

UE1 -PHYSIOLOGIE- APPAREIL DIGESTIF

I.GENERALITES

❑ Système gastro-intestinal :

- Tractus gastro-intestinal (*bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle et colon, anus*)
- Organes annexes nombreux qui participent à la fonction digestive (glandes salivaires, foie, pancréas) qui y déversent leurs produits de sécrétion.

❑ Fonctions de base :

- **Sécrétions** très volumineuses (environ 8 L/j) lors de diarrhées coliformes ;8 litres plus 1,5L à 2L d'eau issus de l'hydratation quotidienne dont l'eau de boisson et l'eau des aliments.
- **Digestion**, la fonction de sécrétion est indispensable à la fonction de **digestion** et à l'**absorption**
par exemple le foie va sécréter des acides biliaires qui seront indispensables à la formation de gouttelettes lipidiques qui permettront l'absorption de lipides
- **Absorption**
- **Motilité** (motricité pour mettre l'avancée du bol alimentaire). Dans le cadre des patients ayant subi une irradiation abdominale, traitement de cancer ou après des agressions sévères et certains actes chirurgicaux, l'intestin perd sa motricité.

Le système digestif est un organe extraordinaire par la multiplicité de ses fonctions.

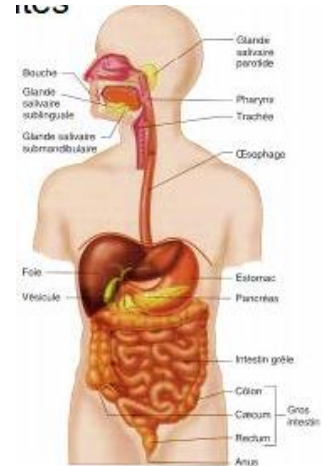
Syndrome du côlon irritable (gènes digestives cause inconnue)

❑ Richesse en terminaisons nerveuses :

Double innervation du tube digestif : SNA et système nerveux mésentérique (myentérique)

Intestin = « notre 2e cerveau », interrelations importantes entre état mental et état digestif

- #### ❑ Richesse en cellules du système immunitaire :
- c'est le premier tissu immunitaire de l'organisme (alimentation contenant des allergènes par exemple), il constitue aussi une porte d'entrée avec le milieu extérieur donc il faut physiquement que ce tractus digestif empêche le passage des bactéries tout en laissant passer quelques éléments pour à terme développer une immunité en développement des anticorps contre les antigènes identifiés

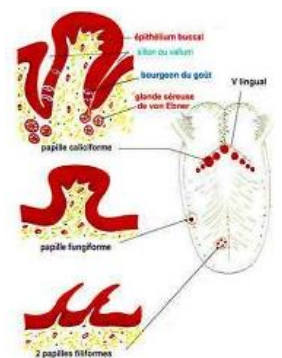


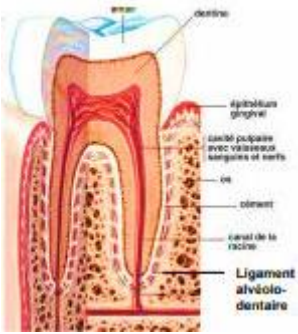
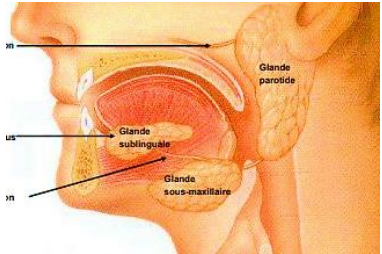
II. BOUCHE ET CAVITE BUCCALE

- **Muqueuse buccale** : 1ère en contact avec la nourriture, elle doit être protégée et adaptée à ça, d'où un épithélium malpighien non kératinisé (alors que la peau est kératinisée : ce qui lui donne une résistance plus importante), c'est une structure adaptée au passage des aliments, et donc aux frottements
- Différenciation : lèvres(phonation), palais (dur/mou), gencives, langue, dents.

LANGUE

- ❑ Prend naissance au niveau de l'os hyoïde, c'est une structure musculaire et conjonctive avec à la fois des muscles à l'intérieur de la langue (permet de parler convenablement), et extrinsèque qui rajoutent à sa mobilité.
- ❑ Elle est innervée par les deux nerfs crâniens grands hypoglosses (XII).
- ❑ Assure le brassage au niveau des dents
 - la phonation, une partie de la formation des mots
 - déglutition
 - le goût : amer associé à une toxicité dans tout le monde animal, doux, amer, salé, acide → perception d'éléments rudimentaires de l'alimentation
- ❑ La langue est recouverte par un épithélium buccal, avec des différenciations
 - **Les papilles** : « caliciformes » (à l'arrière de la langue), « fongiformes (periph) » et « filiformes », à l'avant de la langue,
 - A la surface de l'épithélium (couche rouge) il y a des structures particulières qui sont les **bourgeons du goût** (amas de cellules neuro épithéliales, qui vont faire connexion avec les neurones, et ne sont en contact avec la lumière buccale que par un tout petit orifice, par lequel passent des expansions cytoplasmiques qui entrent en contact avec les aliments).



DENTS	➤ Mastication (les dents sont un élément important dans l'équilibre nutritionnel) et phonation. ➤ La denture évolue avec l'âge : -20 dents temporaires : 4 arcades x (2 incisives, 1 canine et 2 molaires (ou prémolaires)). -32 dents définitives avec par demi-arcade : 2 incisives, 1 canine, 2 prémolaires et 3 molaires (2 molaires chez certains, qui n'ont alors pas besoin d'enlever les dents de sagesse). -le moment d'apparition de ces dents donne une idée de l'âge biologique d'un individu. ➤ Tissu conjonctif minéralisé : la dentine • recouvert d'émail pour la couronne • et de cément pour la racine (le degré de cristallisation est différent selon les zones, par l'hydroxyapatite). ➤ Il y a une articulation entre la dent et la mâchoire = Gonphose : articulation peu mobile, fibreuse avec un ligament alvéolodentaire reliant la dent à l'os alvéolaire (<i>si un enfant perd sa dent : si la dent est intacte (on ne la stérilise pas) et si on s'y prend rapidement (2h) un dentiste peut remettre la dent en place, et elle se resolidifie à la mâchoire</i>) ➤ Il y a des muscles : Abaisseur = digastrique et Elévateurs = temporal et masséter. ➤ L'action de mobilisation de la bouche est volontaire (majoritairement) ou réflexe.	
GLANDE SALIVAIRE	3 paires de glandes salivaires : ❑ Les glandes parotides (les plus volumineuses) (si virus ourlien → oreillons,) produisent de la salive qui s'évacue par canaux de Sténon, et se déverse au niveau des molaires/prémolaire, il arrive qu'il soit obstrué (<i>si des ions précipitent → calculs salivaires → inflammation de la glande</i>) ❑ Les glandes sous-maxillaires (sous le maxillaire inférieur), se déversent à la base de la langue par les canaux de Wharton ❑ A l'avant, glande sublinguale, se déversant par le canal de Rivius.	
	Composition Salive ▪ Muqueuse au départ produite de façon isotonique au plasma (sels minéraux, Na^+, K^+, HCO_3^-) ▪ On trouve 3 types de structure histologique pour les glandes : ⇒ Séreuse : tissu à activité glandulaire qui va produire une sécrétion très fluide, très liquide généralement riche en protéines, on retrouve ces acini séreux au niveau de la glande parotide ⇒ Muqueuse : les acini muqueux présents de façon abondante dans les <u>glandes sublinguales</u>. Ces acini muqueux produisent une salive riche en mucus, en mucopolysaccharides = salive visqueuse ⇒ Entre la structure séreuse et muqueuse : mélange des 2 types d'acini au niveau des glandes sous maxillaires ▪ Finalement, la salive est constituée de sels minéraux et d'électrolytes mais aussi de protéines ▪ On y trouve une enzyme importante pour la perception du goût des aliments : amylase salivaire, qui commence à dégrader les glucides → libère des sucres simples, qui agissent sur les bourgeons du goût → goût sucré des aliments, important pour la perception du goût) ▪ On trouve des <u>mucines</u>, glucides complexes (ce qui fait que la salive est plus ou moins épaisse → fonction de recouvrement pour tapisser l'épithélium), ▪ On y trouve le <u>lysozyme</u> (action anti infectieuse), et des IgA (fonction anti-B, défensines...)	

	Contrôle de la sécrétion de salive	- La sécrétion de salive est contrôlée d'une part par le système nerveux autonome et d'autre part par le système réflexe ⇒ Le Sympathique agit sur les glandes sous-maxillaires = sécrétion d'une salive <u>visqueuse et riche en mucus</u> qui recouvre et protège la paroi buccale, ralentissement du bol alimentaire ⇒ Le Parasympathique agit sur les trois glandes : les sous-maxillaires par le nerf VII et glande parotide via nerf IX = salive <u>mixte et abondante en protéines, fluide</u> (proportionnellement moins de mucus), favorise le péristaltisme - Le contrôle de sécrétions de salive est conditionné par : ⇒ L'arrivée de particules dans la cavité buccale. ⇒ Et en réponse à des stimuli variés (<i>salive quand on passe devant une boulangerie</i>) ⇒ Système nerveux réflexe : réflexes non conditionnés, Dès qu'on met quelque chose dans la bouche on se met à mastiquer. Les liquides acides stimulent les chemorécepteurs au niveau de la langue pour activer la sécrétion salivaire. Également le réflexe non conditionné peut être provoqué via des récepteurs à la pression : une pression sur la langue plus sur la cavité buccale entraînant des réflexes qui activent la salivation ⇒ Réflexe conditionné de type Pavlov : par exemple je sors de cours j'ai faim je sens une bonne odeur de nourriture et je me met à saliver
	Rôles de la salive	- Production de l'ordre de 1 à 1,5L de salive par jour (il y a des pathologies qui entraînent un défaut, ou une hyperproduction de salive) ⇒ Humidifie et lubrifie les particules alimentaires : aide à la mastication et à la déglutition. ⇒ Début de digestion des glucides, mais avoir une bonne qualité de salivation c'est réussir à percevoir dans un premier temps les goûts et dans un 2e temps les molécules odorantes qui vont remonter dans la cavité nasale pour l'olfaction (<i>phénomène perturbé lors du rhume</i>) ⇒ Activité antibactérienne : lysozymes + IgA sécrétées ⇒ Équilibre hydrique de l'organisme : le défaut de production de salive entraîne une sécheresse buccale, qui va donner la sensation de soif ⇒ Elle participe à la minéralisation des dents, au début cette salive s'agit d'un mélange isotonique au plasma c'est-à-dire qu'il y a du calcium et du phosphore dans celle-ci qui vont participer à la minéralisation des dents. Lors d'une mauvaise hygiène buccale ce liquide cellulaire sera déstabilisé et favorisera le dépôt de tartre Pathologies impliquées : ✗ Oreillons ✗ Lithiases (il peut y avoir une déstabilisation du liquide salivaire dans les canaux qui conduiront à la formation du calcul si le calcul est suffisamment petit il sera éliminé sinon il peut se bloquer à l'intérieur d'un canal salivaire à ce moment-là il va falloir intervenir chirurgicalement pour l'éliminer et restaurer le débit libre de salive), ✗ Hyposalie (production insuffisante de salive), asialie (absence de salivation), hypersialorrhées (production exagérée de salive)
DEGLUTITION		❑ Phénomène volontaire pour déclencher un phénomène réflexe (contact avec paroi du pharynx : pression exercée sur les parois du pharynx par des aliments refoulés en arrière par la langue : signal envoyé au bulbe rachidien) ❑ Phase initiale buccale (volontaire), puis un temps pharyngien (déclenchement du réflexe, relèvement du voile du palais, bascule de l'épiglotte) puis le temps œsophagien (les aliments se déplacent via des contractions de fibres musculaires, mouvements de propulsion vers l'estomac)

III. STRUCTURE GÉNÉRALE DU TUBE DIGESTIF

➤ Cinq tuniques concentriques de la lumière vers l'extérieur :

▪ **Muqueuse :**

- épithélium de revêtement avec un tissu conjonctif sous-jacent aussi appelé chorion dans lequel on va trouver de nombreuses cellules immunitaires en fonction du niveau du tube digestif auquel on s'intéressera on trouvera aussi la présence de glandes qui peuvent jouer un rôle important de protection

- **Musculaire muqueuse** : borde la muqueuse, mince couche de c.m.l (absente des extrémités : du 1/3 supérieur de l'œsophage et au niveau du canal anal)
- **Sous muqueuse** : tissu conjonctif avec l'essentiel de la circulation sanguine et lymphatique, et les neurones propres au système digestif. Elle contient une des 2 composants du système nerveux myentérique : **plexus de Meissner = 1ers impliqués lors de l'interaction avec l'alimentation**, qui est sensible à la qualité de la composition de l'alimentation qui vont interagir avec les phénomènes de sécrétion neuroendocrines de la paroi digestive et contribue au contrôle de la prise alimentaire mécanisme de satiété
- **Muscleuse** : Il s'agit du tissu musculaire le plus important du système digestif c'est lui qui va assurer la propulsion et donc la motricité il est constitué de 2 couches de cellules musculaires lisses :
 - ✓ une couche qui va venir se disposer autour de l'intestin (circulaire la plus interne de cet tunique)
 - ✓ une couche plus externe qui sera disposée longitudinalement
 - ✓ entre les 2 couches de cellules musculaires on va trouver la 2e partie du système nerveux myentérique **les plexus d'Auerbach qui sont en relation avec les fibres musculaires** et donc qui sont impliqués dans la modification de la motricité digestive
- **Tunique externe** (appelle adventice aux extrémités, séreuse pour le reste) : recouvre l'ensemble, en continuité histologique avec le feuillet viscéral du péritoine

Œsophage

- ♣ Tube de 25-30cm de long, 3cm de diamètre au repos, avec la possibilité de se dilater énormément
- ♣ Épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisé, ou on trouve des glandes :
 - ↳ Glandes cardiales muqueuses.
 - ↳ Sous muqueuse : glandes œsophagiennes.
 - ↳ Tiers supérieur entouré de muscles squelettiques et pour le reste entouré de muscles lisses.
 - ↳ Sphincters œsophagiens supérieur et inférieur

Temps œsophagien de la déglutition :

- ☐ Ouverture du sphincter supérieur pour laisser passer les aliments puis fermeture
- ☐ Ondes péristaltiques vers le bas permettant la progression des aliments vers l'estomac
- ☐ Mouvements péristaltiques supplémentaire réflexes en cas de persistance des aliments
- ☐ Ouverture du sphincter inférieur

- Si gros aliments restent trop longtemps il y a des **mouvements péristaltiques supplémentaires importants pour les faire descendre dans l'estomac.**

- Phénomènes de pression qui favorisent la progression : **différence de pression entre cavité abdominale/thoracique**

- Système contrôlé par différentes hormones : la gastrine (évite les remontées vers l'œsophage), la sécrétine, le glucagon ...

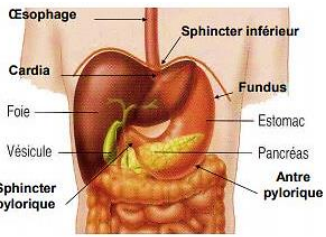
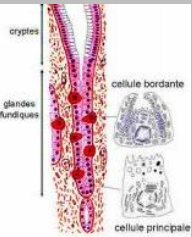
3 physiopathologies œsophagiennes :

- ✖ **Défaut d'ouverture** du sphincter inférieur : Parfois le sphincter inférieur ne s'ouvre pas comme dans l'achalasie, souvent cette maladie est d'origine neurologique (altération des centres de contrôle du SNA). Les aliments vont avoir tendance à s'accumuler au-dessus du sphincter ce qui peut conduire à des dilatations de l'œsophage. Les seuls traitements actuels sont soit : une dilatation mécanique du sphincter inférieur grâce à une toupie de taille croissante (moyennement efficace) soit via une technique chirurgicale où on réalise un passage à travers la paroi de l'œsophage afin de court-circuiter le sphincter de l'estomac
- ✖ **Défaut de fermeture** du sphincter inférieur : reflux œsophagien acide (risqué car l'œsophage est fragile, au début irritations, mais vers la fin, phénomène de cancérisation, hernie hiatale, aug° de la pression intra abdominale)

PÉRITOINE

- ⇒ Membrane séreuse tapissant entièrement les parois de la cavité abdomino-pelvienne (**feuillet pariétal**), et enveloppant en totalité ou en partie l'appareil digestif (**feuillet viscéral**, avec des zones particulières) :
- ✓ **Mésos** : zones de réflexion du péritoine viscéral contenant la vascularisation de l'organe. Ce sont des réflexions du péritoine. *Mésentère = partie de l'intestin entouré de mésos.*
 - ✓ **Épiploon** : bord libre du feuillet viscéral dans la cavité péritonéale, qui recouvre plus ou moins des organes. Les reins sont en dehors = rétropéritonéaux, graisse viscérale se dev principalement autour du petit épiploon

L'ESTOMAC

ANATOMIE	• Organe peu volumineux inférieur à 500 mL, dilatation importante (jusqu'à 2L) • On distingue différentes parties : ✓ Cardia (initial) ✓ Fundus ✓ La partie inférieure est l'antrum pylorique = pylore, qui se termine par le sphincter pylorique qui régule le passage du contenu de l'estomac dans la 1^{ère} anse duodénale.	
INNERVATION DOUBLE	• Intrinsèque (les plexus de Auerbach et Meissner) → contrôle directement la contraction des cml de la paroi gastrique • Extrinsèque : ⇒ Innervation parasympathique par nerf X pneumogastrique : activation de sécrétion et motricité de l'estomac. ⇒ Innervations sympathiques par les fibres du plexus coeliaque : inhibitrices de la motilité.	
HISTOLOGIE	• Au niveau de la musculature il y a les deux couches classiques, et une supplémentaire avec des <u>fibres obliques</u> (afin que les contractions pour le brassage de l'estomac soient plus efficaces). Il y a un gradient dans ces cml, quand on se rapproche de l'antrum, il y en a plus donc l'épaisseur des couches musculaires augmente (max de brassage au niveau du pylore). • MUQUEUSE : Il y a un épithélium prismatique qui recouvre tout ⇒ <u>Par les cellules épithéliales</u> : synthèse de prostaglandines qui stimulent la formation de mucus → certains anti-inflammatoires altèrent la formation du mucus : quand prise d'AINS, à dose élevée : perte de l'épaisseur de mucus, et provocation d'ulcère gastrique (pas de protection contre l'acidité), <i>aspirine + AINS = ulcère</i> ⇒ <u>Par cellules muqueuses</u> (cellules à pôle muqueux fermé = c. caliciforme dont la partie sup est remplie de grains de mucus) ▪ Production d'un mucus, qui joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse contre ses propres sécrétions acides ▪ Système de cicatrisation. En cas de lésion ce système peut se faire en 2 processus par un déplacement des cellules qu'on appelle un phénomène de restitution, les cellules vont essayer de couvrir un maximum de surface et donc permettre de limiter les brèches à travers la muqueuse c'est un phénomène très rapide grâce à des facteurs de croissance tels que HGF, des polyamides. Par prolifération phénomène plus long, de 16h à 18h pour renouveler le matériel manquant et assurer une réparation complète du mucus gastrique	Histologie du cardia ➤ Zone de transition entre œsophage et estomac → on passe d'un épithélium non kératinisé malpighien à un épithélium prismatique. ➤ On trouve des invaginations de la muqueuse dans des cryptes qui se prolongent de glandes cardiales qui contribuent à produire du mucus. ➤ Vascularisation très importante dans le tissu conjonctif = le chorion (<i>patients cirrhotiques : la cirrhose entraîne des modifications de la circulation sanguine dans sphère viscérale, et quand développement important, ces vaisseaux vont ressortir dans la lumière du cardia → risque important d'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes</i>). Histologie du fundus  ➤ Cryptes nombreuses peu profondes et étroites prolongées par des glandes fundiques tubulaires, <i>non ramifiées, rectilignes et très longues</i> qui rentrent profondément dans la paroi de l'estomac : caractérisées par la présence de cellules particulières qui interviennent dans les sécrétions de l'estomac et la régulation de la sécrétion : cellules bordantes et principales et cellules neuroendocrines dans la partie inférieure de ces glandes fundiques : Cellules principales ➤ Cellules avec un RER bien développé, des mitochondries, et des granules de sécrétion

		→ production de protéines particulières, des enzymes qui vont commencer la digestion dans la lumière de l'estomac, libérer les peptides, et préparer les aliments pour que l'essentiel de la digestion puisse se faire dans l'intestin par les enzymes pancréatiques → production principalement de pepsinogène (forme inactive libérée dans la lumière gastrique, précurseur inactif de la pepsine, qui dans la lumière va maturer grâce à l'acidité gastrique).
		Cellules bordantes
		➤ Secrètent de l'HCl, et production du <u>facteur intrinsèque</u> (indispensable à la digestion/absorption de vitamine B12 au niveau de l'iléon, si défaut de production de ce facteur → problème pour la prolifération des cellules sanguines, risque <i>d'anémie de Biermer</i>). ➤ Ces cellules sont très riches en mitochondries, et ont un réseau de canalicules dans le cytoplasme : qui sont refermés à l'état inactif, alors qu'à l'état actif (en phase sécrétoire), ces canaux sont dilatés
		Cellules neuroendocrines
LES FACTEURS ENDOCRINES GASTRIQUES	Histologie du Pylore	⇒ On en trouve de l'estomac jusqu'au colon, produisent : • de la sérotonine, • de la ghréline (joue sur l'appétit, et interaction avec l'insuline, hormone digestive orexigène), • la somatostatine (c'est un inhibiteur de sécrétion), • et des cellules particulières produisent de l'histamine (cellules ECL) ➤ Cryptes hautes, et encore plus étroites, et les glandes deviennent ramifiées. ➤ On trouve une grande richesse en cellules neuroendocrines → production de gastrine notamment.
	Gastrine	▪ Petit peptide, produit dans la section antro-pylorique de la muqueuse gastrique. <u>Induit</u> : ⇒ Sécrétion acide par les cellules bordantes et de pepsine par les cell pp ⇒ Motricité, aug° des forces de contraction et fermeture du sphincter ⇒ Effet trophique sur la muqueuse digestive : aide à la prolifération et au renouvellement cellulaire de la muqueuse. ⇒ Permet l'induction de la production de somatostatine (inhibiteur des fonction endocrines de l'organisme) : rétrocontrôle sur lui-même finalement, et d'histamine → régulation de la sécrétion de gastrine INDUCTEURS ✓ Petits peptides (la pepsine qui agit sur les protéines et libère de petits peptides) ✓ <u>Distension de l'estomac</u> : l'étirement de cml et c. neuromusculaires associées, jouent sur la motricité gastrique et l'étirement de mécanorécepteurs stimule directement la sécrétion de gastrine. ✓ <u>Régulation paraS</u> : cette induction débute avant même de consommer des aliments (libération de la GRP <i>gastrine releasing protein</i>, qui va agir sur les c. pour permettre la libération de gastrine → d'où le creux à l'estomac quand on sent de bonnes odeurs). INHIBITEURS ✗ <u>Direct</u> : l'acidité agit sur des chemo rc qui perçoivent la concentration en protons H⁺ → effet direct inhibiteur sur les cellules production ✗ <u>Indirect</u> : acidité agit sur c. qui produisent la somatostatine qui inhibe la production de gastrine
	Somatostatine	▪ Inhibiteur de la sécrétion acide, de la production de gastrine et de l'histamine
	Histamine	▪ Action sur les <u>récepteurs H2</u> des cellules bordantes conduisant à l'activation de la pompe K⁺/H⁺ ATPase.

		Induction par la gastrine. → contrôle la libération de protons dans l'estomac.
LA SECRETION DU SUC GASTRIQUE	1 - Le suc gastrique - Solution de HCl environ 2L/j produits par les cellules bordantes, qui peuvent être très concentrés (jusqu'à 150mmol/L) - Composition : eau + HCl + électrolytes + protéines + enzymes (<i>pH moyen de 1,5</i>) - électrolytes : chlorures, phosphates, bicarbonates - protéines (facteur intrinsèque, de la mucine (rôle protecteur)), - enzymes produites par c. principales (pepsine, et autres comme la lipase gastrique : libère quelques diglycérides, phospholipides. ➤ L'essentiel de la digestion en termes d'enzymes sur les aliments se passe dans l'intestin grêle, par conséquent les enzymes qui sont dans l'estomac sont là pour des phénomènes régulateurs et quantitativement elles participent très peu à la digestion. ➤ Les sécrétions pancréatiques n'arrive jamais dans l'estomac elles arrivent plutôt dans le duodénum et c'est dans le duodénum que se fait l'essentiel de l'hydrolyse des aliments). - L'acidité a un rôle majeur dans la transformation des protéines pour la préparation à la digestion. ☐ Elle a <u>deux actions</u> : ⇒ Effet de solubilisation des protéines : -la <u>caséine</u> précipite en milieu acide -le <u>lactosérum</u> lui reste soluble (passe plus rapidement dans le duodénum) → or le gain de masse musculaire est dépendant de la vitesse d'apparition des aa dans le sang → s'il passe vite, pic d'aa, et stimulation de la production de masse musculaire (prise de compléments alimentaires par les sportifs). ⇒ Effet bactéricide (chez le nouveau-né il est moins marqué) 2- Mécanisme de la sécrétion d'HCl ☐ Les c. bordantes présentent une enzyme qui est l'anhydrase carbonique : catalyse la dismutation de l'eau avec du CO₂ : CO₂ + H₂O = H⁺ + HCO₃⁻ pour : • Former des protons (qui seront sécrétés au pôle apical) - sortie grâce à une pompe : la K⁺/H⁺ ATPase, qui utilise de l'énergie -les inhibiteurs de cette pompe agissent directement (oméprazole) - activateurs : les antihistaminiques agissent sur le rc a l'histamine sur le pôle basolatéral → adénylate cyclase : stimule la libération de protons • Et du bicarbonate HCO₃⁻ (qui devront être éliminés, sortent au pôle basolatéral) : - HCO₃⁻ seront échangés contre du Cl⁻ qui rentre alors dans la cellule (et qui ressort au pôle apical pour faire la partie chlore de l'acide chlorhydrique), et on voit le HCO₃ qui sort au niveau veineux → d'où le <u>pH sanguin alcalin</u> à la sortie de l'estomac. 3- Régulation de la sécrétion : Régulation parallèle de la production d'acide et d'enzymes (pepsinogène)	
	Activation	✓ <u>Para S</u> : Ach → GRP → production gastrine → histamine → action acide → si repas riche en protéines = stimulation acide : ✓ Si apport de protéines à une certaine concentration d'acide, les protéines vont capter les protons et tamponner l'acidité gastrique, et le pH remonte → induction de la sécrétion, jusqu'à ce que l'effet tampon des protéines disparaisse.
	Inhibition	✗ Si pH trop acide (pour protéger la muqueuse) ✗ Par la somatostatine ✗ Et en aval : ce liquide acide arrive dans le duodénum où arrivent des enzymes pancréatiques qui doivent agir en milieu neutre : il faut tamponner ce milieu acide → production par le pancréas de facteurs duodénaux comme : le GIP, la sécrétine, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide).

**MOTRICITE
GASTRIQUE**
1- ACTIVITE MOTRICE

- ⇒ Il y a des cellules neuromusculaires entre les deux couches musculaires, qui régulent la contraction, mais la contraction de base résulte de cellules qui ont spontanément une activité électrique :
- ⇒ Automatisme de l'estomac repose sur les cellules interstitielles pacemakers :
- ❑ Présentent des **cycles spontanés de dépolarisation-repolarisation** (3/min) : rythme électrique de base, l'intensité de la dépolarisation n'est pas suffisante pour générer un PA.
 - ❑ Couplage aux cellules musculaires lisses par des jonctions communicantes.
 - ❑ Un certain nombre de stimuli augmentent progressivement la force de contraction (stimulation nerveuse et hormonale).
 - ❑ Sous l'effet du paraS, de la gastrine, de l'étirement de la paroi, l'intensité de la dépolarisation va augmenter jusqu'à atteindre le seuil de contraction alors les cml vont se contracter, le signal se propage → contraction de la paroi gastrique.
 - ❑ Les cellules pacemaker donnent la fréquence et les autres structures donnent la force des contractions.

2- VIDANGE GASTRIQUE

⇒ Ces mouvements de contraction se produisent à la limite du fundus et pylore :

• **En l'absence** de stimuli l'estomac est passif.

• **A l'arrivée des aliments** : accumulation des aliments, une tension s'exerce sur la paroi, en plus des effets ParaS et de l'effet des peptides : contraction et propagation des ondes péristaltiques qui vont se propager vers le sphincter pylorique.

- plus l'onde se propage vers le sphincter plus la force de contraction est importante et efficace
→ mélange avec l'acidité, les enzymes.

- quand l'onde arrive au sphincter pylorique, il va se fermer (il est ouvert à distance des repas)
→ mais une petite quantité du bol gastrique va traverser quand même (pression suffisante), et le reste revient en arrière et brassage à nouveau.

• **La succession des contractions** permet de faire passer au fur et à mesure de petites quantités, de brasser, mélanger et broyer → les particules qui passent ont un diamètre inférieur à 3-4 mm . En temps normal tout ce qui sort de l'estomac a une taille relativement réduite cela ne veut pas dire qu'on ne peut pas faire passer des choses plus volumineuses à travers le pylore, exemple : *avalier un noyau de fruit*

• Les aliments sont broyés et malaxés pour mélanger et homogénéiser le contenu gastrique et arriver à emmener tout ça dans le duodénum afin que puisse se faire réellement la digestion enzymatique du bol alimentaire qui est devenu le chyme (liquide hétérogène qui va sortir de l'estomac pour passer dans le duodénum)

3- REGULATION DE LA FORCE DE CONTRACTION

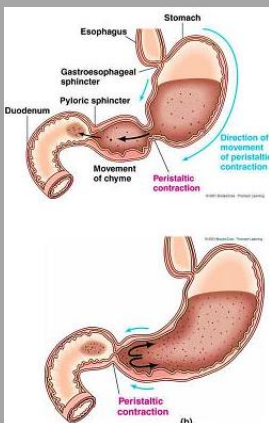
- ⇒ Gastrine : stimule la force des contractions, augmente le degré de fermeture du sphincter = qualité du broyage et de la dénaturation
- ⇒ Distension de l'estomac augmente la force des contractions
- ⇒ Le SNA para S est **activateur** et SNA sympathique est **inhibiteur**
- ⇒ Rétrocontrôle inhibiteur duodénal, plutôt sensible à la composition du bol, et de la distension duodénale ou présence de graisses (cholécystokinine, GIP) : limitation de la vidange gastrique, et l'arrivée des aliments dans le duodénum → perçu comme un sentiment de satiété.

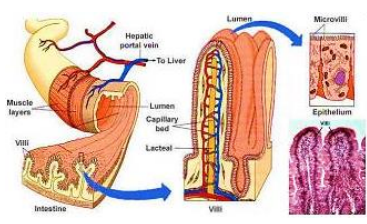
**MISE EN JEU DE LA
FONCTION
GASTRIQUE**
RECAPITULATIF :

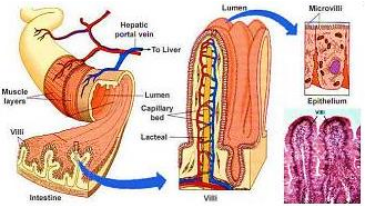
1. Phase céphalique : régulation nerveuse par le SNPS via nerf vague pour stimuler les sécrétions agissant sur c. neuroendocrines
2. Phase gastrique : étirement, gastrine → stimulation de la fonction motrice pour un bon brassage,
3. Phase intestinale = frein duodénal : soit l'acidité, soit le volume arrivant stimule la production de médiateurs (entéro-gastrones comme GIP, VIP), qui jouent sur la vidange et le brassage gastrique.

VOMISSEMENTS

- ❑ Réflexe conduisant à l'**élimination du contenu stomacal (gastrique)** par la bouche
- ❑ Contrôlé par : bulbe rachidien (centre de vomissement) et area postrema (zone chémoréceptrice = CTZ).
- ❑ **Stimuli du centre de vomissement :**

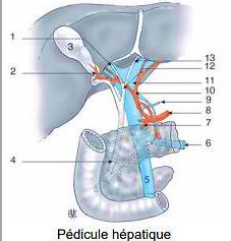


	▪ <u>Chimique</u> au niveau du CTZ ▪ Afférence du cortex cérébral (<i>odeur, douleurs, émotions...</i>) ▪ Appareil vestibulaire (<i>ex : mal de transports</i>) ▪ Stimulations périphériques du tube digestif (irritations gastriques) et du pharynx ❑ L'estomac joue un rôle assez passif dans ce reflexe, ouverture de tous les sphincters en réponse à des contractions musculaires abdominales, le voile du palais remonte et évite la remontée du contenu gastrique dans la cavité nasale, et obstruction par la glotte des voies aériennes.		
ULCERE GASTRIQUE	❑ (Ou duodéal), conséquence d'un déséquilibre entre facteurs de protection de la muqueuse et sécrétions acide et peptidique. ❑ Favorisé par : l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>, la prise d'aspirine ou AINS, le tabac.		
INTESTIN GRELE			
ANATOMIE	⇒ Système à démultiplication de surface, qui va se prêter à <u>la digestion et de l'absorption</u> ⇒ Intestin d'environ 6-7 m de long : le duodénum 30 cm, jéjunum 3 à 4 m et l'iléon 1-2 m ⇒ Replié sur lui-même : anses (entre 12 et 15), la première anse est bien fixe, contrairement aux autres plus mobiles • Des valvules conniventes : sur lesquelles on trouve, - des villosités au sens macroscopique - entre les villosités on trouve des invaginations (cryptes) 		
HISTOLOGIE	⇒ Epithélium prismatique qui recouvre les villosités, sont recouvertes d'un épithélium de revêtement • composé à <u>80% d'entérocytes</u> qui ont à leur surface des microvillosités. - c'est la cellule d'absorption et de digestion terminale de certains aliments. - présence à leur surface d'un glycocalyx (ensemble de polysaccharides) avec de très nombreuses enzymes qui digèrent les peptides et certains sucres et lipides pour terminer la digestion. • avec par endroit des <u>cellules caliciformes</u> à pole muqueux ouvert • et des <u>cellules immunitaires</u> = <u>cellules M (microfold)</u> : coupole présente au milieu des autres cellules épithéliales extrêmement importantes pour acquérir la tolérance et les antigènes qui arrivent par l'alimentation) - sont au niveau des nodules lymphatiques qu'on retrouve dans l'épaisseur de la paroi de l'intestin (plaques de Peyer), captent par endocytose les antigènes endoluminaux et les transfèrent aux cellules dendritiques. • <u>cellules neuroendocrines</u> argentaffines qui réagissent à la composition des aliments. <i>Cette très grande surface fait qu'on a un excès de capacité d'absorption et de digestion dans ses maladies récidivantes on peut être amené à couper une partie de l'intestin (maladie de crown).</i> <i>Si on garde la connexion entre l'intestin grêle et le colon il suffit d'1 mètre pour être autonome d'un point de vue nutritionnel.</i> ⇒ <u>Chorion</u> sous l'épithélium : partie saillante, socle de la villosité et toute la partie sous-jacente. <table><tr><td>Villosité</td><td> ▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal </td></tr></table>	Villosité	▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal
Villosité	▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal		

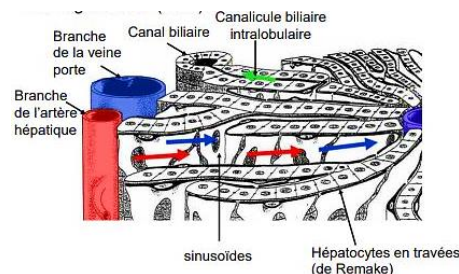


		▪ L'ensemble du TD est un tissu dont l'épithélium est à renouvellement extrêmement rapide. Au niveau de l'intestin grêle on renouvelle la totalité des cellules de l'épithélium en 2-3 jours cela peut avoir 2 conséquences : ✓ Permet d'assurer un fonctionnement à peu près constant ✗ Conséquences négatives : tous phénomènes qui vont altérer la division de ces cellules précurseurs vont perturber le renouvellement de la muqueuse ▪ Ce sont les traitements du chimiothérapie effets intestinale comme le méthotrexate par exemple qui ont une action intestinale extrêmement violente qui peut provoquer du fait du non-renouvellement des cellules des abrasions très importante de la muqueuse intestinale ▪ Le traitement est douloureux et provoque des vomissements, mal digestion dans les jours qui suivent la chimiothérapie
	Cryptes - c. neuroE	▪ Cryptes ou Glandes de Lieberkühn : il y a un <u>renouvellement très rapide</u> dans le système digestif, au niveau de l'intestin le renouvellement total s'effectue en 2-3 j. ▪ Dans le tier inférieur, il y a des cellules immatures qui donnent naissance à tous les types de cellulaires (sauf les cellules M). ▪ Elles vont se diviser et renouveler le stock des cellules de Paneth, remonter le long de la paroi des cryptes tout en se différenciant, pour qu'au niveau du col de la crypte, elles aient acquis l'ensemble des fonctions. ▪ Lorsqu'elles arrivent au niveau du sommet de la villosité, elles commencent l'apoptose et tombent au niveau de la lumière intestinal. ♣ Cellules neuroendocrines, secrètent plusieurs molécules : <u>La cholécystokinine ou CCK</u> : on la trouve dans l'intestin mais aussi au <u>niveau cérébral</u>, -Au niveau intestinal elle agit sur : les fonctions de motricité, fonctions pancréatiques -Au niveau cérébral on peut avoir une CCK locale et CCK intestinale. -Sécrétion stimulée par : distension de l'intestin et par le bol alimentaire (peptides, AG) - Actions : ✓ Stimule la <u>contraction</u> de la vésicule biliaire, ✓ Stimulation de la <u>sécrétion</u> d'un suc gastrique riche en enzymes et bicarbonates au niveau pancréatique, ✓ Inhibiteur de la sécrétion et de la motilité gastrique <u>La sécrétine</u> : production <u>duodénale</u>, augmente la sécrétion pancréatique, effet de rétrocontrôle sur l'acidité gastrique. -Sécrétion stimulée par : les peptides, les aa et l'acidité ♣ Cellules de Paneth : situées au fond des cryptes, produisent des protéines à activité antibactérienne (lysozyme : hydrolyse les protidolipides), de la phospholipase A2, peptidases et défensines)
	Sous muqueuse	▪ Dans la partie initiale de l'intestin grêle on va trouver dans la sous-muqueuse des <u>glandes de Brunner</u> qui vont participer à la neutralisation du chyme gastrique en produisant du bicarbonate et en produisant un mucus alcalin ou des bicarbonates pour venir contrer l'acidité à la sortie de l'estomac et rééquilibrer le pH de la lumière intestinale ✓ Pour que le chyme puisse suivre son chemin sans problème ✓ Pour éviter que l'acidité gastrique attaque les cellules intestinales.
VASCULARISATION	⇒	<u>Système porte</u> : système circulatoire sanguin qui relie 2 réseaux capillaires de même type soit veineux /veineux soit artériel/ artériel

	⇒ Les cellules de l'intestin sont vascularisées par l'artère mésentérique supérieure et la particularité du sang veineux qui y émerge (veine mésentérique supérieure) et qu'il forme un système porte ainsi les éléments absorbés par les cellules de l'intestin vont se retrouver dans le sang veineux et remonter pour former la veine porte du foie qui joue un rôle de filtre
MOTRICITE	1-DECLenchement : ➤ Cet intestin doit assurer une certaine mobilité pour que le bol alimentaire progresse et que le mélange se fasse (sucs + alimentation), il faut des mouvements de contraction. ➤ Elle dépend d'éléments hormonaux et du système nerveux intrinsèque. • Innervation intrinsèque : cellules de Cajal, activité électrique cyclique avec des niveaux de dépolarisation et repolarisation insuffisant pour fournir des contractions (cellules pacemakers). Relais entre les plexus de Meissner et Auerbach et les fibres musculaires lisses. • Hormone : nombreux régulateurs ;gastrine,CCK (stimulants), sécrétine et entéro-glucagon (inhibiteurs) • Innervation extrinsèque : réflexes gastro-iléal et iléo gastrique 2- MOUVEMENTS : Le temps de transit dans l'intestin grêle : 3 à 5 h • Mouvements de segmentations : contraction des fibres circulaires, ce qui permet le brassage et peu de progression. • Mouvements pendulaires : contraction des fibres longitudinales, raccourcissement de petites sections de l'intestin : brassage efficace, mélange du chyme • Ondes péristaltiques : courtes (rarement plus de 10 cm), à propriétés inhérentes aux muscles lisses intestinaux • Complexe moteurs migrants : apparaissent pendant les périodes de jeûne, ce sont des contractions qui parcourent tout l'intestin avec une certaine rythmicité 70-90 min. Fonction de chasse pour éliminer tout ce qui se trouve dans la lumière digestive à distance des repas (desquamation des cellules, résidus de digestion, contention du microbiote...) 3- MODIFICATION REFLEXES DE LA MOTRICITE : • Réflexe gastro-iléal : accélération de la motricité iléale induite par la distension gastrique • Frein iléal : la distension iléale et la présence de glucides dans l'iléon entraîne un ralentissement de la vidange gastrique, • Réflexe intestino-intestinal (ou iléus paralytique) : inhibition de la motricité intestinale par la simple manipulation de l'intestin, foyer infectieux (appendicite, péritonite), certains médicaments (les morphiniques en particulier) Segmentation Mouvements pendulaires Ondes péristaltiques
GROS INTESTIN	
ANATOMIE CIVILE	☐ Structure relative stable ou cadre colique, avec : ★ À droite le colon ascendant, transverse puis descendant ★ Et la partie terminale : le colon sigmoïde ☐ Cette structure est maintenue en place par les structures particulières du péritoine : mésocolon...
HISTOLOGIE	☐ Aspect plus simple que l'intestin grêle : ★ Disparition des villosités, glandes de Lieberkühn sans cellules de Paneth, long cordons musculaires (taenia-coli) ★ Colonocytes : Équipement enzymatique réduit (digestion colique assurée par fermentation/putréfaction des résidus alimentaires par la flore colique). ★ Réabsorption active d'eau (1500 ml/j) surtout dans les colons droit et transverse, associée à un transport actif de Na⁺ couplé à une Na⁺/K⁺ ATPase basolatérale. ★ Cellules caliciformes plus abondantes, elles permettent la production de muqueuses, les selles sont ainsi formées d'eau et de fibres non digestibles, glandes de Lieberkühn dépourvues de cellules de Paneth.

VASCULARISATION	☐ Colon droit et transverse : <u>artère mésentérique supérieure</u> et <u>veines mésentérique supérieure</u> et <u>porte</u> ☐ Colon gauche, sigmoïde, rectum : <u>artère mésentérique inférieure</u> et <u>veine mésentérique inférieure/veine splénique</u>. ☐ La vascularisation veineuse du rectum a la particularité de ne pas rejoindre la veine porte du foie ☐ C'est pourquoi on utilise des <u>suppositoires</u> ou des <u>solutions injectables</u> par voie rectale ☐ Les médicaments peuvent <u>directement rejoindre la circulation sanguine</u> en évitant l'effet de premier passage hépatique ☐ La circulation sanguine du rectum permet de réabsorber certains composés réutilisables par l'organisme
ACTIVITES MOTRICES	☐ <u>Sphincter iléo-cæcal</u> régulant l'entrée du chyme dans le caecum. ☐ Sphincter contrôlé par les neurones du plexus intramural, normalement ferme : relâchement en réponse aux contractions péristaltiques courtes iléales ☐ <u>Activité motrice colique</u> beaucoup plus lente que dans l'intestin grêle : stockage
LE FOIE	
ANATOMIE	☐ Organe plein, situé sous le diaphragme (partie droite), sous la cage thoracique (s'il déborde c'est pathologique) ☐ Entouré par une capsule conjonctive (capsule de Glisson), qui s'infiltré dans la structure du foie, et elle délimite des lobes (qui n'ont pas de conséquences fonctionnelles) : antérieur : lobe droit et gauche, et post : lobe de Spiegel, lobe carré.
VASCULARISATION  Pédicule hépatique	♣ Le foie reçoit 25% du débit cardiaque, en qq minutes l'ensemble du sang passe à travers le foie • dont 70% passe par la veine porte : sang veineux • et 30% par artère hépatique (qui apportent l'oxygène). ♣ L'organisation vasculaire à l'intérieur : la capsule suit le trajet des vaisseaux. ♣ Sur la partie inférieure, la veine porte se ramifie en doigt de gants, et pareil sur sup avec l'artère → Système symétrique → délimite structurellement le foie. ♣ Le long des mêmes trajets, en sens inverse, il y a les tuyaux biliaires. Si on va au bout des ramifications, le système sanguin délimite des territoires discrets, bien délimités : à chaque sommet : • ramification de la veine porte, et de l'artère hépatique • et ramification des canaux biliaire • avec au centre veine centro-lobulaire ♣ En coupe, on voit que les veines et artères se ramifient pour former eu centre la veine centro-lobulaire. On a l'habitude d'appeler cette structure avec espace porte périphérique et au centre la veine centro-lobulaire = <u>un lobule hépatique</u> (ou acinus hépatique, ou lobule porte). ♣ Les espaces portes permettent l'entrée et la sortie du sang veineux
HISTOLOGIE	ORGANISATION ▪ On retrouve à la périphérie : ⇒ Des espaces portes avec des ramifications de la veine porte ⇒ Dans chaque travée d'hépatocytes on va avoir à chaque extrémité l'arrivée de sang portal et le départ de sang veineux ⇒ Le sang sortant du foie va être drainé par la veine centrolobulaire au centre du lobule hépatique ⇒ Les hépatocytes sont disposés en travées de telle manière que chaque hépatocyte a au moins une face en rapport avec le sang (pas en contact direct car il y a un endothélium vasculaire) ✓ Ce sont les <u>travées de Remake</u> qui sont des travées radiaires ▪ Il y a aussi des ramifications de l'artère hépatique qui arrive dans l'espace porte le sang veineux et artériel se mélangent ⇒ L'essentiel du sang du débit est veineux et puis va se promener le long de ses travées dans des espaces vasculaire qui sont un peu particulier, ce sont des capillaires sanguins très modifiés qu'on appelle les sinusoïdes hépatiques ⇒ Ce sont des capillaires à l'intérieur de la masse du lobule hépatique ⇒ Ces sinusoïdes sont bordées de cellules endothéliales un peu particulière qu'on appelle les cellules sinusoïdales

- ⇒ Elles sont particulières car en dehors de leurs caractéristiques classiques de cellules très aplaties, elles sont peu jointives : c'est un endothélium discontinu
- ⇒ Il y a de grandes perforations à travers les cellules qui vont permettre au plasma de passer librement au contact des hépatocytes.
- ⇒ Ces pores sont relativement grands car certaines particules lipidiques font moins de 100 nm et peuvent passer à travers ses pores ce qui va permettre des échanges et permettre aux hépatocytes d'effectuer leurs fonctions.
- Un élément plus particulier entre les hépatocytes :
 - ⇒ 2 hépatocytes en contact et définissent entre eux un petit espace qui : début des canaux biliaires
 - ⇒ On a des canalicules biliaires intra lobulaire entre 2 travées de cellules, du côté de la face qui n'est pas en contact avec le sang
 - ⇒ La bile se déplace à l'intérieur de ces travées
 - Le sang va de la périphérie vers le centre du lobule alors que la bile va en sens inverse donc elle va s'écouler dans vers les espaces portes dans des canaux biliaires
 - Une nuance entre ces canalicules biliaires intralobulaires et canaux biliaires :
 - ⇒ A l'intérieur du foie il n'y a pas de paroi propre, ce sont les hépatocytes qui forment la paroi des canalicules alors que dans les canaux biliaires, on va avoir des cellules particulières des **cholangiocytes**



LES CELLULES HEPATIQUES

HEPATOCYTES : 80% des cellules

- ⇒ **2 hépatocytes forment un canalicule biliaire** (bordé par un système jonctionnel très serré il faut éviter que la bile reflue entre les cellules),
- ces hépatocytes sont séparés de la sinusoiide par les cellules endothéliales sinusoiïdales (avec des trous dans le cytoplasme qui permettent au sang de passer librement de la lumière des capillaires vers l'hépatocyte).
- elles ont une polarisation (du pôle sanguin, vers le pôle canaliculaire biliaire), avec une organisation différente sur les deux membranes.
- ce sont les cellules fonctionnelles d'un point de vue métabolique, disposées en travées unicellulaires radiaires de la zone périportale à la zone centro-lobulaire
- ⇒ **Métabolisme important**
- avec un RE granuleux très riche en ribosomes → grande synthèse protéique du foie : produit l'albumine (70g/L de sang), les protéines de coagulation (fibrinogènes, et facteur de coagulation ...), la synthèse de protéines de l'inflammation.
- au niveau du REL : métabolisme des lipides, et du glucose, activité oxydative = sys microsomal oxydatif, transforme des hormones (stéroïdes, qui doivent être métabolisées et éliminées par le foie par **élimination biliaire**, aussi pour certains xénobiotiques, ou **transformation** pour les prodrogues).
- Nombreux lysosomes en rapport avec une fonction d'autophagie (autogestion d'éléments énergétiques du cytoplasme afin d'en récupérer pour son métabolisme)
- ⇒ Tous ne sont pas identiques, il y a un **gradient de fonctions** : hétérogénéité des hépatocytes
- le sang arrive avec bcp de nutriments et oxygène ...
- donc dans la zone périportale (oxydation, néoglucogenèse, beta ox, synthèse de cholestérol, catabolisme des aa, uréogenèse ...)
- et dans zone périveineuse (glycolyse, lipogenèse, cétogenèse, synthèse de glutamine (pour piéger l'ammoniac qui aurait échappé à l'uréogenèse), biotransformation).

CELLULES SINUSOIÏDALES 20%

- ⇒ Cellules endothéliales fenêtrées, le cytoplasme fait saillie dans la lumière capillaire, il y a des perforations (pores) de $\varnothing$: 100 nm, reposants sur une lame basale discontinue, très réduite (espace de Disse), avec quelques fibres de collagènes, ou le sérum peut circuler librement.
- ⇒ Ces cellules endothéliales sous l'action de catécholamines **font varier le diamètre des pores** si on a une stimulation par le **système nerveux sympathique** de la noradrénaline qui est libérée

	localement, la perméabilité des pores va être modifiée, par exemple la capacité des pores à libérer des lipoprotéines de taille trop grande par rapport au diamètre du pore ⇒ Échanges importants <i>ex de lipoprotéines</i>. ⇒ Matrice extra-cellulaire sous-jacente de fibres de réticuline.
	CELLULE DE KUPFFER ⇒ Macrophage résident du foie, cellules immobilisées, présentes dans la lumière des sinusoides (activité de phagocytose), cellules phagocytaires très actives à la surface de l'endothélium, filtre tout ce qui vient de l'intestin. ⇒ Elle est moins réactive qu'un macrophage standard, détruit le pathogène en limitant la sécrétion de produits inflammatoires : laisse le foie dans un état stable .
	CELLULES DE ITO ⇒ Cellules stellaires ou étoilées ont de nombreux prolongements qui entourent les sinusoides, ont ⇒ <u>Activités importantes</u> : ▪ Stockage de certaines vitamines : ont de grandes vacuoles lipidiques dans le cytoplasme → stockage de vitamine A ▪ Rôle majeur dans processus de fibrose → les cellules de Ito produisent des médiateurs qui agissent sur la prolifération cellulaire, et produisent de nombreux éléments de la MEC (trame collagène, fibres de réticuline ...), tant que c'est de la réparation, c'est bien, mais quand c'est incontrôlé → dev de travées fibreuses dans les lobules → évolution vers la <u>cirrhose hépatique</u> ▪ Circulation lymphatique : Espace de Disse à la périphérie du lobule est connecté aux vaisseaux lymphatiques, il y a un <u>réseau lymphatique profond</u> (issu des espaces de Disse et va être drainé progressivement vers les espaces portes puis le long des troncs vasculaires jusqu'au pédicule hépatique), et un <u>réseau superficiel</u> (sous-capsulaire provenant des espaces interlobulaires, se drainant vers le pédicule hépatique). ▪ Le système biliaire
	VOIES BILIAIRES ⇒ A la périphérie du lobule, on se retrouve dans des canaux avec une paroi propre = canaux de Hering. • Qui vont parcourir les espaces porte en suivant le trajet des veines, en se regroupant, • Dans ce trajet, les cellules de la paroi = cholangiocytes vont modifier la composition du liquide (sécrétion d'eau et de bicarbonates = bile plus fluide à la sortie du foie). ⇒ Ces canaux se regroupent en 2 canaux hépatiques droit et gauche, qui vont fusionner pour former le canal cholédoque (avec glandes muqueuses) où il y a production de mucus, qui enrichit la sécrétion biliaire.
	STRUCTURE DES VOIES BILIAIRES ⇒ La <u>bile est produite en continue, or on mange de façon discontinue</u> dans l'espèce humaine : à l'arrivée du canal cholédoque et du canal pancréatique, on a des structures sphinctériennes tout le long, et à l'entrée = <u>ampoule de Vater</u>, on trouve le sphincter d'Oddi. • Ces sphincters qui seront fermés à distance des repas = la bile reflue dans le canal cholédoque et empêche la remontée vers le foie, la bile se stocke dans la vésicule biliaire.
	VESICULE BILIAIRE ⇒ La vésicule biliaire, assure la fonction de stockage entre les repas, et une fonction de concentration (réabsorption de 90% de l'eau). ⇒ Muqueuse avec de nombreux replis, une musculature bien développée : car au moment des repas doit éjecter son contenu dans l'intestin. Elle se contracte quand il y a production de CCK = cholécystokinine (produite au niveau du duodénum avec l'arrivée du bol alimentaire). ⇒ La bile est relativement instable elle peut précipiter le cholestérol, les sels minéraux, c'est le début de calculs qu'on peut retrouver dans le canal cholédoque → responsables de <u>crises coliques</u>.
	⚡ Innervation à la fois sympathique (fibres issues du gg coeliaque), et para S (issu du nerf vague) → Joue sur l'hémodynamique, la régulation biliaire et métabolique (<i>ex : Nadr stimule la néoglucogénèse en période d'hypoglycémie</i>). Il y a des systèmes sensibles à l'osmolarité près de la veine porte et système de chémoréception en rapport avec la composition de la prise alimentaire.

FONCTIONS DU FOIE

FONCTIONS METABOLIQUES

- ♣ Métabolisme glucidique et lipidique et azoté, détoxification, fonction sécrétoire exocrine (bile et acide biliaires) et endocrines (protéine, et hormones, médiateurs comme IGF1)
- **Métabolisme glucidique** : glycogénèse, néoglucogénèse, cycle des pentoses phosphate
⇒ Métabolisme du fructose : bon substrat mais si excès → cancer du foie
- **Métabolisme lipidique** : oxydation peroxysomale → ox° des AG, et de certains médicaments, produit du H₂O₂ (si trop entraîne des dommages).
- **Métabolisme azoté** (production des protéines plasmatiques : albumine, protéines de transport, de l'inflammation, de coagulation, du métabolisme du fer et du cuivre ...)
- **Cétogenèse** : production de corps cétoniques (si excès d'acétyl-CoA) : que le cerveau peu utiliser.
- **Métabolisme des lipoprotéines** : assemblage de lipides sous forme de chylomicrons pour les redistribuer.
- **Synthèse du cholestérol** (environ 1/3 du cholestérol total)
- **Métabolisme de l'hème** et élimination de la bilirubine :
⇒ Hème nécessaire pour les GR, mais aussi de nombreuses protéines qui ont besoin d'hèmes pour leur métabolisme oxydatif).
⇒ Quand on dégrade Hb, on l'a transforme en *bilirubine* :
- que l'on trouve dans le sang (couleur jaune des hématomes)
- sera éliminée par système de conjugaison habituel pour former une molécule soluble qui sera éliminée dans la bile.
- **Réaction de biotransformation** (au niveau du REL et peroxysomes) = 2 phases,
⇒ **I : oxydation et hydroxylation** (les inactive ou les active, ou transformées en molécules toxiques)
→ grâce aux enzymes de la famille des CYP450 → fait apparaître un groupement hydroxyle
⇒ **II : conjugaison** avec une molécule plus hydrophile sur le OH, pour augmenter la solubilité, et permettre son élimination.
- **Fonction biliaire** :
⇒ La bile est à la fois un suc digestif et une voie d'excrétion
⇒ Secrétée par les hépatocytes au pôle biliaire avant d'être véhiculée par les voies biliaires
⇒ Elle est formée de 2 fractions :
- l'une est **dépendante** des acides biliaires
- l'autre est **indépendante** des acides biliaires (si stress oxydant, glutathion n'est plus libéré dans la bile, et défaut de production de bile par le foie).
★ Composition : production entre 0,5 et 0,8 L/j : *peptides, protéines, cholestérol, acides et sels biliaires, phospholipides, stéroïdes et dérivés, pigments biliaires, xénobiotiques....*
- Si déstabilisée : fait des calculs
★ Cholérèse stimulée par la sécrétine et parasympathique et action de la CCK sur la vésicule (cholagogue)
★ Les acides et sels biliaires = structures dérivées du cholestérol (acide cholique et chénodesoxycholique, conjugue avec la glycine (glycocholate), et la taurine (taurocholate).
- Vont être déconjugués et réabsorbés en partie (cycle entéro hépatique), d'autres réduits.

PATHOLOGIES

- ✖ **Cholestase** : diminution de la production de bile
 - origine intra-hépatique : maladie alcoolique, hépatite virale, cirrhose, l'hépatocarcinome (se développe de façon chronique, d'abord petits problèmes, puis évolution vers la cirrhose en 10-15 ans chez la majorité des patients, et puis en 15-20 ans développement d'un hépatocarcinome)
 - ou extra hépatique : obstruction des voies biliaires, ou cancers/stones qui empêchent la bile de s'écouler.
- conséquence : non élimination de certains produits qui devraient être éliminés, dont la bilirubine, qui va s'accumuler (*coloration bronze de la peau, et jaunisse des yeux*)
- ✖ **Hépatite** : associée à une cytolysse, nécrose de cellules avec insuffisance du fonctionnement hépatique.

	✗ Stéatose hépatique : associée au syndrome métabolique (commence par apparition de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes, et quand elle devient très importante, elle devient irréversible (1ère cause de transplantation hépatique aux US)) ✗ Cirrhose : fibrose, et désorganisation de la vascularisation hépatique, entraîne une insuffisance hépatocellulaire, et une hypertension portale. Risque d'évolution vers le cancer.							
PANCREAS EXOCRINE								
ANATOMIE	♣ Organe très particulier situé dans la première rangée duodénale, il est composé à la fois d'un <u>tissu exocrine</u> pour produire des composants nécessaires à la digestion et <u>une fonction endocrine</u> avec la production d'hormones très importantes : insuline et glucagon • le canal de Wirsung : canal pancréatique principal qu'on retrouve chez tous les individus, • le canal de Santorini en revanche n'est pas systématiquement présent (max 30% de la population)							
VASCULARISATION	♣ Organe <u>très sensible à l'hypoperfusion</u>, et normalement s'auto régule pour avoir un bon volume de pression qui le parcourt, • les sécrétions endocrines pancréatiques passent dans les veines mésentérique sup et veine splénique • alors que les sécrétions exocrines passent dans le canal pancréatique							
HISTOLOGIE	♣ Structure en grappe de raisin, en acini (enzymes), • au niveau des cellules canalaire des canalicules : production d'eau et électrolytes (bicarbonates). • suc avec des enzymes produites par acini. Dans les grappes d'acini, on trouve des cellules de pancréas exocrines (Ilots de Langerhans, avec capacité de déverser leurs produits de sécrétion dans la circulation sanguine). Pancréas exocrine : <table><tr><td>Cellules acineuses</td><td> • C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs. </td></tr><tr><td>Cellules canalaire</td><td> ♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose) </td></tr><tr><td>Cellules stellaires</td><td> ♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques) </td></tr></table>		Cellules acineuses	• C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs.	Cellules canalaire	♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose)	Cellules stellaires	♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques)
Cellules acineuses	• C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs.							
Cellules canalaire	♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose)							
Cellules stellaires	♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques)							
SUC PANCREATIQUE	▪ Environ 1,5L par jour ▪ Liquide isotonique au plasma, très riche en HCO_3^- (<i>pH 8,6</i>) ▪ Il contient l'ensemble des enzymes nécessaires à la digestion : protéases, enzymes amylolytiques, lipolytiques, RNAses, DNAses. ▪ Activation des enzymes dans la lumière duodénale par entérokinase de la muqueuse. ▪ Induction sous le contrôle de sécrétine et CCK (produite par les c. neuroendocrines des glandes de Lieberkühn de l'intestin), contrôlé par le système paraS lors des repas.							