8. Absorption des protéides

En moyenne, 70 à 100 g de protéides sont ingérés chaque jour. A ces protéides exogènes s'ajoutent dans la lumière intestinale des protéides endogènes: sécrétions digestives (30 à 40 g / jour), fuites plasmatiques (1 à 3 g / jour) et desquamation cellulaire 30 g / jour). Sous l'action des protéases gastrique et pancréatiques sont formés des oligopeptides. Une digestion de ces oligopeptides est réalisée par des enzymes dans la bordure en brosse des entérocytes: aminopeptidase, amino-oligopeptidase et dipeptidyl-aminopeptidase. Ensuite, les

- acides aminés entrent au pôle apical des entérocytes grâce à un transport facilité dépendant ou indépendant de Na^+ . Ces transports sont spécifiques pour chaque classe d'acides aminés (neutres, basiques, acides et iminés)



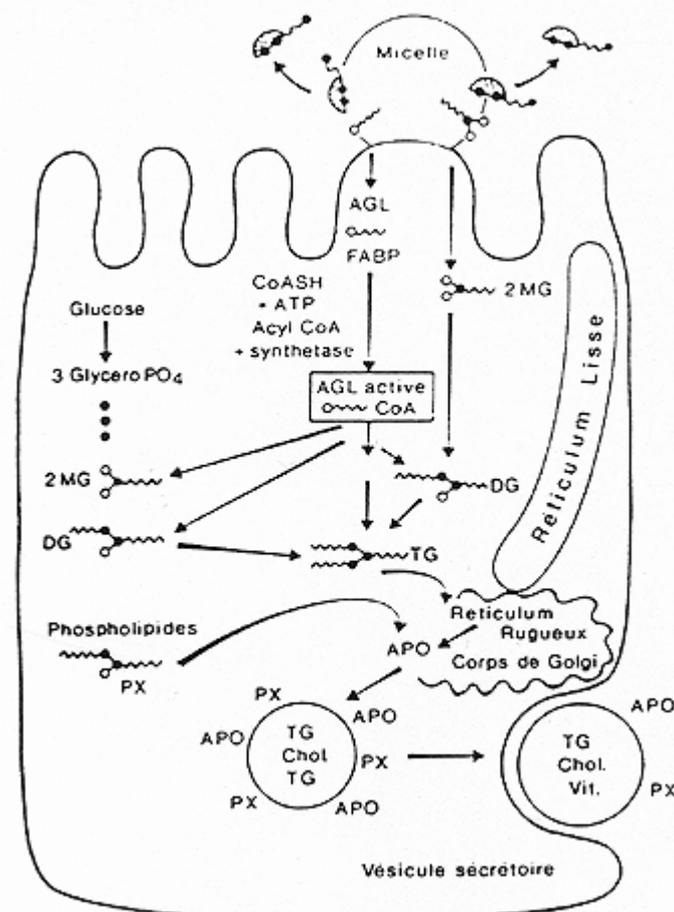
- di- et tri-peptides entrent au pôle apical des entérocytes grâce à un transport actif tertiaire et sont ensuite hydrolysés en acides aminés avant de sortir au pôle basolatéral.



L'absorption jéjunale des acides aminés se fait préférentiellement par le 2^{ème} mécanisme.

4.9. Absorption des lipides

En moyenne, 60 à 150 g de lipides sont ingérés chaque jour, dont 80 % sous forme de triglycérides, le reste étant surtout constitué de phospholipides et d'esters de cholestérol. Les acides gras libres, les 2-monoglycérides, les lysophospholipides et le cholestérol formés sous l'action des enzymes pancréatiques et contenus dans les micelles mixtes diffusent d'abord dans la couche non agitée qui sépare les microvillosités entérocytaires de la lumière intestinale. Grâce à leur liposolubilité, ils diffusent ensuite à travers la membrane apicale entérocytaire. Les acides gras à longue chaîne et les lysophospholipides sont aidés dans leur diffusion par une protéine de transport (microvillous membrane fatty acid-binding protein ou MVM-FABP), dont l'activité dépend du gradient de Na^+ . Les lipides absorbés sont finalement transportés dans le cytosol des entérocytes grâce à leur liaison à d'autres fatty acid-binding proteins (FABP) et sterol carrier proteins (SCP). Cette liaison (1) réduit la concentration d'acides gras libres dans le cytosol, ce qui favorise l'entrée des acides gras au pôle apical des entérocytes, et (2) permet le transport des acides gras, des 2-monoglycérides, des lysophospholipides et du cholestérol dans le réticulum endoplasmique où ils sont réestérifiés. Les triglycérides, phospholipides et esters de cholestérol reformés constituent des particules qui sont recouvertes d'apoprotéines et stockées dans le golgi sous forme de chylomicrons avant d'être exocytosés. Ceux-ci sont emportés par la lymphe intestinale.

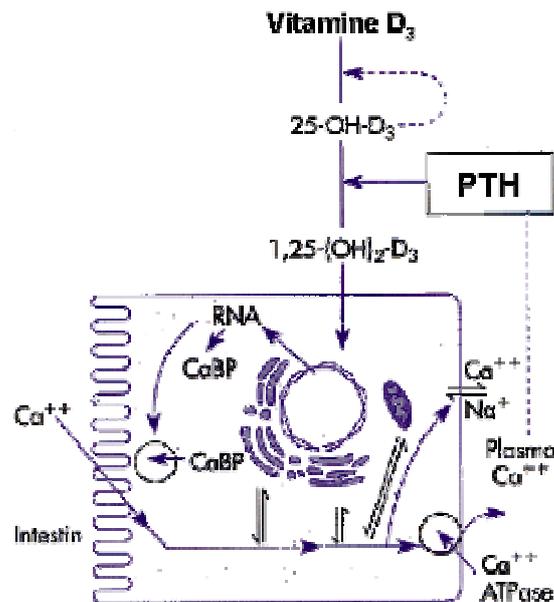


4.10. Absorption du calcium

Le calcium est absorbé dans l'intestin grêle par 2 mécanismes: (1) transport actif transcellulaire limité au duodénum et jéjunum supérieur, et (2) diffusion paracellulaire tout le long de l'intestin grêle. La voie d'absorption transcellulaire implique 3 étapes successives:

- entrée au pôle apical des entérocytes. Cette entrée est facilitée par la présence dans la bordure en brosse d'un canal calcique appelé calcium transport protein subtype 1 (CaT1); elle se fait le long d'un gradient de concentration (la concentration de calcium dans la lumière intestinale est de l'ordre du mM, alors que la concentration de calcium dans l'entérocyte est d'environ 100 nM). L'**expression** de CaT1 est augmentée lorsque l'apport de calcium est faible ou lorsque les concentrations plasmatiques de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sont élevées. L'**activité** de CaT1 diminue lorsque la concentration cytosolique de calcium augmente, par un mécanisme qui implique la liaison de la calmoduline à CaT1
- diffusion intracellulaire. Cette diffusion est facilitée par la présence dans le cytosol d'une protéine de liaison du calcium (calbindin ou CaBP). L'expression de CaBP est aussi sous le contrôle de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$
- extrusion au pôle basolatéral des entérocytes. Cette sortie requiert l'activité d'une CaATPase. Lorsque celle-ci est saturée, un échangeur $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ complète son action.

A long terme, l'absorption intestinale de calcium est régulée par la concentration plasmatique de Ca^{2+} . Lorsque cette concentration s'élève, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) est inhibée et la formation de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ est prévenue. Il s'ensuit un arrêt dans la synthèse de CaT1 et CaBP qui limite l'absorption intestinale de calcium.

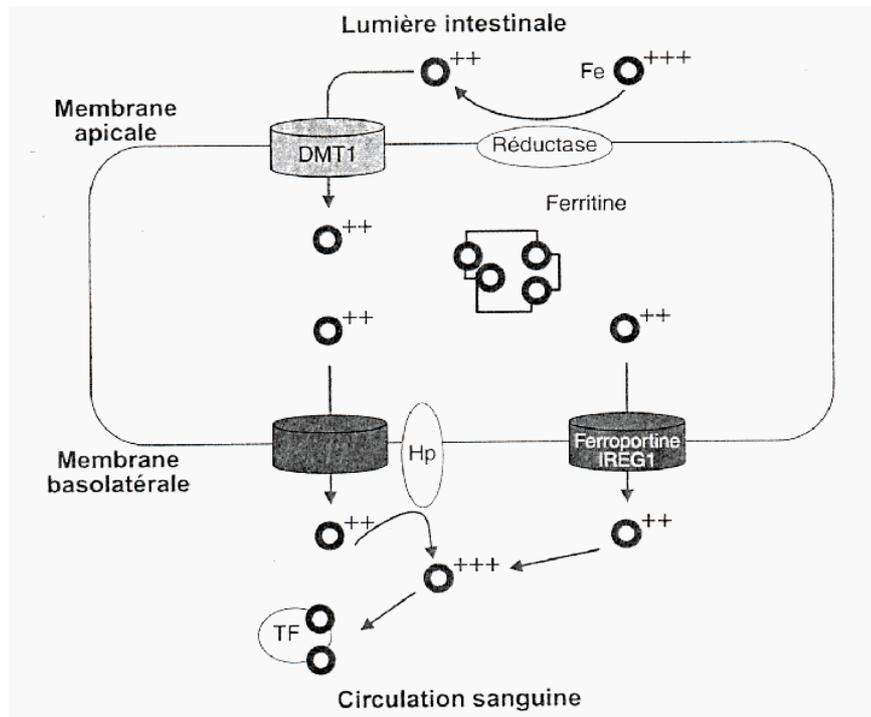


4.11. Absorption du fer

Le fer est absorbé dans l'intestin proximal, principalement dans le duodénum et le jéjunum. L'hème présent dans la viande ingérée est absorbé par endocytose et digéré par les enzymes lysosomales pour libérer le fer. Le reste du fer présent dans l'alimentation sous forme ferrique (Fe^{3+}) est réduit en Fe^{2+} par une ferriréductase dans la membrane apicale des entérocytes. Un transporteur (divalent metal transporter 1, DMT1) assure le passage de Fe^{2+} dans le cytoplasme. Ce transport est couplé à celui d'un H^+ et donc stimulé par la diminution du pH luminal. Dans l'entérocyte le Fe^{2+}

- soit s'associe à une protéine spécifique, l'apoferritine, pour former un complexe de stockage, la ferritine. Une petite partie de ce fer est ensuite libérée et absorbée alors que la plus grande partie est perdue lorsque l'épithélium se renouvelle

- soit traverse la membrane basolatérale avec l'aide d'une protéine de transport, la ferroportine 1 (IREG1). Une ferroxidase dépendante du cuivre (l'hépcastine (hp)) induit son oxydation en Fe^{3+} et sa fixation à la transferrine circulante dans le plasma.



L'absorption intestinale du fer est sous le contrôle inhibiteur de l'hepcidine, un peptide dont la synthèse hépatique est grandement stimulée par l'inflammation et la surcharge en fer.