

Le tractus digestif

Dans le tractus gastrointestinal ou tube digestif (TD), qui est la ligne de démarcation entre le milieu externe et le milieu interne, la nourriture est digérée afin de passer dans le milieu interne. Les aliments sont déglutis, mixés, scindés par la **musculature** du tube digestif en petites particules (**digestion**) lesquelles sont absorbées à travers la muqueuse intestinale (**absorption**) et passent dans la lymphe et le sang portal. L'absorption s'effectue par diffusion, au moyen de transporteurs et par endocytose.

Les aliments solides sont tout d'abord broyés par les *dents* et mélangés à la *salive* qui est sécrétée par les *glandes salivaires* (cf. p. 202). Au cours de la *déglutition* (cf. p. 204), le bol alimentaire passe dans l'**œsophage** et parvient jusqu'à l'**estomac** où il subit l'action du suc gastrique (cf. p. 208). Le liquide alimentaire est alors appelé **chyme**. Le contenu stomacal passe à travers le sphincter pylorique dans le **duodénum**. A ce niveau, les sécrétions des cellules intestinales et les sucs digestifs du **pancréas** (*suc pancréatique*) et de la **vésicule biliaire** (*bile*) s'ajoutent au contenu intestinal.

La bile produite par le **foie** permet la digestion des graisses (cf. p. 218 et suiv.) ainsi que l'*excrétion* de la bilirubine, des toxines, etc. (cf. p. 214 et suiv.). Le foie joue en outre un rôle majeur dans le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des hormones.

Le **pancréas** fournit du bicarbonate HCO_3^- et des enzymes digestives (cf. p. 212 et suiv.) mais a également une fonction endocrine importante (cf. p. 246 et suiv.).

Plusieurs hormones tissulaires ou **hormones digestives** qui contribuent à la régulation de la digestion sont primitivement produites dans la partie supérieure de l'intestin grêle, la partie inférieure de l'estomac et dans le pancréas.

La majorité de l'absorption des aliments digérés, aussi bien que des liquides sécrétés par les glandes salivaires, l'estomac, etc., s'effectue au niveau de l'**intestin grêle** (**duodénum**, **jéjunum** et **iléon**). Le passage dans le **gros intestin** (**caecum**, **colón ascendant**, **transverse**, **descendant**, **sigmoïde**) permet la poursuite de la désagrégation des aliments, l'absorption de leurs produits de dégradation, des vitamines ainsi que des substances minérales et, en outre, l'épaississement du chyme sous l'effet de la réabsorption de l'eau (cf. p. 228). Le sigmoïde et en particulier le *rectum* constitue le lieu de stockage des fèces jusqu'à la *défécation* ultérieure (cf. p. 230).

Les trois couches *musculaires* du tube digestif participent au *mélange* et au *transporta* contenu

intestinal (cf. p. 204 et suiv., 210 et suiv., 230 et suiv.). Les transits dans l'œsophage, dans l'estomac et dans les diverses parties de l'intestin varient d'un individu à l'autre et sont aussi étroitement liés à la composition des aliments (valeurs moyennes **A**; cf. aussi p. 206).

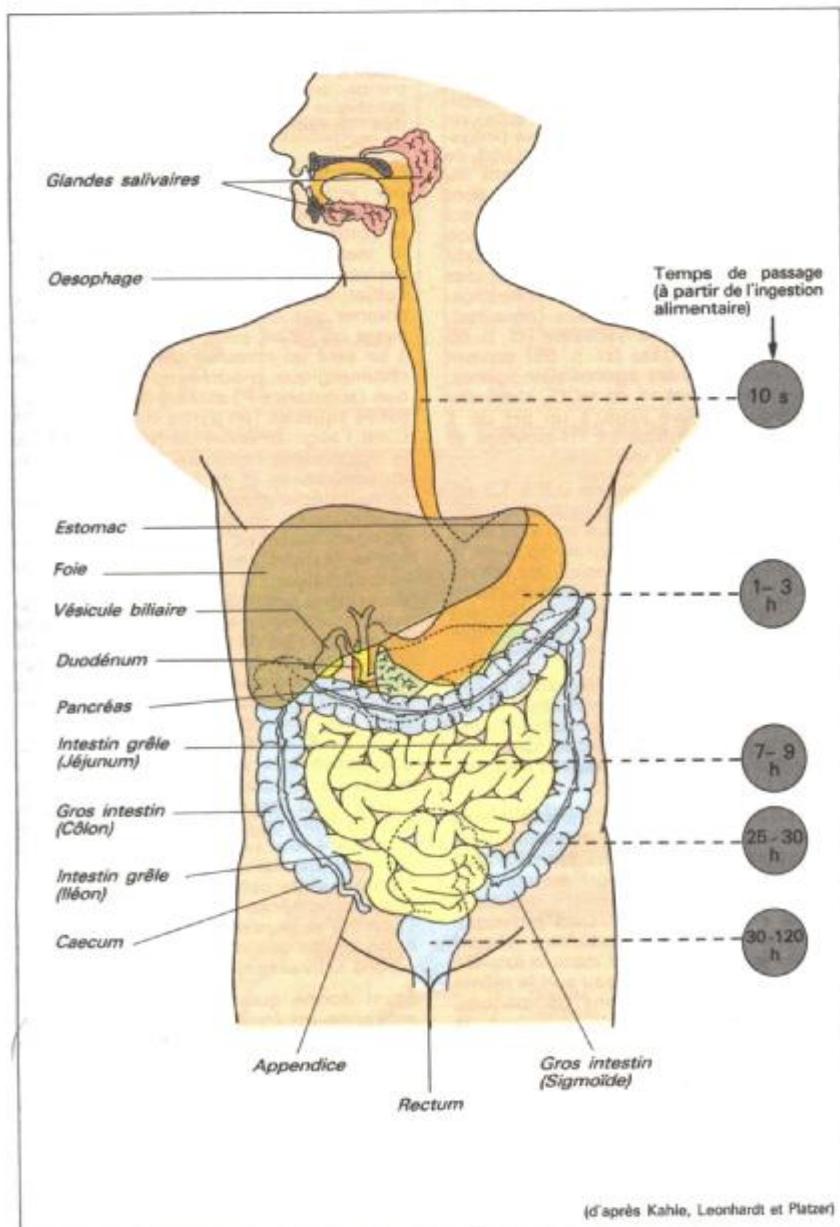
Débit sanguin intestinal

Trois branches principales de l'aorte abdominale assurent la vascularisation de l'estomac, de l'intestin, du foie, du pancréas et de la rate. L'*irrigation intestinale* augmente, durant la digestion, sous l'effet de pompage des mouvements intestinaux sur les vaisseaux de l'intestin, ainsi que sous l'effet de la stimulation vagale, des hormones (VIP par exemple : peptides intestinaux vasoactifs) et des réflexes locaux. L'irrigation intestinale est indépendante de la pression sanguine totale (**autorégulation**). Une paralysie intestinale (appelée *iléus paralytique*) ou une occlusion intestinale constitue une gêne considérable pour la vascularisation, car les *gaz intestinaux* se forment en quantité croissante provoquent un ballonnement de l'intestin avec augmentation de la pression. Celle-ci finit par dépasser la pression qui règne dans les vaisseaux intestinaux, ce qui conduit à une interruption totale de l'irrigation intestinale.

Le sang *veineux* chargé de substances absorbées dans l'intestin passe par la **veine porte** et arrive jusqu'au *foie*. Une partie des constituants lipidiques absorbés (cf. p. 218 et suiv.) se retrouve dans la *lymphe intestinale* et parvient ainsi dans la circulation générale après avoir contourné le foie.

Système de défense gastrointestinal

Pour protéger l'organisme contre les bactéries, les virus et les macromolécules étrangères pouvant pénétrer par la cavité buccale, le tube digestif est doté de **systèmes immunitaires** très efficaces (cf. aussi p. 66 et suiv.) : au niveau de la *bouche* déjà, les constituants salivaires (mucines, IgA, lysozyme, thiocyanate) empêchent la pénétration des germes (cf. p. 202). Dans l'estomac, l'acide chlorhydrique et les pepsines agissent comme bactéricides, le tube digestif possédant son propre tissu lymphatique immunocompétent, à savoir les *plaques de Peyer*. Des cellules M spécialisées (« cellules membraneuses ») de la muqueuse permettent aux antigènes luminaux (cf. p. 66 et suiv.) d'accéder aux plaques de Peyer. Là, la réponse peut être une activation de la sécrétion d'IgA (immunisation orale, dans certaines conditions aussi allergisation orale, cf. p. 72). En contraste avec les autres immunoglobulines, l'IgA dans la lumière intestinale est protégée contre les enzymes digestives grâce à un composant de sécrétion qui est attaché aux IgA dans les cellules épithéliales. Enfin, les branches de la veine porte, dans le *foie*, renferment des *macrophages* particulièrement nombreux (*cellules étoffées de Kupffer*) formant une autre barrière contre les germes qui proviennent du tube digestif. Chez les nouveau-nés, la muqueuse du tube digestif est surtout protégée par l'IgA provenant du lait maternel.



A. Organes de la digestion et temps de passage dans le tube digestif

La **composition de la salive** met en évidence son rôle : les *substances mucilagineuses (mucines)* lubrifient les aliments et les rendent ainsi déglutissables ; elles facilitent également les mouvements de la mastication et de la parole. La salive a aussi un rôle important dans l'hygiène buccale (irrigation de la bouche et des dents) et sert de liquide obturateur lors de l'allaitement du nourrisson. Les substances alimentaires sont en partie dissoutes dans la salive, ce qui constitue une des conditions de la digestion buccale et de l'efficacité du stimulus gustatif (cf. p. 296). La digestion des glucides (amidon) peut commencer dès la mastication grâce à l' α -*amylase* salivaire (*ptyaline*). L'*immunoglobuline A*, la *lysozyme* (cf. p. 65 et suiv.) et la peroxydase (cf. p. 68) servent à la défense contre les agents pathogènes, et la forte concentration de HCO_3^- alcalinise et tamponne la salive jusqu'à un pH de 7 à 8. Un pH acide inhiberait l' α -*amylase* et endommagerait l'émail dentaire.

La **sécrétion salivaire** est de 0,5 à 1,5 l/j. En fonction du degré de stimulation, le débit salivaire peut varier de 0.1 à 4 ml/min. Pour un débit de 0,5 ml/min, environ 95% de la salive provient des *glandes parotides* (salive aqueuse) et des *glandes submaxillaires* (salive riche en mucine) ; le reste est sécrété par les *glandes sublinguales* et les glandes de la muqueuse buccale.

Les **acini** des glandes salivaires sont le lieu de **formation** de la *salive primaire* (A, C) dont la composition électrolytique est similaire à celle du plasma et dont la formation est assurée au moyen du **transport** transcellulaire de Cl^- .

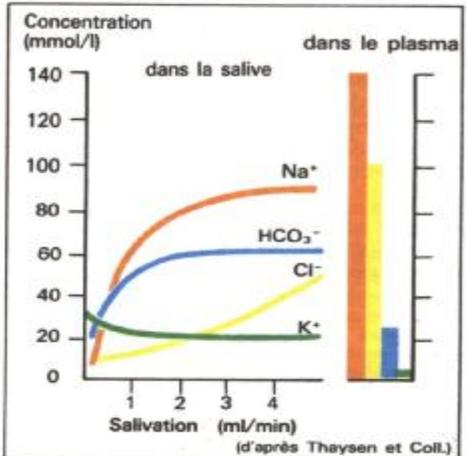
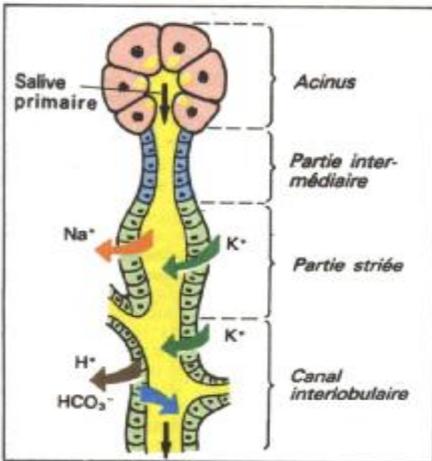
Le Cl^- , prélevé du sang, est transféré dans les cellules des acini par un mécanisme de **co-transport** actif secondaire **$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Cl}^-$** (transport inverse par rapport au rein ; cf. p. 149, B2) ; il atteint la lumière des acini au moyen des **canaux Cl^-** . Ceci provoque un potentiel luminal transcellulaire négatif qui amène également le Na^+ dans la lumière (diffusion paracellulaire) ; l'eau suit le même mouvement pour des raisons osmotiques. Les neurotransmetteurs qui stimulent la sécrétion salivaire augmentent la concentration intracellulaire en Ca^{2+} (C), lequel permet non seulement l'ouverture des canaux Cl^- (et par là même augmente la sécrétion liquide), mais

stimule également l'**exocytose** (cf. p. 12) des protéines salivaires.

La salive primaire subit ensuite des **modifications lors de son passage dans les canaux excréteurs de la glande (A)** : le Na^+ est réabsorbé à ce niveau, tandis que les ions K^+ et HCO_3^- sont sécrétés. L'*anhydrase carbonique* (cf. p. 145, A) participe à la forte sécrétion d' HCO_3^- dans la salive et au transport des ions H^+ dans le sang (antiport Na^+/H^+). Comme la réabsorption de NaCl dépasse la sécrétion d' HCO_3^- la salive devient *hyposmolaire* au repos jusqu'à 50 mosm/kg H_2O . La faible concentration en NaCl (B) améliore la solubilité protéique et diminue le seuil de perception des récepteurs gustatifs pour le sel (cf. p. 296).

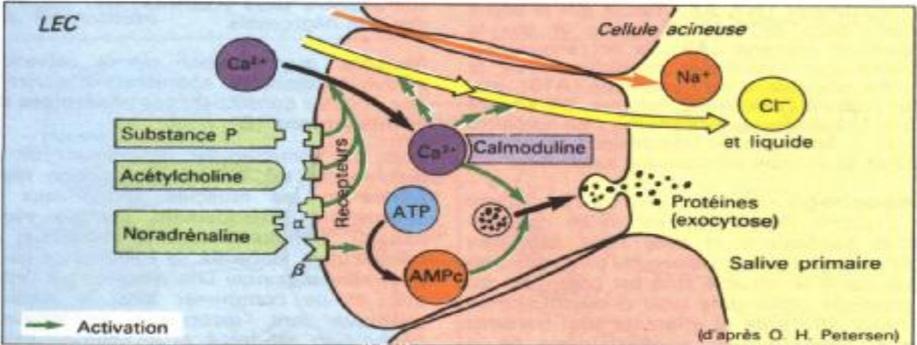
La production de salive est déclenchée par *voie réflexe* (D). Les stimuli sont, notamment, l'odeur et le goût des aliments, le contact avec les muqueuses buccales et la mastication. Les *réflexes conditionnés* peuvent aussi jouer un rôle. Ils doivent faire l'objet d'un apprentissage. Un fait anodin, comme par exemple le bruit des assiettes avant un repas, peut, par la suite, constituer à lui seul un stimulus suffisant. L'activation cholinergique, β -adrénergique et peptidergique (substance P) stimule la formation d'une salive aqueuse (en partie via IP_3 ; cf. p. 244). C'est l'augmentation du flux de Ca^{2+} dans le cytoplasme cellulaire à partir des stocks intracellulaires et du LEC qui constituent le facteur déclenchant (C et cf. p. 17). Lors de la stimulation cholinergique (cf. p. 54), les glandes salivaires sécrètent aussi des enzymes (kallicroéines) qui libèrent un puissant vasodilatateur, la *bradikinine*, à partir du kininogène plasmatique. Ici, les VIP (peptides intestinaux vasoactifs) jouent probablement le rôle de cotransmetteurs. Une telle vasodilatation est nécessaire, car la salivation maximale dépasse la valeur du flux sanguin local au repos. L'*activation (β -adrénergique)* des glandes salivaires conduit (via l'AMPc ; C et cf. p. 56 et suiv., p. 242) à une salive très visqueuse et riche en mucines. La production de cette salive augmente chez les chiens qui mangent de la viande, alors qu'une nourriture sèche provoque avant tout une activation cholinergique donnant une salive aqueuse. La signification biologique de cette dualité dans le contrôle des phénomènes moteurs sécrétoires chez l'homme et la raison pour laquelle ces deux systèmes de contrôle produisent des compositions salivaires différentes sont inconnues.

Étant donné que la **production salivaire** moyenne est étroitement liée à la teneur en eau de l'organisme, la bouche et la gorge deviennent sèches en cas de carence en eau ; ce phénomène entraîne non seulement une économie d'eau mais contribue aussi à la sensation de **soif** qui est important pour l'équilibre du bilan hydrique de l'organisme (cf. p. 138 et 152).

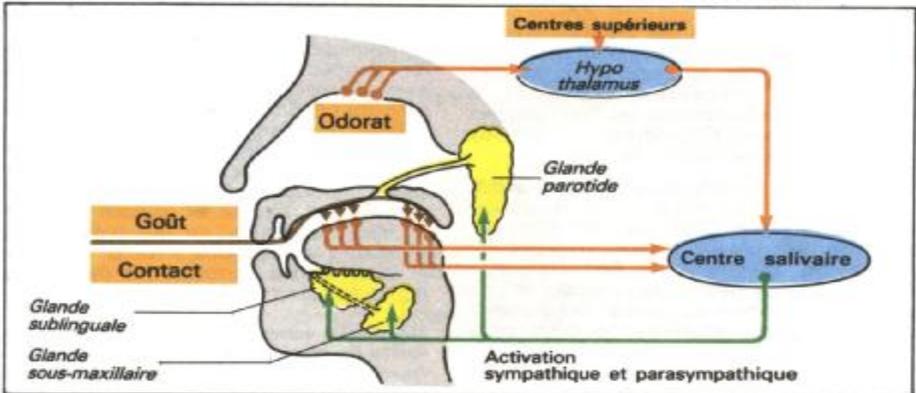


A. Formation de la salive

B. Électrolytes de la salive



C. Régulation de la formation de la salive dans les cellules acineuses



D. Déclenchement de la sécrétion salivaire

Déglutition

Une fois que les aliments sont mâchés et mêlés à la salive (cf. p. 202), la langue forme une *bouchée déglutissable (bol alimentaire)*. La **déglutition (A1-A10)** est déclenchée de façon volontaire : le bol est tout d'abord comprimé par la langue vers l'arrière, puis contre le voile du palais (A1).

Les étapes suivantes de la déglutition *s'effectuent par voie réflexe* :

La mâchoire se ferme, le voile du palais se soulève (A2), obturant ainsi la cavité naso-pharyngienne (A3), tandis que le bol alimentaire appuie sur l'épiglotte et la pousse en arrière (A4). Sous la pression de la langue, le bol descend dans le pharynx. La respiration est alors momentanément suspendue, la glotte se ferme et l'os hyoïde ainsi que le larynx sont soulevés jusqu'à obturation complète des voies respiratoires par l'épiglotte (A5). Les muscles constricteurs du pharynx inférieur se relâchent (A6), permettant ainsi à la langue de pousser le bol dans l'*œsophage*, le bol chemine ensuite le long de l'*œsophage (A7, A8)*. Tandis que le larynx revient dans sa position initiale et que la respiration reprend (A9), le bol alimentaire, entraîné par les *ondes péristaltiques de la couche musculaire de l'œsophage (A10)*, parvient jusqu'à l'entrée de l'estomac. S'il advient que le bol alimentaire «s'attache» sur les parois d'aval, la distension de l'œsophage à cet endroit produit une *onde péristaltique secondaire*.

L'œsophage a une longueur de 25 à 30 cm. Sa couche musculaire est striée dans sa partie supérieure et lisse dans sa partie inférieure. La progression de l'onde péristaltique dans le muscle strié est contrôlée par la *medulla oblongata* (voir ci-dessous) ; les signaux afférents et efférents sont transmis par le *nerf vague*. Le péristaltisme de la musculature lisse est contrôlé par ses propres *ganglions*.

L'œsophage est fermé par un *sphincter* au niveau de l'*entrée de l'estomac (cardia)*. Une picature de la couche musculaire œsophagienne (mécanisme de torsion), la pression intra-abdominale et un coussin veineux (réflexe d'ouverture, cf. p. 206) participent à la fermeture du cardia.

La motilité du muscle lisse gastrointestinal est directement liée aux fonctions du *plexus myentérique* (cf. p. 210) ; les dysfonctionnements de ce plexus s'accompagnent de troubles du péristaltisme. Au niveau de l'œsophage, ces désordres provoquent une mauvaise relaxation du cardia ; les aliments s'accumulent et l'œsophage se dilate pour s'adapter à cet engorgement (*achalasia*).

Vomissement

Le **vomissement** est généralement un phéno-

mène réflexe (B). Les **stimuli déclenchants** sont : une forte *dilatation* (remplissage) de l'estomac et des *lésions* de celui-ci (provoquées par l'ingestion d'alcool par exemple). Des *odeurs* ou des *visions* *éccœurantes*, le *contact avec la muqueuse pharyngienne* ainsi que *l'irritation de l'organe de l'équilibration* (cf. ci-après) constituent aussi des facteurs d'activation du « **centre de vomissement** » dans le bulbe rachidien (*medulla oblongata*) (B). Le centre de vomissement est situé entre l'olive (B1) et le faisceau solitaire (B2), c'est-à-dire au niveau de la formation réticulée (B3).

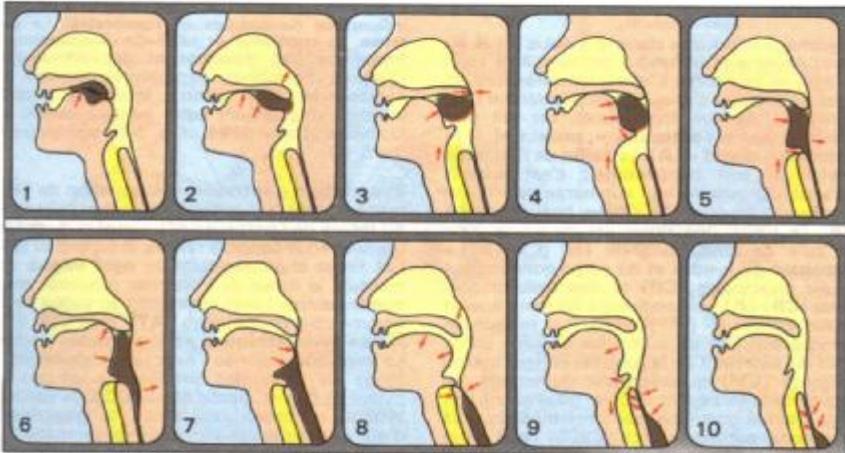
Outre les facteurs déclenchants cités plus haut, les vomissements peuvent aussi être fréquemment provoqués par la *grossesse* [vomissements matinaux (*vomitus matutinus*) et hyperémèse gravidique (*hyperemesis gravidarum*), par des *douleurs violentes*, des *substances toxiques (toxines)*, des *médicaments* (vomissement déclenché volontairement par le médecin), par une *radio-exposition* (lors d'une irradiation tumorale par exemple), par une *augmentation de la pression cérébrale* comme lors d'un œdème cérébral (cf. p. 142) ou à la suite d'hémorragies ou de tumeurs cérébrales et enfin par certains phénomènes psychiques. Dans ce dernier cas, les chémorécepteurs au voisinage du centre de vomissement (*area postrema* : **B4**) jouent un rôle non négligeable.

Nausées, augmentation de la salivation, pâleur, transpiration abondante et dilatation des pupilles constituent les **prodromes du vomissement** (B).

Lors du *vomissement proprement dit*, le diaphragme est bloqué en position inspiratoire et les muscles abdominaux se contractent brusquement (sangle abdominale). Simultanément, le duodénum se contracte et le cardia se relâche, ce qui a pour effet d'exercer une pression sur l'estomac et de comprimer ainsi le contenu gastrique vers l'œsophage. Le sphincter pharyngien est forcé et le voile du palais soulevé, laissant ainsi le passage libre au chyme alimentaire qui est expulsé par la bouche (B).

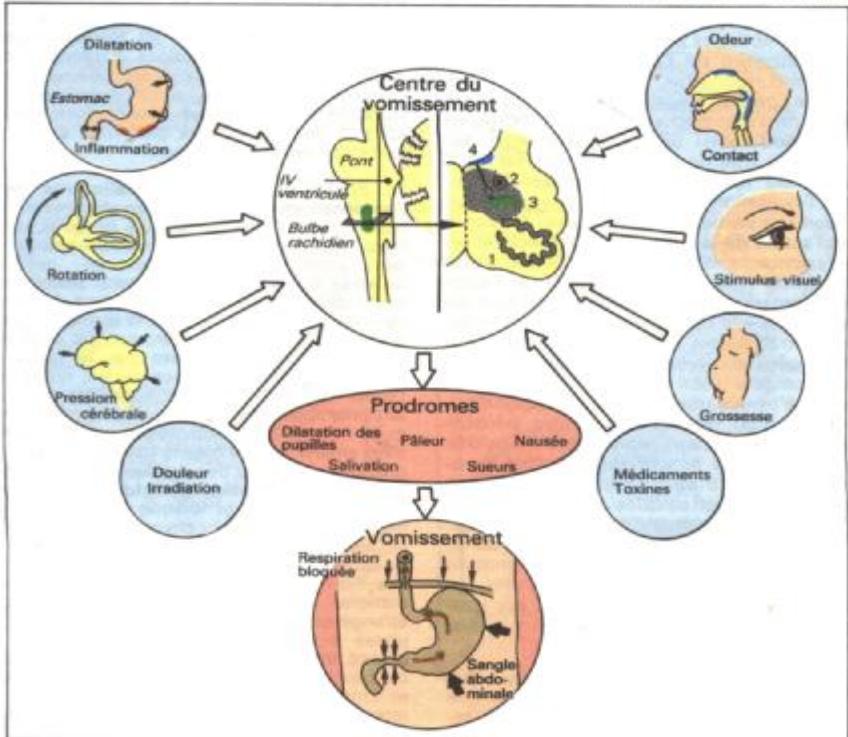
Le vomissement est avant tout un **réflexe de protection** : les aliments qui, par exemple, ont une odeur désagréable et qui peuvent endommager l'estomac ou l'ensemble de l'organisme (toxines) sont rejetés de l'estomac (et, dans certaines conditions, de l'intestin grêle). De toute façon, un *vomissement important* se traduit par une perte sensible de liquide et surtout d'ions H⁺ (acidité gastrique), ce qui provoque une *alcalose « métabolique »* (cf. p. 114 et suiv. et 208) et des perturbations de l'équilibre liquidien (cf. p. 142).

Nausées et vomissements sont aussi des symptômes de la **cinépathie (mal des transports)**. Au cours de transports en avion ou en bateau, l'organe de l'équilibration subit des excitations inhabituelles (cf. p. 298) qui provoquent ce type de troubles, en particulier lorsque la tête est en plus soumise à des mouvements divers et qu'il existe des *divergences par rapport à l'impression optique*.



A. Déglutition

(d'après Rushmer et Hendron)



B. Vomissement

Estomac : structure et motilité

L'œsophage débouche dans le *fundus*, situé au niveau du *cardia*, le fundus est lui-même suivi du *corps* et de l'*antré*. L'extrémité inférieure de l'estomac (*pylore*) s'abouche au *duodénum* (A). D'un point de vue fonctionnel, on fait une distinction entre l'**estomac proximal** et l'**estomac distal** (A). La **taille** de l'estomac dépend de son remplissage ; c'est surtout l'estomac « proximal » qui augmente de volume (sans que la pression ne s'éleve beaucoup) (A et B). La **paroi gastrique** est du même type que celle de l'intestin grêle (cf. p. 211). La **muqueuse** du fundus et du corps contient des *cellules principales* (CP) et des *cellules bordantes* (CB) (A) qui produisent les constituants du suc gastrique (cf. p. 208). La muqueuse gastrique contient en outre des cellules endocrines qui sécrètent de la gastrine et des cellules mucipares (CM) qui sécrètent du mucus. Le **système nerveux végétatif** (cf. p. 50 et suiv.) agit sur la motilité gastrique par l'intermédiaire des deux plexus autonomes (cf. p. 208) de la paroi gastrique (D).

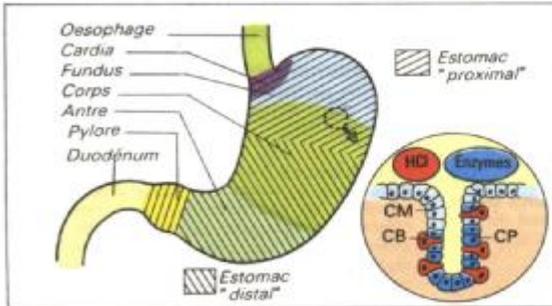
La déglutition d'un bol alimentaire entraîne l'ouverture réflexe du cardia, et les fibres vagues inhibitrices provoquent à court terme un relâchement de l'estomac « proximal » (*relaxation réceptive*; D2). L'entrée des aliments produit également la relaxation réflexe de l'estomac « proximal » (**réflexe d'accommodation**) de manière à empêcher la pression interne de monter au fur et à mesure du remplissage gastrique. Finalement, l'excitation locale de la paroi gastrique conduit (en partie par voie réflexe, en partie sous l'action de la gastrine) à une activation de l'estomac « distal ». Sous l'effet d'une *contraction (tonique) continue* de l'estomac « proximal » - qui sert avant tout de « réservoir » - le contenu gastrique est lentement entraîné vers l'estomac « distal » pour y être digéré : au niveau de la limite supérieure de l'estomac « distal » (au tiers supérieur du corps) se trouve une *zone de stimulation* (cf. ci-après) d'où partent des *ondes péristaltiques* qui atteignent rapidement le pylore. Les contractions sont d'une intensité particulièrement forte au niveau de l'antré. Les mouvements péristaltiques provoquent ainsi la progression du chyme vers le pylore (C5, C6, C1) où il est ensuite comprimé (C2 et C3) et à nouveau *refoulé* après la fermeture du pylore (C3 et C4). Durant ce cycle, les *aliments* sont *brassés, mélangés au suc gastrique et partiellement digérés* ; les graisses sont en outre *émulsionnées*.

La **zone de stimulation de l'estomac « distal »** (cf. ci-dessus) est le siège de variation de potentiel qui se produisent toutes les 20 secondes environ et dont la vitesse (0,5 à 4 cm/s) et l'amplitude (0,5 à 4 mV) augmentent au fur et à mesure que l'on se rapproche du pylore. Ce faisant, l'activité du potentiel de stimulation des zones distales de l'estomac est dépassée (un peu comme dans le cœur) par un stimulateur situé plus haut, en raison de sa fréquence plus faible. La fréquence des contractions qui suivent cette onde d'excitation dépend de la somme des influences neuronales et humorales. La **gastrine**, la

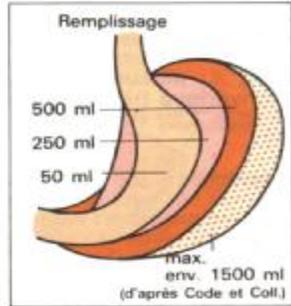
motiline et la P-Ch augmentent la fréquence des réponses et des stimulations. D'autres hormones peptidiques comme par exemple les **GIP** (gastric inhibitory peptide) inhibent directement cette motilité, tandis que la **somatostatine** (SIH, cf. p. 246) agit indirectement (D).

Évacuation gastrique. L'évacuation de l'estomac pendant la digestion dépend primitivement du **tonus** de l'estomac proximal et du **pylore**, qui sont sous contrôle réflexe et hormonal (D2). Les fibres cholinergiques du **nerf vague** augmentent le tonus de l'estomac proximal, tandis que les autres fibres efférentes du vague (ayant comme co-transmetteurs l'**ATP** et le **VIP**) et les **fibres sympathiques** adrénergiques l'inhibent. La **motiline** favorise l'évacuation gastrique (le tonus de l'estomac proximal augmente; le pylore se dilate), tandis que la **CCK** (= pancréozyimine = cholécystokinine), la **gastrine** et d'autres substances l'inhibent en produisant les effets contraires. La plupart du temps, le pylore est largement ouvert (libre évacuation du « chyme terminal »). Il se contracte seulement : 1) à la fin de la « systole » antrale (voir ci-dessus), afin de retenir les aliments solides, et 2) durant les contractions duodénales, afin d'empêcher tout reflux (sels biliaires) dans l'estomac. Néanmoins, si cet événement survient, le reflux d'acides aminés normalement absents dans la lumière gastrique, produit la fermeture réflexe du pylore.

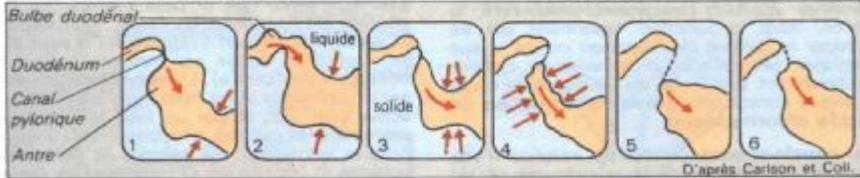
La **durée de séjour des aliments dans l'estomac** est très variable. Les aliments solides restent dans l'estomac jusqu'à ce qu'ils soient transformés en petites particules en suspension de 0,3 mm de diamètre environ ; ce n'est qu'après qu'ils peuvent eux aussi passer dans le duodénum sous forme de **chyme**. Le temps nécessaire pour que 50 % de la quantité ingérée aient à nouveau quitté l'estomac est déterminé pour l'eau essentiellement par le tonus de l'estomac « proximal » ; ce temps, qui est de l'ordre de 10 à 20 min, augmente pour les *aliments solides* en fonction de leur consistance et de l'intensité de l'activité péristaltique. Il peut ainsi atteindre 1 à 4 heures (durée de séjour des glucides < à celle des protéines < à celle des lipides). **L'évacuation gastrique** diminue lorsque le pH baisse et lorsque l'osmolarité augmente avec le rejet du chyme. Cette régulation est assurée (D2) par des récepteurs situés dans le duodénum, des réflexes entéro-gastriques et des hormones peptidiques (cf. ci-après). Les matières *indigestibles* (os, fibres, substances étrangères) ne quittent pas l'estomac durant la phase digestive. Ce n'est qu'au cours de la **phase interdigestive** qui suit que des ondes contractiles particulières parcourent l'estomac et l'intestin toutes les deux heures (horloge interne), ce qui provoque l'évacuation gastrique non seulement de ces substances indigestibles mais aussi des produits sécrétés par la digestion et des cellules muqueuses rejetées : **complexes moteurs de migration**. La régulation de cette phase est aussi assurée par la **motiline** qui provient de la muqueuse de l'intestin grêle.



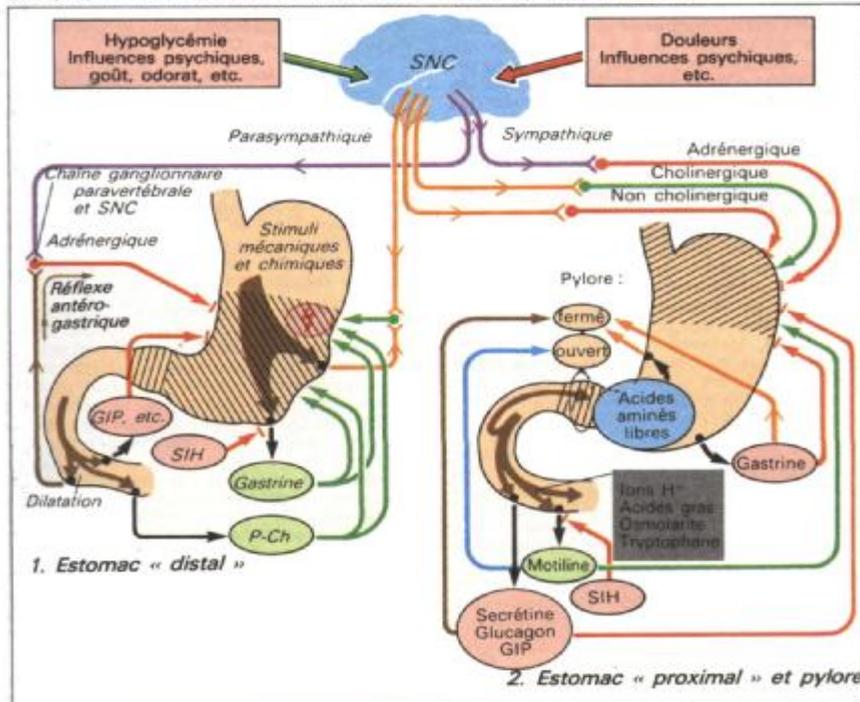
A. Anatomie de l'estomac



B. Positions de remplissage



C. Cycle de la motricité de l'estomac "distal" (Clichés radiologiques)



D. Influences sur la motricité gastrique

Suc gastrique

L'estomac sécrète jusqu'à 3 litres de **suc gastrique** par jour. Les principaux constituants du suc gastrique sont des **pepsinogènes**, du **mucus (mucine)**, de l'**acide chlorhydrique (HCl)**, le **facteur intrinsèque** (cf. p. 226) et de la « *gastroferrine* » (cf. P. 62).

La **sécrétion** du suc gastrique s'effectue dans les glandes tubulaires ou dans les **puits de la muqueuse gastrique** ; les constituants du suc gastrique sont élaborés par différents types de cellules (cf. p. 270, A).

Les *cellules* dites *principales* (cf. p. 207, A) du fundus sont le **lieu de formation des pepsinogènes**, alors que des cellules muqueuses spéciales (*cellules mucipares*) élaborent le *mucus*, dont la fonction essentielle est de *protéger la surface de l'estomac* contre le suc gastrique. Les *cellules principales* ou *cellules bordantes* (cf. p. 207, A) du fundus et du corps gastrique constituent le **lieu de formation de l'acide chlorhydrique**.

Les **pepsines** sont formées par scission d'une fraction de molécule de leurs précurseurs, les *pepsinogène*, à pH 6. Une sécrétion maximale d'HCl donne un *suc gastrique* de pH égal environ à 1 qui est tamponné par le chyme pour atteindre un pH de 1,8 à 4 environ, ce qui constitue des valeurs voisines de celles du pH optimal d'action de la plupart des pepsines. Un pH bas contribue en outre à *dénaturer* les protéines à digérer et agit comme *bactéricide*.

Sécrétion d'acide chlorhydrique : sous l'action de l'*anhydrase carbonique*, **AC**, (cf. p. 144 et suiv.) et d'une « pompe » entraînée par l'**ATP (H⁺-K⁺-ATPase)** ; B), les ions **H⁺** qui sont échangés contre des ions **K⁺** voient multiplier leur concentration dans la lumière gastrique par 10⁷ (transport actif). Le K⁺ retourne dans la lumière par un mécanisme passif (recirculation du K⁺). Le Cl⁻ entre également passivement dans la lumière. Pour chaque ion H⁺ sécrété, un ion **HCO₃⁻** (provenant de CO₂ + OH⁻, B) quitte la cellule du côté sang (échange passif contre du Cl⁻). En outre, comme dans toute cellule, on trouve ici une « pompe » à Na⁺/K⁺ active (Na⁺-K⁺-ATPase).

L'ingestion d'aliments provoque une **activation des cellules bordantes** (cf. ci-après). Ici, des canalicules, dont les parois possèdent une bordure en brosse dense et qui s'enfoncent profondément à l'intérieur de la cellule, s'ouvrent dans la lumière gastrique. Cet énorme accroissement de la surface de la membrane cellulaire du côté luminal permet une augmentation maximale de la sécrétion gastrique d'ions H⁺ qui passe de 2 mmol/h environ au repos à plus de 20 mmol/h.

Du **HCO₃⁻** est activement **sécrété** par la muqueuse afin d'assurer une autoprotection contre les ions H⁺ du suc gastrique ; le HCO₃⁻ tamponne l'acide qui pénètre dans la couche muqueuse par la surface de la muqueuse sans pour autant influencer de façon sensible le pH du contenu gastrique. Les inhibiteurs de

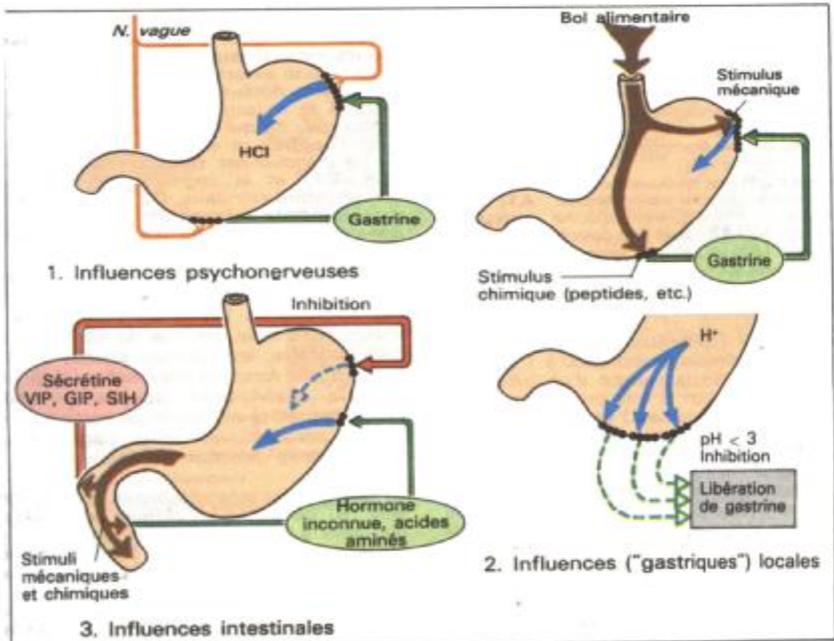
la sécrétion d'HCO₃⁻ (comme les médicaments anti-inflammatoires) favorisent l'apparition des ulcères gastriques, alors que les activateurs de la sécrétion d'HCO₃⁻ comme les **prostaglandines E₂** s'y opposent.

Le **déclenchement de la sécrétion** physiologique de **suc gastrique** permet de distinguer trois types d'influences (« phases ») (A) :

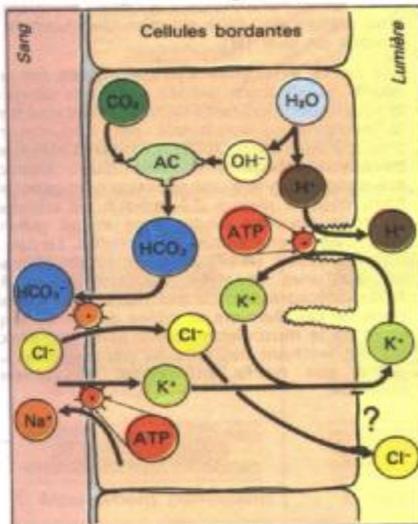
1. Influences psychonerveuses : l'ingestion d'aliments conduit, **par voie réflexe**, à une sécrétion de suc gastrique, les nerfs gustatifs, olfactifs et optiques constituant les branches afférentes de ces *réflexes* en partie « conditionnés » (cf. p. 202). Une *carence en glucose* dans le cerveau peut aussi déclencher ce réflexe. D'autre part, certaines agressions peuvent avoir pour effet d'augmenter la sécrétion de suc gastrique alors que la peur l'inhibe. Le nerf efférent est dans tous les cas le **nerf vague** ; la section de ce nerf (vagotomie) a pour effet de supprimer toutes ces influences (lors du traitement de l'ulcère). L'**acétylcholine** libérée par le nerf vague et les nerfs innervant l'estomac active (par l'IP₃ et par un flux de Ca²⁺) non seulement les cellules principales mais aussi les cellules bordantes, les cellules H (histamine) voisines et les cellules G (gastrine) de l'antré; ainsi, le nerf vague déclenche aussi indirectement des influences paracrines (**histamine**) et endocrines (**gastrine**) sur la sécrétion de l'acide gastrique (C).

2. Influences locales : lorsque le chyme entre en contact avec des parties plus profondes de l'estomac (antré), il y a libération de **gastrine** à ce niveau avec intervention de *facteurs mécaniques* (dilatation) et *chimiques* (peptides, acides aminés, Ca²⁺ substances grillées, alcool, etc.). La gastrine parvient, par *voie sanguine* (activation endocrine, cf. ci-dessus), jusqu'à la partie supérieure de l'estomac où elle **stimule** la sécrétion d'acide gastrique. Un suc gastrique ayant un pH très bas **inhibe** la libération de la gastrine (rétroaction négative).

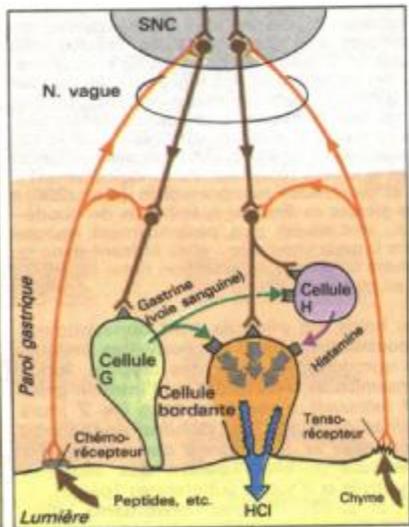
3. Influences intestinales : lorsque les premières fractions du chyme arrivent dans le duodénum, elles influencent, par rétroaction, la sécrétion du suc gastrique. La dilatation de la paroi intestinale *stimule*, par voie endocrine (entérooxintine ? gastrine?), la sécrétion du suc gastrique ; les acides aminés déjà absorbés ont une action similaire. Un pH bas et la présence de lipides dans le chyme duodénal **inhibent** la sécrétion du suc gastrique par libération de différentes hormones peptidiques (sécrétine, GIP, SIH). Ainsi, le duodénum adapte non seulement la quantité mais aussi la composition du chyme gastrique aux besoins de l'intestin grêle. La SIH a d'une façon générale un effet régulateur et retardé sur l'absorption alimentaire, la sécrétion de la SIH et celle de l'insuline dans le pancréas étant éventuellement réglées l'une sur l'autre (cf. aussi p. 246).



A. Sécrétion du suc gastrique



B. Sécrétion d'HCl



C. Régulation de la sécrétion d'HCl

Intestin grêle : structure et motilité

L'intestin grêle (environ 2 m de long in vivo) comprend trois segments : le **duodénum**, le **jéjunum** et l'**iléon**. L'intestin grêle a pour **fonction essentielle** de terminer la digestion des aliments et de réabsorber les produits de dégradation conjointement avec de l'eau et des électrolytes.

L'intestin grêle est recouvert extérieurement par le péritoine (membrane séreuse. **A1**) ; au-dessous se trouvent une *couche musculaire longitudinale* (A2), puis une *couche musculaire circulaire* (A3) et enfin la *muqueuse* (A4) qui contient une autre couche musculaire (A5) et, au niveau de la lumière intestinale, une couche de différentes *cellules épithéliales* (**A6-A8**)

La surface de l'épithélium bordant la lumière intestinale représente environ 300 à 1 600 fois (plus de 100 m²) la surface d'un tube lisse cylindrique : environ 3 fois pour les valvules conniventes (1 cm de haut) de la muqueuse et de la sous-muqueuse (*valvules de Kerkring*, A), 7 à 14 fois pour le plissement de l'épithélium (*villosités* de 1 mm de long environ et de 0,1 mm d'épaisseur. **A9**) et 15 à 40 fois pour le plissement (bordure en brosse, **A10**) de la membrane luminale des *cellules épithéliales de réabsorption* (A7). En plus des cellules de réabsorption, les **villosités** sont tapissées des cellules muqueuses (A6). A la base des villosités, l'épithélium présente une dépression, appelée **crypte de Lieberkuhn** (A8) dont la paroi est recouverte de diverses cellules : a) des cellules qui sécrètent le **mucus**, formant une couche lisse de protection dans la lumière intestinale ; b) des *cellules indifférenciées* et *mitotiques* d'où proviennent les cellules villositaires (cf. ci-après) ; c) des *cellules endocrines* qui ont probablement des récepteurs au niveau de la lumière intestinale et qui libèrent, du côté sang, leur **hormone peptidique** respective (sécrétine, CCK, motiline, SIH, GIP, etc.) ; d) des *cellules de Paneth* qui libèrent des protéines dans la lumière (enzymes, immunoglobulines) ; et e) des *cellules membraneuses* (cf. p. 200). Les *glandes de Brünner* spécifiques du duodénum, sont situées plus profondément encore dans la paroi intestinale : elles libèrent dans la lumière un produit de sécrétion riche en HCO₃⁻ et en glycoprotéines.

Les bords des villosités sont constamment repoussés tandis que de nouvelles cellules se reproduisent à partir des cryptes. Ainsi, l'ensemble de l'épithélium de l'intestin grêle est renouvelé à peu près tous les 2 jours (*temps de mue*). Les *cellules épithéliales repoussées* se désintègrent dans la lumière intestinale où elles libèrent des enzymes digestives et d'autres substances

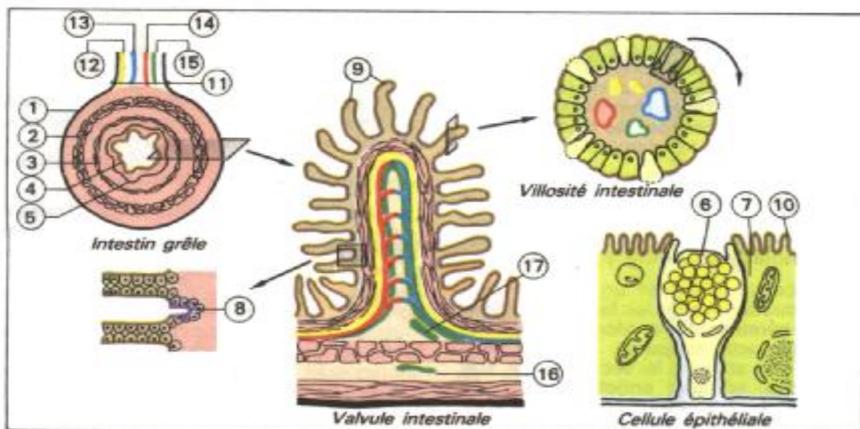
(par ex. le fer; cf. p. 62). D'autres constituants cellulaires, en particulier l'albumine, apparaissent en partie dans les fèces (cf. p. 230).

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques (**A12-A14**) ainsi que les nerfs sympathiques et parasymphatiques (**A15** et cf. p. 50 et suiv.) atteignent l'intestin grêle par l'intermédiaire du mésentère (A11).

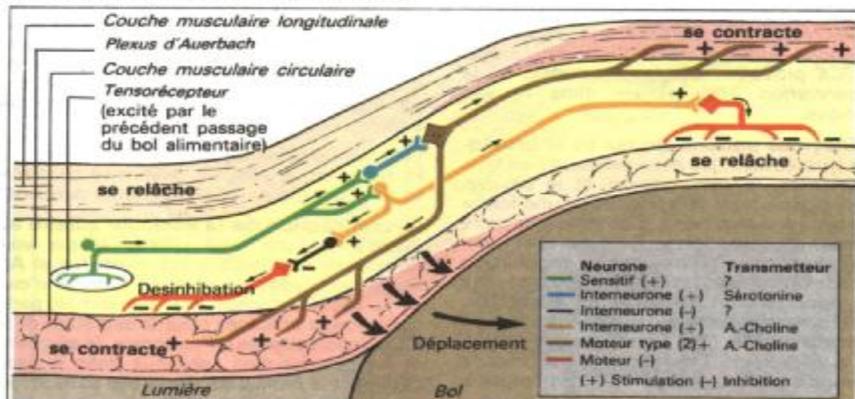
On peut distinguer quatre sortes de **mouvements intestinaux**, tous indépendants de l'innervation externe (autonomie). Les *villosités* sont dotées d'une *mobilité propre*, grâce à la musculature de leur membrane muqueuse, ce qui permet un contact étroit entre l'épithélium et le chyme. Les *mouvements pendulaires* (musculature longitudinale, **C1**) et la *segmentation rythmique* (musculature circulaire, **C2**) constituent des **mouvements mixtes** alors que les *ondes péristaltiques* (30-120 cm/min) servent à **faire avancer le contenu intestinal** (à environ 1 cm/min ; **C3**) en direction du gros intestin. Dans l'intestin grêle, la fréquence des fluctuations lentes de potentiel de la musculature lisse diminue du côté anal. De cette manière, les portions situées du côté oral ont une *fonction pacemaker* (cf. p. 44), c'est la raison pour laquelle les ondes péristaltiques (= répétition continue du *réflexe péristaltique*) se propagent seulement dans la direction de l'anus.

En stimulant les tensorécepteurs, le bol alimentaire (B) déclenche un **réflexe péristaltique** qui resserre la lumière intestinale en amont du contenu intestinal. En même temps, des motoneurones cholinergiques étant soumis à une excitation continue très longue (de type 2) et stimulés par l'intermédiaire d'interneurones sérotoninergiques, activent la musculature longitudinale et la musculature circulaire respectivement avant et après le passage du bol alimentaire. Parallèlement à cette activation, la musculature circulaire est stimulée en amont et inhibée en aval (B).

Les **nerfs efférents sympathiques** ont une action constrictrice sur les vaisseaux sanguins et provoquent indirectement un relâchement de la musculature intestinale par inhibition du plexus d'Auerbach (A16). Les **nerfs efférents parasymphatiques** passent d'une situation pré-ganglionnaire à une situation post-ganglionnaire dans le plexus d'Auerbach. Ils stimulent les trois couches musculaires et les glandes exocrines et endocrines de l'intestin. Le *plexus sous-muqueux* (A17) contient essentiellement les neurones sensitifs des chémo- et des mécanorécepteurs de la muqueuse. Les informations de ces derniers et celles des tensorécepteurs de la musculature constituent des stimuli qui déclenchent des réflexes périphériques ou, grâce aux **nerfs afférents**, des réflexes centraux.

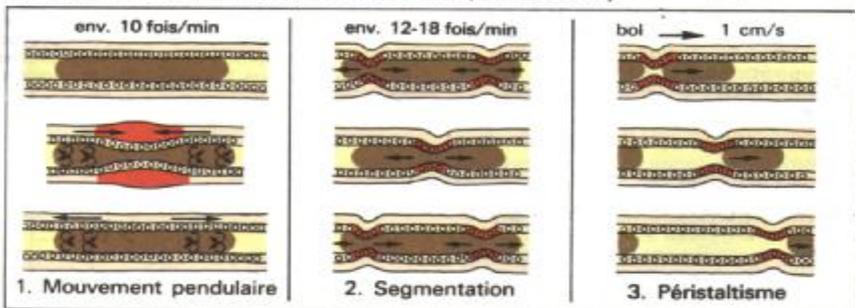


A. Structure de l'intestin grêle (schéma)



B. Régulation neuronale du péristaltisme (voir aussi C3)

(d'après J.D. Wood)



C. Motilité de l'intestin grêle

Suc pancréatique et bile

Le **pancréas** produit chaque jour **2 litres de suc pancréatique** qui s'écoulent dans le duodénum. Ce suc contient de grosses quantités d'ions bicarbonates (HCO_3^-) et **d'enzymes digestives** (ferments) qui sont nécessaires à la digestion des protéines, des lipides et des glucides dans le chyme.

La **sécrétion** du suc pancréatique est *contrôlée* par le **nerf vague** et surtout *par deux hormones* (provenant de la muqueuse duodénale) : la **sécrétine** et la **pancréozymine-cholécystokinine** (CCK, A).

La présence de lipides et un pH bas dans le chyme duodénal sont les facteurs déclenchant la libération de la **sécrétine**. Celle-ci parvient, par *voie sanguine*, jusqu'au pancréas où elle stimule la sécrétion de suc pancréatique et son enrichissement en HCO_3^- . Plus la concentration en HCO_3^- augmente, plus celle en Cl^- diminue (B). Le HCO_3^- sert à neutraliser les chymes acides (*acide gastrique* !).

La **sécrétion de la CCK** est également *déclenchée* par un chyme riche en lipides. La CCK provoque une *augmentation* de la *concentration enzymatique* dans le suc gastrique.

a) **Enzymes pancréatiques de la protéolyse** (protéases) : les deux protéases les plus importantes, le *trypsinogène* et le *chymotrypsinogène*, sont sécrétées sous une forme inactive (pro-enzymes). Ces enzymes sont ensuite activées dans l'intestin par une *entéropeptidase* (l'ancienne appellation d'entérokinase est désuète) qui transforme le trypsinogène en **trypsine** qui, à son tour, transforme le chymotrypsinogène en **chymotrypsine** (A). Lorsque cette activation a déjà lieu à l'intérieur du pancréas, il se produit une « autodigestion » de l'organe, appelée *nécrose pancréatique aiguë*.

La trypsine et la chymotrypsine rompent les liaisons peptidiques à l'*intérieur* de la molécule protéique : ce sont des *entéropeptidases*, alors qu'une autre enzyme pancréatique, la **carboxypeptidase** détache les acides aminés de l'extrémité carboxyterminale (cf. p. 197. B et p.224).

La carboxypeptidase est libérée (aussi grâce à la trypsine) sous forme d'un précurseur (la procarboxypeptidase).

b) **Enzymes pancréatiques de la glycolyse** :

une **α -amylase** scinde l'amidon (cf. p. 197, B) et le glycogène en tri- et disaccharides (maltose, maltotriose, α -dextrine limite), une *1,6-glucosidase* intestinale transforme les dextrines et une *maltase*, une *lactase* et une *saccharase* hydrolysent les disaccharides : maltose, lactose et saccharose correspondants (sucre de canne) en monosaccharides (cf. p. 197, B et p. 224).

c) **L'enzyme** la plus importante pour la **digestion des lipides** provient également du pancréas : il s'agit de la *lipase pancréatique* qui scinde les triglycérides en 2-mono-glycérides et en acides gras libres (cf. p. 197, B et p. 218 et suiv.).

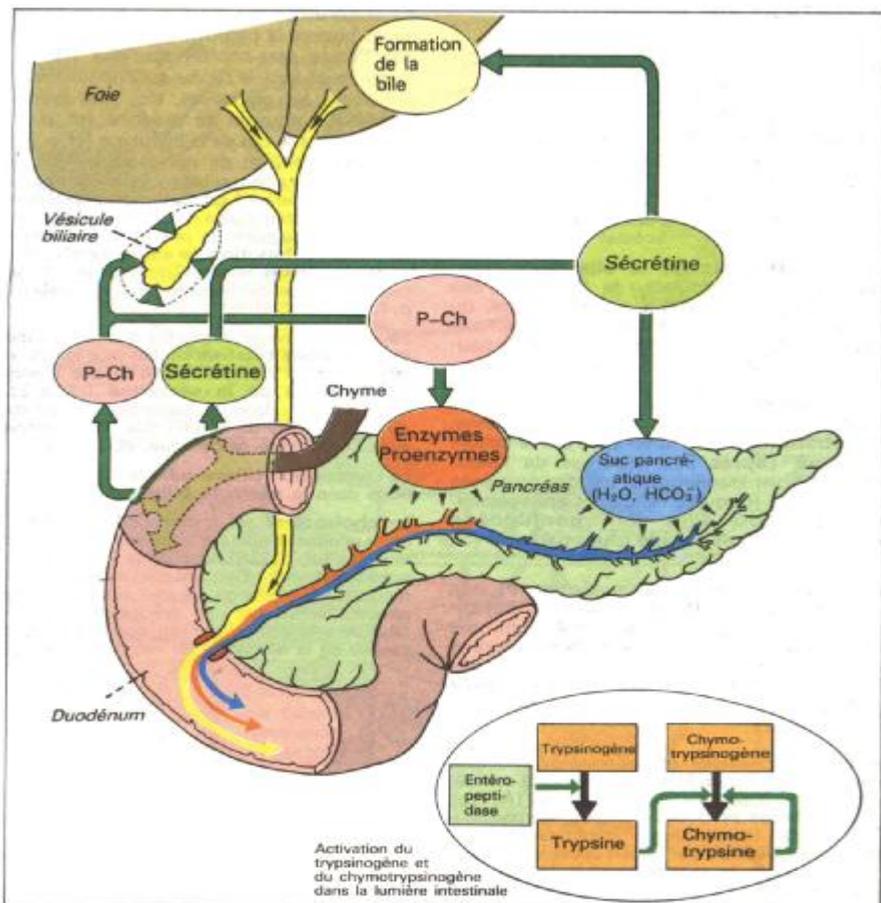
Pour être efficace, la lipase nécessite la présence d'une autre enzyme, la *co-lipase*, qui est formée (aussi sous l'action de la trypsine) à partir d'une pro-co-lipase du suc pancréatique (cf. p. 218 et suiv.).

La **bile** est indispensable à la digestion normale des lipides. Elle est sécrétée de façon continue par les **cellules hépatiques** ($\approx 0,7$ l/j), mais elle n'est pas toujours immédiatement déversée dans l'intestin. Lorsque, par exemple entre les repas, le muscle constricteur (*sphincter d'Oddi*) est fermé au niveau de l'abouchement du canal cholédoque dans le duodénum, la bile parvient dans la **vésicule biliaire** où elle est concentrée jusqu'à $1/5^e$ - $1/10^e$ de son volume d'origine par retrait d'eau, laquelle suit passivement le « transfert actif » des ions Na^+ et Cl^- hors de la lumière de la vésicule biliaire (cf. p. 215, D). Cela aboutit à un concentré qui, sous un faible volume, fournit pour la digestion de grandes quantités de constituants biliaires spécifiques, mais qui, par ailleurs, favorise la formation de *calculs biliaires*.

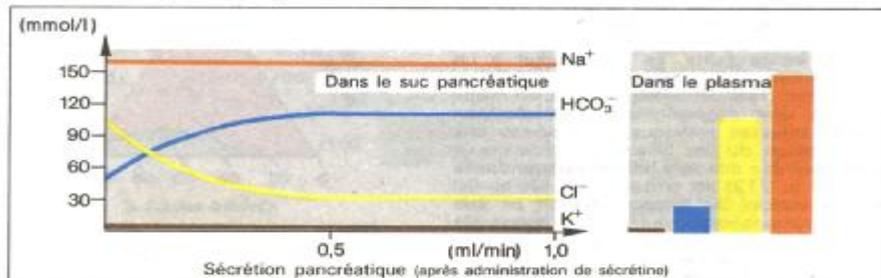
Lorsque l'organisme a besoin de la bile pour la digestion, *la vésicule biliaire se contracte* et son contenu se mêle au chyme duodénal.

La contraction de la vésicule biliaire est déclenchée, par voie réflexe et par voie hormonale, par la CCK (cf. ci-dessus et A). Outre les lipides du chyme, le jaune d'œuf et le MgSO_4 constituent des stimuli particulièrement efficaces pour la sécrétion de la CCK (*cholagogues*). Par contre, la sécrétine et les sels biliaires contenus dans le sang stimulent la *production* de la bile dans le foie (cholérétiques. cf. p. 214).

Certaines *substances endogènes* (cf. p. 214 et suiv.) ainsi que des substances *étrangères* comme les produits iodés sont éliminées par voie biliaire : les voies biliaires sont ainsi rendues visibles aux rayons X (*cholangio- et cholécystographie*).



A. Bile et suc pancréatique



B. Teneur en électrolytes dans le suc pancréatique

Fonction d'excrétion du foie, formation de la bile

Outre ses fonctions *métaboliques* importantes (cf. p. 200), le **foie** a en plus des *fonctions d'excrétion* (A). La **bile** est sécrétée directement des cellules hépatiques dans les *canalicules biliaires*, situés entre les travées de cellules hépatiques, puis dans les *canaux biliaires* (A). De là, elle gagne la vésicule biliaire (cf. p. 212), ou le duodénum, ou les deux.

Les **constituants de la bile** sont, outre l'eau et les *électrolytes* : la *bilirubine*, des *hormones stéroïdes*, des *acides biliaires*, du *cholestérol*, de la *lécithine (phosphatidylcholine)*, etc. Certains *médicaments* peuvent aussi être excrétés avec la bile. Certaines de ces substances sont très peu hydrosolubles et circulent dans le sang liées à l'albumine : c'est le cas de la bilirubine. Ces substances sont absorbées par la cellule hépatique (après être séparées de l'albumine) et sont transportées par des protéines de transport jusqu'au réticulum endoplasmique lisse où elles sont **conjuguées** (combinées) à de l'**acide glucuronique** (cf. p. 216 et suiv.).

La *sécrétion biliaire* est stimulée par : a) une augmentation de la vascularisation hépatique ; b) une stimulation vagale ; c) une augmentation de la concentration sanguine en sels biliaires ; d) la *sécrétine*, etc. La *bile hépatique* produite en continu est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire (cf. aussi p. 212).

Les *acides cholique et chénodésoxycholique*, appelés **acides biliaires** primaires, sont synthétisés dans le foie à partir du *cholestérol* (A). Les *acides biliaires secondaires* (acide désoxycholique, acide lithocholique notamment) sont formés uniquement par action bactérienne dans l'intestin, d'où ils sont réabsorbés (comme les acides biliaires primaires) et déversés à nouveau dans le foie. Là, les acides biliaires sont conjugués avec la *taurine*, la *glycine*, l'*ornithine*, etc. (A) et déversés dans la bile sous cette forme. Le **cycle entérohépatique** provoque une augmentation du taux d'acides biliaires dans la veine porte, ce qui conduit à un ralentissement de la production d'acides biliaires dans le foie (rétroaction négative) et, en même temps, à une augmentation de la sécrétion d'acides biliaires provoquant à

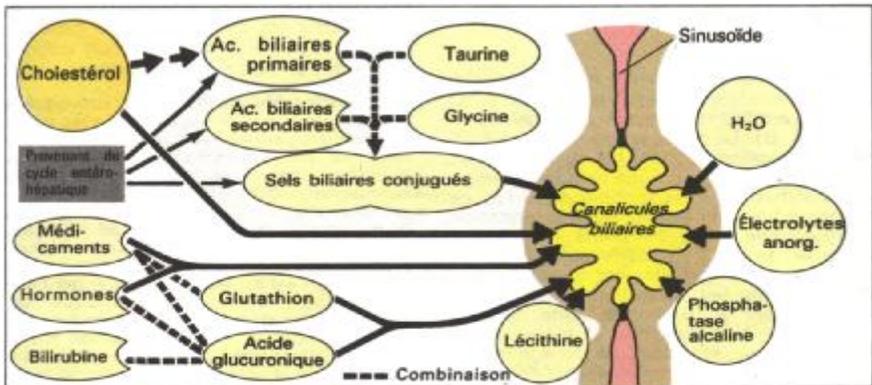
nouveau une augmentation du flux biliaire. L'explication de cette *cholérèse* dite **sels biliaires dépendante** (cf. aussi p. 212) est probablement liée au fait que l'élévation de la concentration en sels biliaires plasmatiques, qui se sont accumulés (activement) dans les cellules hépatiques, augmente la force motrice pour le *transport des sels biliaires hors des hépatocytes vers les canalicules*. L'eau et les électrolytes inorganiques suivent passivement (B). Il existe aussi une **cholérèse sels biliaires indépendante** assurée au moyen d'un transport actif de NaCl des hépatocytes vers les canalicules.

La **bilirubine** est également sécrétée activement (cf. p. 216) dans la bile. Ce système de transport est aussi utilisé par d'autres substances endogènes comme la porphyrine, et exogènes telles que l'acide para-amino-hippurique (*PAH*), le *rouge de phénol*, la *bromesulfone-phthaléine*, la pénicilline, les glycosides, etc., une *inhibition compétitive* pouvant se produire (cf. p. 11). Comme dans le cas de la bilirubine (cf. p. 216), de la *thyroxine* et de nombreuses *hormones stéroïdes*, certaines substances exogènes sont aussi préalablement **conjuguées** : le chloramphénicol est conjugué avec de l'*acide glucuronique*. la naphthaline et le phénanthrène avec du *glutathion*, la **fonction de « détoxication » de la conjugaison** étant prédominante, en particulier pour les dernières substances citées (cf. p. 130).

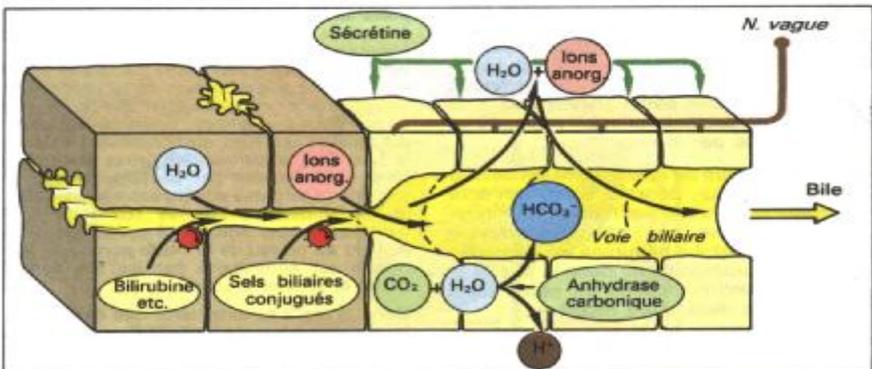
La *composition biliaire* subit des modifications dans les **voies biliaires** situées plus loin en aval (B). C'est ici que se trouve le site **d'action cholérétique de la sécrétine** (cf. p. 212). Tout comme dans le pancréas, la *sécrétion d'HCO₃⁻* joue ici un certain rôle (conjointement avec l'anhydrase carbonique, cf. p. 130).

La composition biliaire subit d'autres modifications dans la **vésicule biliaire** (D et p. 212).

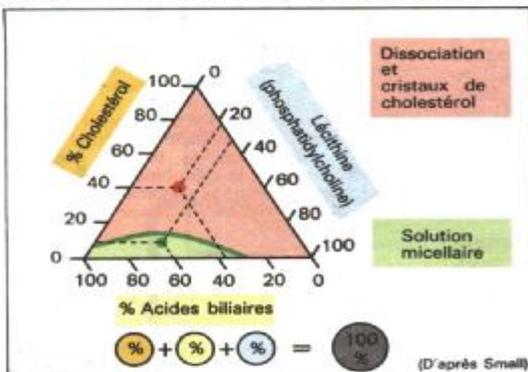
Le **cholestérol** est « dissous » dans la bile, comme dans la lumière intestinale, et forme des micelles (cf. p. 218) avec de la *lécithine* et des *acides biliaires*. Des modifications dans les rapports du mélange de ces trois substances peuvent provoquer une précipitation des *cristaux de cholestérol*, ce qui constitue une des causes de la formation de *calculs biliaires* (C).



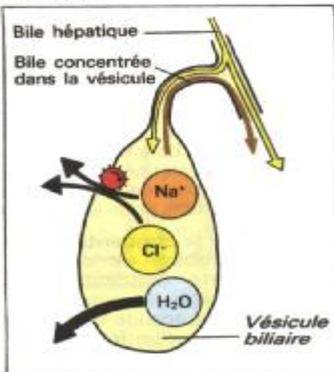
A. Fonction d'excrétion du foie



B. Mécanismes de transport lors de la formation de bile



C. « Solution » micellaire de cholestérol dans la bile



D. Épaississement de la bile

Excrétion de la bilirubine. Ictère

La **bilirubine**, qui provient à 85 % environ de la *dégradation des érythrocytes* (cf. p. 60 et suiv.) est un constituant essentiel de la bile (A et B). La dégradation de l'hémoglobine (principalement dans les macrophages ; cf. p. 66 et suiv.) provoque la scission entre les constituants de la globine et le fer, ce qui donne lieu successivement à la formation de *biliverdine* et de *bilirubine* (35 mg de bilirubine pour 1 g d'hémoglobine). La bilirubine libre, difficilement hydrosoluble, est toxique du fait de sa liposolubilité ; elle est donc *liée à l'albumine dans le sang* (2 moles de bilirubine pour 1 mole d'albumine), mais elle est absorbée dans la cellule hépatique sans l'albumine (A). L'utilisation du glucose, de l'ATP et de l'UTP permet ici la formation d'*UDP-glucuronide* qui est catalysée par la *glucuronyl-transférase* ainsi que sa conjugaison avec la bilirubine (détoxication). La **bilirubine glucuroconjuguée** hydrosoluble ainsi obtenue est *secrétée activement* dans les canalicules biliaires (A et p. 214). Une partie parvient dans la circulation générale (« bilirubine directe ») et est excrétée par le rein.

L'*excrétion biliaire de la bilirubine* est de 200 à 250 mg par jour, dont 15% environ sont à nouveau réabsorbés par l'intestin, uniquement sous forme non conjuguée (*cycle entérohépatique*). La bilirubine est dégradée en partie en *urobilinogène* dans le foie et la bile et en *stercobilinogène* en partie dans l'intestin, tous deux étant incolores.

Ces produits de dégradation de la bilirubine sont éliminés avec les fèces après oxydation partielle en *urobiline* et en *stercobiline* (fèces de couleur marron). L'urobilinogène est réabsorbé en grande partie dans l'intestin grêle, puis il parvient jusqu'au foie où il continue d'être dégradé. Le stercobilinogène est partiellement réabsorbé au niveau du rectum (contournement du foie, cf. p. 230) et est donc en partie excrété (2 mg/l) par le rein en même temps que des traces d'urobilinogène. Lors de lésions des cellules hépatiques, l'excrétion rénale de ces deux substances augmente, ce qui constitue un élément important pour le diagnostic.

Normalement, la **concentration plasmatique en bilirubine** est de 3 à 10 mg/l. Lorsque cette concentration dépasse 18 mg/l environ, la conjonctive de l'œil (sclérotique) et ensuite la peau deviennent jaunes : il s'agit d'un **ictère**.

Les causes de l'ictère peuvent être réparties en

trois groupes :

1. **Ictère préhépatique** : une augmentation de l'hémolyse par exemple ou une formation déficiente d'érythrocytes (anémie pernicieuse) provoquent un accroissement tel de la sécrétion de bilirubine que le foie ne suit le rythme de l'excrétion que lorsque le niveau plasmatique de la bilirubine est élevé. Chez ces patients, la concentration de la *bilirubine non conjuguée (indirecte)* en particulier est forte.

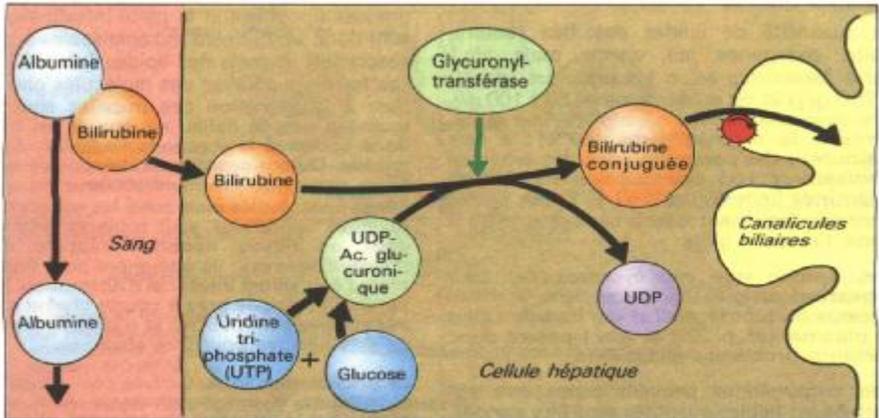
2. **Ictère intrahépatique** : il est provoqué par :

a) une lésion des cellules hépatiques produite par exemple par des substances toxiques (amanite) ou par inflammations (*hépatite*) avec perturbation du transport et défaut de conjugaison de la bilirubine ; b) une absence totale (syndrome de Crigler et Najjar) ou un manque de glucuronyl-transférase chez l'adulte (maladie de Gilbert) ou un déficit du mécanisme de glucuroconjugaison dans l'ictère grave du nouveau-né qui est en outre provoqué par l'hémolyse ; c) une inhibition enzymatique de la glucuronyl-transférase par des stéroïdes ; d) un trouble congénital ou une inhibition (par des médicaments ou des hormones stéroïdes par exemple) de la sécrétion de bilirubine dans les canalicules biliaires.

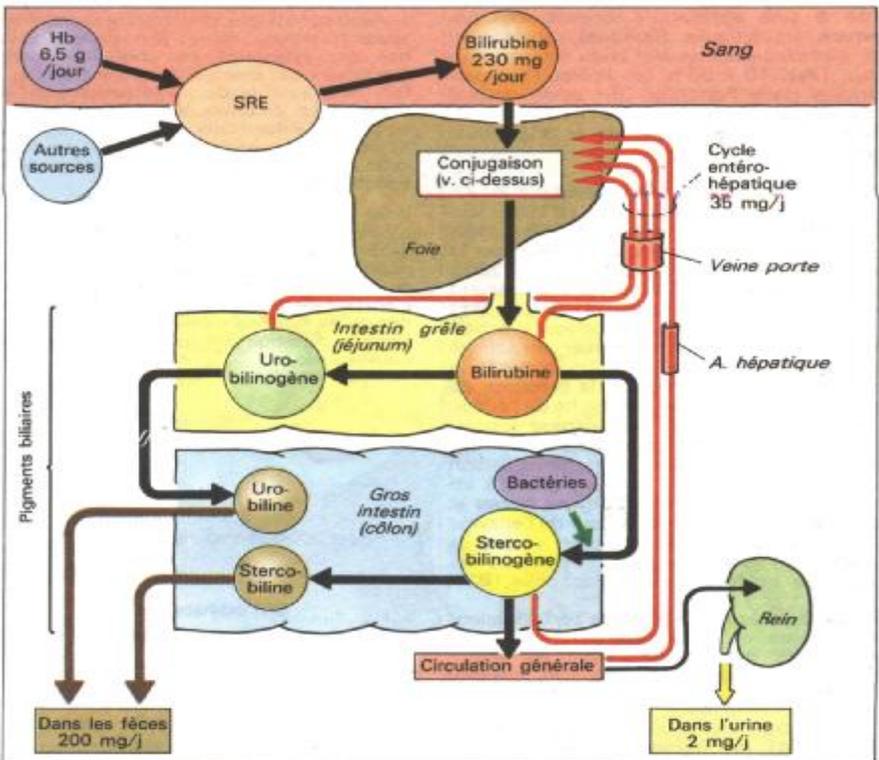
3. **Ictère posthépatique** : il est dû à la présence d'un obstacle sur les voies excrétrices de la bile comme des *calculs biliaires* ou des tumeurs qui provoquent un engorgement de la vésicule biliaire. Cette forme d'ictère se caractérise par une augmentation de la concentration en *bilirubine conjuguée « directe »* et en *phosphatases alcalines* (importantes pour le diagnostic) qui sont un constituant normal de la bile. Ces constituants biliaires atteignent le sang, partiellement par passage à travers les jonctions « serrées » situées entre les canalicules et les sinusoides biliaires (cf. p. 215, A), partiellement par diffusion à contre-courant (cf. p. 134) au niveau de la *triade portale* ou le flux biliaire est contrecarré par les flux sanguins portai et artériel proches.

Dans le cas 2 a) et d) ainsi que dans le cas 3, la concentration de la bilirubine (conjuguée) hydrosoluble augmente aussi dans l'urine (coloration foncée). Pour le troisième cas en particulier, les fèces sont en outre décolorées, car l'intestin ne reçoit plus de bilirubine, ce qui empêche toute formation de stercobiline, etc.

Chez le nouveau-né, le taux d'albumine est faible tandis que le taux de bilirubine est très élevé. Cette bilirubine normalement fixée à l'albumine peut être libérée à la suite de traitement par des anions organiques comme les sulfonamides. Les médicaments et l'albumine ayant le même site de fixation entrent en compétition pour la bilirubine : celle-ci passe sous forme libre dans le système nerveux central et provoque un *ictère nucléaire*.



A. Conjugaison de la bilirubine dans le foie



B. Excrétion de la bilirubine

Digestion des lipides

La quantité de lipides absorbés (beurre, huile, margarine, lait, viande, œufs, etc.) varie beaucoup selon les individus (de 10 à 250 g/j) et est en moyenne de 60 à 100 g/j. Les graisses neutres ou *triglycérides* représentent la majeure partie (90%) ; à cela s'ajoutent des *phospholipides*, des *esters du cholestérol* (ou cholestérol-esters) et les vitamines liposolubles A, D, E, K. Ces lipides sont généralement réabsorbés à plus de 95 % dans l'intestin grêle.

Les lipides sont *peu hydrosolubles*. Leur digestion et leur absorption dans le milieu aqueux du tube digestif et leur transport dans le plasma (cf. p. 220 et suiv.) posent donc certains problèmes particuliers.

Les triglycérides peuvent certes être absorbés en faibles quantités sans être scindés, mais la dégradation enzymatique des graisses alimentaires est une condition préalable à une absorption normale. Les **enzymes** lipolytiques (**lipases**) proviennent des *glandes sublinguales* et du *suc pancréatique* (A). 10 à 30% des lipides sont déjà scindés dans l'estomac (pH acide optimal pour l'activité des lipases sublinguales). 70-90% dans le duodénum et le jejunum supérieur.

Les lipases agissent essentiellement au niveau de l'interface huile/eau (B1). Il faut pour cela qu'il y ait une *émulsification mécanique* des lipides (provoquée surtout par la motricité de l'estomac « distal », cf. p. 206), car les gouttelettes graisseuses relativement petites dans une émulsion (1-2 μm . **B1**) offrent aux lipases une surface d'action importante. Pour pouvoir exercer son activité lipolytique (maximum 140 g lipide/min !), la *lipase pancréatique* requiert la présence de Ca^{2+} et d'une **colipase** qui résulte de l'action de la trypsine sur une *pro-colipase* (provenant du suc pancréatique). La scission des **triglycérides** (première et troisième liaison d'ester, cf. p. 197. B) conduit, grâce à un apport d' H_2O , à des **acides gras libres** et des **2-monoglycérides**. Autour de l'enzyme se forme une *phase isotrope visqueuse* contenant simultanément des zones aqueuses et des zones hydrophobes (B2).

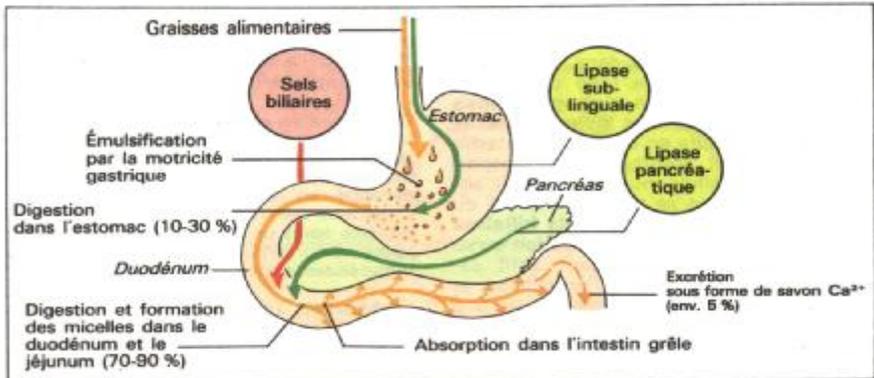
En cas d'excès de Ca^{2+} ou de concentrations trop faibles en monoglycérides, une partie des

acides gras se transforme en *savons de Ca^{2+}* qui échappent à l'absorption, puis sont excrétés.

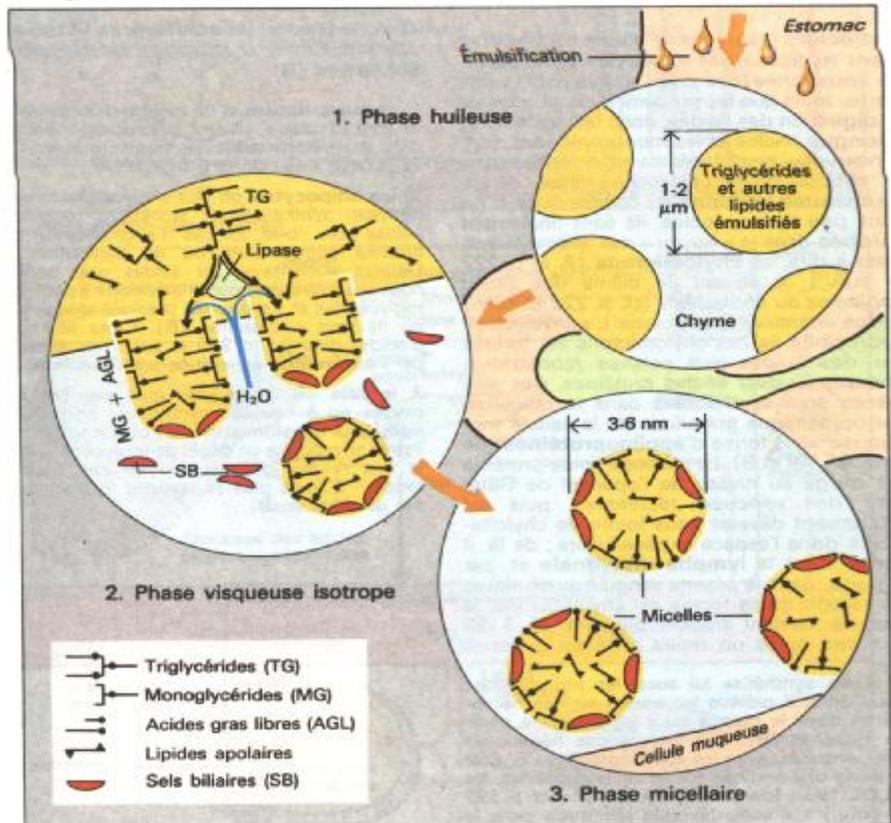
Sous l'action conjuguée des **sels biliaires** (cf. p. 214), des **micelles** (B3) se forment spontanément à partir des monoglycérides et des acides gras libres à chaîne longue. Grâce à leur petite taille, 3 à 6 nm seulement (environ 300 fois plus petites que les gouttelettes graisseuses mentionnées plus haut), elles permettent un *contact étroit* entre les produits de dégradation des graisses lipophiles et la paroi intestinale, et sont donc absolument indispensables à une absorption normale des lipides (cf. p. 220). Les fractions polaires des molécules participant à la formation des micelles sont ici tournées vers le milieu aqueux et les fractions apolaires le sont vers l'intérieur de la micelle. Durant ces phases, les lipides apolaires dans leur ensemble (comme les vitamines liposolubles mais aussi les substances toxiques lipophiles) sont toujours enrobés dans un milieu lipophile (appelé *film d'hydrocarbures*) ils atteignent ainsi finalement l'épithélium intestinal d'absorption. Par contre, les acides gras à courte chaîne sont très relativement polaires et n'ont pas besoin de sels biliaires pour être absorbés.

La **phospholipase A₂** (activée par la trypsine à partir de la pro-phospholipase A₂ du suc pancréatique) scinde, en présence de sels biliaires et de Ca^{2+} , les **phospholipides** (surtout la *phosphotidylcholine* = lécithine) des aliments et de la bile, tandis que la *cholestérol estérase* (provenant du suc pancréatique) n'attaque pas seulement les **cholestérol-esters** (provenant par exemple du jaune d'œuf et du lait) mais aussi la deuxième liaison ester des triglycérides, les esters des vitamines A, D et E ainsi que de nombreux autres esters lipidiques (y compris des corps étrangers !) ; de ce fait, cette enzyme est depuis peu appelée **lipase non spécifique**.

Il est intéressant de noter que cette lipase est présente aussi dans le **lait maternel** (et non dans le lait de vache), ce qui apporte au nourrisson que la mère allaite la graisse du lait en même temps que son enzyme de digestion. L'enzyme est instable à la chaleur ; la pasteurisation du lait maternel diminue donc considérablement la digestion des lipides du lait chez les nouveau-nés.



A. Digestion des lipides : schéma général



B. Digestion des lipides : digestion et formation de micelles

(d'après Patton)

Absorption des lipides et métabolisme des triglycérides

Les triglycérides contenus dans les aliments sont hydrolysés dans le tube digestif en **acides gras libres** et en **monoglycérides** (cf. p. 218). Enrobés dans les **micelles**, ils atteignent la bordure en brosse de l'intestin grêle où ils sont absorbés (par transport passif) dans la cellule muqueuse (A). L'absorption des lipides se termine à la fin du jéjunum tandis que celle des **sels biliaires** qui sont libérés des micelles ne se fait qu'au niveau de l'iléon (co-transport actif secondaire avec Na⁺). Dans l'organisme, la teneur globale en sels biliaires est de 6 g environ ; ceux-ci parcourent un *cycle entéro-hépatique* 4 fois par jour (bile - intestin grêle - veine porte - foie - bile ; cf. p. 223, B), car environ 24 g/j sont nécessaires pour l'absorption des lipides.

Les acides gras à chaîne courte sont relativement hydrosolubles et peuvent donc parvenir sous forme libre jusqu'au foie par la veine porte, alors que les produits hydrophobes de la digestion des lipides, donc les acides gras à longue chaîne et les monoglycérides, sont à nouveau *synthétisés en triglycérides* dans le réticulum endoplasmique lisse de la **muqueuse intestinale**; comme ceux-ci ne sont pas hydrosolubles, ils sont finalement enrobés dans le « noyau » des *lipoprotéines*, c'est-à-dire les **chylomicrons** (A et p. 222 et suiv.). Il en est de même des *esters apolaires du cholestérol* (cf. p. 222 et suiv.) et des *vitamines liposolubles*. L'« enveloppe » hydrophile de ces chylomicrons est formée par des lipides plus polaires (*cholestérol, phospholipides*) et des protéines. Ces dernières sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique granulaire de la cellule muqueuse sous forme **d'apolipoprotéines** (de type AI, AII et B). Le mélange lipide-protéine est dirigé au niveau de l'appareil de Golgi vers des *vésicules sécrétoires*, puis est finalement déversé sous forme de chylomicrons dans l'espace extracellulaire ; de là, il passe dans la **lymphe intestinale** et, par la suite, dans la *plasma* sanguin systémique. En raison de sa teneur en chylomicrons, le plasma devient trouble pendant 20 à 30 minutes après un repas riche en graisses.

Le **foie** synthétise lui aussi les triglycérides ; pour cela, il prélève les acides aminés nécessaires dans le plasma ou il les élabore à partir du glucose (B). Les triglycérides hépatiques sont enrobés, avec les apolipoprotéines B, C et

E, dans une nouvelle forme de lipoprotéines, les **VLDL** (very low density lipoproteins, cf. p. 222 et suiv.) qui sont déversés tels quels dans le plasma.

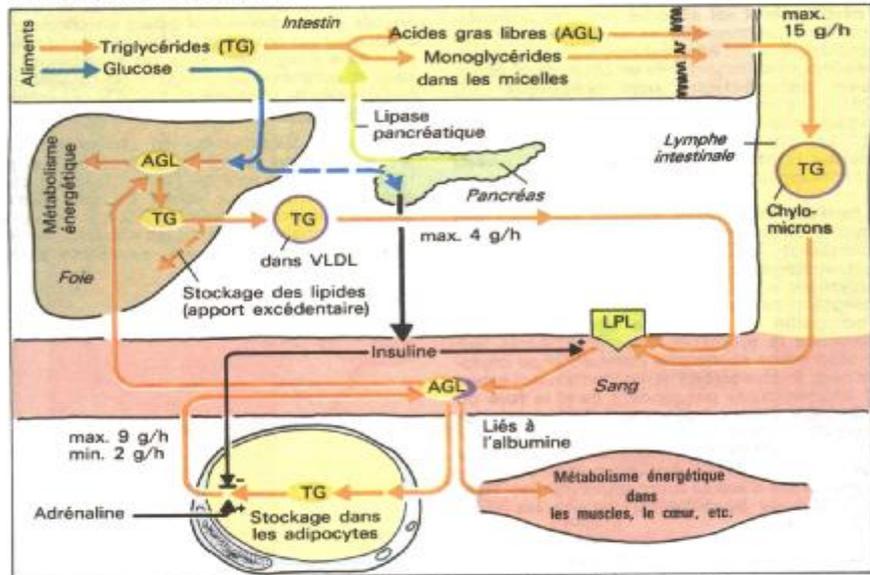
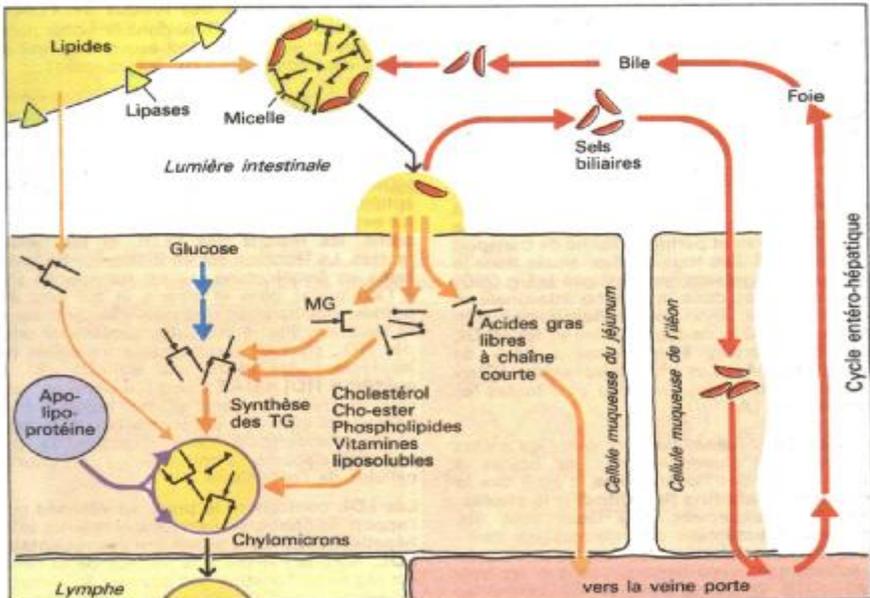
Les triglycérides et leurs produits de dégradation, les acides gras libres, constituent des *substrats riches en énergie* pour le *métabolisme énergétique* (cf. p. 198 et suiv.). Des acides gras sont hydrolysés, à partir des triglycérides des chylomicrons tout comme des VLDL, par les **lipoprotéine-lipases** (LPL) de l'endothélium capillaire de nombreux organes (B).

Cette étape est précédée d'un échange actif de fractions protéiques entre les différentes lipoprotéines. Une de ces protéines, l'apolipoprotéine CII, parvient ainsi sur les chylomicrons où elle participe, en tant que cofacteur important, à l'hydrolyse des triglycérides. **L'insuline**, qui est sécrétée après un repas, active la lipoprotéine-lipase, ce qui stimule la brusque dégradation des triglycérides alimentaires réabsorbés.

L'héparine (provenant des granulocytes basophiles) joue également un rôle dans l'activité des lipases protéiques. Celles-ci contribuent à « clarifier » le plasma dont la nature laiteuse est due aux chylomicrons (voir ci-dessus) (*facteur de clarification*).

Dans le plasma, les **acides gras libres** sont *liés* à l'*albumine* et atteignent ainsi les **cibles suivantes** (B) :

1. la **musculature** et de nombreux organes où ils sont « brûlés », en tant que *source d'énergie*, dans les mitochondries et transformés en CO₂ et H₂O (il s'agit de la β-oxydation) ;
2. les **adipocytes** où des triglycérides sont à nouveau synthétisés et stockés à partir des acides gras libres. En cas d'augmentation des besoins énergétiques ou de diminution de l'apport alimentaire, les acides gras sont à nouveau hydrolysés dans l'adipocyte à partir des triglycérides et transportés par voie sanguine là où ils sont nécessaires (B). Cette libération d'acides gras (cf. p. 246 et suiv.) est stimulée par l'**adrénaline** et inhibée par l'**insuline**.
3. le **foie** où des acides gras peuvent être oxydés ou à nouveau synthétisés en triglycérides. Leur transformation en VLDL étant limitée, il peut se produire un dépôt de triglycérides dans le foie (« *foie gras* ») en cas d'apport excessif d'acide gras (y compris indirectement par du glucose, B).



Lipoprotéines, cholestérol

Les triglycérides et les cholestérol-esters font partie des *lipides apolaires*. Leur transport dans le milieu aqueux de l'organisme n'est possible que par l'intermédiaire d'autres substances (protéines, lipides polaires) et leur utilisation dans le métabolisme ne peut se faire qu'après transformation en **molécules polaires** (acides gras, cholestérol). Les triglycérides servent donc surtout de *réserve*, dans laquelle les *acides gras libres* peuvent être puisés à tout moment (cf. p. 220). De façon tout à fait analogue, les cholestérol-esters constituent la forme de réserve et parfois la forme de transport du cholestérol. Les triglycérides, situés dans le « noyau » des grosses lipoprotéines (cf. p. 220) sont transportés dans la lymphe intestinale et dans le plasma. Ainsi, les **chylomicrons** sont constitués à 86% de triglycérides et les **VLDL** (very low density lipoproteins) à 56% de triglycérides (A). Les cholestérol-esters (Cho-E) se trouvent dans le « noyau » de toutes les lipoprotéines (A).

Font partie des *lipides polaires*, outre les *acides gras libres* à chaîne longue, les lipides à « enveloppe » des lipoprotéines, c'est-à-dire la **phosphatidylcholine (lécithine)** et le **cholestérol**. Non seulement tous deux sont des constituants essentiels des *membranes cellulaires*, mais le cholestérol est aussi le précurseur de substances aussi importantes que les *sels biliaires* (B et cf. p. 214) et les *hormones stéroïdes* (cf. p. 258 et suiv.).

Le **cholestérol** est absorbé avec les aliments, en partie sous forme libre et en partie sous forme estérifiée. Avant d'être réabsorbés, les cholestérol-esters sont transformés en cholestérol par la **lipase pancréatique non spécifique** (cf. p. 218); à ce cholestérol s'ajoute dans le duodénum du cholestérol provenant de la *bile* (B). Le cholestérol est un constituant des micelles (cf. p. 218) et est absorbé au niveau de l'intestin grêle supérieur.

La **cellule muqueuse** contient au moins une enzyme estérifiant à nouveau une partie du cholestérol (**ACAT** [Acyl-CoA-Cholestérol-acyltransférase]) si bien que les chylomicrons renferment aussi bien du cholestérol que des cholestérol-esters (A) ; le premier ne provient qu'en partie de la lumière intestinale, car la muqueuse le synthétise elle-même. Après leur transformation en *résidus (remuants) de chylomicrons*, le cholestérol et les cholestérol-esters

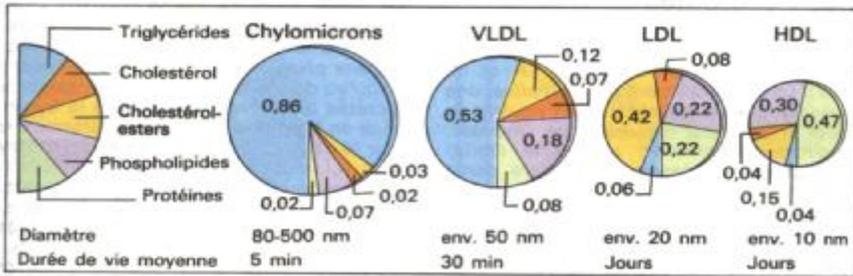
des chylomicrons parviennent dans le **foie** où les lipases acides hydrolysent à nouveau les cholestérol-esters en cholestérol ; celui-ci peut dès lors, conjointement avec le cholestérol de l'« enveloppe » des chylomicrons et le cholestérol provenant d'autres sources [resynthèse. **HDL** (high density lipoproteins)], suivre les voies ci-après (B) :

1. excrétion biliaire du cholestérol (cf. ci-dessus et p. 214);
2. transformation du cholestérol en *sels biliaires*, constituants essentiels de la bile (cf. p. 214);
3. incorporation du cholestérol dans les **VLDL**. Sous l'action d'une *lipoprotéine-lipase (LPL)*, (cf. p. 220), il se forme des résidus de VLDL et finalement des **LDL** (low density lipoproteins) qui livrent les cholestérol-esters aux cellules ayant des récepteurs LDL (cf. ci-après) ;

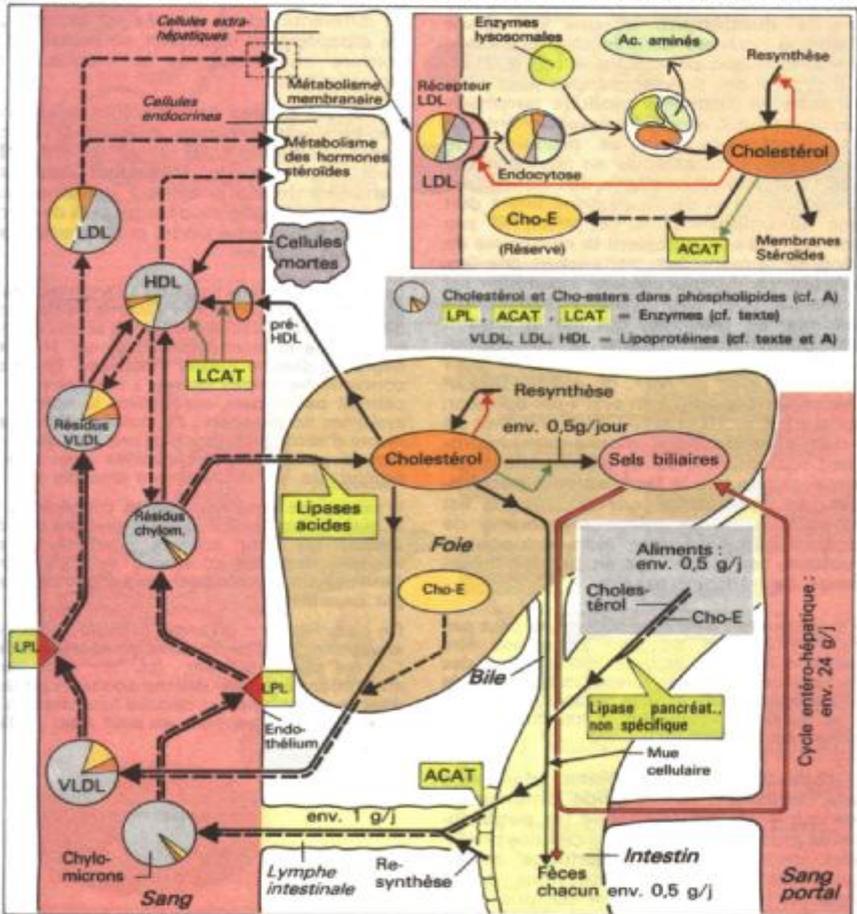
4. incorporation du cholestérol dans des «*pré*»-**HDL discoidales**, sur lesquelles agit l'enzyme **LCAT** (lécithine-cholestérol-acyltransférase). Ici, le cholestérol est transformé en cholestérol-esters qui remplissent le « noyau » des «*pré*»-HDL qui sont transformées à leur tour en **HDL** sphériques. Pour cette estérification, le cholestérol est aussi capté par les résidus des chylomicrons, les résidus des VLDL et les cellules mortes. La lécithine est en même temps hydrolysée en *lysolécithine* qui est transportée (liée à l'albumine) dans le plasma et qui peut être utilisée ailleurs pour une nouvelle synthèse de la lécithine. Par la suite, les cholestérol-esters des HDL sont en grande partie transférés (via les résidus des VLDL) sur les LDL (B). Le **système HDL-LCAT** constitue donc un vaste lieu de regroupement et de traitement du cholestérol et, si l'on fait abstraction de la brève phase d'absorption dans l'intestin, la plus importante source de cholestérol-esters pour les cellules de l'organisme.

Les **LDL** constituent le principal véhicule pour l'apport de cholestérol-esters aux cellules extrahépatiques ; celles-ci possèdent des **récepteurs LDL**, dont la densité à la surface de la cellule est réglée en fonction des besoins en cholestérol-esters. Les LDL sont absorbées dans les cellules par endocytose et les enzymes lysosomiales hydrolysent les apoprotéines en acides aminés et les cholestérol-esters en cholestérol. Ce dernier est donc à la disposition de la cellule pour une intégration dans les membranes ou pour la synthèse stéroïdienne (cf. p. 258). En cas d'excès de cholestérol, l'ACAT, qui estérifie et stocke le cholestérol, est activée (B).

Les *pertes quotidiennes* de cholestérol dans les fèces (sous forme de *coprostérol*) et par la peau exfoliée sont de l'ordre de 0.6 g, alors que les pertes sous forme de sels biliaires s'élèvent approximativement à 0.4 g. Ces pertes (moins le cholestérol dans les aliments) doivent être compensées par une resynthèse permanente (intestin, foie) (B).



A. Proportion de lipides et de protéines (g/g) dans les lipoprotéines du plasma



B. Origine et destination du cholestérol

Digestion des glucides et des protéines

La **digestion des glucides** commence dès qu'ils sont *dans la bouche* (A et cf. p. 202). La salive contient de la *ptyaline*, une α -*amylase* qui est capable, à pH neutre, de scinder en oligo- et disaccharides (*maltose*, *isomaltose*, *maltotriose*, α -*dextrine limite*), l'**amidon** qui représente la majeure partie des glucides (incluant les polysaccharides, l'amylose et l'amylopectine) ingérés avec les aliments. Ce processus de digestion se poursuit dans l'estomac « proximal » (cf. p. 206) mais il est stoppé dans l'estomac distal par l'acidité du suc gastrique. Un pH à peu près neutre s'établit une nouvelle fois dans le **duodénum**, et une α -amylase parvient à nouveau dans le chyme alimentaire avec le suc pancréatique (cf. p. 212). La digestion des polysaccharides peut ainsi être achevée jusqu'aux produits terminaux cités plus haut. L'*absorption* proprement dite des *glucides* ne peut se produire que lorsqu'ils sont transformés en monosaccharides. La scission du maltose, de l'isomaltose, du maltotriose et de l' α -dextrine limite doit donc se poursuivre. A cet effet, le suc pancréatique et notamment la muqueuse de l'iléon renferment des *maltases* et des *isomaltases*. La *1,6-glucosidase intestinale* est nécessaire pour hydrolyser les différentes dextrines. Le **glucose**, qui est le produit terminal, est absorbé dans la cellule muqueuse « en amont » (*cotransport actif secondaire avec du Na⁺*. cf. p. 229. **D2**) et déversé dans le sang « en aval » par diffusion facilitée (cf. p. 10 et suiv.). Des enzymes de la muqueuse (*lactases*, *saccharases*) hydrolysent également d'autres disaccharides alimentaires tels que le **lactose** et le **saccharose**. Le **galactose** qui en résulte est réabsorbé selon le même mécanisme de transport que le glucose, alors que pour le **fructose**, seuls sont mis en jeu des mécanismes de transport passifs.

Si la lactase fait défaut, le lactose ne peut pas être hydrolysé et ne peut donc pas être réabsorbé. Ce déficit enzymatique provoque des diarrhées car, pour des raisons osmotiques, le lactose retient l'eau dans la lumière intestinale, et les bactéries intestinales le transforment en substances toxiques.

La **digestion des protéines** commence dans l'**estomac** (B). L'**acide chlorhydrique** qui y est sécrété active les **pepsinogènes** provenant surtout des cellules principales de la muqueuse gastrique et les transforme en plusieurs

isozymes de la **pepsine**. Lorsque le pH est compris entre 2 et 4 (acide chlorhydrique), la pepsine scinde les protéines, principalement au niveau de la tyrosine ou de la phénylalanine qui suit le groupement carboxyl terminal de la chaîne peptidique (cf. p. 197, B). Les isozymes de la pepsine sont à nouveau inactivés dans le duodénum lorsque le pH est voisin de la neutralité (pH 6,5 environ par suite du HCO₃⁻ venant du pancréas). A cet effet, le *trypsinogène* et le *chymotrypsinogène* provenant du pancréas parviennent jusqu'au duodénum où une *entéropeptidase* sécrétée à ce niveau transforme le trypsinogène en **trypsine**, laquelle transforme à son tour le chymotrypsinogène en **chymotrypsine** (cf. p. 213, A). Toutes deux sont des enzymes qui peuvent scinder la molécule protéique jusqu'aux dipeptides. En outre, la *carboxypeptidase* (formée dans le pancréas) et les *aminopeptidases* (provenant de la muqueuse intestinale) attaquent les protéines par leur partie terminale (cf. p. 197, B). La dégradation définitive des peptides en différents acides aminés est assurée par les *dipeptidases* localisées au niveau de la bordure en brosse de la muqueuse de l'intestin grêle.

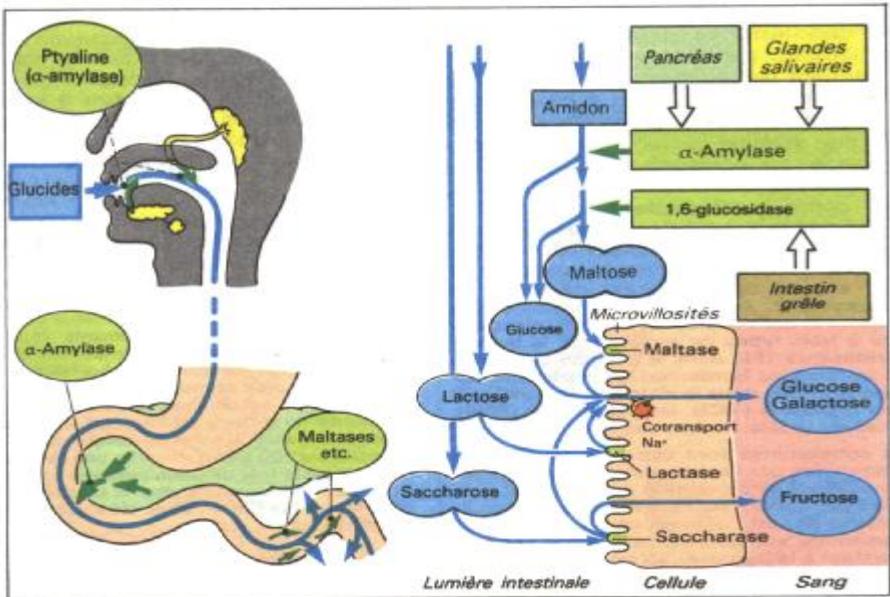
Les divers **acides aminés** sont transportés par plusieurs systèmes spécifiques de cotransport du Na⁺ (B et cf. p. 229, **D3**), c'est-à-dire par un **transport actif secondaire** depuis ta lumière intestinale jusque dans la cellule muqueuse, puis de là vers le sang de la veine porte, probablement par diffusion facilitée.

Les acides aminés « basiques » (arginine, lysine, ornithine) ont leur propre système de transport, de même que les acides aminés « acides » (acide glutamique et acide aspartique) qui sont déjà dégradés dans la cellule muqueuse. En ce qui concerne les acides aminés « neutres », on ne connaît pas encore exactement le nombre de systèmes de transport : l'hypothèse d'un mécanisme d'absorption propre d'une part aux β - et d'autre part aux γ -aminoacides ainsi qu'à la proline, etc. est actuellement discutée (B).

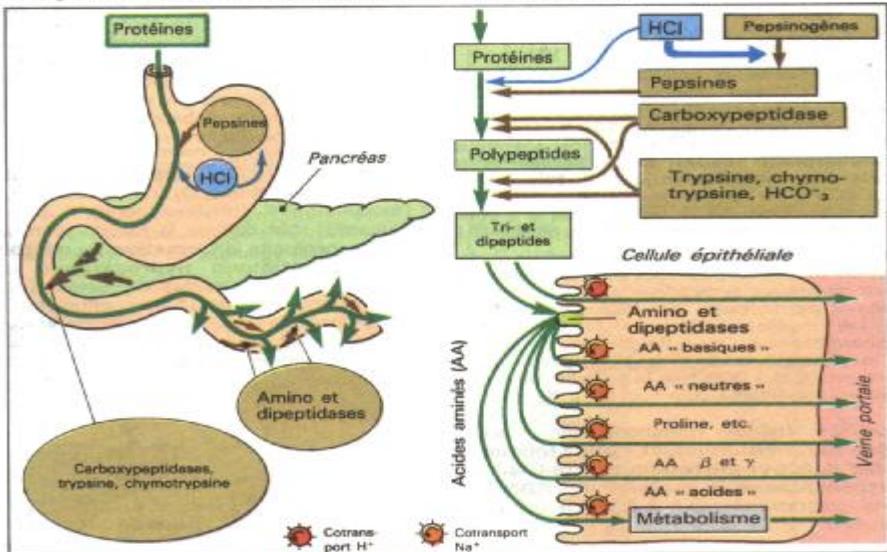
Il existe une série de troubles congénitaux de la *réabsorption spécifique des groupes d'acides aminés* qui sont souvent combinés à des troubles similaires au niveau du tubule rénal (*amino-aciduries* rénales) (lors d'une *cystinurie* par exemple).

De plus, l'intestin grêle est capable d'absorber, sans transformation, certains **di- et tripeptides**.

Comme dans le rein, (cf. p. 128), cette absorption se fait par des transporteurs présents dans la membrane des cellules luminales. Là où le transport des peptides est actif, il est gradient H⁺ dépendant.



A. Digestion des glucides et absorption des monosaccharides



B. Digestion des protéines et absorption des acides aminés et des oligopeptides

Absorption des vitamines

Les **cobalamines** (vitamines B12) sont synthétisées par des microorganismes et constituent des éléments indispensables de l'alimentation des animaux supérieurs. Les principales sources de cobalamines sont d'origine animale : ce sont le foie, les reins, la viande, les poissons, les œufs et le lait.

Étant donné que les cobalamines (CN-, OH-, méthyl-, adénosyl-cobalamine) sont des molécules relativement grosses et difficilement liposolubles, l'absorption intestinale nécessite la mise en jeu de son propre *mécanisme de transport* (A). Au cours de leur passage dans l'intestin et dans le plasma, les cobalamines sont liées à trois types de protéines: 1. le **facteur intrinsèque** (FI) dans le suc gastrique (formé par les cellules bordantes), 2. la **transcobalamine II (TCII)** dans le plasma, 3. la **protéine R** dans le plasma (**TCl**), les granulocytes (**TCIII**), la salive, la bile, le lait. etc.

Les cobalamines sont détachées des protéines alimentaires par l'acide gastrique et essentiellement liées à la protéine R de la salive et aussi (à un pH élevé) au FI. Dans le duodénum, la protéine R est digérée par la *trypsine*: la cobalamine est libérée, puis reprise par le FI (résistant à la trypsine). La muqueuse de l'**iléon** renferme des *récepteurs* très spécifiques pour le complexe cobalamine-FI ; elle fixe le complexe et l'absorbe dans ses cellules par endocytose. Cette opération nécessite la présence d'ions Ca^{2+} et un pH > 5,6 (A). La densité des récepteurs et donc l'absorption augmentent pendant la grossesse (A).

Dans le plasma, la cobalamine est liée à TCl, II et III. TCII sert essentiellement au transport vers les cellules qui se renouvellent rapidement dans l'organisme (récepteurs TCII, endocytose). TCIII (provenant des granulocytes) apporte la cobalamine en excès et les dérivés de la cobalamine indésirables jusqu'au **foie** (récepteurs TCIII) où ils sont *stockés* et *excrétés*. TCl (demi-vie : env. 10 j) sert de réserve à court terme pour les cobalamines dans le plasma (A).

Une alimentation exclusivement végétale ou des troubles de l'absorption des cobalamines provoquent de graves *symptômes de carence* comme l'anémie pernicieuse, des lésions de la moelle épinière (myélose funiculaire), etc. Ces troubles n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années, car la quantité stockée dans l'organisme représente environ 1 000 fois la quantité nécessaire chaque jour, c'est-à-dire 1 µg (cf. p. 62 et suiv.).

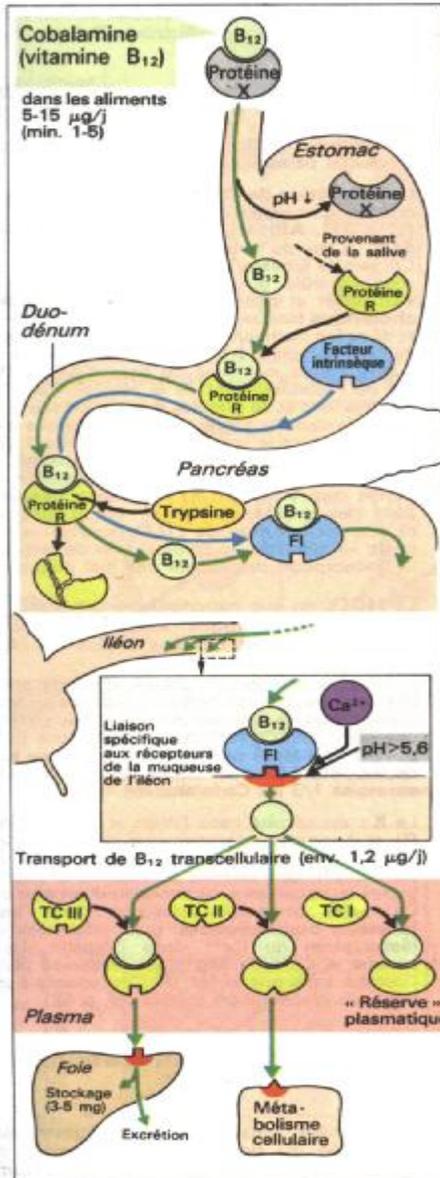
Sous sa forme métaboliquement active (acide tétrahydrofolique), l'**acide folique** ou **acide ptéroyl-glutamique (Pte-Glu)**, est indispensable, à la synthèse de l'ADN (*besoins quotidiens* ; 0,1 à 0,2 mg) (cf. p. 62 et suiv.).

Les réserves d'acide folique dans l'organisme (7 mg environ) suffisent à répondre aux besoins durant quelques mois.

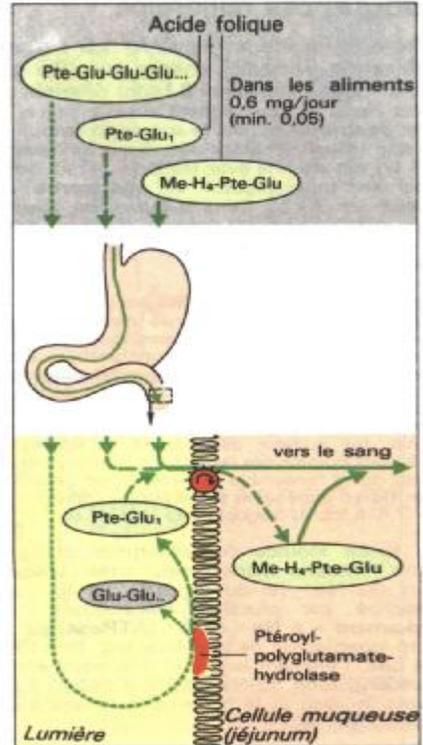
Une anémie macrocytaire, une leucopénie et une thrombopénie, des diarrhées, des troubles cutanés et des phanères, etc. sont autant de *symptômes de carence*. Les aliments contiennent de l'acide folique sous des formes ayant à la place d'un acide ptéroyl-glutamique (Pte-Glu) jusqu'à 7 résidus de glutamyle (chaînes γ -peptidiques) (Pte-Glu₇). Étant donné que seul le Pte-Glu₁ peut être absorbé dans la lumière intestinale (**jéjunum proximal**) (B), il faut que la chaîne polyglutamyle soit raccourcie par des enzymes spécifiques (ptéroyl-polyglutamate-hydrolases) avant l'absorption. Elles sont probablement localisées au niveau de la membrane luminale de la muqueuse intestinale. L'absorption du Pte-Glu₁ est assurée par un *mécanisme de transport* actif spécifique. Par la suite, dans la cellule muqueuse, le Pte-Glu₁ forme de l'*acide 5-méthyl-tétrahydrofolate* (5-Me-H₄-Pte-Glu₁) parmi d'autres métabolites (B). Lorsque ceux-ci sont déjà présents dans les aliments, ils sont aussi absorbés dans la lumière intestinale selon le mécanisme de transport cité plus haut. Il en va de même pour le *méthotrexate* qui est un médicament à action cytostatique. En cas de défaillance du système de transport spécifique, l'apport alimentaire en acide folique doit être multiplié par 100 afin d'atteindre une réabsorption suffisante (par diffusion passive). La cobalamine est indispensable pour la transformation du 5-Me-H₄-Pte-Glu₁ en acide tétrahydrofolique métaboliquement actif.

Les autres **vitamines hydrosolubles** [B1 (thiamine), B2 (riboflavine), C (acide ascorbique) et H (biotine, niacine)] sont absorbées par un mécanisme de transport actif secondaire, conjointement avec du Na⁺ (*cotransport*), donc de façon tout à fait similaire au glucose ou aux acides aminés (C). Le lieu de réabsorption est le jéjunum et, pour la vitamine C, l'iléon. Les vitamines B₆ (pyridoxal, pyridoxine, pyridoxamine) ne sont probablement réabsorbées que passivement (simple diffusion).

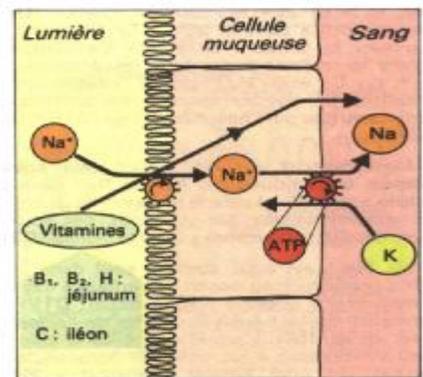
La réabsorption des **vitamines liposolubles** [A (axérophthol), D₂ (cholécalférol), E (tocophérol), K₁ (phyloquinone), K₂ (farnocquinone)] tout comme la réabsorption des lipides, nécessite la **formation de micelles** et un **continuum hydrocarboné** (cf. p. 218). Les mécanismes d'absorption restent inexpliqués (en partie saturables et dépendants de l'énergie). Le transport dans le plasma s'effectue après incorporation dans des chylomicrons et des VLDL (cf. p. 220 et suiv.).



A. Transport de la cobalamine (B₁₂)



B. Absorption de l'acide folique



C. Absorption active secondaire des vitamines

Réabsorption de l'eau et des substances minérales

L'homme ingère en moyenne **1,5 l d'eau** (boissons, aliments) chaque jour. Par ailleurs, quotidiennement 6 l sont déversés en plus dans le tube digestif avec la *salive*, le *suc gastrique*, la *bile*, le *suc pancréatique* et le *suc intestinal*. Etant donné que seulement 0,1 l/j est excrété avec les fèces, il faut donc que le tube digestif en **réabsorbe** au minimum 7,4 l/j. Cette *réabsorption d'eau* a lieu principalement dans le *jéjunum*, dans l'*iléon* et aussi, pour une faible part, dans le *côlon* (A).

Les mouvements **d'eau** à travers la paroi de la membrane sont conditionnés *osmotiquement*. Lorsque des particules osmotiquement efficaces, comme Na⁺ et Cl⁻, sont absorbées, l'eau « suit » ; au contraire, si des substances sont sécrétées dans la lumière ou si des substances non réabsorbables sont ingérées avec les aliments, l'eau s'écoule alors vers le pôle luminal. Ainsi, les sulfates difficilement réabsorbables agissent comme des laxatifs. La réabsorption de l'eau dans l'ensemble de l'intestin est généralement bien supérieure à la sécrétion (différence : ≈ 7,4 l, cf. ci-dessus).

La force motrice de l'absorption de l'eau dans l'intestin réside surtout dans l'absorption du Na⁺ (et du Cl⁻) (B). Le Na⁺ est absorbé par plusieurs mécanismes : la « **pompe** » à Na⁺ et K⁺ (ATPase) sur le côté basolatéral de la cellule est, dans tous les cas, l'élément essentiel. Elle maintient la concentration du Na⁺ dans la cellule à un faible niveau et le potentiel cellulaire à un niveau élevé.

1. Cotransport du Na⁺ avec du Cl⁻ : le Na⁺ s'écoule « en aval » (gradient chimique et électrique) contre la membrane cellulaire luminale, et le Cl⁻ avec le « **porteur** » commun (D2) « en amont » dans la cellule. Le Cl⁻ quitte à nouveau la cellule « en aval ». Ce transport assure la majeure partie de la réabsorption du Na⁺, du Cl⁻ et de H₂O hors de l'intestin et est influencé par des hormones et des substances transmettrices par l'intermédiaire de l'AMPc (cf. p. 242).

2. Cotransport du Na⁺ avec des substances organiques : le flux de Na⁺ dans la cellule est ici utilisé pour le transport du glucose, des acides aminés, des vitamines, des acides biliaires, etc. « en amont » dans la cellule (D3).

3. Le Na⁺ est aussi absorbé **seul** dans une faible proportion au moyen de **canaux** à travers la membrane luminale (iléon, rectum; **D1**) (ce transport du Na⁺ subit l'influence de l'*aldostérone*, cf. p. 150). L'entraînement de la charge positive conduit à un potentiel transcellulaire négatif du côté luminal (transport « électrogène » : cf. p. 15), le long duquel peut se produire soit une réabsorption du Cl⁻ (intestin grêle supérieur), soit une sécrétion de K⁺ (iléon ; C). En raison de la perméabilité relativement élevée de la

muqueuse intestinale à l'H₂O et aux petites molécules au niveau de la barrière entre deux cellules (« **tight** » junctions), ce flux de Cl⁻, de K⁺ et d'H₂O se produit surtout *entre* les cellules (flux *paracellulaire*) (**D** à gauche : Cl⁻).

4. Le Na⁺ et d'autres substances de faible poids moléculaire sont « entraînés » (*solvent drag* ; cf. p. 10) par le flux d'H₂O de réabsorption des mécanismes 1 à 3. Il s'agit ici également d'un processus paracellulaire.

Une **sécrétion de Cl⁻** se produit aussi dans les cellules épithéliales des *cryptes de Lieberkuhn* (cf. p. 211, **A8**). Ici, le cotransport de Na⁺ et de Cl⁻ a lieu du sang vers la cellule. Le flux de Cl⁻ vers la lumière est accéléré par l'AMPc et sous contrôle du VIP (peptides intestinaux vasoactifs) et des prostaglandines. La **toxine cholérique** bloque la GTPase de la Gs-protéine, et de ce fait maintient une activation permanente de l'adénylyclase (cf. p. 242) conduisant à une augmentation maximale du taux d'AMPc. Du fait de l'accroissement de la sécrétion de Cl⁻, d'autres ions et de grandes quantités d'eau sont déversés dans la lumière, ce qui provoque des diarrhées dont le volume peut atteindre 1 l/h. *Les rôles physiologiques* de cette « sécrétion » d'H₂O pourraient être : a) la liquéfaction d'un chyme trop visqueux, b) l'épuration des produits des cellules de Paneth (cf. p. 210), et c) une recirculation de l'H₂O (cryptes à lumière à villosités à cryptes) afin de stimuler la réabsorption des substances mal dissoutes.

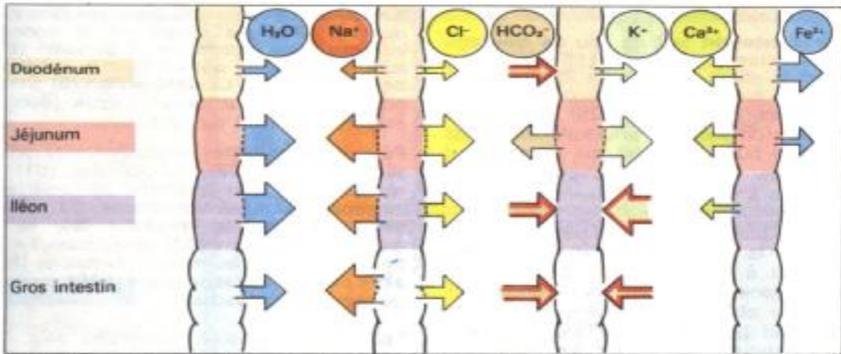
Le HCO₃⁻ du suc pancréatique tamponne le chyme fsuc gastrique acide) ; un excès d'HCO₃⁻ est réabsorbé dans le jéjunum (A).

Le HCO₃⁻ est en outre sécrété dans l'intestin grêle et le gros intestin (protection contre les acides; stabilité du pH). Lors de *diarrhées*, il se produit une *perte d'HCO₃⁻* (acidose « métabolique », cf. p. 114) : les fèces ne contiennent presque pas de Na⁺ et de Cl⁻; par contre, elles renferment au moins 1/3 du Ca²⁺ absorbé.

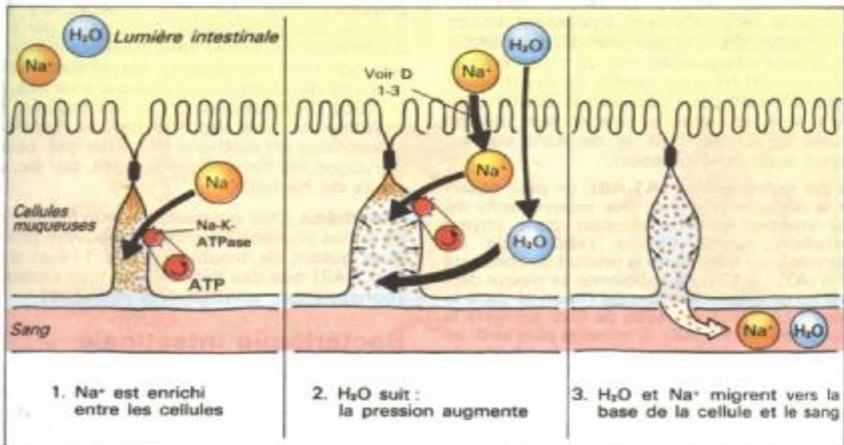
Le K⁺ est sécrété dans l'iléon et le côlon (A, C) et il apparaît très concentré dans les fèces (environ 90 mmol/l ; pertes de K⁺ lors de diarrhées !). Une *carence en vitamine D* (rachitisme) ou certaines substances donnent avec du Ca²⁺ des composés insolubles dans l'eau (phytine, oxalate, acides gras) réduisant la réabsorption du Ca²⁺ dans l'intestin. Tout comme le Ca²⁺, le Mg²⁺ est réabsorbé dans l'intestin alors que le fer (Fe) est soumis à un mode de réabsorption spécial (cf. p. 62).

Côlon, rectum, défécation, fèces

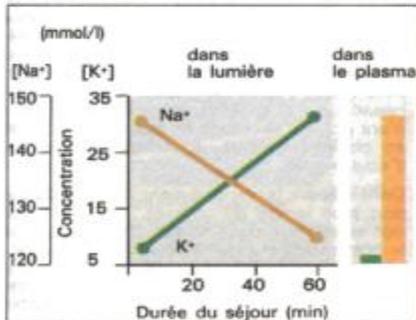
La dernière partie du tube digestif est constituée du **gros intestin** (*caecum* et *côlon*, 1,3 m de long environ) et du **rectum** (cf. p. 200). La **muqueuse du gros intestin** est caractérisée par la présence de profondes invaginations (*cryptes*) recouvertes essentiellement par des cellules muqueuses, appelées *cellules caliciformes*.



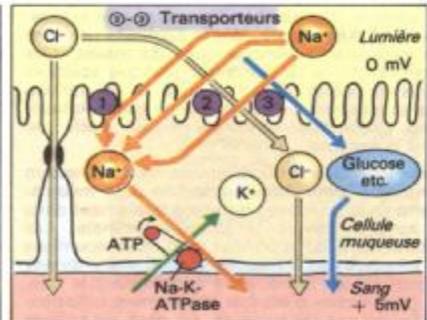
A. Réabsorption de l'eau et des électrolytes dans l'intestin



B. Réabsorption du Na^+ et de l' H_2O dans l'intestin (modèle)



C. Échange de Na^+ et de K^+ dans l'iléon (d'après Code et Coll.)



D. Absorption du Na^+ et du Cl^-

Une partie des cellules superficielles (avec une *bordure en brosse*, cf. aussi p. 210) sert à la réabsorption.

Le **gros intestin** sert de lieu de stockage pour le contenu intestinal (1^{er} stockage : caecum et côlon ascendant ; 2^e stockage : rectum). A son niveau, la *résorption de l'eau* et des *électrolytes* (cf. p. 228) du contenu intestinal (chyme) se poursuit. Ainsi, les chymes de 500 à 1500 ml, qui apparaissent chaque jour dans le gros intestin, sont concentrés à 100-200 ml environ.

Motilité. Quand les aliments pénètrent dans l'estomac, la valve iléo-caecale se relâche, permettant à l'intestin grêle de vider son contenu dans le gros intestin (*réflexe gastroiléal* ou *réflexe gastrocolique*). Le gros intestin est le siège de différents mouvements mixtes locaux ; les fortes contractions transversales sont des mouvements caractéristiques. Des

mouvements péristaltiques de masse se produisent également toutes les 2 à 4 heures. Les mouvements de masse requièrent l'intégrité du plexus myentérique. Normalement trois ou quatre de ces mouvements suffisent pour déplacer le contenu du côlon vers le rectum ; cependant ils ne servent qu'au transfert et ne sont pas en rapport avec la défécation.

Sur des *radiographies (A1-A8)*, on peut observer le déroulement type des mouvements du gros intestin après absorption d'un chyme contenant de la baryte (*substance de contraste*) : on administre le produit de contraste à 7 h (A1) ; à 12 h, la substance se trouve déjà dans les dernières boucles de l'iléon et dans le caecum. Le début du repas de midi accélère la vidange de l'iléon (A2). 5 minutes plus tard, un étranglement se forme à l'extrémité de la substance de contraste (A3), puis, peu après, le côlon transverse est rempli par la substance (A4) qui est aussitôt à nouveau segmentée et donc malaxée par des *contractions transversales* (A5). Quelques minutes plus tard (toujours pendant le repas), l'intestin se resserre brusquement autour de la partie la plus avancée du contenu intestinal et l'entraîne très rapidement (**A6-A8**) jusque dans le sigmoïde : ce sont les mouvements péristaltiques de masse. Ces mouvements se déclenchent presque toujours après les repas ; ils sont dus à un *réflexe gastrocolique* et à des *hormones* gastro-intestinales. L'absorption terminale de l'eau s'effectue dans le **rectum**.

L'eau introduite artificiellement dans le rectum (*lavement*) peut être réabsorbée. Les médicaments (*suppositoires*) diffusent également dans le sang à travers la paroi intestinale. Les substances ainsi apportées sont donc soumises à l'influence de l'acide gastrique et des enzymes digestives ; en outre, elles contournent le foie. Le gros intestin n'est pas

absolument indispensable : en cas de tumeurs, on peut en enlever une grande partie.

Défécation. La fermeture de l'anus (orifice terminal du tube digestif) est réglée par plusieurs mécanismes (B) déclenchés par : la *valvule de Kohnrausch* (B1), qui s'insère entre deux valvules superposées. Au fur et à mesure que le rectum supérieur (*ampoule rectale*) (B6) est rempli par le contenu intestinal, des *récepteurs de pression* (B7) sont stimulés, ce qui déclenche le besoin de déféquer (B). La **défécation** (B) correspond à la satisfaction volontaire (dans la majorité des cas) de ce besoin.

Pour cela, les muscles longitudinaux du rectum se contractent (B8), les valvules (B1) se rejoignent, les deux sphincters de l'anus (anal interne à motricité involontaire, **B3**, et anal externe à motricité volontaire, **B4**) et les muscles puborectaux (B2) se relâchent, l'intestin se rétracte et les muscles circulaires (B9), aidés par la sangle abdominale (**B10**), poussent les fèces et les évacuent.

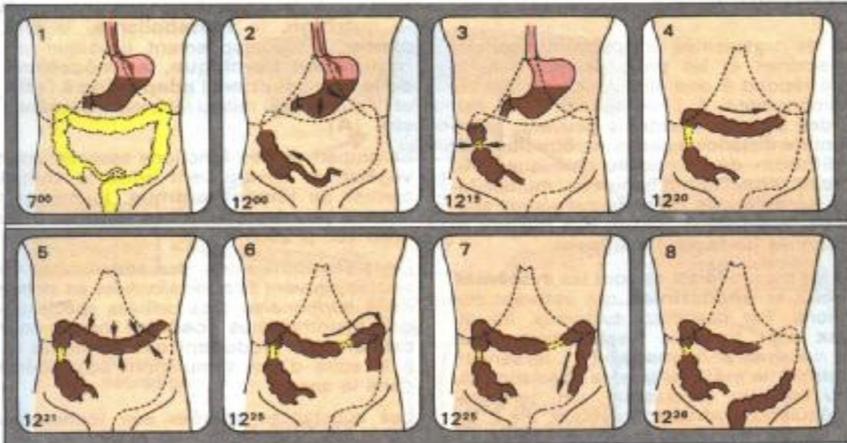
Les **fèces** (C) sont constitués pour 1/4 environ de substances sèches dont 1/3 proviennent de *bactéries* qui sont les hôtes physiologiques du gros intestin. La *fréquence des défécations* (de 3 fois par jour à 3 fois par semaine) varie beaucoup suivant les individus et dépend notamment de la quantité de fibres (cellulose par exemple, cf. p. 196) indigestibles qui a été ingérée. La cellulose est métabolisée par les bactéries intestinales en méthane et autres gaz, ce qui provoque les flatulences suivant, par ex. un repas de haricots.

Diarrhées. Des évacuations trop fréquentes de selles liquides (*diarrhées*) peuvent provoquer autant de troubles (cf. p. 114 et suiv. et p. 142) que des défécations trop espacées (constipation, *constipation opiniâtre*).

Bactériémie intestinale

A la naissance, le tractus intestinal est stérile, mais durant les premières semaines de la vie, il est colonisé par des bactéries ingérées oralement. L'intestin de l'adulte contient 10^{10} - 10^{12} bactéries par ml de contenu intestinal (la plupart exclusivement anaérobiques). La présence de bactéries dans l'intestin augmente l'activité de défense immunitaire intestinale (« inflammation physiologique »), et leur métabolisme est important pour l'« hôte ». Les sels biliaires et les hormones sexuelles par ex. sont déconjugués (ce qui augmente leur recirculation hépatique : cf. p. 214) et les disaccharides qui n'ont pas été absorbés en amont sont dégradés en chaînes courtes, absorbables sous forme d'acides gras.

Dans l'**iléon** (principalement à cause du transport plus rapide du chyme), la densité bactérienne est environ 4 fois plus faible que dans le côlon. Le pH peu élevé de l'estomac est un obstacle à la prolifération bactérienne gastrique, si bien qu'à ce niveau comme dans la partie initiale de l'intestin grêle, le nombre de bactéries est très faible ($0\text{-}10^4$ /ml).

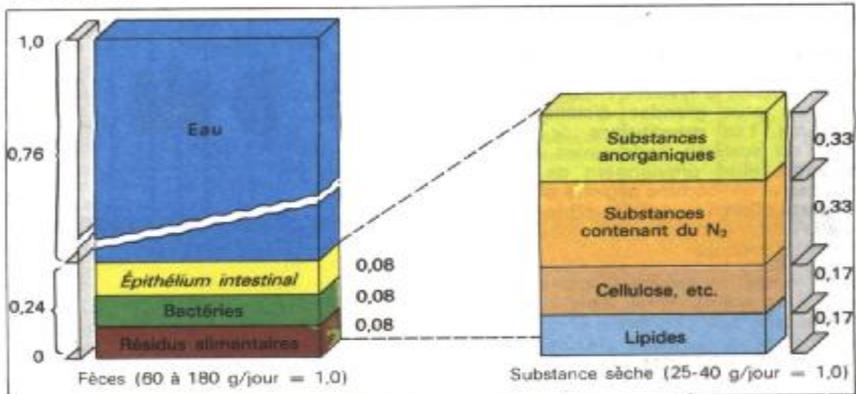


A. Motilité du gros intestin

(d'après Hertz et Newton)



B. Fermeture de l'anus et défécation



C. Composition des fèces