

14. Absorption et mécanismes d'absorption : généralités

Chaque jour le tube digestif devra absorber

- 1) les produits de la digestion
- 2) ce qui a été sécrété

La quantité de chyme formée est de l'ordre de 15 L pour 1 kg de matière sèche; chez l'homme, cela représente environ un volume de 9-10 L par jour qui passe dans le duodénum et cela s'élève à 250 L chez la vache.

Les capacités d'absorption de l'intestin grêle sont très grandes. Physiologiquement, l'homme absorbe par jour 8 L d'eau; 50 à 100 g d'acides gras, 200-300 g de glucides et environ 100 g de lipides mais ses capacités potentielles d'absorption sont très supérieures. **Les capacités peuvent être réduites en cas d'entéropathie et cela s'explore avec des tests d'absorption.**

14.1. Les sites d'absorption

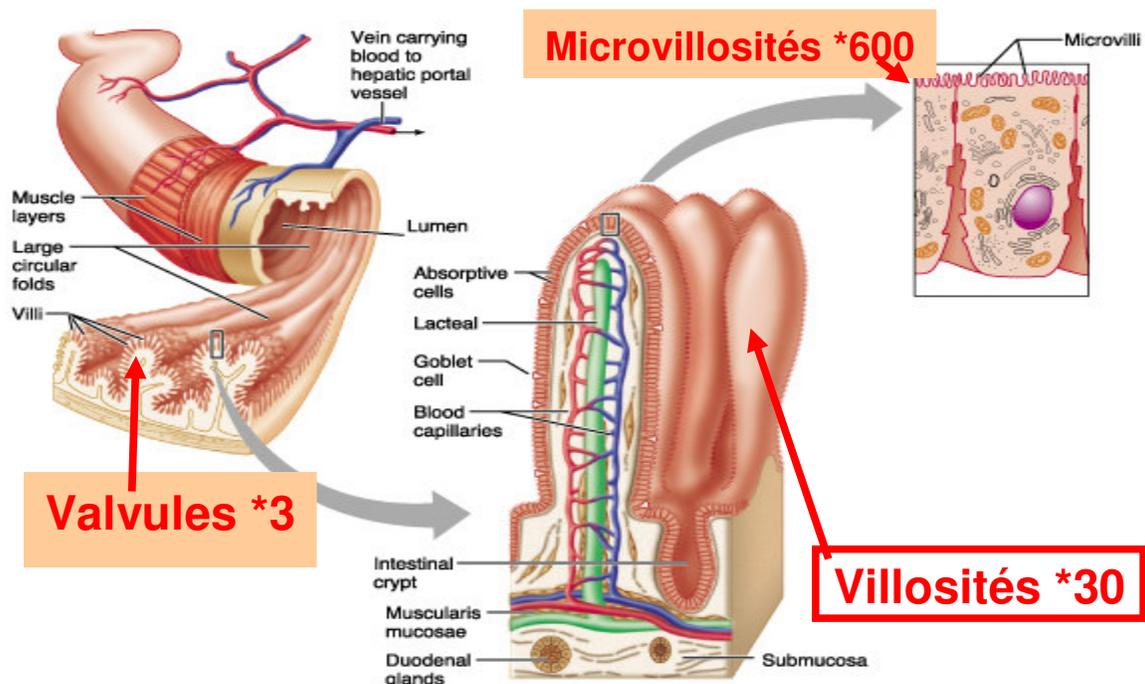
L'estomac n'est pas une zone d'absorption efficace (absence de villosités) et l'essentiel des phénomènes d'absorption se fait dans **l'intestin grêle** (fig. 14.1) grâce à la présence de **villosités intestinales**.

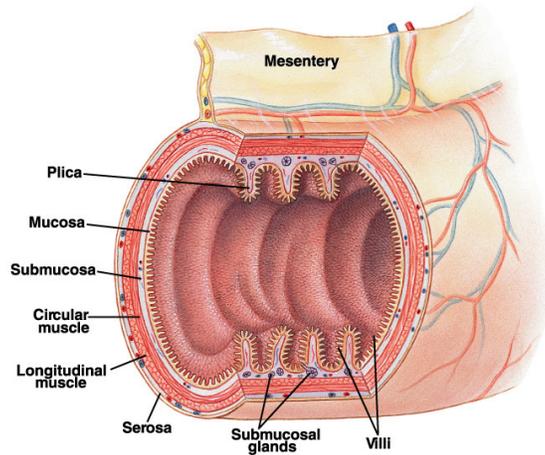
Figure 14.1. Taille et surface des segments du tube digestif. L'essentiel de l'absorption s'effectue dans le jéjunum et l'iléon.

	Longueur (cm)	Diamètre (cm)	Surface d'absorption (m ²)
Bouche	15-20	10	0.07
Œsophage	25	2.5	0.02
Estomac	25	15	0.11
Duodénum	25	5	0.09
Jéjunum	300	5	60
Iléon	60	5	60
Caecum	10	7	0.05
Côlon	150	5	0.15
Rectum	20	2.5	0.015

La paroi intestinale forme des replis appelés **valvules conniventes** (fig. 14.2) qui multiplient la surface par 3-10. Ces valvules sont très développées dans le duodénum et l'iléon. Sur cette surface et à partir du point de déboucher du canal biliaire, on retrouve les **villosités intestinales** qui se projettent à environ **1 mm** de la muqueuse (x par 20 la surface de l'intestin). Ces villosités sont formées par des cellules qui elles-mêmes possèdent une **bordure en brosse (microvillosités)** de $1\mu\text{m}$ de haut. Cela multiplie encore par 10 la surface d'échange d'où une multiplication globale par 600 de la surface de l'intestin grêle soit une surface totale chez l'homme d'environ 250 m^2 .

Figure 14.2. Valvules conniventes et villosités intestinales. L'intestin grêle est de forme cylindrique et sa surface est limitée (environ 8 cm^2 par cm de longueur). A l'intérieur de cette surface on observe des replis appelés valvules conniventes dont l'existence multiplie par 3 à 10 la surface de l'intestin. Ces valvules sont au nombre de 800 à 900 et mesurent de 6 à 8 mm de haut et 2 mm de large. Sur ces valvules, la muqueuse est disposée en cônes allongés appelés villosités. Il y a 30 à 70 villosités par mm^2 (10×10^6 pour la totalité de l'intestin). Chaque villosité a une hauteur de 300 à 600 μm et leur surface multiplie celle de l'intestin par un facteur de 10 à 20. Les villosités sont formées de cellules qui elles-mêmes possèdent des bordures en brosse.

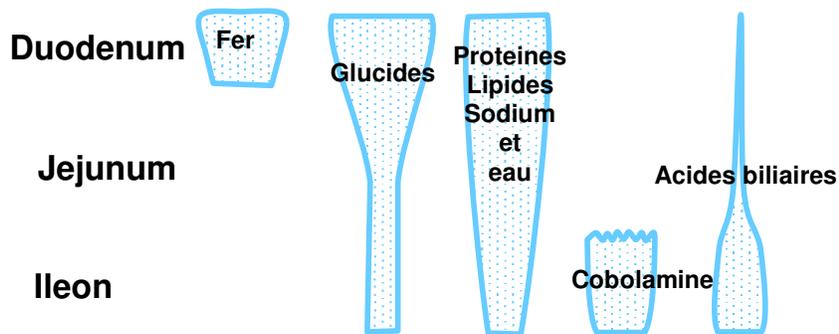




14.2. Les zones d'absorption dans le tube digestif

Les zones d'absorption varient en fonction des mécanismes avec des localisations étendues pour les mécanismes passifs et plus localisés en cas de mécanisme actif (fig.14.3).

Figure 14.3. : Principales zones d'absorption de l'intestin.



14.3. Le passage et le transit des nutriments par les microvillosités intestinales

A partir de la lumière intestinale, les molécules auront à franchir successivement différentes couches avant de parvenir dans le sang :

- 1) une couche aqueuse et stagnante
- 2) une couche de mucus

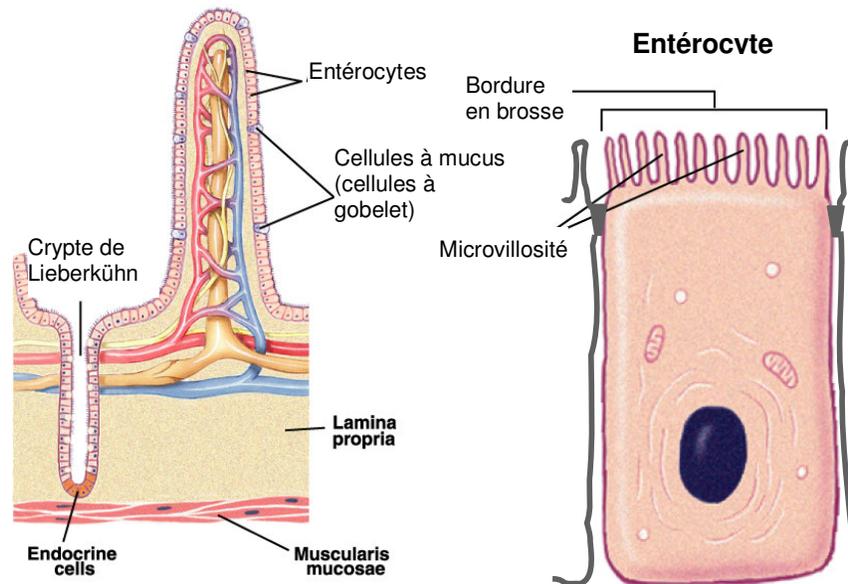
- 3) les cellules épithéliales
- 4) la membrane basale (7-9 nm) (c'est une bicouche classique)
- 5) le capillaire fenestré

14.3.1. Villosités et microvillosités

Les villosités tapissent les **entérocytes** (fig. 14.4). C'est l'**unité fonctionnelle** de l'épithélium intestinal (l'épithélium intestinal est formé par une seule couche d'entérocytes supportée par la *lamina propria*).

Les villosités sont étroitement associées aux cryptes de Lieberkühn qui contiennent des **cellules à mucus** (cellules à gobelet ou cellules caliciformes) et des **cellules non différenciées** qui vont subir une multiplication rapide. Ce sont des cellules qui sont les précurseurs des entérocytes qui vont migrer en 4-5 jours jusqu'au sommet des villosités pour finir par desquamer dans la lumière intestinale.

Figure 14.4. Villosités et microvillosités de l'intestin. Les villosités sont des cônes de 0.5 mm de haut, formés par des cellules qui possèdent des bordures en brosse appelées microvillosités.



Les cellules intestinales (fig. 14.5) qui forment les villosités sont tapissées par des microvillosités (1 μm de longueur, 0.1 μm de diamètre) dont la rigidité est assurée par des microfilaments longitudinaux (filaments d'actine) (fig. 14.6A). Ces microvillosités sont couvertes par un réticulum de filaments polysaccharidiques (fuzzy coat) ou **glycocalyx** (fig. 14.6B) qui fixe la couche de mucus. Au sein de la

villosité existe une **circulation sanguine** et **lymphatique**. Les villosités sont animées de **mouvements réguliers** et coordonnés qui réduisent l'épaisseur de la couche d'eau stagnante. Le pH à la surface externe de la membrane apicale est de 5.5.

Figure 14.5: Entérocyte avec ses microvillosités. Les entérocytes forment une barrière étanche grâce aux jonctions serrées et communiquent entre eux (entre leur cytosol) par des jonctions communicantes.

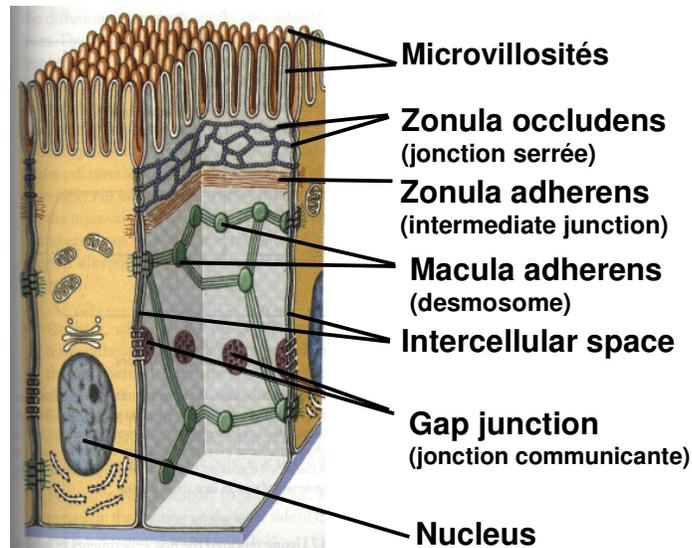
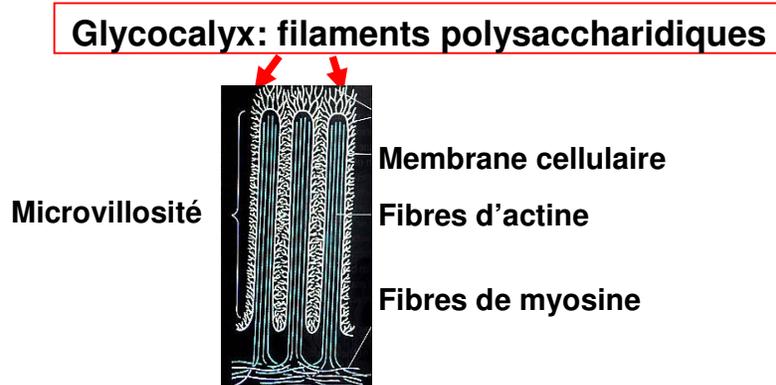
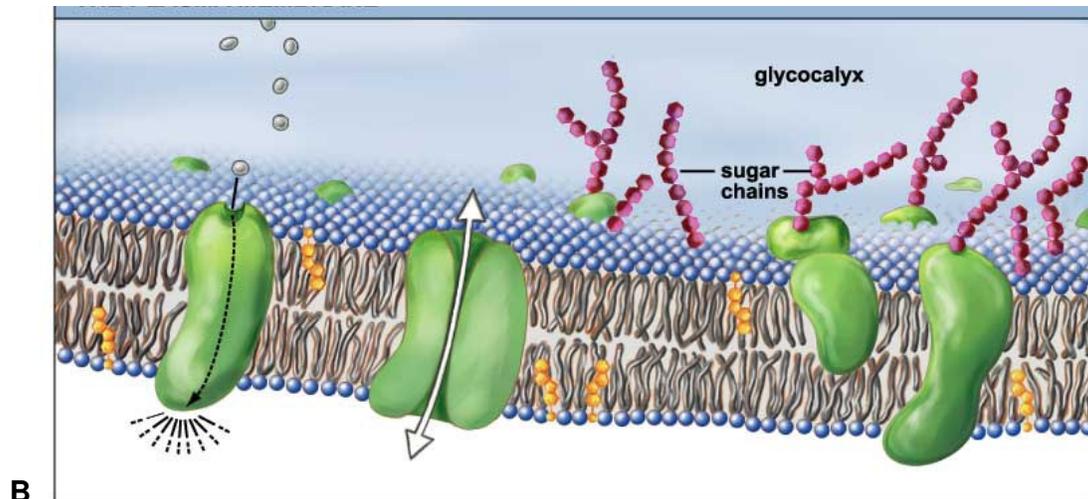


Figure 14.6.: Microvillosités intestinales et glycocalyx. Les microvillosités sont rigidifiées par des fibres d'actine et elles sont recouvertes de glycocalyx. Le glycocalyx est un réseau fibrillaire extracellulaire riche en glycoprotéines (mucines) recouvrant la membrane apicale des entérocytes. Il est très adhérent à la cellule (ancrage par des chaînes glucidiques) et il joue le rôle d'un tapis moléculaire entre le contenu intestinal et la membrane de l'entérocyte.

A





14.3.2. La couche de mucus

Elle tapisse la surface des entérocytes, le mucus est sécrété par les **cellules en gobelet**. Il protège la muqueuse du contenu acide du chyme. Cette couche n'est pas affectée par les contractions intestinales. Le mucus contient de la **mucine**, une glycoprotéine chargée négativement et qui réduit la perméabilité aux molécules chargées positivement.

14.3.3. La couche aqueuse stagnante

D'une épaisseur de 50 μm chez le rat, cette couche est réduite en épaisseur par la motricité intestinale. Elle est la couche limitante pour les micelles.

14.4. Passage sanguin des nutriments

A partir des liquides interstitiels des villosités, les produits de la digestion vont entrer dans le sang ou la lymphe.

Chez les mammifères environ 80% des chylomicrons entrent dans la lymphe qui est un ultrafiltrat plasmatique modifié. Ce système lymphatique commence avec les canaux borgnes des villosités et la lymphe regagne la circulation générale via le canal thoracique. En revanche, acides aminés et sucres rejoignent le sang et partent la veine porte.

14.5. Mécanismes d'absorption

Plusieurs processus d'absorption sont impliqués dans l'absorption des produits de la digestion : des passages transcellulaires ou paracellulaires. Pour les passages transcellulaires cela peut porter soit sur des substances en solution soit sur des éléments sous forme particulaire.

14.5.1. Le passage transcellulaire

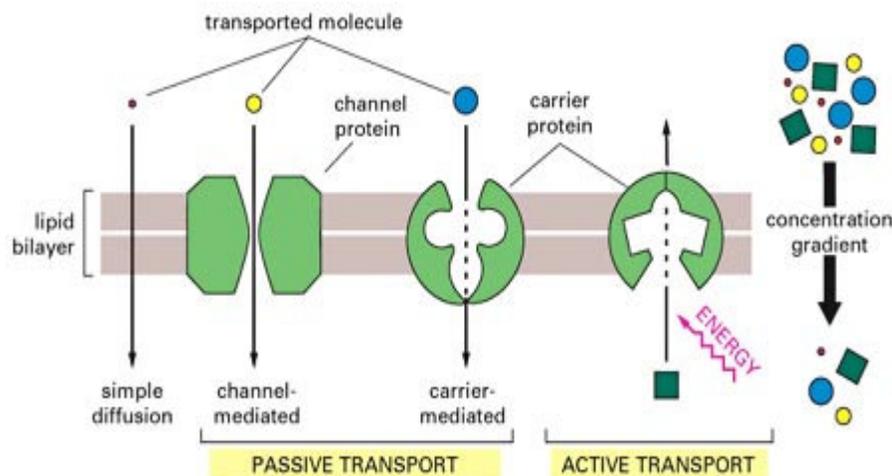
1) Absorption de produits en solution (fig. 14.7)

Les mécanismes **passifs** n'impliquent pas d'énergie spécifique mais requièrent un **gradient**. On distingue :

- La diffusion passive simple à travers la membrane
- La diffusion passive via un canal
- La diffusion facilitée qui nécessite un transporteur mais pas d'énergie
- L'absorption active qui nécessite de l'énergie et un transporteur.

2) Absorption des produits sous forme particulaire par endocytose/exocytose

Figure 14.7 : Transport à travers la membrane plasmatique. On reconnaît des diffusions passives (ne nécessitant pas d'énergie) et des transports actifs (nécessitant de l'énergie). Les transports passifs peuvent se faire directement à travers la membrane via un canal spécifique ou encore grâce à un transporteur (diffusion facilitée).



a) La diffusion passive

Les molécules peuvent traverser les membranes de façon passive c'est-à-dire sans nécessiter un mécanisme énergétique qui soit propre à leur passage; le passage ne dépendant que d'un **gradient de concentration** ou d'un **gradient électrique** (qui existe par ailleurs avec ou sans passage de la molécule).

La diffusion passive peut se faire selon 3 modalités différentes

- 1) **diffusion simple et directe** à travers la membrane lipidique
- 2) diffusion par les **pores aqueux (aquaporines)**
- 3) **diffusion facilitée** par le transport de la molécule par un transporteur spécialisé

1) Pour la **diffusion directe** à travers les membranes bilipidiques, les analytes doivent avoir une certaine lipophilie pour qu'ils puissent se dissoudre directement dans la membrane et se retrouver de l'autre côté de la membrane. Cette modalité de passage est vue pour les **acides gras, les monoglycérides, et le cholestérol**.

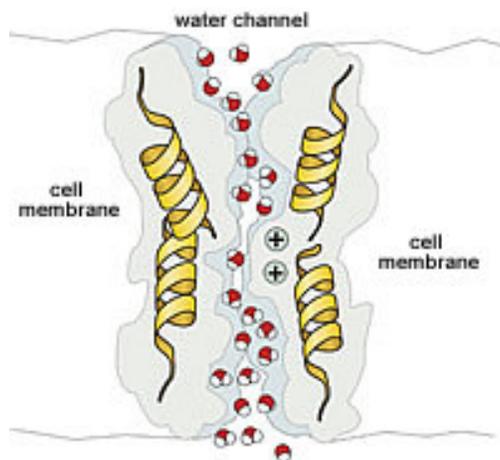
Il y a une bonne corrélation entre la perméabilité à travers la membrane et le coefficient de partage huile/eau pour les substances non électrolytiques. Ce **passage n'est pas saturable**.

2) La diffusion peut s'opérer à travers des **canaux membranaires**.

Les ions chargés peuvent traverser les membranes en diffusant à travers des canaux "ioniques" remplis d'eau (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) ou encore des canaux dédiés spécifiquement au passage de l'eau appelés **aquaporines**. Ces pores aqueux sont des protéines transmembranaires spécifiques qui peuvent être ouvertes (ou fermées). Leur diamètre serait équivalent à 0.7 nm (fig. 14.8)

Les substances pouvant passer par ces pores sont **l'eau, l'alcool**, certains **sucres** et les petites **molécules hydrosolubles**.

Figure 14.8 : Aquaporine. Les aquaporines sont des canaux formés par des protéines et elles sont spécifiques au passage de l'eau. Il existe plusieurs types d'aquaporines et la présence de charge positive empêche un ion de passer par ces pores spécifiques de l'eau.



b) Diffusion facilitée

La diffusion facilitée correspond à un **mouvement passif** de la molécule à travers la membrane le long d'un gradient électrochimique (préexistant) après que la molécule se soit fixée sur une **protéine membranaire de transport** (fig. 14.9).

La membrane est perméable à un ensemble de molécules (sucres, acides aminés, certains métabolites) qui ne pourraient la traverser que lentement par simple diffusion. C'est ainsi que l'absorption des monosaccharides et des acides aminés pose deux problèmes : ces molécules sont hydrophiles car elles possèdent des groupes OH^- et elles sont trop larges pour passer par les pores aqueux par simple diffusion par le mécanisme dit de "solvent drag" c'est-à-dire en solution dans le flux d'eau passant par les aquaporines. La solution à ce problème sera l'implication d'une protéine de transport membranaire mais qui à la différence des transports actifs ne nécessite pas d'ATP pour fonctionner. Ici le passage se fait grâce à un gradient de concentration. La diffusion facilitée est **saturable** (V_{max}) et les protéines responsables possèdent des affinités de substrats ce qui assure leur **sélectivité de transport** (fig.14.10).

Figure 14.9 : Diffusion facilitée. La diffusion facilitée se fait par l'intermédiaire d'une protéine membranaire spécifique (ex. les protéines GLUT pour le glucose). Ces transporteurs sont très sélectifs (GLUT₅, GLUT₂,...). Ce processus ne requiert pas de dépense d'énergie et se fait toujours selon le gradient de concentration préexistant. Il est saturable.

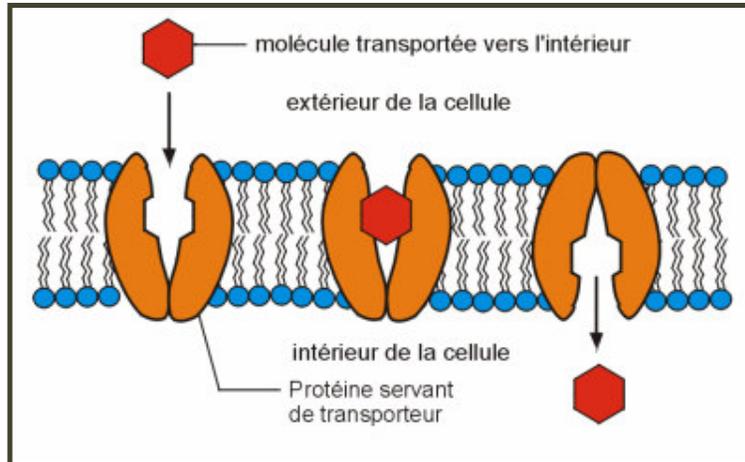
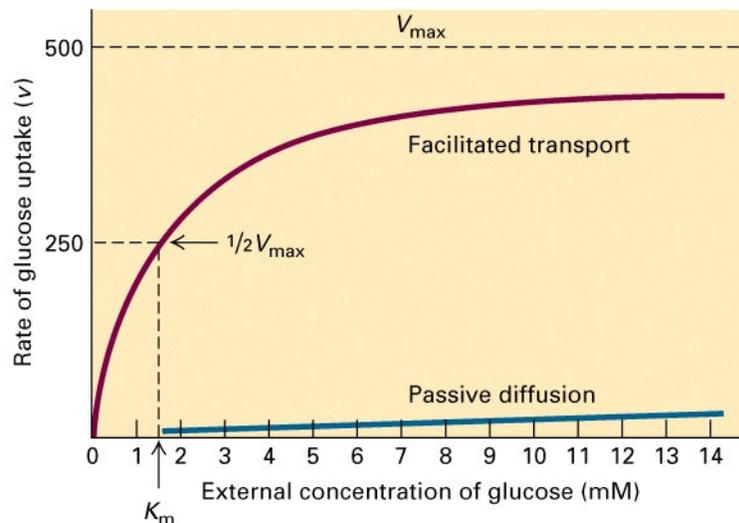
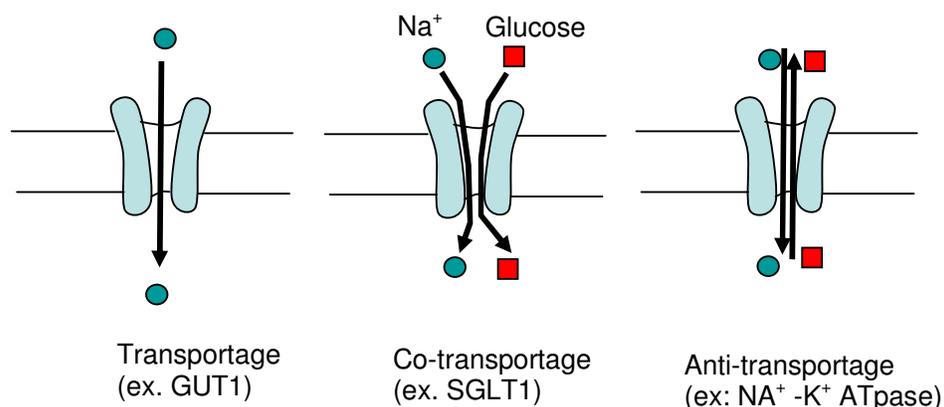


Figure 14.10 : Comparaison du transport du glucose par diffusion facilitée et par diffusion passive. La diffusion facilitée augmente la vitesse de transport.



Ces protéines membranaires peuvent jouer un rôle de transport **unidirectionnel** (**uniportage**) ou de **symportage** (plusieurs analytes dans la même direction) ou **d'antiportage** (**extrusion avec échange** de 2 molécules ou ions).

Figure 14.11 *Transportage, cotransportage et antitransportage.*



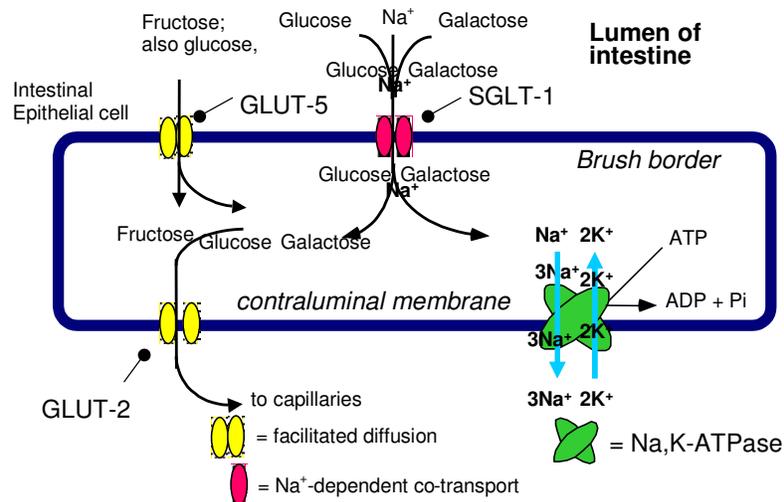
Le **glucose** et le **galactose** sont pris en charge par une protéine membranaire (membrane luminale) nommée **SGTL1** qui couple le passage du glucose et du galactose avec celui du Na⁺ (qui passe passivement grâce au gradient ionique au niveau de la bordure en brosse). C'est donc le gradient électrochimique du Na⁺ qui fournit l'énergie au glucose qui passe contre son gradient de concentration. Arrivés à la membrane apicale, le glucose et le galactose sont éliminés passivement de la cellule vers le sang par une autre protéine membranaire basolatérale nommée **GLUT2** qui assure une diffusion facilitée.

Pour le **fructose**, les deux protéines impliquées sont **GLUT5** (lumière intestinale) et **GLUT2** (membrane apicale) (fig. 14.12). Il s'agit pour les deux transporteurs de diffusion facilitée.

L'entrée du glucose illustre le co-transportage avec le Na⁺. Le co-transporteur fixe à la fois le Na⁺ (qui va migrer selon son gradient ionique) et le glucose qui suit contre son gradient chimique.

Un mécanisme similaire existe pour les amino-acides (fig. 14.13).

Figure 14.12 : Transport passif du glucose facilité par les transporteurs GLUT vs cotransportage secondairement actif par le transporteur SGLT-1. Le glucose est pris en charge à la membrane luminale par un cotransporteur nommé SGLT-1. Le cotransporteur prend en charge le Na^+ qui passe selon son gradient (faible concentration intracellulaire en Na^+). C'est donc le gradient des concentrations au Na^+ qui fournit l'énergie nécessaire au glucose qui passe contre son gradient de concentration. Ce mécanisme est dit secondairement actif car c'est le maintien du gradient en Na^+ (et non en glucose) qui assure le passage (le maintien du gradient en Na^+ est assuré par les pompes Na^+/K^+ de la membrane capillaire. Au niveau de la membrane capillaire, le glucose passera vers le sang par diffusion facilitée via le transporter nommé GLUT2



Le glucose est pris en charge dans la bordure en brosse par un cotransporteur avec le Na^+ nommé SGLT-1.

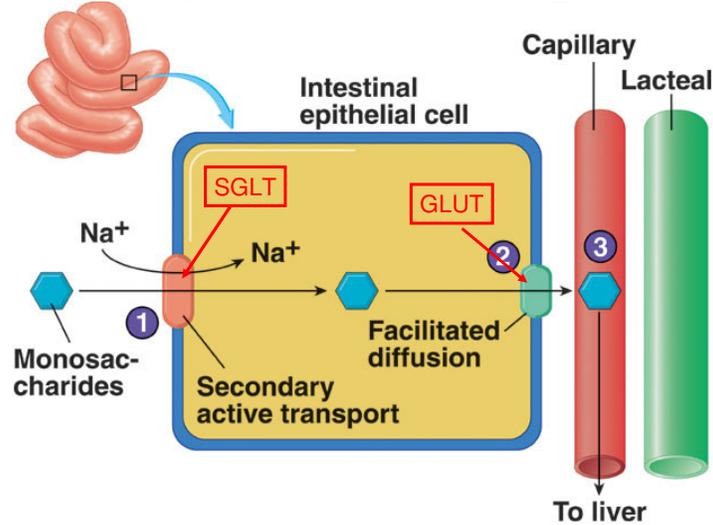
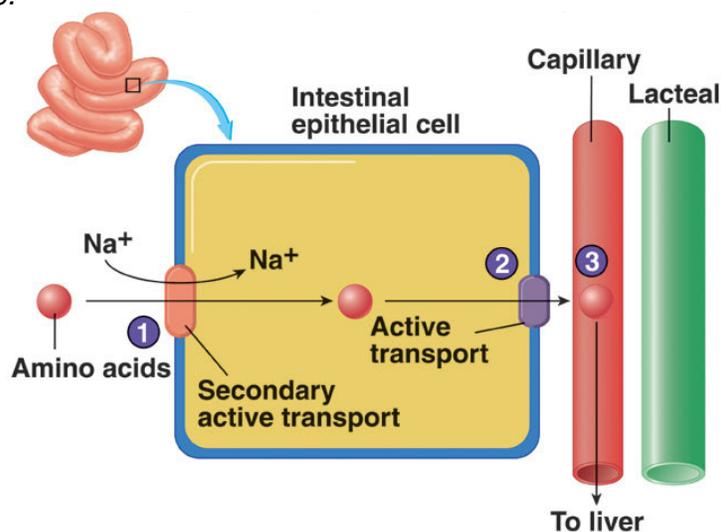


Figure 14.13 : Absorption des acides aminés. Comme pour le glucose, il y a un cotransportage actif dans la bordure en brosse au cours de laquelle il y aura une extrusion active.



c) Transport actif (ex. Na⁺)

Les transports actifs diffèrent des transports précédents par les points suivants :

- 1) ils nécessitent **directement de l'énergie (ATP ou autre source d'énergie)** et une inhibition de l'ATPase bloque le système.
- 2) Le transport s'opère **contre un gradient de concentration** (ex. Na⁺ pour lequel le gradient extra / intracellulaire est de 10/1)
- 3) Ces transports sont **sélectifs**.
- 4) Ils sont **saturables**

Il existe des **Na⁺-K⁺ ATPase** (fig. 14.14), **H⁺ ATPases**, **H⁺-K⁺ ATPase**, **Ca²⁺ ATPase**, (fig. 14.15) qui sont des exemples de transports actifs primaires. Il existe également des transports actifs dits secondaires. Ici les 2 substances interagissent avec un transporteur spécifique de la membrane et sont transportés à travers la membrane. Le co-transport peut se faire dans la même direction ou en sens opposé. Le transport de l'un des substrats se fait selon un gradient de concentration ce qui permet à l'autre substrat de le faire contre son gradient (et partant, sans besoin spécifique d'énergie). Les exemples sont le glucose, les acides aminés ou les phosphates qui sont co-transportés avec le Na⁺ dans les membranes lumineales (voir fig. 14.12).

Figure 14.14 : La pompe à Na^+/K^+

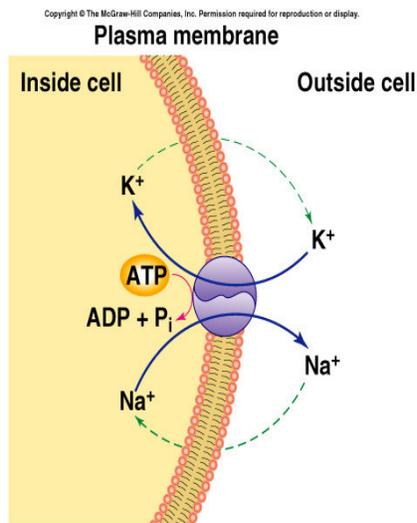
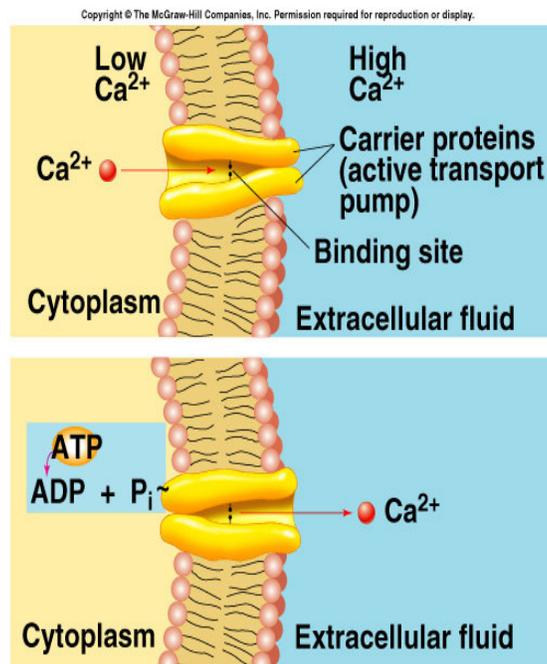


Figure 14.15 Transport actif direct : le cas du Ca^{++}



Le cas des disaccharides : couplage transport/hydrolyse.

Certains monosaccharides sont captés dans les cellules par un mécanisme analogue dans lequel une glycosidase attachée à la membrane "une hydrolase transport" va hydrolyser le disaccharide parental (saccharose, maltose) et agir comme (ou être couplé avec) le mécanisme de transfert des monosaccharides.

Une fois dans l'épithélium, le sucre ou l'acide aminé entre dans le sang par diffusion dans les capillaires situés dans les villosités.

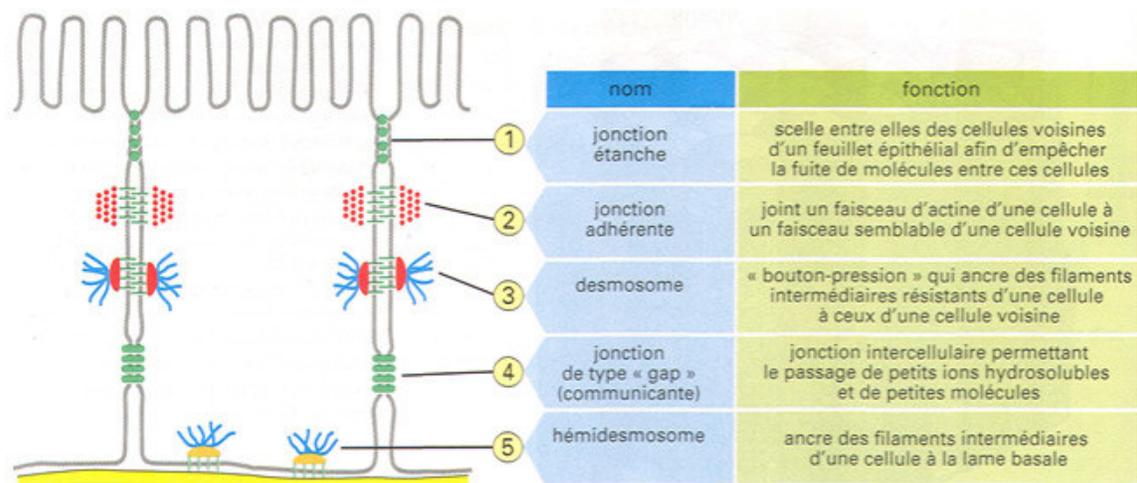
14.5.2. Les passages paracellulaires

Les cellules sont réunies entre elles par différents types de jonctions (fig. 14.16) dont les plus importantes pour les échanges sont :

- Les **jonctions communicantes** (gap junctions)
- les **jonctions serrées** (ou tight junctions)

Les jonctions communicantes assurent les communications latérales des cellules par des canaux aqueux alors que les jonctions serrées "suturent" les cellules entre elles pour leur permettre de former un véritable tapis.

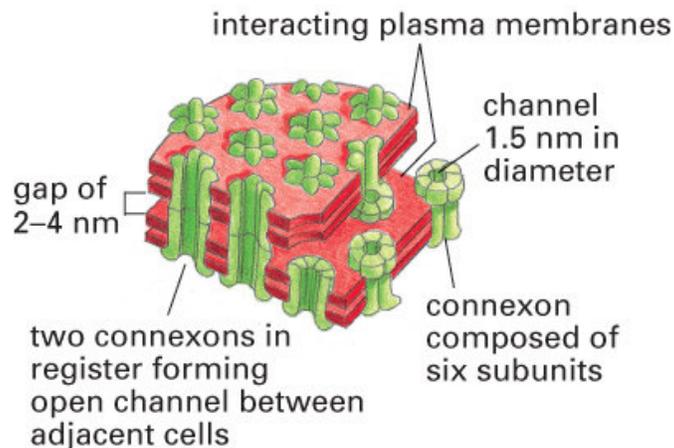
Figure 14.16 : Les différents types de jonctions cellulaires



(1) Les jonctions communicantes (ou gap junctions to nexus)

Elles assurent le passage des ions et des petites molécules d'un cytoplasme d'une cellule à une autre cellule. Elles assurent le couplage électrique et métabolique entre les cellules. Par ces jonctions peuvent passer des acides aminés, des sucres...(fig. 14.17).

Figure 14.17 : Jonctions communicantes (gap junctions) entre les cellules. Elles sont formées par des sous-unités de connexine formant des canaux d'un diamètre de 1 à 2 nm. C'est par ces canaux intercellulaires que se font des échanges de glucose d'acides aminés etc.



(2) Les jonctions serrées

Elles réunissent les cellules épithéliales pour former un tapis. Elles forment la **zona occludens**, c'est-à-dire une fine bande de protéines qui encercle le sommet de la cellule à la manière d'une jarretière. Cela rend hermétique les épithéliums. Elles jouent le rôle d'un joint.

Cette structure n'est pas totalement jointive dans l'intestin, la vésicule biliaire et le tube proximal du néphron. Il en résulte que pour ces tissus, il n'y aura pas de différence de potentiel trans-épithélial.

Les **jonctions serrées permettent le passage de molécules de $PM < 350$** . L'eau va pouvoir passer attirée par un gradient osmotique. Le **passage paracellulaire** peut être augmenté par des agents pharmacologiques (chélateurs du calcium, surfactants), des toxines (clostridium) ou des peptides (IGF1, TNF, INF-gamma).

14.5.3. Les passages transcellulaires particuliers

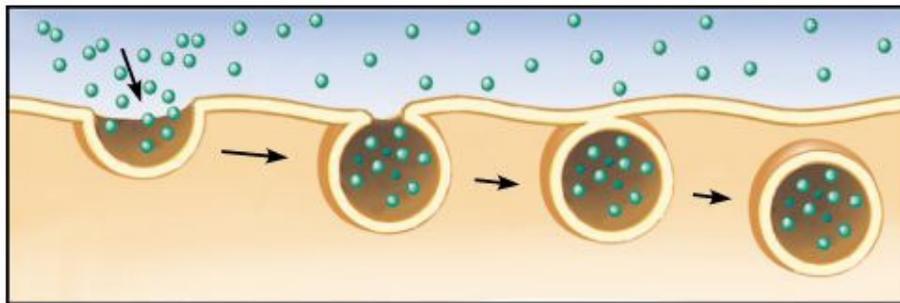
Les mécanismes précédents portant sur des molécules en solution, les entérocytes peuvent également "ingérer" des particules par **phagocytose** ou "boire" des liquides par **pinocytose** c'est-à-dire absorber "en masse" par des processus d'endocytose.

a) L'endocytose (fig. 14.18)

L'endocytose peut être assurée par des récepteurs situés sur la membrane. Ces récepteurs fixent un ligand (protéine plasmatique, hormone, virus, immunoglobuline...). Les récepteurs peuvent diffuser latéralement dans le plan de la

membrane mais en général, les complexes ligand-récepteur tendent à s'accumuler dans des dépressions membranaires (les "**fosses tapissées**" (**phagosome**) ou "coated pits"). Cela internalise le ligand (fig. 14.19). Autour de cette fosse tapissée, une protéine (**clathrine**) va former une gangue périphérique qui assure la formation d'une vésicule intra-membranaire qui va alors migrer pour délivrer son ligand dans le cytosol. La figure 14.20 donne l'exemple de la captation des LDL, lipoprotéines de basse densité,

Figure 14.18 : Endocytose. L'endocytose permet à de grosses particules ou des macromolécules d'entrer dans la cellule. La phagocytose correspond à l'absorption de grosses particules et la pinocytose à l'absorption de liquides contenant des solutés.



Vésicule pinocyttaire

Figure 14.19: Endocytose. L'endocytose peut faire intervenir des mécanismes spécialisés avec des récepteurs spécifiques (bleu) qui vont fixer un ligand (rouge) comme une lipoprotéine basse densité (LDL). Ces récepteurs glissent latéralement pour rejoindre des "fosses tapissées" qui forment des invaginations dans la membrane cellulaire. Dans ces fosses on retrouve des protéines (clathrine) qui vont "emballer" les ligands et leurs récepteurs pour en faire une pelote qui sera internalisée.

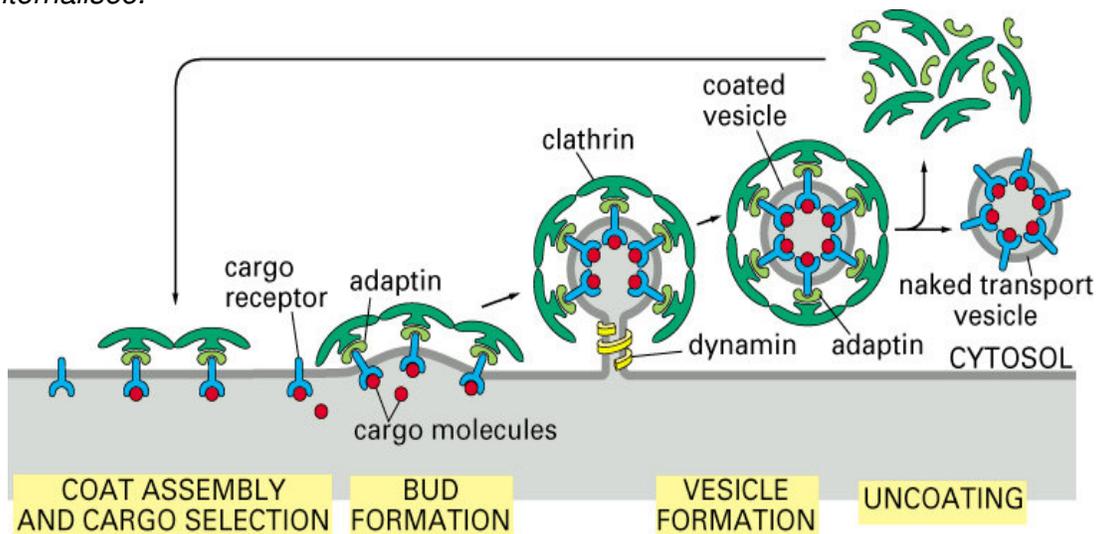
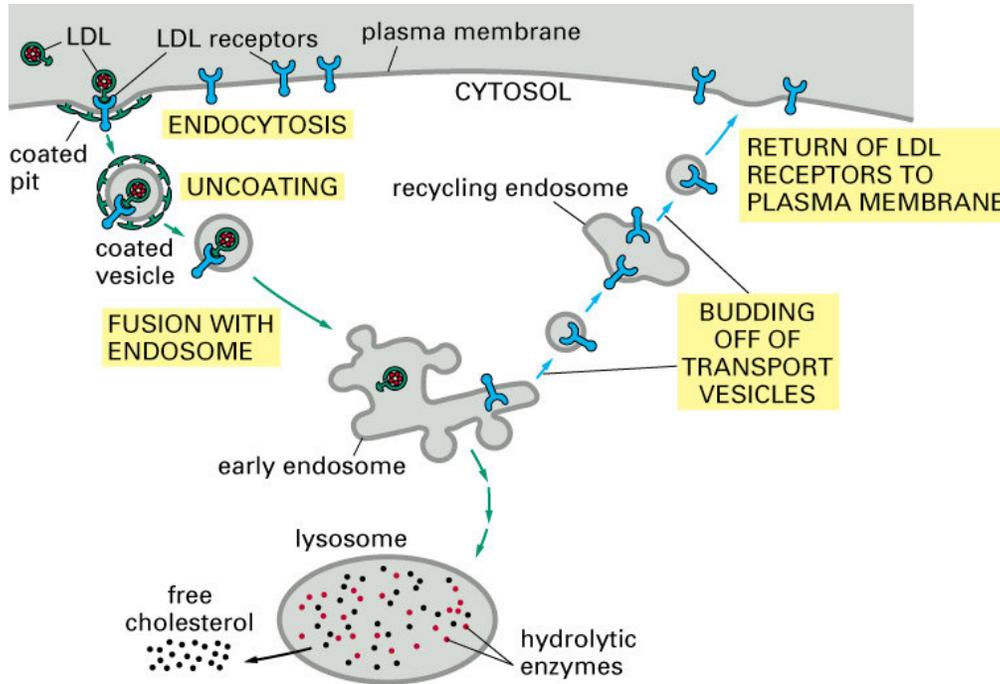


Figure 14.20 : Internalisation de la LDL (lipoprotéine de basse densité) par pinocytose. Les LDL se fixent sur leurs récepteurs membranaires et sont collectées dans les "formes tapissées" où elles sont empaquetées par les protéines "clathrine". Ensuite la vésicule formée va se retrouver dans un endosome et le récepteur aux LDL est recyclé vers la membrane.



Il y a des zones privilégiées pour le passage particulière : les **plaques de Payer** qui ont tout un **système d'internalisation** de grosses molécules, les virus ... (via les cellules M). Il en serait de même pour les protéines prions.