

Physiologie digestive : Phase intestinale

1. Introduction

Les trois segments anatomiques qui constituent l'intestin grêle peuvent être aussi distingués d'un point de vue fonctionnel. Le duodénum, chambre de mélange du chyme gastrique avec les sécrétions pancréatiques et biliaires, est le siège d'une absorption peu régulée.

Le jéjunum est le principal site d'absorption des nutriments. Dans l'iléon existent des mécanismes d'absorption très spécifiques (vitamine B12, sels biliaires). La surface d'absorption intestinale est considérablement multipliée par rapport à la surface d'un simple cylindre, du fait de l'existence d'une part des villosités intestinales, et d'autre part des microvillosités de la membrane apicale des entérocytes

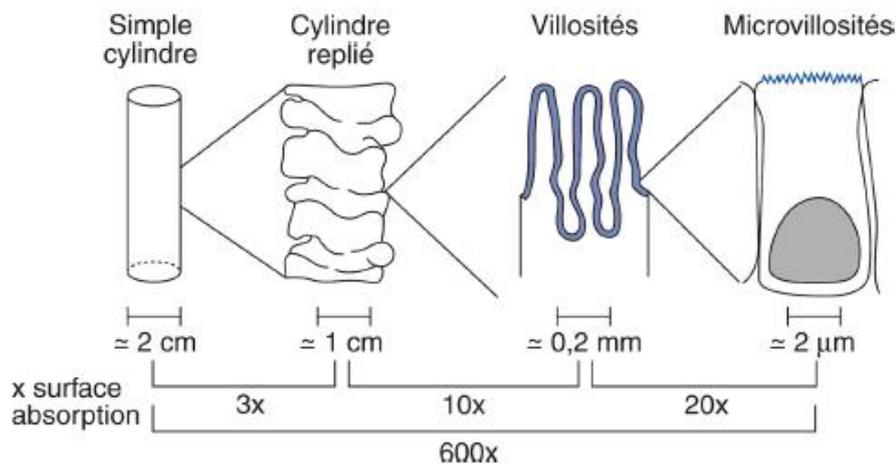


Figure 1: Surface d'absorption intestinale : l'empilement de structures de plus en plus petites multiplie par 600 la capacité totale d'absorption de l'intestin grêle. Source : Physiologie, Ader et al., Elsevier Masson, 2e édition, 2006.

2. Motricité intestinale

La motricité de l'intestin grêle doit permettre de répondre à trois objectifs : 1) mélanger les aliments avec les sécrétions digestives ; 2) faciliter le contact entre la muqueuse et le chyme, pour augmenter l'absorption ; 3) propulser le contenu intestinal en direction aborale.

La durée du transit du contenu luminal intestinal du pylore à la valvule iléocœcale est très variée (de 30 à 140 minutes).

Durant les périodes de jeûne (période interprandiale), la motricité normale de l'intestin grêle est caractérisée par le complexe moteur migrant (CMM) (voir cours « Estomac »). Le CMM prend théoriquement son origine au pacemaker gastrique, franchit le pylore et se propage en 90 à 120 minutes jusqu'à l'iléon terminal.

La fréquence des contractions est plus élevée dans le duodénum que dans l'iléon (12 contractions/min), et la durée est plus prolongée dans l'iléon. Ces contractions sont responsables d'une activité propagée et propulsive, qui aurait une fonction de ménage de l'intestin grêle (éliminer les déchets et limiter la prolifération bactérienne).

L'activité motrice du grêle lors des périodes postprandiales est caractérisée par une activité segmentaire de mixage pour favoriser le contact du chyme avec les sécrétions et la muqueuse, et une activité péristaltique pour pousser le contenu dans le sens oral-aboral. Lors des périodes postprandiales, le déroulement du complexe moteur migrant est immédiatement interrompu, remplacé par des contractions irrégulières sur toute la longueur de l'intestin grêle.

La motricité du grêle est contrôlée par le système nerveux entérique, le système nerveux autonome, et des hormones digestives. Le système sympathique exerce un tonus inhibiteur sur la motricité du grêle, alors que l'activation du parasympathique renforce les contractions péristaltiques et la progression du bol alimentaire.

Lorsque les nutriments arrivent au niveau de l'iléon terminal, un rétrocontrôle est exercé au niveau de la vidange gastrique et un ralentissement du transit du grêle. Ce phénomène dit de frein iléal, hormono-dépendant (peptide YY, neurotensine), est mis en jeu très tôt puisque les premiers nutriments parviennent dans l'iléon terminal 20 minutes après le début du repas.

3. Les sécrétions dans l'intestin grêle= biliaire+pancréatique+intestinale

3.1. La sécrétion biliaire

La bile est une sécrétion digestive formée et sécrétée conjointement par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. La formation de la bile est à la fois un mode d'élimination par le foie de produits du catabolisme qui ne sont pas éliminés par le rein et, d'autre part, une sécrétion exocrine essentielle aux fonctions de digestion et d'absorption du tube digestif.

La production quotidienne de la bile représente un volume d'environ 600 ml. La bile est composée d'eau à 97 %. Les composants non aqueux de la bile sont essentiellement représentés par les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol, la bilirubine, des protéines et des ions, en particulier de bicarbonate.

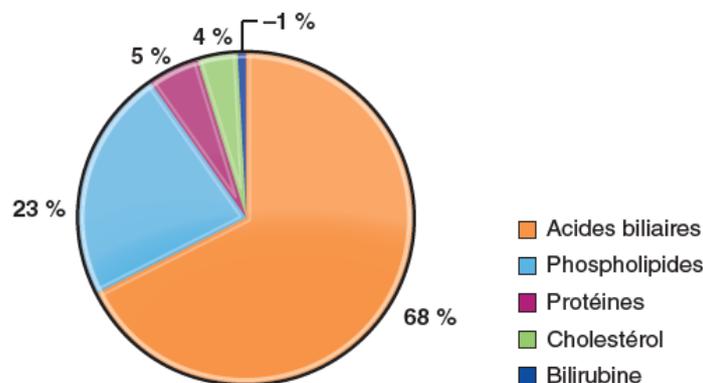


Figure1. Répartition des composants non aqueux de la bile. Illustration Carole Fumat

3.1.1. Cycle entérohépatique des acides biliaires

Les acides biliaires constituent la principale voie d'élimination du cholestérol dans l'organisme. Chaque jour, environ 500 mg de cholestérol sont transformés en acides biliaires dans le foie. La transformation du cholestérol en acides biliaires dépend principalement de l'activité du cytochrome.

Les acides biliaires sécrétés dans la bile par les hépatocytes sont l'objet d'un cycle entérohépatique. En effet, 90 % environ des acides biliaires sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle, soit par diffusion passive, soit dans l'iléon par un transport faisant intervenir la protéine de transport. Dix pour cent des acides biliaires parviennent au côlon où ils sont déconjugués par l'action des bactéries intraluminales « Microbiote intestinal ».

3.1.2. Actions de la bile sur le tube digestif

Elles sont indiquées dans le tableau I. Dans la lumière de l'intestin grêle, la principale action, est la solubilisation micellaire des produits de l'action des lipases et estérases pancréatiques sur les lipides alimentaires (notamment les acides gras).

La solubilisation des lipides intraluminaux et des vitamines liposolubles sous forme de micelles augmente fortement leur diffusion vers la membrane des entérocytes. Les acides biliaires ont un rôle plus accessoire dans la digestion des protéines alimentaires. Ils s'adsorbent en effet sur les domaines hydrophobes des protéines, favorisant la dénaturation de ces protéines et leur digestion par les enzymes protéolytiques

Tableau I. Principales actions de la sécrétion biliaire sur le tube digestif

Intestin grêle
<ul style="list-style-type: none">• Actions dans la lumière :<ul style="list-style-type: none">- solubilisation des lipides alimentaires incluant les vitamines solubles- solubilisation des médicaments liposolubles- promotion de la digestion des protéines- inhibition de la prolifération bactérienne
<ul style="list-style-type: none">• Actions sur les entérocytes :<ul style="list-style-type: none">- régulation de l'expression de gènes par des récepteurs nucléaires- sécrétion de facteurs antimicrobiens- sécrétion de facteurs de régulation de la synthèse des acides biliaires
Côlon
<ul style="list-style-type: none">• Modulation de l'absorption des électrolytes et de leur sécrétion par les colonocytes
<ul style="list-style-type: none">• Induction de la motricité

3.2. La sécrétion pancréatique

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux mécanismes sécrétoires distincts : les sécrétions électrolytique et enzymatique. Le débit sécrétoire varie en fonction des repas, pour un volume quotidien d'environ 1,5 litre.

Le pH du suc pancréatique est situé entre 8,2 et 8,4, notamment du fait de la sécrétion bicarbonatée. Ce pH est optimal pour l'action des enzymes dans la lumière intestinale.

3.2.1. Sécrétion enzymatique du pancréas

La sécrétion enzymatique, assurée par les cellules acineuses, est destinée à la digestion des protides (par exemple, la trypsine), des glucides (par exemple, l'amylase) et des lipides (par exemple, la lipase).

Le pancréas exocrine est le tissu avec le taux de synthèse protéique le plus élevé de tout l'organisme humain. Cette synthèse protéique aboutit à l'accumulation d'enzymes dans les granules zymogènes qui les stockent avant de les libérer dans la lumière des acini pancréatiques par le processus d'exocytose.

Certains enzymes sont sécrétés sous forme inactive dans le pancréas et sont activés secondairement dans le duodénum.

Afin que ces enzymes ne digèrent pas le pancréas lui-même, il existe plusieurs mécanismes physiologiques de protection. La synthèse des enzymes sous forme de proenzymes inactives (par exemple, le trypsinogène ou la procolipase, qui s'activent respectivement en trypsine et colipase).

Le trypsinogène est activé dans la lumière duodénale par l'entérokinase duodénale et peut aussi s'auto-activer. La trypsine active ensuite les autres proenzymes dans la lumière duodénale.

À noter cependant que certaines enzymes, comme la triglycéride-lipase et l'amylase, sont sécrétées directement sous forme active.

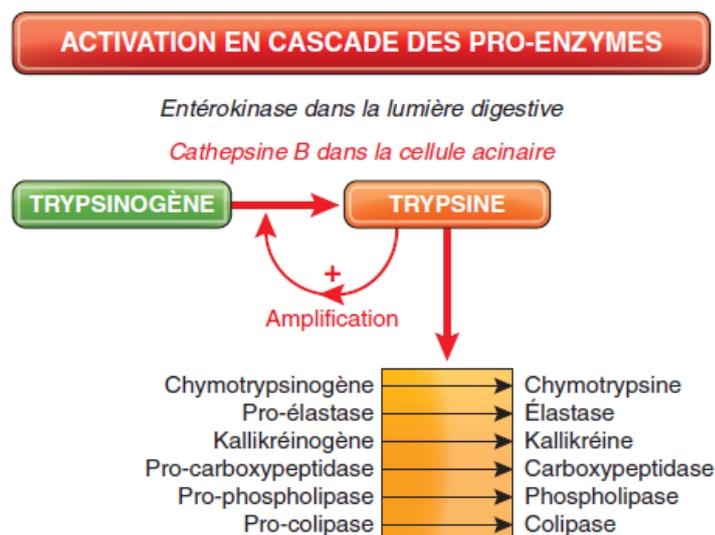


Figure2. Activation en cascades des proenzymes de la sécrétion pancréatique

3.2.2. Régulation de la sécrétion pancréatique exocrine

La régulation de la sécrétion pancréatique exocrine est majoritairement sous la dépendance de deux hormones : la sécrétine et la cholécystokinine. La sécrétine est le plus puissant stimulant de la sécrétion d'eau et de bicarbonates. Elle est libérée dans le sang par les cellules endocrines de type S de la muqueuse duodénale en réponse à l'acidification du chyme duodénal par l'acide chlorhydrique gastrique.

La cholécystokinine (CCK) stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques. Elle est sécrétée par des cellules endocrines duodénales et intestinales de type I, en réponse à l'arrivée dans le duodénum d'acides gras ou d'acides aminés provenant de la digestion gastrique.

La CCK agit soit directement sur les cellules acineuses pancréatiques, soit indirectement sur les afférences vagues. Dans les deux cas, la CCK agit par liaison sur ses récepteurs membranaires de type A (récepteurs CCK-A), récepteurs couplés à une protéine G. Cette protéine G active alors la phospholipase C, qui clive le phosphatidyl-inositol biphosphate en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). Ces messagers secondaires vont, par l'intermédiaire d'une augmentation du calcium intracellulaire (IP3) et de l'activation de PKC (DAG), entraîner des phosphorylations en cascade de protéines structurales et régulatrices, qui vont aboutir à la fusion des granules zymogènes avec la membrane cellulaire, et à la libération du contenu enzymatique des granules dans la lumière des acini.

4. Digestion et absorption dans le duodénum et l'intestin grêle

4.1. Glucides

Les sucres alimentaires sont apportés principalement sous forme de polymères (amidon et celluloses), et de sucres simples disaccharidiques (sucrose [fructose-glucose]), lactose [galactose-glucose]) et monosaccharidiques (fructose, sorbitol).

Seuls les amidons sont accessibles à l'hydrolyse des alpha-amylases salivaires et pancréatiques, qui produit des sucres simples composés de molécules de glucose, des di- et trisaccharides et des dextrines.

La digestion des glucides est complétée par l'action d'enzymes de la bordure en brosse entérocytaire, les dextrinases et disaccharidases (dont la lactase), qui produisent du glucose, du galactose et du fructose. Ces monosaccharides sont les seuls glucides à pouvoir franchir efficacement la barrière intestinale.

Le glucose et le galactose sont absorbés par un cotransport sodium/glucose (SGLUT1 sur la bordure en brosse), alors que le fructose est absorbé par transport facilité (GLUT-5). Les trois sucres passent ensuite dans la circulation sanguine par l'intermédiaire d'un transport facilité GLUT-2 de la membrane basolatérale entérocytaire.

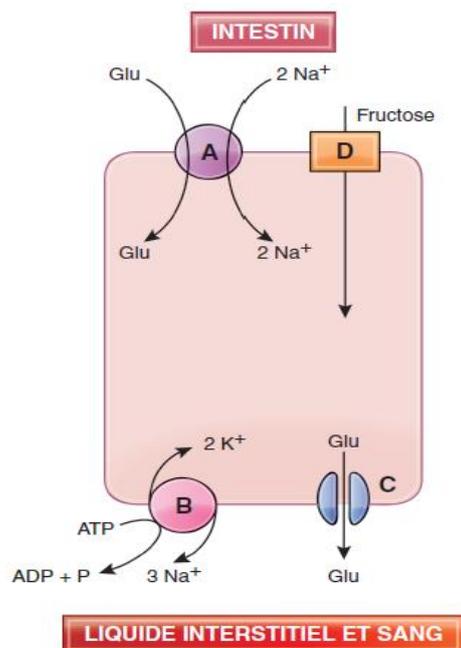


Figure 2: Transport des sucres simples à travers l'entérocyte. A. SGLUT1, cotransport sodium-glucose (ou galactose), dépendant du gradient de sodium transmembranaire ; B. pompe Na/K-ATPase ; C. GLUT-2, transport facilité des 3 sucres simples à travers la membrane basolatérale ; D. GLUT-5, transport facilité du fructose à travers la membrane apicale.

L'absorption des sucres est possible dans le duodénum et prédomine dans le jéjunum (absorption active par voie intracellulaire).

Les fibres végétales (celluloses et autres) et les amidons résistants ne sont pas digérés dans le tractus digestif haut, et parviennent intactes au côlon. Elles y sont partiellement fermentées par les bactéries coliques

Remarque

Une mutation du gène codant pour SGLUT1 est responsable de la malabsorption familiale du glucose et du galactose : cette maladie rare se traite par un régime excluant les hydrates de carbone (sauf le fructose). Un déficit en lactase est fréquent à l'âge adulte ; le lactose non digéré passe dans le côlon où il sera fermenté par la flore bactérienne : ballonnements, flatulences et diarrhée peuvent alors survenir. Les capacités d'absorption intestinale du fructose sont limitées. Des troubles fonctionnels digestifs peuvent être liés à une fermentation bactérienne colique du fructose non absorbé, en cas d'ingestion excessive de ce nutriment.

4.2. Lipides

Les lipides alimentaires constituent environ la moitié de la ration alimentaire (60 à 150 grammes par jour) : ce sont essentiellement des triglycérides (80 %), des phospholipides et du cholestérol estérifié.

La digestion intraluminale commence dans l'estomac, dont les mouvements de brassage favorisent l'émulsion lipidique. Les enzymes pancréatiques (triglycéride lipase, phospholipase A2, cholestérol estérase) agissent au niveau des interfaces hydrolipidiques.

Les sels biliaires sont indispensables à la digestion des lipides : à partir d'une certaine concentration, les lipides se regroupent avec les sels biliaires en micelles, amas moléculaires au cœur hydrophobe dans lesquels viennent se mettre en solution les métabolites produits par les enzymes lipolytiques pancréatiques. Ces micelles mixtes contenant, outre des sels biliaires, des acides gras, des monoglycérides, du cholestérol et des lysophospholipides, traversent la couche aqueuse pour permettre la mise en contact des lipides avec la membrane apicale entérocytaire. La traversée de la membrane apicale se fait par diffusion facilitée (transporteurs).

Les substrats lipidiques sont ensuite dirigés vers le réticulum endoplasmique, où triglycérides, esters de cholestérol et phospholipides sont resynthétisés puis assemblés en lipoprotéines, par liaison avec des apoprotéines ; les chylomicrons, volumineuses lipoprotéines de très faible densité, contenant presque exclusivement des triglycérides, sont élaborés après les repas, et passent dans la circulation lymphatique avant de regagner la circulation sanguine.

Les sels biliaires, indispensables à la digestion des lipides alimentaires, sont réabsorbés de façon sélective par les entérocytes de l'iléon terminal, par la présence d'un transporteur spécifique, l'apical sodium-dépendent bile acid transporter (ASBT). Les sels biliaires retournent ainsi au foie pour être à nouveau sécrétés dans la bile : ce cycle entérohépatique des sels biliaires permet d'en limiter la synthèse de novo.

4.3. Protéines

Les protéines alimentaires fournissent l'apport azoté indispensable à la croissance et au renouvellement tissulaire. La ration protéique dans les pays occidentaux est de l'ordre de 70 grammes par jour. On trouve également dans le tube digestif des protéines endogènes, provenant des sécrétions digestives (35 grammes par jour) et de la desquamation de l'épithélium intestinal (30 grammes par jour).

La digestion des protéines est initiée dans l'estomac sous l'action de l'acide chlorhydrique et des pepsines, puis poursuivie dans le duodénum par les protéases pancréatiques (dont la trypsine). Des peptides de taille variée et des acides aminés libres sont ainsi libérés dans le duodénum. La digestion est complétée par l'action des peptidases de la bordure en brosse : seuls les acides aminés et les di- ou tripeptides sont absorbés.

Il existe sur la membrane apicale plusieurs types de transporteurs pour les acides aminés, et un seul pour les petits peptides. Les acides aminés sont utilisés par l'entérocyte (surtout glutamine et

aspartate) ou libérés dans la circulation sanguine par l'intermédiaire de système de transport de la membrane basolatérale. L'absorption intestinale des acides aminés ou petits peptides se fait pratiquement exclusivement dans le jéjunum. Le côlon peut digérer et absorber les protéines bactériennes.

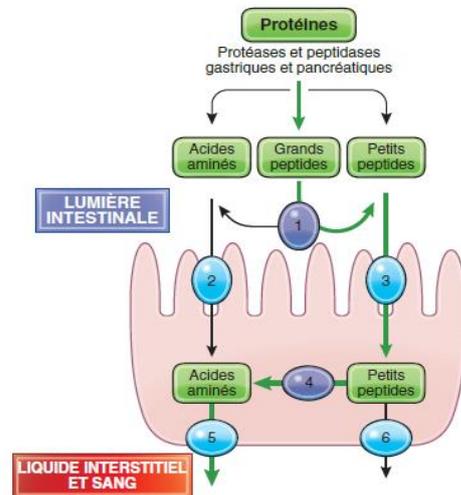


Figure 3: Enzymes et transporteurs entérocytaires pour l'absorption des protéines. 1. Peptidases entérocytaires ; 2. transporteurs des acides aminés ; 3. des di- ou tripeptides ; 4. Peptidases cytoplasmiques ; 5. système de transport basolatéral des acides aminés ; 6. système de transport basolatéral des peptides. Source : François Mion

4.4. Les vitamines

Les vitamines hydrosolubles diffèrent pour leur absorption selon leur nature physicochimique. Certaines dépendent de transporteurs membranaires, notamment les vitamines B1, B2, et C. L'absorption de la vitamine B12 nécessite plusieurs étapes. Dans le milieu acide de l'estomac, elle est séparée des aliments par la pepsine et se lie aux protéines R salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques, ce qui lui permet alors de se lier au facteur intrinsèque, sécrété par les cellules pariétales de l'estomac. Le complexe de vitamine B12 et de facteur intrinsèque est reconnu et absorbé par un transporteur dans la partie terminale de l'iléon.

L'absorption de la vitamine B12 est compromise lorsque l'un des mécanismes ci-dessus fait défaut.

L'acide folique (vitamine B9), présent dans les fruits et légumes sous forme de polyglutamates, est déconjugué en folylmonoglutamate sous l'action de la folate conjugase, enzyme de la bordure en brosse du jéjunum. Un transport saturable permet alors l'absorption de l'acide folique ainsi modifié. Les réserves de l'organisme en acide folique sont faibles. L'alcoolisme chronique ou certains médicaments inhibent la folate conjugase et peuvent entraîner une carence en acide folique, à l'origine d'une anémie macrocytaire

Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont absorbées essentiellement par diffusion passive ou facilitée, en suivant l'absorption des lipides. Une malabsorption de la vitamine K peut entraîner un déficit de synthèse hépatique des facteurs procoagulants vitamine K-dépendants.

4.5. Minéraux (fer, calcium et phosphore)

Le fer est apporté dans l'alimentation sous deux formes : le fer ferreux lié à l'hème (viandes et poisson) et le fer ferrique ionique (légumes, fruits, céréales). L'absorption se fait dans le duodénum et le jéjunum proximal. Le fer lié à l'hème traverse facilement la membrane apicale entérocytaire. Il est libéré sous forme ionique après action de l'hème oxygénase.

L'absorption intestinale du fer ionique dépend d'interactions avec d'autres composés alimentaires. Les phytates et les tannins diminuent l'absorption du fer, alors que la vitamine C et les produits dérivés de la digestion des viandes l'augmentent. Le fer ferrique (Fe^{3+}) doit être réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) avant de traverser la bordure en brosse entérocytaire. La sécrétion acide favorise cette transformation et donc l'absorption de fer. Le fer est ensuite stocké sur la ferritine dans l'entérocyte.

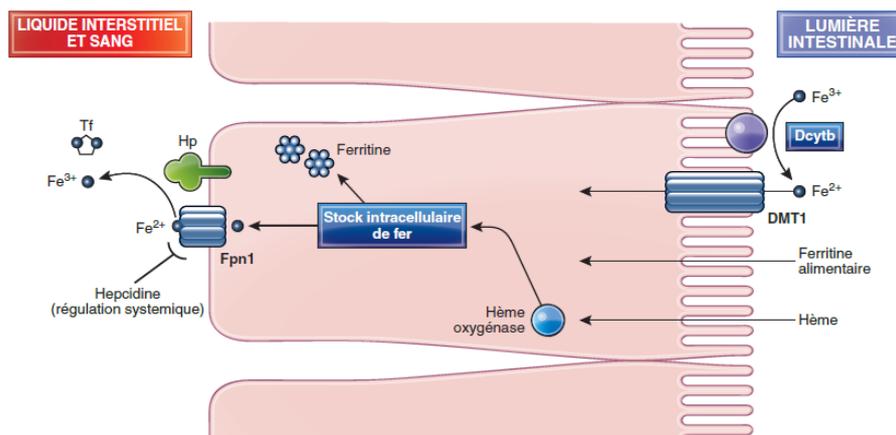


Figure 4: Passage du fer à travers l'entérocyte. L'hépcidine est synthétisée par le foie en cas d'augmentation des réserves en fer de l'organisme. Elle se lie à la ferroportine et bloque son action, diminuant ainsi l'absorption digestive du fer. Dcytb : cytochrome b (réductase ferrique) ; DMT1 : transport des métaux divalents ; Fpn1 : ferroportine ; Hp : héphaestine ; Tf : transferrine. Illustration : Carole Fumat

4.5.1. Calcium et phosphore

Les apports alimentaires en calcium varient entre 0,5 et 1 gramme par jour. La formation de complexes solubles est favorisée par la sécrétion acide gastrique, la présence de lactose ou d'acides aminés. Au contraire, les phytates et les oxalates diminuent son absorption. Pour des concentrations relativement faibles de calcium, l'absorption transcellulaire prédomine dans le duodénum et le jéjunum proximal. Le calcium traverse la membrane apicale par des canaux perméables au calcium (récepteur TRPV-6), se lie dans le cytoplasme à la calbindine et sort au pôle basal par l'action de la Ca^{2+} -ATPase. La 1,25 di-OH-vitamine D3 contrôle l'expression des gènes codant pour ces trois

protéines en réponse aux besoins en calcium de l'organisme. Il existe également une absorption intercellulaire de calcium, indépendante de la vitamine D, qui dépend des concentrations luminales de calcium et peut exister tout le long de l'intestin grêle. De façon similaire, le phosphore est absorbé par voie intercellulaire, peu régulée, et par voie transcellulaire contrôlée par la vitamine D.

4.5.2. Absorption et sécrétion d'eau et d'électrolytes

La barrière intestinale est le siège en permanence de mouvements d'eau et d'électrolytes bidirectionnels, visant à maintenir l'homéostasie du milieu intérieur en fonction des apports exogènes.

Les mouvements d'eau se font par voie intercellulaire ou par voie transcellulaire (à travers la membrane cellulaire lipidique ou par des canaux protéiques perméables à l'eau, les aquaporines). Les mouvements d'eau dépendent de l'absorption des nutriments, et de transports ioniques (sécrétion de chlore par les canaux CFTR, échangeur cationique [Na/H] et anionique [Cl/bicarbonates]). De façon simplifiée, l'intestin grêle réabsorbe 8 litres d'eau par jour

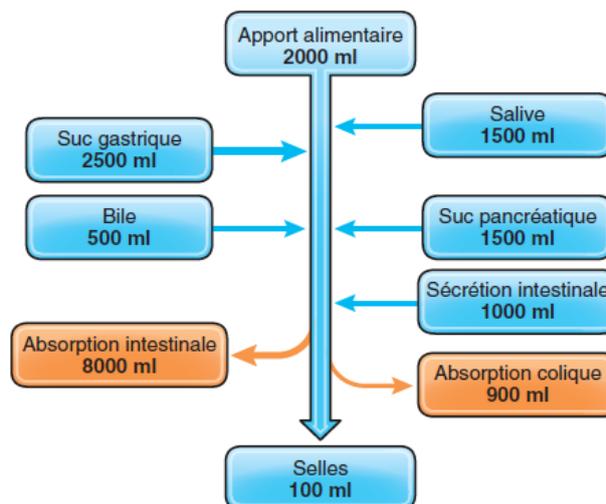


Figure 5: Mouvements hydroélectrolytiques le long du tube digestif : volumes sécrétés ou absorbés par 24 heures. Illustration : Carole Fumat

Remarque

Le bacille du choléra produit une toxine qui active après internalisation de façon irréversible l'adénylcyclase de la membrane basolatérale entérocytaire. La production massive d'AMP cyclique stimule l'ouverture des canaux CFTR perméables au chlore. La sécrétion luminaire de chlore est accompagnée d'une sécrétion de sodium et d'eau, résultant en une diarrhée hydrique massive. Le traitement consiste essentiellement à compenser les pertes hydroélectrolytiques, jusqu'à l'élimination des cellules activées de façon irréversible.

Références

- Les fondamentaux de la pathologie digestive. © CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014