

Influence des fermentations coliques sur la motricité du SIO : mise en évidence et mécanismes en physiologie et au cours du reflux gastro-oesophagien

Thierry Piche

TABLE DES MATIERES

1.	Motricité du sphincter inférieur de l'œsophage.....
1.1.	Anatomie du SIO.....
1.1.1.	Fibres musculaires lisses du SIO.....
1.1.2.	L'innervation du SIO.....
1.2.	Fonction du SIO.....
1.3.	Contrôle myogène du tonus du SIO.....
1.4.	Contrôle neurogène du tonus du SIO.....
1.5.	Contrôle neuro-hormonal du tonus du SIO.....
1.5.1.	La neurotensine.....
1.5.2.	La cholécystokinine.....
2.	Les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage.....
2.1.	Caractéristiques manométriques des RT SIO.....
2.2.	Événements moteurs associés aux RT SIO.....
2.3.	RT SIO et RGO.....
2.4.	Contrôle des RT SIO.....
2.4.1.	Facteurs qui déclenchent ou augmentent les RT SIO.....
2.4.1.1.	Prise alimentaire et relaxation gastrique.....
2.4.1.2.	Distension gastrique.....
2.4.1.3.	Stimulation pharyngée.....
2.4.2.	Facteurs qui réduisent ou n'influencent pas les RT SIO.....
2.4.2.1.	Posture.....
2.4.2.2.	Sommeil et anesthésie.....
2.4.3.	Contrôle neurohormonal des RT SIO.....
2.4.3.1.	Afférences gastriques et pharyngées.....
2.4.3.2.	Efférences.....
2.4.3.3.	Neurotransmetteurs.....
2.4.3.3.1.	Monoxyde d'azote.....
2.4.3.3.2.	CCK.....
2.4.3.3.3.	Atropine.....
2.4.3.3.4.	Morphine.....
2.4.3.3.5.	Acide glutamique.....
2.4.3.3.6.	Sérotinine.....

2.4.3.3.7.	Somatostatine.....
2.4.3.3.8.	GABA.....
2.4.3.3.9.	Autres.....
2.4.4.	Autres facteurs qui influencent les RT SIO.....
2.4.4.1.	Hernie hiatale.....
2.4.4.2.	Helicobacter pylori.....
2.4.4.3.	Chirurgie antireflux.....
2.4.4.4.	Traitement endoscopique ; Radiofréquence.....
3.	Motricité de l'estomac proximal.....
3.1.	Le muscle gastrique.....
3.2.	Le système nerveux entérique.....
3.3.	Innervation extrinsèque efférente.....
3.4.	Innervation extrinsèque afférente.....
3.5.	Les récepteurs.....
3.6.	Motricité de l'estomac proximal.....
3.6.1.	Motricité interdigestive.....
3.6.2.	Motricité postprandiale.....
3.7.	Contrôle myogénique du tonus gastrique de jeûne.....
3.8.	Contrôle neurogène du tonus gastrique de jeûne.....
3.9.	Régulation de la motricité gastrique postprandiale.....
3.9.1.	Relaxation réflexe de l'estomac proximal.....
3.9.2.	Repas intragastrique.....
3.9.3.	Effets de la progression des nutriments dans l'intestin sur la motricité gastrique : réflexes entérogastriques.....
3.9.3.1.	Rétrocontrôle médié par les mécanorécepteurs intestinaux.....
3.9.3.2.	Rétrocontrôle médié par des chémorécepteurs intestinaux.....
3.9.3.3.	Rétrocontrôle médié par l'acide.....
3.9.3.4.	Rétrocontrôle médié par les lipides.....
3.9.3.5.	Rétrocontrôle médié par les hydrates de carbone.....
3.9.3.6.	Rétrocontrôle médié par l'osmolarité.....
3.9.4.	Effets de la progression des nutriments dans le côlon : réflexes cologastriques..
3.9.5.	Contrôle par le système nerveux extrinsèque.....
3.9.5.1.	Efférences vagales.....
3.9.5.2.	Afférences vagales.....
3.9.5.3.	Le système adrénergique.....
3.9.5.4.	Les voies NANC.....
3.9.5.5.	Contrôle par le système nerveux central.....
3.9.6.	Mécanismes endocrines et paracrines.....
3.9.6.1.	La CCK.....
3.9.6.2.	La sérotonine.....
3.9.6.3.	Les hormones de la muqueuse iléo-colique.....
3.9.6.3.1.	Le peptide YY.....
3.9.6.3.2.	Les peptides dérivés du proglucagon.....
3.9.6.3.3.	La motiline.....
4.	Le reflux gastro-œsophagien.....
4.1.	Généralités.....
4.2.	Physiopathologie du RGO.....
4.2.1.	Rupture de la barrière anti-reflux.....

4.2.1.1.	Le sphincter inférieur de l'œsophage.....
4.2.1.2.	Le diaphragme.....
4.2.1.3.	La composition du matériel de reflux.....
4.2.1.4.	Les troubles de la vidange gastrique.....
4.2.1.5.	La hernie hiatale.....
4.2.2.	Les mécanismes de défense de l'œsophage.....
4.2.2.1.	Clairance œsophagienne.....
4.2.2.2.	Résistance œsophagienne.....
4.2.2.3.	La sensibilité œsophagienne.....
5.	Flore colique.....
5.1.	Généralités.....
5.2.	Métabolisme et flore colique.....
5.3.	Métabolisme glucidique et flore colique.....
5.4.	Acides gras à chaîne courte.....
5.4.1.	Production d'AGCC.....
5.4.2.	Absorption des AGCC.....
5.4.3.	Effets moteurs des AGCC.....
5.4.3.1.	AGCC et motricité colique.....
5.4.3.2.	AGCC et motricité intestinale.....
5.4.3.3.	AGCC et motricité gastrique.....
6.	Synthèse et hypothèses de travail.....
7.	Etude 1.....
8.	Etude 2.....
9.	Etude 3.....
10.	Discussion générale.....
10.1.	Méthodologie.....
10.2.	Effets spécifiques des AGCC sur la motricité du SIO.....
10.3.	Mécanisme d'action du rétrocontrôle exercé par les fermentations coliques.....
10.4.	Conséquences cliniques de la mise en évidence du rôle des fermentations coliques dans la physiopathologie du RGO ?.....
10.5.	Effet de la neurotensine sur la motricité du SIO.....
11.	Conclusion générale.....
12.	Références.....

1. Motricité du sphincter inférieur de l'œsophage

1.1. Anatomie du SIO

Sur le plan anatomique, l'œsophage distal est composé de deux segments : un segment diaphragmatique et un segment abdominal, qui mesurent tous deux environ deux centimètres. Les ligaments phrénéo-œsophagiens unissent la portion diaphragmatique de l'œsophage terminal au diaphragme. Dans sa portion diaphragmatique, des fibres musculaires allant du diaphragme à la paroi œsophagienne et une membrane annulaire conjonctive unissent l'œsophage aux parois du canal diaphragmatique. Le segment abdominal de l'œsophage et sa face antérieure sont recouverts de péritoine. Sa face postérieure s'appuie sur le pilier gauche du diaphragme. Au repos, le SIO est fermé du fait d'un tonus myogène. Il évite ainsi le reflux du contenu gastrique vers l'œsophage. Il existe un gradient de pression entre l'estomac situé dans la cavité abdominale dont la pression est un peu supérieure à la pression barométrique (0,8 Kpa) et le corps de l'œsophage situé dans le thorax et qui présente une pression inférieure de $-0,5$ Kpa à la pression barométrique.

1.1.1. *Fibres musculaires lisses du SIO*

Le SIO correspond à un épaississement musculaire du bas œsophage d'environ 4 centimètres de haut. En écho-endoscopie, Liu et al. ont observé une corrélation étroite entre l'épaisseur de la couche musculaire et la P SIO (Liu et al. 1997). Liebermann-Meffert et al. (Liebermann et al. 1979) ont décrits deux types de fibres musculaires ; des fibres courtes, transverses semi-circulaires qui ceignent l'œsophage et des fibres longues obliques qui sont orientées vers l'estomac. Une partie des fibres musculaires du SIO participe donc à la musculature de la

partie proximale de l'estomac. Il n'est donc pas surprenant que la motricité du SIO dépende étroitement de celle de l'estomac proximal. Nous serons amenés à rappeler les mécanismes du contrôle de l'estomac proximal ultérieurement.

1.1.2. L'innervation du SIO

Il existe au niveau du SIO un système nerveux intrinsèque composé de neurones intra-muraux qui peuvent être des motoneurones, des neurones sensitifs ou des interneurones, dont les corps cellulaires sont regroupés dans les plexus sous-muqueux et myentériques. Le système nerveux intrinsèque possède une autonomie propre, et son activité est modifiée par les neurones du système nerveux extrinsèque sympathique et parasympathique. Les fibres parasympathiques cheminent dans le nerf vague et font synapse dans la paroi digestive au niveau des plexus myentériques et sous-muqueux. Ces fibres ont leurs corps cellulaires localisés dans le bulbe, au niveau du noyau dorsal moteur du vague et du noyau ambigu. Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sympathiques sont situés dans la moelle épinière entre D6 et D10 ; leurs prolongements font synapse au niveau du ganglion cœliaque avec les neurones postganglionnaires dont les prolongements cheminent le long des structures vasculaires et font synapse au niveau de la paroi digestive avec les plexus myentériques et sous-muqueux.

1.2. Fonction du SIO

Lors des enregistrements du tonus du SIO en manométrie, la P SIO s'adapte aux variations induites par les mouvements respiratoires avec une évolution en sens opposé dans le thorax et dans l'abdomen. A l'inspiration, la pression augmente dans l'abdomen, alors qu'elle diminue dans le thorax, et inversement à l'expiration. Il existe une zone qui est située à la jonction du versant abdominal et thoracique qui passe de l'abdomen dans le thorax lors de l'inspiration, et

qui rejoint l'abdomen à l'expiration. Il s'agit du point d'inversion des pressions.

La P SIO persiste après une dénervation de l'œsophage et, *in vitro*, après un prétraitement par la tétradotoxine, ce qui suggère que le déterminant de la P SIO est essentiellement d'origine myogène. De nombreux facteurs peuvent influencer cette activité myogène. Ces éléments sont d'ordre nerveux, hormonaux, pharmacologiques ou alimentaires, et leurs contributions physiologiques sont difficiles à préciser car ils répondent, pour la plupart, à des mécanismes hautement intégrés.

En manométrie, le SIO est facilement repérable sous la forme d'une zone de haute pression par rapport à la pression intragastrique, qui, dans des conditions physiologiques, peut varier à jeun de 10 à 35 mmHg (Mittal et al. 1997). Cette pression de repos, habituellement mesurée en fin d'expiration, est maximale au point d'inversion des pressions correspondant au passage entre l'abdomen et le thorax. La déglutition induit une relaxation du SIO une à deux secondes après son début. La relaxation du SIO, qui dure en moyenne 8 à 9 secondes, s'effectue avant l'arrivée de l'onde œsophagienne et dure jusqu'à l'arrivée de celle-ci. En physiologie, elle permet le passage du bol alimentaire dans l'estomac avant de se refermer pour éviter le RGO. Au cours d'une manométrie, la relaxation du SIO correspond à une baisse de la valeur de pression enregistrée au repos qui atteint la pression gastrique (0,8 Kpa). Au décours de la relaxation, une hyperpression transitoire qui correspond au passage de l'onde péristaltique est généralement observée.

La relaxation du SIO induite par la déglutition est d'origine vagale : elle fait suite à l'inhibition des fibres vagales cholinergiques excitatrices, et à l'excitation de fibres vagales inhibitrices probablement non adrénergiques non cholinergiques. La pression qui règne dans le SIO dépend également de l'activité diaphragmatique qui l'influence lors des mouvements respiratoires. Chez l'homme, Mittal et al ont montré que la P SIO mesurée en fin d'expiration forcée, était significativement plus élevée lorsque la glotte était ouverte (contraction

diaphragmatique nécessaire pour maintenir l'augmentation de volume de la cavité thoracique), que lorsque la glotte était fermée (diaphragme relâché) (Mittal et al. 1997).

1.3. Contrôle myogène du tonus du SIO

Le tonus du SIO est essentiellement d'origine myogène même si un contrôle neurogène existe. L'origine myogène du tonus du SIO a été mise en évidence dans des études *in vitro* et *in vivo* après dénervation par la tétródotoxine (Christensen et al. 1973 a) (Christensen et al. 1973 b). *In vitro*, la tension des bandelettes musculaires du SIO est supérieure à celles de l'œsophage (Christensen et al. 1973). Cette différence serait expliquée par des concentrations plus importantes de réticulum sarcoplasmique (lieu privilégié du stockage du calcium intracellulaire) et de mitochondries au niveau du muscle lisse du SIO par rapport au corps de l'œsophage. Biancani et al. ont également constaté que les concentrations d'inositol triphosphate-1,4,5, qui favorise la libération de calcium intracellulaire, étaient plus importantes au niveau du SIO (Biancani et al. 1992). Les mêmes auteurs ont montré chez le chat que la baisse du tonus du SIO au cours d'œsophagites expérimentales était associée à une réduction des taux d'inositol triphosphate-1,4,5 dans les fibres musculaires circulaires du SIO (Biancani et al. 1992). La protéine kinase C (PKC) aurait également un rôle important dans le maintien du tonus du SIO. En effet, des antagonistes de la PKC entraînent la relaxation de bandelettes musculaires lisses du SIO de chat et l'activité de la PKC est réduite lors des relaxations induites par le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) (Hillemeier et al. 1996).

1.4. Contrôle neurogène du tonus du SIO

Le tonus du SIO est également d'origine neurogène. Un tonus cholinergique est attesté par la diminution de la P SIO observée après l'injection d'atropine chez l'homme (Dodds et al.

1981) (Mittal et al. 1995) ou le chien (Dodds et al. 1981). L'innervation parasympathique du SIO dépend d'une double commande excitatrice (cholinergique) et inhibitrice (non adrénérique-non cholinergique, NANC). La stimulation électrique vagale provoque plutôt une relaxation du SIO (cf infra) (Tottrup et al. 1991). L'innervation sympathique exerce des effets excitateurs et augmente la P SIO par l'intermédiaire de récepteurs α -adrénériques. Son rôle en physiologie humaine reste sans doute modeste car la sympathectomie thoracique n'affecte pas le tonus du SIO (Soffer et al. 1988).

Les différentes phases du complexe moteur migrant (CMM) influencent aussi le tonus du SIO. Les valeurs les plus élevées de la P SIO sont observées durant les phases III du CMM et les valeurs les plus basses pendant les phases I du CMM (Dent et al. 1983). L'activité vagale et la libération de motiline sont les mécanismes les mieux documentés (Itoh et al. 1978).

La relaxation du SIO induite par la déglutition n'est pas affectée par la vagotomie cervicale, ce qui suggère le rôle des neurones intra-muraux dont il est maintenant clairement établi qu'il s'agit de neurones NANC (pour revue, (Biancani et al. 1991)). Le VIP et le monoxyde d'azote (NO) sont les neurotransmetteurs des neurones NANC les mieux documentés, même si d'autres neuropeptides comme le Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ou le Peptide Histidine Isoleucine (PHI) pourraient avoir un rôle.

Plusieurs arguments plaident pour l'intervention du VIP dans la relaxation du SIO (pour revue, (Biancani et al. 1991)). Le VIP relâche le SIO *in vitro* et *in vivo* par une action directe sur le muscle lisse, et cet effet est partiellement inhibé par des antagonistes du VIP. Des neurones contenant du VIP ont été mis en évidence par immunofluorescence dans les plexus sous-muqueux. La stimulation électrique de bandelettes musculaires du SIO induit une relaxation et une libération de VIP partiellement bloquée par les antagonistes du VIP.

Le NO est un des principaux neurotransmetteurs des neurones NANC. Chez l'homme ou l'animal, la NO synthase constitutive (cNOS) a été mise en évidence au niveau du SIO en

immunohistochimie, ou par la détection de son activité enzymatique (Mearin et al. 1993). Il existe d'ailleurs une colocalisation étroite entre les neurones contenant de la NOS et ceux contenant du VIP (Ny et al. 1995). Chez l'animal, de nombreuses études *in vitro*, en utilisant des antagonistes du NO (Cellek et al. 1997) (Ny et al. 1995), ou *in vivo* à l'aide de stimulations électriques vagues (Tottrup et al. 1991) (Blackshaw et al. 1997) ont confirmé l'importance du NO dans la relaxation du SIO. Chez l'homme, le rôle du NO dans la relaxation du SIO est plus controversé (**Tableau 1**). Ainsi, l'administration de L-arginine, considérée comme une source endogène de NO, diminue modérément la pression de base du SIO et supprime son élévation postprandiale tardive (Luiking et al. 1998). La trinitrine administrée par voie sublinguale, considérée comme un fournisseur de NO, n'a aucun effet sur la P SIO (Stacher et al. 1986). L'utilisation des antagonistes du NO a également donné des résultats discordants. Ainsi, l'hémoglobine humaine recombinante administrée par voie veineuse ne modifie pas la P SIO mais inhibe la relaxation induite par les déglutitions (Murray et al. 1995). Le N^G-monométhyl-L-arginine (L-NMMA), un antagoniste spécifique de la NOS, n'a pas d'effet sur la P SIO ou la relaxation du SIO induite par les déglutitions (Hirsch et al. 1998). Au contraire, Konturek et al. (Konturek et al. 1997) ont observé une augmentation de la P SIO sous L-NMMA, réversible après perfusion de L-arginine.

Tableau 1: Etudes évaluant le rôle du NO dans le contrôle de la pression de repos et de la relaxation du SIO chez l'homme.

Agents	Auteurs	P SIO	Relaxation du SIO
pharmacologiques			induite par la déglutition
L-arginine	(Luiking et al. 1998)	↓	-
Trinitrine	(Stacher et al. 1986)	0	0
rHb 1.1	(Murray et al. 1995)	0	-
L-NMMA	(Hirsch et al. 1998)	0	0
	(Konturek et al. 1997)		-

rHb 1.1 = hémoglobine humaine recombinante

1.5. Contrôle neuro-hormonal du tonus du SIO

De nombreuses hormones gastro-intestinales peuvent influencer le tonus du SIO (**Tableau 2**) tant à jeun qu'en période postprandiale (Dodds et al. 1982) (Holloway et al. 1991) (Schoeman et al. 1995). Ces multiples peptides agissent certainement à des degrés divers et en synergie ce qui rend difficile la mise en évidence de leurs effets spécifiques sur le SIO au cours d'études de physiologie ou pharmacologiques. Les exemples de la CCK et de la neurotensine illustrent parfaitement bien ces difficultés.

L'ingestion d'un repas induit une diminution du tonus du SIO en partie par l'intermédiaire de sa composante lipidique. Ainsi, dans l'étude de Nebel et al. (Nebel et al. 1973), l'ingestion d'un repas exclusivement lipidique induit une diminution de la P SIO alors que les repas protéiques et glucidiques induisent une augmentation modérée de la P SIO. C'est la raison pour laquelle les effets sur le SIO de la CCK et de la neurotensine, deux hormones dont la libération postprandiale est stimulée par les lipides, ont été particulièrement étudiés.

1.5.1. La neurotensine

La neurotensine est un tridécapeptide stocké dans les cellules endocrines N de l'intestin grêle à des concentrations croissantes du duodénum vers l'iléon distal. L'ingestion d'un repas mixte augmente significativement l'immunoréactivité du peptide (NTLI) et favorise la libération de CCK. Les lipides sont les stimuli les plus efficaces pour augmenter la sécrétion de neurotensine. Des travaux récents ont mis en évidence des récepteurs musculaires et neuronaux à la neurotensine sur le tube digestif chez l'homme (pour revue (Schulkes 1994)). L'administration exogène de neurotensine exerce des effets variables sur les fonctions gastro-intestinales chez l'homme ; une stimulation de la sécrétion endocrine et exocrine du pancréas,

l'inhibition de la sécrétion gastrique acide, un ralentissement de la vidange gastrique, un bouleversement de la motricité de l'intestin proximal de l'état de jeune à l'état postprandial, une relaxation de la vésicule biliaire et une augmentation de la motricité colique. Deux études ont montré que l'administration exogène de neurotensine réduisait la P SIO chez des sujets sains (Rosell et al. 1980) (Theodorsson-Norheim et al. 1983). Il n'existe pas d'étude concernant l'effet de la neurotensine sur les RT SIO. Les effets de la neurotensine sont bloqués par l'atropine suggérant un mécanisme indirect, cholinergique (Thor et al. 1983). Ces effets sont obtenus avec des doses de neurotensine reproduisant les taux de NTLI obtenus en période postprandiale, mais ces taux pourraient ne pas représenter fidèlement la quantité de neurotensine biologiquement active (Mogard et al. 1987). Le développement d'antagonistes spécifiques de la neurotensine devrait permettre à l'avenir de mieux définir le rôle de la neurotensine endogène dans le contrôle du tonus postprandial du SIO.

Tableau 2 : Effets des principales hormones gastro-intestinales sur le SIO, d'après Biancani et Behar (Biancani et al. 1991).

	Contraction	Relaxation
Gastrine	+	
Cholécystokinine	+ ^a	+ ^b
Motiline	+	
Sécrétine		+
Glucagon	+ ^b	+ ^a
Vasoactive Intestinal Peptide		+
Peptide Histidine Isoleucine		+
Gastric Inhibitory Peptide		+
Polypeptide pancréatique	+	
Calcitonin Gene-related peptide		+
Somatostatine	-	-
Galanine	+	
Neurotensine		+
Substance P	+	
5-hydroxytryptamine	+	
Dopamine		+ ^a

a : opossum b : chat

(+ : effet présent ; - : pas d'effet)

1.5.2. La cholécystokinine

La CCK est une hormone gastro-intestinale polypeptidique présente dans les cellules « I » intestinales, libérée dans le plasma en période postprandiale. A côté de cette localisation dans les cellules endocrines digestives, on trouve également la CCK au niveau des neurones des plexus myentériques et de nombreuses structures du système nerveux central. Les possibilités de mesure de la CCK plasmatique ont confirmé que ce peptide était libéré dans le sang en réponse à des stimuli alimentaires de puissance variable. Les nutriments agissent de façon directe sur la muqueuse duodénale, par le biais d'une sécrétion acide accrue ou d'une élévation intraluminale des composants biliaires. Les nutriments qui stimulent fortement la libération de CCK sont les lipides, puis les protéines et les acides aminés. Cependant, le glucose semble également entraîner une élévation des taux circulants de CCK qui, à son tour interviendrait dans la sécrétion d'insuline.

Comme à de nombreux niveaux du tube digestif, il existe au moins deux types de récepteurs à la CCK au niveau de l'œsophage chez le chat. L'un se situe sur les neurones inhibiteurs, et son activation entraîne une relaxation du SIO ; l'autre est présent au niveau du muscle sphinctérien, et son activation entraîne une contraction. La résultante habituelle des effets de la CCK est une diminution du tonus du SIO chez certaines espèces animales comme le chat (Behar et al. 1977) (Rattan et al. 1986) ou l'homme (Dodds et al. 1981) (Brazier et al. 1990) (Ledeboer et al. 1995). L'administration de CCK exogène induit une diminution du tonus du SIO qui serait due à l'activation des voies nerveuses NANC inhibitrices (Behar et al. 1977) (Rattan et al. 1986). Il est possible que cet effet inhibiteur sur le tonus du SIO soit d'ordre pharmacologique et non physiologique car, chez l'homme, aucune diminution significative du tonus du SIO n'est observée lors de la perfusion de CCK-8 (Brazier et al. 1990) ou de CCK-33 (Ledeboer et al. 1995) à des doses reproduisant les concentrations physiologiques

postprandiales de CCK. Chez l'homme, Clave et al. ont montré que l'injection de loxiglumide, un antagoniste des récepteurs de la CCK de type 1, ne modifiait pas la P SIO à jeun (Clave et al. 1998). En revanche, le loxiglumide inhibait la chute de la P SIO induite par la perfusion duodénale de lipides (Katchinski et al. 1994) et par l'ingestion d'un repas contenant de la cholestyramine (Clave et al. 1998). Ces résultats suggèrent que la CCK endogène intervient essentiellement dans le contrôle postprandial de P SIO.

Un effet excitateur de la CCK sur le tonus du SIO a été démontré chez certaines espèces comme l'opossum (Dent et al. 1980) ainsi que chez le chat (Behar et al. 1977) et l'homme (Dodds et al. 1981) (Clave et al. 1998) où l'effet global de la CCK est pourtant inhibiteur. Ainsi, chez le chat, il a été montré que la CCK exerçait un effet stimulant direct sur le muscle lisse, démasqué par la destruction des voies nerveuses par la térodotoxine (Behar et al. 1977), par l'intermédiaire de récepteurs différents de ceux impliqués dans la stimulation des voies nerveuses inhibitrices (Rattan et al. 1986). Chez l'homme, cet effet stimulant de la CCK sur le muscle lisse du SIO a été démontré *in vitro* (Clave et al. 1998) et *in vivo* chez des patients atteints d'achalasie de l'œsophage (Dodds et al. 1981): chez ces patients, la CCK induisait une augmentation paradoxale du tonus du SIO attribuée à la disparition de l'effet inhibiteur à médiation nerveuse en rapport avec la maladie, et à la persistance de l'effet myogène contractile.

Deux types de récepteurs à la CCK ont été identifiés : les récepteurs CCK-1 et CCK-2. Les récepteurs « CCK-1 » sont présents dans le pancréas, le muscle lisse vésiculaire, et divers neurones périphériques. Les récepteurs « CCK-2 » sont localisés essentiellement au niveau du système nerveux central et de différents muscles lisses gastro-intestinaux. Dans le travail de Rattan et Goyal chez le chat (Rattan et al. 1986), les effets neuronaux et musculaires semblent médiés par deux types de récepteurs appelés α et β dont les caractéristiques pharmacologiques sont différentes. Très récemment, chez l'homme, il a été montré que les récepteurs CCK-1 et

CCK-2 étaient exprimés au niveau du SIO mais que l'action myogène directe de la CCK sur le muscle lisse faisait intervenir les récepteurs CCK-1 (Gonzales et al. 1999). L'ensemble de ces données suggère que la CCK intervient dans le contrôle du tonus du SIO essentiellement par l'intermédiaire des récepteurs CCK-1, mais que le contrôle neurogène inhibiteur prédomine sur les effets contracturants myogènes.

Nous allons brièvement rappeler les différents antagonistes des récepteurs CCK-1 ou CCK-2 disponibles pour des études de pharmacologie. En effet, plusieurs types d'antagonistes des récepteurs de la CCK ont été décrits. Il s'agissait initialement de dérivés des nucléotides cycliques ou d'acides aminés, et de séquences fragmentaires de la CCK. Ces classes d'antagonistes avaient une affinité équivalente pour les deux types de récepteurs mais une efficacité et une spécificité médiocre. Les composés les plus récemment développés à partir de l'acide glutamique n'ont pas ces inconvénients. Le CR-1409 ou lorglumide et le CR-1505 ou loxiglumide sont intéressants par leur affinité et leur spécificité élevées. A côté des dérivés de l'acide glutamique, l'asperlicine (antagoniste non peptidique contenant un noyau benzodiazépine isolé à partir de *Aspergillus alliaceus*) a donné naissance à la classe des dérivés des benzodiazépines avec, en particulier, le L-364,718 appelé dévazépide. Ces types d'antagonistes ont une affinité élevée pour les récepteurs de type CCK-1 périphériques. D'autres antagonistes ont récemment été synthétisés avec une affinité pour les récepteurs CCK-2 (L-365,260) de type cortex cérébral et de type gastrine.

2. Les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage

Les vingt dernières années ont fait l'objet de progrès importants dans la connaissance de la physiologie et de la physiopathologie de la jonction œsogastrique. Les RT SIO sont maintenant considérées comme un mécanisme essentiel à l'origine de la majorité des épisodes de reflux chez les sujets sains et les malades atteints de RGO pathologique (Dodds et al. 1982). La modulation des RT SIO repose sur des réflexes vago-vagaux initiés par des stimuli pharyngés et/ou gastriques. Des études pharmacologiques ont montré que de nombreux récepteurs, présents sur l'ensemble de cette boucle réflexe, pouvaient influencer la survenue des RT SIO qui sont devenues des cibles thérapeutiques pour traiter le RGO. Les agonistes des récepteurs de type B de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA_B) sont des agents pharmacologiques prometteurs dont l'effet inhibiteur sur les RT SIO est associé à une réduction du reflux acide et non acide et à un contrôle des symptômes.

2.1. Caractéristiques manométriques des RT SIO

Une RT SIO est définie par la chute brutale de la P SIO au niveau de la pression intra-gastrique et qui survient en l'absence d'une déglutition. La détection RT SIO est favorisée par l'utilisation de sondes de manométrie munies d'un manchon perfusé (sleeve ou reverse perfused sleeve) qui permettent d'effectuer des enregistrements prolongés et fiables du tonus du SIO (Dent 1976). La terminologie et les caractéristiques manométriques des RT SIO ont évolué depuis leur première description. Les relaxations du SIO associées à un épisode de reflux ont d'abord été qualifiées « d'inappropriées », survenant en l'absence de séquences de péristaltisme œsophagien (primaire ou secondaire) ou associées à des salves de déglutitions

(Dodds et al. 1982) (Dent et al. 1980). Ces relaxations « inappropriées » sont maintenant appelées relaxations « transitoires » car plusieurs travaux ont montré qu'elles concernaient des phénomènes physiologiques comme l'éruption (McNally et al. 1964) (Kahrilas et al. 1986) (Wyman et al. 1990) ou les épisodes de reflux non pathologiques chez les sujets sains (Dodds et al. 1982) (Cox et al. 1988) (Dent et al. 1980) (Mittal et al. 1987).

Les critères diagnostiques des RT SIO ont été uniformisés par Holloway et al. en 1995 (Holloway et al. 1995). Deux profils distincts de RT SIO ont été décrits: celles qui surviennent spontanément pendant des périodes où la P SIO est stable, et celles qui apparaissent immédiatement après une relaxation induite par la déglutition. L'identification des RT SIO tient compte (**Figure 1**) : (a) du délai entre les déglutitions et le début de la relaxation du SIO, (b) de la durée de la relaxation, (c) de la vitesse pour obtenir une relaxation complète, (d) de l'amplitude de la chute de la P SIO, (e) de la pression résiduelle au cours de la relaxation.

La distinction entre les RT SIO et les relaxations déclenchées par les déglutitions nécessite que les déglutitions soient détectées par manométrie (Dodds et al. 1982) (Cox et al. 1988) (Dent et al. 1980) (Holloway et al. 1995) ou par électromyographie du muscle mylohyoïde (Mittal et al. 1988). Au cours d'une relaxation du SIO induite par la déglutition, l'onde de pression pharyngée survient entre 4 secondes avant et 2 secondes après le début de la relaxation du SIO, et le complexe mylohyoïde la précède de 3 secondes au plus (Mittal et al. 1987). En dehors des relaxations du SIO très prolongées, toute chute de la P SIO qui débute entre ces intervalles n'est pas une RT SIO.

La durée de la relaxation est le deuxième critère majeur d'identification des RT SIO. La durée des RT SIO est toujours supérieure à 10 secondes, atteignant parfois 45 secondes (Mittal et al. 1987), alors que les relaxations déclenchées par les déglutitions atteignent au maximum 6 à 8 secondes. Compte tenu de la fréquence des déglutitions, la probabilité d'observer un

complexe pharyngé pendant une RT SIO n'est pas négligeable. Dans ces conditions, une relaxation qui dure plus de 10 secondes est une RT SIO, à l'exception des relaxations prolongées secondaires à des salves de déglutitions.

Les fluctuations spontanées de la P SIO peuvent parfois être associées à un reflux. Dans ce cas, l'identification des RT SIO repose sur la vitesse de relaxation qui doit être ≥ 1 mmHg/sec et/ou l'obtention d'une relaxation complète en moins de 10 secondes (Holloway et al. 1995).

Les RT SIO associées à un épisode de reflux sont le plus souvent complètes avec une pression résiduelle inférieure à 2 mmHg. Certains auteurs ont inclus des relaxations incomplètes dont la pression résiduelle restait supérieure à 4 mmHg (Mittal et al. 1987). Leur signification n'est pas claire car ces relaxations incomplètes sont souvent difficiles à distinguer des fluctuations spontanées du tonus de base, et ne sont généralement pas associées à un épisode de reflux. Enfin, une contraction du SIO immédiatement après la relaxation est aussi un élément d'orientation.

D'autres modifications de la P SIO doivent être distinguées des RT SIO et constituent des mécanismes favorisant le RGO. L'augmentation soudaine de la P SIO et de la pression intragastrique est observée au cours de l'hyperpression abdominale. Des chutes lentes de la P SIO (< 1 mmHg / sec) pendant 30 secondes au maximum définissent les « slow drifts » que certains auteurs retiennent comme mécanisme du reflux (Penagini et al. 1996). La P SIO peut être effondrée de manière soutenue essentiellement quand le RGO est sévère et s'accompagne d'œsophagite. Enfin, des relaxations du SIO peuvent être observées au décours de séquences de péristaltisme secondaire de l'œsophage.

2.2. Événements moteurs associés aux RT SIO

Les événements moteurs associés aux RT SIO sont résumés dans le **Tableau 3**. Des complexes pharyngés et du muscle mylohyoïde ont été observés au début des RT SIO dans 20

à 45 % des cas (Mittal et al. 1987). Ces complexes sont deux fois moins amples que ceux qui sont associés aux déglutitions et ont été interprétés comme des déglutitions incomplètes dont la signification reste imprécise (Mittal et al. 1988). Des ondes œsophagiennes distales synchrones ont été mises en évidence dès le début des RT SIO (Mittal et al. 1987). Une inhibition du péristaltisme œsophagien a été observée au cours des RT SIO prolongées (Cox et al. 1988). Enfin Sifrim et al. (Sifrim et al. 1996) ont montré qu'une chute du tonus œsophagien se produisait lors du phénomène manométrique de cavité commune qui traduit l'arrivée de gaz dans l'œsophage. Au contraire, une augmentation de la contractilité œsophagienne était observée quand les reflux n'étaient pas associés à un phénomène de cavité commune. Les RT SIO peuvent être associées à une chute modérée de 2 à 4 mmHg de la pression intra-gastrique (Holloway et al. 1985), mais cette donnée reste controversée. Des études électromyographiques ont montré que les RT SIO étaient associées à une inhibition complète des piliers du diaphragme alors qu'elle n'est que partielle au cours des relaxations du SIO induites par les déglutitions. Cette différence pourrait expliquer la survenue plus fréquente des épisodes de reflux au cours des RT SIO que des relaxations du SIO induites par les déglutitions (Mittal et al. 1990).

Tableau 3 : Evènements moteurs associés aux RT SIO

Complexes pharyngés (déglutitions incomplètes ?)
Ondes œsophagiennes distales et synchrones
↓ Tonus œsophagien
↓ Pression intragastrique de 2 à 4 mmHg
Inhibition diaphragmatique complète

2.3. RT SIO et RGO

Chez les sujets sains, les RT SIO constituent un mécanisme presque exclusif à l'origine de 70 à 100 % des épisodes de reflux acide (Dodds et al. 1982) (Dent et al. 1980) (Schoeman et al. 1995) (Cox et al. 1988). Ces reflux, qui surviennent le plus souvent en période postprandiale, ne sont pas symptomatiques et ne provoquent pas d'œsophagite. Dans une étude ambulatoire, Schoeman et al. (Schoeman et al. 1995) ont montré que l'exercice physique provoquait une augmentation significative du pourcentage de RT SIO accompagnées d'un reflux qui passait de 31 à 54 %. Chez ces sujets sains ambulatoires, les autres circonstances de reflux étaient l'hyperpression abdominale, et pour une minorité des déglutitions l'hypotonie du SIO.

Au cours du RGO, les mécanismes du reflux sont moins homogènes. Néanmoins, les RT SIO restent le mécanisme essentiel à l'origine de 55 à 80 % des épisodes de reflux (Dodds et al. 1982) (Cox et al. 1988) (Mittal et al. 1995) mais, la proportion de reflux associés à une hypotonie permanente du SIO atteindrait 23 à 36 % suivant les études (Cox et al. 1988) (Penagini et al. 1996). Plus le grade de l'œsophagite est élevé et plus la proportion de reflux associés à une hypotonie du SIO augmente.

La hernie hiatale est aussi un facteur favorisant la survenue des RT SIO chez les malades avec RGO et sera discuté plus loin.

L'hypothèse d'un nombre plus élevé de RT SIO chez les malades avec RGO est controversée. Certains auteurs ont observé une fréquence accrue des RT SIO chez les malades (Dodds et al. 1982) (Grossi et al. 2001) alors que d'autres n'ont pas mis en évidence de différence significative (Mittal et al. 1988) (Schoeman et al. 1995) (Penagini et al. 1996) (Trudgill et al. 2001) (Cuomo et al. 2001). La position des sujets varie d'une étude à l'autre et parfois au sein d'une même étude, ce qui pourrait expliquer ces résultats contradictoires.

En fait, c'est surtout la proportion de RT SIO associées à un reflux acide qui différencie les

malades avec RGO des sujets sains. Chez les malades, les RT SIO sont associées à un épisode de reflux acide dans 60 à 70 % contre seulement 40 à 50 % chez les sujets sains (Dodds et al. 1982) (Mittal et al. 1988) (Schoeman et al. 1995) (Holloway et al. 1991) (Cuomo et al. 2001). Les mécanismes qui expliquent la plus grande fréquence des épisodes de reflux acides pendant les RT SIO chez les malades sont mal compris. Plusieurs travaux ont montré que la sévérité des œsophagites variait inversement avec la proportion de reflux associés aux RT SIO (Kahrilas et al. 1986) (Barham et al. 1995) et n'influçait pas le nombre de RT SIO (Cox et al. 1988) (Mittal et al. 1988) (Holloway et al. 1991), sauf dans une étude où une diminution du nombre de RT SIO a été observée après cicatrisation des lésions œsophagiennes (Baldi et al. 1992).

L'augmentation de la pression abdominale est un facteur associé aux RT SIO dans 15 à 20 % des cas qui favorise le reflux au cours des RT SIO (Schoeman et al. 1995) (Penagini et al. 1996). Pourtant, il n'est pas prouvé que ce mécanisme soit plus important chez les malades avec RGO.

Comme pour les relaxations du SIO induites par la déglutition, Mittal et al. (Mittal et al. 1987) ont suggéré que la hernie hiatale pourrait augmenter la prévalence du reflux au cours des RT SIO en agissant comme un piège pour l'acide.

Certains auteurs ont observé chez des malades avec œsophagite que les reflux associés aux RT SIO étaient accompagnés d'une inhibition de la contraction œsophagienne alors que cette réponse était conservée chez les sujets sains (Sifrim et al. 2000). Cette réduction du péristaltisme œsophagien observée chez les malades avec œsophagite pourrait faciliter le reflux au cours des RT SIO.

L'impédancemétrie endoluminale couplée à la pH-métrie œsophagienne a permis d'évaluer la fréquence et la nature des reflux au cours des RT SIO chez des sujets sains ou des malades avec RGO (Cuomo et al. 2001) (Coulie et al. 1999). Dans ces études récentes, il a été montré

que le nombre total d'épisodes de reflux, acides et non acides, était identique chez les malades et les sujets sains et que seule une proportion plus grande de reflux acides différenciait les deux groupes. Des anomalies de distribution du contenu gastrique au cours du RGO sont actuellement envisagées pour expliquer la plus forte proportion de reflux acides au cours des RT SIO chez les malades. Une relaxation fundique postprandiale d'amplitude et de durée augmentée (Penagini et al. 1998) (Bicheler et al. 1999), voire une stase gastrique (Penagini et al. 1998) (Stacher et al. 2000), ont été observées chez des malades avec RGO. Enfin, dans une étude chez des sujets sains, il a été montré que l'administration préprandiale de sumatriptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁ (qui prolonge la relaxation fundique postprandiale et ralentit la vidange gastrique) augmentait le nombre de RT SIO et la survenue des épisodes de reflux (Coulie et al. 1999).

2.4. Contrôle des RT SIO

2.4.1. Facteurs qui déclenchent ou augmentent les RT SIO

2.4.1.1. Prise alimentaire et relaxation gastrique

La plupart des études menées chez l'homme dans des conditions physiologiques ont montré que le nombre de RT SIO était augmenté de manière significative en période postprandiale (Dent et al. 1980) (Schoeman et al. 1995) (Holloway et al. 1991) (Penagini et al. 1992). L'augmentation du nombre des RT SIO en période postprandiale varie de 2 à 8 par heure suivant la méthodologie utilisée et dépend essentiellement du volume du repas et de la distension gastrique qu'il induit plus que de sa nature. En effet, la charge calorique (Pehl et al. 2001) ou la teneur en acides aminés (Gielkens et al. 1998) des repas tests ne semblent pas influencer les RT SIO. Pehl et al. (Pehl et al. 1999) ont évalué l'effet des lipides sur la

motricité œsophagienne de sujets sains. Dans ce travail, la P SIO, le nombre de RT SIO ou l'exposition acide œsophagienne n'étaient pas modifiés par la variation en graisse des repas dont la charge calorique ou le volume étaient identiques.

Les RT SIO peuvent aussi être influencées par la progression des nutriments dans le tube digestif. Dans une étude récente (Zerbib et al. 1998) menée chez des sujets sains, la perfusion duodénale d'un repas de 200 mL/ 200 kcal à un débit supposé reproduire la vidange gastrique de ce repas induisait une chute de la P SIO, une augmentation du nombre de RT SIO et une relaxation de l'estomac proximal similaires à celles qui étaient observées après ingestion orale du repas.

2.4.1.2. Distension gastrique

La distension gastrique par l'insufflation d'air (Martin et al. 1986) ou par un ballonnet chez l'homme (Boulant et al. 1997) augmente la survenue des RT SIO. Chez l'homme, l'insufflation gastrique de 750-1000 ml d'air augmente d'un facteur 4 le taux de RT SIO pendant les dix premières minutes qui suivent l'insufflation. Au niveau de l'estomac, c'est la distension de la région sous cardiale qui semble la plus efficace pour stimuler les RT SIO (Franzi et al. 1990). Chez le chien, il a été montré qu'une réduction artificielle de la compliance cardiale limitait les phénomènes d'éructation, et donc probablement la survenue des RT SIO (Strombeck et al. 1989). La distension des autres portions de l'estomac augmente la survenue des RT SIO, mais les seuils de distension y sont plus élevés et la réponse moins importante (Franzi et al. 1990). Une étude très récente souligne que la stimulation des RT SIO semble favorisée par la mise en jeu de récepteurs sensibles à l'étirement de la paroi fundique plus que par la stimulation de teneurécepteurs (Penagini et al. 2004).

2.4.1.3. Stimulation pharyngée

Le rôle physiopathologique de la stimulation de récepteurs pharyngés dans la survenue de RT SIO est encore très controversé. Chez des malades gastrostomisés, chez lesquels une sonde de manométrie œsophagienne était introduite par la stomie, la présence d'un cathéter pharyngé pendant 1 heure augmentait la survenue des RT SIO (Mittal et al. 1992). L'équipe de Shaker et al. (Trifan et al. 1995) a montré chez des sujets sains que l'instillation d'eau dans le pharynx provoquait des relaxations prolongées du SIO (indépendantes des déglutitions ou des séquences péristaltiques de l'œsophage) mais que ces relaxations du SIO étaient différentes des RT SIO observées après une distension gastrique. Contrairement aux RT SIO induites par la distension gastrique, ces relaxations prolongées du SIO n'étaient pas associées à une inhibition des piliers du diaphragme, au phénomène de cavité commune (augmentation de la pression intracœsophagienne pendant les RT SIO) et n'entraînaient aucun reflux (Mittal et al. 1996). Ces relaxations étaient également moins longues que des RT SIO et souvent incomplètes. Mittal et al. ont également observé des signaux électromyographiques mylohyoïdes et une contraction pharyngée de faible amplitude avant ces relaxation du SIO (Mittal et al. 1987) ce qui suggère que ce type de relaxation du SIO pourrait survenir à la faveur de déglutitions incomplètes, insuffisantes pour provoquer une relaxation du SIO et une séquence péristaltique. Ces données controversées devraient cependant faire discuter la pertinence physiologique d'une stimulation induite par la présence d'un cathéter pharyngé ou l'instillation d'eau.

2.4.2. Facteurs qui réduisent ou n'influencent pas les RT SIO

2.4.2.1. Posture

L'effet de la posture sur le RGO indépendamment des RT SIO est assez bien documenté.

L'équipe de Triadafilopoulos (Ouatu-Lascar et al. 2001) a évalué l'importance du reflux acide en fonction de la position chez des 85 malades ayant des symptômes de RGO. La pH métrie et l'endoscopie étaient normales chez 22 d'entre eux (groupe A), 38 avaient un RGO sans œsophagite (groupe B), et 25 un RGO avec œsophagite (groupe C). Pour les malades des groupes A et B, l'exposition acide œsophagienne était significativement plus élevée en position debout, alors que pour les malades du groupe C, l'exposition acide œsophagienne était plus importante en décubitus. Chez les malades du groupe C, la P SIO était significativement plus basse que dans les deux autres groupes. Ces données indiquent que les mécanismes à l'origine des épisodes de reflux sont d'autant moins homogènes que le RGO est sévère. Dans ces conditions où « la barrière antireflux » n'est plus efficace, le décubitus est un facteur aggravant du reflux.

La posture intervient aussi dans le contrôle des RT SIO. Chez l'homme et l'animal, la survenue des RT SIO déclenchées par l'insufflation d'air dans l'estomac est abolie presque complètement par le décubitus (Wyman et al. 1990) (Little et al. 1989). Au cours du RGO pathologique, les RT SIO sont moins fréquentes quand les malades sont en décubitus latéral ou dorsal comparé à la position assise (Freidin et al. 1991) (Ireland et al. 1999). Le décubitus permettrait au contenu gastrique de stimuler des récepteurs au niveau du cardia. Une inhibition des RT SIO d'origine centrale initiée par la stimulation des vestibules au cours de changements de position du segment céphalique a également été suggérée.

2.4.2.2.Sommeil et anesthésie

Chez l'homme, les RT SIO ne sont pas observées pendant les phases stables de sommeil (Dent et al. 1980). Chez le chien, l'anesthésie générale inhibe la survenue spontanée des RT SIO (Cox et al. 1988). Les effets inhibiteurs du sommeil et de l'anesthésie s'exercent par la suppression des mécanismes de contrôle centraux. L'exposition au froid est également un

facteur qui réduit la fréquence des RT SIO (Penagini et al. 1992).

2.4.3. Contrôle neurohormonal des RT SIO

Les RT SIO sont contrôlées par des réflexes vago-vagaux initiés essentiellement au niveau de l'estomac. L'existence et le rôle de récepteurs pharyngés sont controversés car les relaxations du SIO induites par des stimuli pharyngés expérimentaux ne répondent pas strictement aux critères d'identification des RT SIO. Les signaux sont véhiculés par des fibres vagales qui se projettent au niveau du noyau du tractus solitaire et du noyau dorsomoteur du vague. Ce dernier contient les corps cellulaires de fibres vagales efférentes qui se projettent vers le SIO et le diaphragme. Les seuils de stimulation seraient modifiés par le sommeil, l'anesthésie ou la posture et de nombreux neuropeptides peuvent influencer la survenue des RT SIO à différents niveaux de cette boucle réflexe (**Figure 2**).

2.4.3.1. Afférences gastriques et pharyngées

Les afférences mises en jeu après une distension gastrique concernent les mécanorécepteurs de la paroi et des fibres vagales. Chez l'animal, des études électrophysiologiques sur fibres vagales isolées ont montré que la distension gastrique induisait une activité électrique au niveau des voies afférentes vagales par la stimulation de mécanorécepteurs (Blackshaw et al. 1987) (Andrews et al. 1980) dont les plus sensibles seraient localisés au niveau de la partie proximale de l'estomac (Andrews et al. 1980). Ces données ont été confirmées chez l'homme (Holloway et al. 1985) et l'animal (Franzi et al. 1990) puisque des distensions gastriques stimulent plus efficacement les RT SIO quand elles sont effectuées au niveau du cardia. Les fibres afférentes qui signalent la distension gastrique se projettent au niveau du noyau du

tractus solitaire (Kalia et al. 1980) et du noyau dorsomoteur du vague directement ou par l'intermédiaire d'interneurones (Rinaman et al. 1989).

Une relaxation du SIO peut être observée par l'instillation d'eau au niveau du pharynx (Trifan et al. 1995). Ces relaxations sont distinctes des RT SIO qu'on peut observer après une distension gastrique (voir infra). Dans ces conditions expérimentales, la stimulation de récepteurs pharyngés emprunte des fibres afférentes qui cheminent dans la branche laryngée supérieure du vague et du nerf glossopharyngien via le noyau du tractus solitaire (Mittal et al. 1995).

2.4.3.2.Efférences

Chez le chien, les RT SIO et les relaxations du SIO induites par les déglutitions sont abolies par le refroidissement des branches cervicales des nerfs vagues (Martin et al. 1986) et la survenue des éructations est diminuée après vagotomie tronculaire effectuée 5 cm au-dessus du diaphragme (Strombeck et al. 1989). Au cours de l'achalasie, il existe un trouble de la relaxation du SIO induite par les déglutitions et on ne constate pas de RT SIO (Holloway et al. 1989). Ces données ont fait suggérer que les voies nerveuses efférentes impliquées dans ces deux types de relaxations étaient communes. En fait, ces données permettent seulement de conclure que les voies efférentes empruntent des fibres vagues qui ne sont pas nécessairement les mêmes. Sifrim et al. (Sifrim et al. 1994) (Sifrim et al. 1996) ont étudié la motricité œsophagienne au cours des RT SIO en créant une zone artificielle de haute pression à l'aide d'un ballonnet. Dans ce travail, la distension du bas de l'œsophage provoquée par un épisode de reflux était suivie d'une relaxation partielle de la zone de haute pression artificielle dans environ 80 % des cas. Cette inhibition se produisait uniquement à la faveur d'un phénomène de cavité commune et un péristaltisme secondaire induit par le reflux. Au contraire, une contraction œsophagienne était observée au décours de la distension œsophagienne non

associée à une cavité commune. La pression œsophagienne pendant les RT SIO n'était pas modifiée avant la survenue d'un reflux. Dans ce travail, les auteurs suggèrent que l'influx inhibiteur associé aux RT SIO est spécifique au SIO et que les voies afférentes et les fibres vagales efférentes qui interviennent dans la modulation des RT SIO pourraient être différentes de celles qui contrôlent les déglutitions.

Le noyau dorsomoteur du vague contient les corps cellulaires de neurones efférents qui se projettent vers le SIO et le diaphragme (Collman et al. 1993). En effet, une inhibition complète de l'activité électromyographique des piliers du diaphragme est observée au cours des RT SIO (Mittal et al. 1990). Cette inhibition diaphragmatique existe aussi au cours des vomissements, des distensions œsophagiennes et à un moindre degré au cours des déglutitions. Les voies effectrices de l'inhibition diaphragmatique qui concerne les RT SIO ne sont pas connues.

2.4.3.3.Neurotransmetteurs

Les études pharmacologiques et les récepteurs identifiés dans la neurorégulation des RT SIO sont précisés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Récepteurs identifiés dans le contrôle des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage

Type de récepteur	Agoniste	Antagoniste	Effet & référence
CCK-1	CCK-8		+(Boulant et al. 1997; Clave et al. 1998) (Clave et al. 1998)
		Devazepide	
		Loxiglumide	- (Boulant et al. 1997)
			- (Boeckstaens et al. 1998) (Boulant et al. 1994) (Zerbib et al. 1998)
GABA _B	Baclofene		- (Blackshaw et al. 1999; Lehman et al. 1999; Lidums et al. 2000) (Zhang et al. 2002)
Muscarinique		Atropine	- (Boulant et al. 1997) (Clave et al. 1998)
		Methylscopolamine	0 (Fang et al. 1999)
		Hyocine butylbromide	0 (Lidums et al. 1997)
Monoxyde d'azote	L-arginine		l'augmentation post-prandiale
		L-NAME	- (Boulant et al. 1997)
		L-NMMA	- (Hirsch et al. 2000)
Opiacé μ	Morphine		- (Penagini et al. 1997)
		Naloxone	Effet réverse (Penagini et al. 1997)
Sérotonine (5-HT ₃)		Ondansetron	- (Rouzade et al. 1996)
		Granisetron	- (Rouzade et al. 1996)
Sérotonine (5-HT ₁)	Sumatriptan		+ (Coulie et al. 1999)
Somatostatine	Somatostatine		- (Straathof et al. 1996)
Cannabinoïde			
CBR	WIN 55,212-2		- (Lehman et al. 2002)
CBR1		SR141716A	Effet réverse (Lehman et al. 2002)
CBR2		SR144528	0 (Lehman et al. 2002)
ß adrenergique	Adrenaline		+ (Strombeck et al. 1989)
Gastrine	Gastrine 17		0 (Straathof et al. 1997)
Glutamate		Riluzole	- (Hirsch et al. 2002)

2.4.3.3.1. Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un neurotransmetteur postganglionnaire dont l'importance dans la régulation du péristaltisme œsophagien et la relaxation du SIO est bien documentée chez l'homme (Konturek et al. 1997) et l'animal (Tottrup et al. 1991) (Chakder et al. 1995). Des études morphologiques ont montré l'existence de NO synthase (NOS) sur l'ensemble de l'arc réflexe des RT SIO : les plexus myentériques de l'estomac, le noyau du tractus solitaire, le noyau moteur du nerf vague et les cellules musculaires lisses du SIO. Un travail mené chez le chien (Boulant et al. 1994) a montré que le N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), un inhibiteur spécifique de la NOS réduisait significativement le nombre de RT SIO stimulées par des distensions gastriques et que cet effet était supprimé par l'administration préalable de L-arginine. Le site d'action du NO n'est pas connu. Un effet central est probable car l'inhibition de la NOS ne réduit pas la durée ou les caractéristiques des RT SIO (Boulant et al. 1994) (Boeckxstaens et al. 1998) et des travaux chez le rat ont montré que le péristaltisme œsophagien était contrôlé par l'existence de NOS au niveau central (Wiedner et al. 1995). Chez l'homme sain, il a été montré que le blocage de la NOS par le N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) inhibait 75 % des RT SIO déclenchées par des distensions gastriques (Boeckxstaens et al. 1998) (**Figure 3**), mais seulement 25 % des RT SIO en situation postprandiale (Hirsch et al. 2000). Il est difficile d'apprécier la pertinence clinique de la réduction limitée des RT SIO observée dans des conditions physiologiques.

2.4.3.3.2. CCK

La CCK est une hormone gastro-intestinale libérée dans le plasma en situation postprandiale qui intervient dans le contrôle des RT SIO par l'intermédiaire de récepteurs CCK-1. Différents sous-types de récepteurs à la CCK sont présents au niveau des neurones et des

cellules musculaires du SIO (Rattan et al. 1986) et de l'estomac (Davison et al. 1988) (Moriarty et al. 1997). Chez le chien, Boulant et al. (Boulant et al. 1994) ont montré que la perfusion de CCK-8 augmentait de manière dose-dépendante le nombre de RT SIO induites par la distension gastrique et que le dévazépide, un antagoniste sélectif des récepteurs CCK-A, bloquait les effets de la perfusion de CCK-8 et réduisait le nombre de RT SIO au-dessous du seuil des animaux témoins. La CCK exerce son action à différents niveaux de l'arc réflexe des RT SIO. Dans le travail de Boulant et al. (Boulant et al. 1994), le dévazépide n'était pas efficace en cas d'administration intracérébroventriculaire, ce qui suggère que la CCK a plutôt une action périphérique. Dans l'étude de Clave et al. (Clave et al. 1998) les expérimentations *in vitro* ont montré que la CCK-8 contractait les cellules musculaires du SIO malgré l'application de tétródotoxine, mais n'influénçait pas la relaxation, ce qui suggère que la CCK endogène agit par l'intermédiaire de récepteurs CCK extrasphinctériens. Les études menées sur fibres vagues isolées ont montré que les mécanorécepteurs de la paroi gastrique étaient sensibles à la CCK (Davison et al. 1988) (Moriarty et al. 1997) et que la distension gastrique associée à la perfusion de CCK agissait en synergie sur la réponse des afférences vagues (Schwartz et al. 1993). Ainsi, il a été montré chez le sujet sain que le loxiglumide réduisait la diminution de la P SIO induite par la perfusion duodénale de lipides (Katchinski et al. 1994) et diminuait le nombre de RT SIO postprandiales (Clave et al. 1998). Enfin, la réponse à la CCK pourrait faire intervenir des récepteurs à la sérotonine puisque l'ondansetron ou le granisetron, des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, inhibent l'augmentation du nombre de RT SIO stimulées par l'injection de CCK au cours d'une distension gastrique (Rouzade et al. 1996). Chez huit sujets sains, Boeckstaens et al. (Boeckxstaens et al. 1998) ont montré que l'administration de loxiglumide, un antagoniste spécifique des récepteurs CCK-1, diminuait de manière significative le nombre de RT SIO déclenchées par l'insufflation de 400 mL d'air dans l'estomac sans interférer avec les relaxations du SIO

induites par les déglutitions. Boulant et al. (Boulant et al. 1997) ont obtenu des résultats similaires en utilisant un mode de distension gastrique différent. Clave et al. (Clave et al. 1998) ont montré que la sécrétion endogène de CCK, stimulée par un repas riche en cholestyramine, était inhibée par l'administration de loxiglumide, et que cet effet était associé à une réduction du nombre de RT SIO et d'épisodes de reflux. Récemment, Zerbib et al. (Zerbib et al. 1996) ont mis au point une technique d'enregistrement simultané de la motricité du SIO et du tonus fundique en couplant la manométrie œsophagienne au barostat gastrique. Avec ce modèle, les auteurs ont montré que l'administration de loxiglumide réduisait le nombre de RT SIO et limitait la relaxation fundique observée après l'ingestion d'un repas ou son administration intraduodénale (Zerbib et al. 1998) (**Figure 4**). Dans tous ces travaux, la réduction du nombre de RT SIO variait entre 40 et 50 % et les effets sur les épisodes de RGO n'étaient pas évalués. A ces résultats décevants s'ajoutent des effets secondaires théoriques comme l'inhibition de la vidange vésiculaire (augmentation du risque lithogène) et l'absence de forme orale disponible.

2.4.3.3.3. Atropine

L'atropine induit une baisse de la P SIO, ce qui a fait écarter les anticholinergiques du traitement du RGO. Pourtant, Mittal et al. (Mittal et al. 1995) ont montré que l'injection d'atropine chez des sujets sains réduisait significativement le nombre de RT SIO et d'épisodes de reflux en période postprandiale. Ces données ont été confirmées chez des malades avec RGO (Lidums et al. 1998). L'atropine inhibe aussi les RT SIO qui sont déclenchées par un stimulus pharyngé ou une distension gastrique (Liu et al. 1997). Plusieurs arguments suggèrent que l'atropine a une action centrale. Les anticholinergiques périphériques comme le bromure de méthylscopolamine (Fang et al. 1999) ou le butylbromure de hyoscine (Lidums et al. 1997) n'ont pas d'effet sur les RT SIO. Enfin, bien que l'atropine induise une relaxation de

l'estomac proximal, le taux des RT SIO est diminué (Lidums et al. 2000). Les anticholinergiques administrés par voie parentérale entraînent une réduction d'environ 60 % du nombre RT SIO aussi bien chez les sujets sains que les malades avec œsophagite (Liu et al. 1997) (Lidums et al. 1998). En revanche, l'utilisation d'un anticholinergique par voie orale, la dicyclomine s'est montrée moins efficace avec une réduction des RT SIO de seulement 24 % (Koerselman et al. 1999). Bien qu'ayant un effet sur les RT SIO, les anticholinergiques possèdent des effets délétères sur la clairance œsophagienne qui constitue un facteur protecteur contre le RGO.

2.4.3.3.4. Morphine

Des récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence dans les plexus myentériques du SIO chez l'homme et l'animal. Il a été montré que la morphine inhibait les relaxations du SIO induites par les déglutitions et par la distension œsophagienne (Penagini et al. 1996). Les effets de la morphine sur les RT SIO sont complètement inhibés par la naloxone ce qui suggère l'intervention de récepteurs de type μ . La morphine a probablement un effet central puisque le loperamide, un opiacé d'action périphérique, n'influence pas les RT SIO (Alloca et al. 1999). Penagini et Bianchi (Penagini et al. 1997) ont montré que l'injection de morphine réduisait de 50 % le nombre de RT SIO et diminuait le nombre d'épisodes de reflux chez des malades avec RGO. En revanche, l'utilisation des opiacés est évidemment limitée par des effets secondaires centraux et des phénomènes d'accoutumance.

2.4.3.3.5. Acide glutamique

Le glutamate est un acide aminé excitateur dont les effets sur la motricité œsophagienne sont bien établis. Ce neurotransmetteur agit au niveau des fibres afférentes œsophagiennes via le

noyau du tractus solitaire et aussi des efférences gastriques. Chez le rat, l'injection de glutamate ou d'un des agonistes du glutamate, le N-méthyl D-aspartate (NMDA) au niveau du noyau du tractus solitaire provoque des déglutitions alors que l'injection d'antagonistes a un effet inhibiteur (Hashim et al. 1989). L'effet des antagonistes du NMDA sur les RT SIO a été évalué uniquement chez le chien avec des résultats décevants (Lehman 1998). Chez des volontaires sains, Hirsch et al. (Hirsch et al. 2002) ont montré que l'instillation gastrique d'un antagoniste de la libération de glutamate (riluzole) réduisait la survenue des RT SIO stimulées par la distension gastrique.

2.4.3.3.6. Sérotonine

Des récepteurs 5-HT₃ sont présents sur les fibres afférentes vagues issues du tractus gastro-intestinal. Chez le chien, l'ondansetron ou le granisetron, des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, réduisent modérément le nombre de RT SIO induites par la distension gastrique et la perfusion de CCK-8 (Rouzade et al. 1996) (**Figure 5**). Le site d'action des antagonistes 5-HT₃ reste imprécis car ils n'influencent pas l'activité électrique des fibres vagues efférentes après une distension gastrique (Blackshaw 1994). La présence commune des récepteurs de la CCK et 5-HT₃ au niveau des afférences vagues suggère un effet périphérique. Coulie et al. (Coulie et al. 1999) ont évalué l'effet de l'injection sous cutanée de 6 mg de sumatriptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁, chez 13 volontaires sains sur la survenue des RT SIO déclenchées par un repas semi-liquide. Dans ce travail, le sumatriptan augmentait le nombre de RT SIO et d'épisodes de reflux en période postprandiale malgré une augmentation de la P SIO. L'effet sur les RT SIO pourrait être attribué à la relaxation prolongée de l'estomac proximal induite par l'agoniste 5-HT₁. Chez l'homme, il n'existe pas d'étude publiée concernant l'efficacité des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ sur les RT SIO en particulier après l'ingestion d'un

repas.

2.4.3.3.7. Somatostatine

La somatostatine est présente au niveau des neurones afférents pharyngés et œsophagiens et le noyau du tractus solitaire. Chez l'homme, il a été montré que la somatostatine prévenait la survenue des RT SIO déclenchées par l'ingestion d'un repas (Straathof et al. 1996). Il n'existe pas d'étude publiée sur l'efficacité potentielle de l'octréotide, un analogue de la somatostatine, sur les RT SIO.

2.4.3.3.8. GABA

L'acide gamma-amino butyrique (GABA) est un neurotransmetteur du système nerveux central. Les récepteurs du GABA de type B sont présents en de nombreux sites du système nerveux central et périphérique. Leur présence a été démontrée au niveau des fibres vagales afférentes de la moelle dorsale et des mécanorécepteurs de la paroi gastrique. L'inhibition des récepteurs GABA_b s'est montrée efficace pour bloquer la libération de plusieurs neurotransmetteurs au niveau du noyau du vague. Le GABA contrôle en partie les voies réflexes de la respiration et intervient dans la relaxation gastrique. Chez l'animal, il a été montré que l'administration de baclofène (Lioresal®), un agoniste des récepteurs GABA_b, supprimait presque totalement les RT SIO induites par la distension gastrique (Lehman et al. 1999) (Blackshaw et al. 1999). Chez l'homme, le baclofène inhibe la survenue des RT SIO, contrôle la composante acide et non acide du reflux, et s'administre oralement au cours de traitements prolongés pendant un mois (Ciccaglione et al. 2003). Ses effets secondaires centraux (sommolence ou nausées) devraient être améliorés par le développement de molécules plus sélectives sur les différentes isoformes des récepteurs GABA_B identifiés à ce jour. Chez des sujets sains, Lidums et al. (Lidums et al. 2000) ont montré qu'une prise orale

unique de 40 mg de baclofène 90 minutes avant un repas réduisait le nombre de RT SIO de plus de 50 % et le nombre d'épisodes de reflux acides de 60 %. Zhang et al. (Zhang et al. 2002) ont montré chez 20 malades avec œsophagite que 40 mg de baclofène administrés 90 minutes avant le repas diminuaient le nombre de RT SIO postprandiales de 40 %, augmentaient la P SIO et réduisait le nombre d'épisodes de reflux de 43 % . Vela et al. (Vela et al. 2003) ont évalué l'effet du baclofène (40 mg per os) sur le reflux acide, non acide et le re-reflux (nouvelle chute du pH alors que ce dernier est déjà au dessous de 4) par des techniques d'enregistrements simultanés du pH et de l'impédance œsophagienne chez 9 sujets sains et 9 malades avec RGO. Chez les malades, le baclofène réduisait significativement les épisodes de reflux acides, non acides, de re-reflux ainsi que les symptômes de RGO. Dans un travail récent, Ciccaglione et Marzio (Ciccaglione et al. 2003) ont évalué les effets de la prise prolongée de baclofène (10 mg 4 fois par jour pendant 4 semaines) chez des sujets sains et des malades avec RGO. Un mois après le début du traitement, le nombre de reflux acides et le pourcentage d'exposition acide avaient baissé chez tous les malades et les scores de symptômes étaient améliorés. Une augmentation significative du pH gastrique était observée sous baclofène. Enfin, Koek et al. (Koek et al. 2003) viennent de montrer que l'administration quotidienne de 60 mg de baclofène chez des malades atteints de RGO « IPP résistants » soulageait efficacement les symptômes et réduisait significativement la composante biliaire du reflux mesuré par Bilitec.

2.4.3.3.9. Autres

Les relations entre le RGO et l'asthme ne sont pas clairement établies. Zerbib et al. (Zerbib et al. 2002) ont étudié chez des asthmatiques les effets de l'obstruction bronchique obtenue par la métacholine sur la motricité du SIO. Ces auteurs ont montré que le bronchospasme induit par la métacholine augmentait le nombre de RT SIO et d'épisodes de reflux. Dans un travail

récent, l'albuterol, un agoniste β_2 adrénergique utilisé dans le traitement de l'asthme a été évalué sur la motricité œsophagienne chez des volontaires sains. Dans cette étude, les deux doses d'albuterol (2,5 et 10 mg) n'influençaient pas significativement le nombre de RT SIO par rapport au placebo (Crowell et al. 2001).

Les récepteurs aux cannabinoïdes (CBRs) ont des similitudes structurales avec les récepteurs GABA_B (Bowery et al. 2000) et l'utilisation d'agonistes des récepteurs CBRs a montré des effets communs *in vivo* en particulier sur la relaxation musculaire. Le rôle des récepteurs CBRs sur les RT SIO a été envisagé récemment par Lehman et al. (Lehman et al. 2002) chez le chien. Dans cette étude, l'activation endogène ou exogène des récepteurs CBR₁ inhibait les RT SIO. Ces données suggèrent que les récepteurs CBR₁ modulent la survenue des RT SIO par l'intermédiaire d'une médiation centrale et qu'ils n'interviennent pas sur les voies vagales afférentes gastriques.

2.4.4. Autres facteurs qui influencent les RT SIO

2.4.4.1. Hernie hiatale

Les conséquences de la hernie hiatale sur les RT SIO sont controversées. Dans le travail de Kahrilas et al. (Kahrilas et al. 2000) la distension gastrique par l'insufflation d'air augmentait le nombre de RT SIO chez les sujets sains (4/h) et les malades avec RGO (4,5/h) sans hernie hiatale. Chez les malades avec hernie hiatale, l'augmentation du nombre de RT SIO était significativement plus élevée (9,5/h). Dans ce travail, l'augmentation du nombre de RT SIO après distension gastrique était corrélée significativement à la taille de la hernie hiatale. D'autres auteurs ont montré que l'exposition acide œsophagienne des malades était significativement plus élevée en présence d'une hernie hiatale mais que les RT SIO et la proportion de reflux associés aux RT SIO étaient identiques dans les deux groupes (van

Herwaarden et al. 2000).

2.4.4.2. *Helicobacter pylori*

L'effet de l'infection du cardia par *H pylori* ne semble pas influencer les RT SIO chez le sujet sain (Zerbib et al. 2001).

2.4.4.3. Chirurgie antireflux

Les fundoplicatures, qu'elles soient totales ou partielles, agissent sur la continence cardiale par une augmentation significative la P SIO (Horbach et al. 1994) et la correction anatomique des hernies hiatales qui aggravent l'histoire naturelle du reflux (Kahrilas et al. 2000) (Kasapidis et al. 1995). L'effet de la chirurgie anti-reflux sur les RT SIO a été précisé par Ireland et al. (Ireland et al. 1993) qui ont observé 5 à 27 mois après chirurgie une baisse de 50 % du nombre de RT SIO, du pourcentage de RT SIO associées à un reflux et une hausse de la P SIO. Les auteurs estimaient que les bons résultats de la chirurgie anti-reflux dépendaient plus du contrôle des RT SIO que de l'augmentation de la P SIO. D'autres études ont confirmé ces données (Bahmeriz et al. 2003) (Gielkens et al. 1998). Le mécanisme qui permet à la chirurgie de limiter les RT SIO s'exerce probablement par une réduction de la relaxation fundique (zone gâchette du déclenchement des RT SIO) qui a été observée après des distensions gastriques (Scheffer et al. 2003) ou en situation postprandiale (Lindeboom et al. 2003).

2.4.4.4. Traitement endoscopique ; Radiofréquence

La radiofréquence (Stretta TM, Curon Medical Inc, San Diego, EU) est une technique endoscopique en cours d'évaluation dans le traitement du RGO. Chez des malades, la

technique qui consiste à délivrer de l'énergie en plusieurs points au niveau du cardia a montré son efficacité essentiellement dans des études ouvertes, avec une amélioration des symptômes, de la qualité de vie des malades et une réduction de la prise d'IPP. Les lésions œsophagiennes créées semblent se limiter à une fibrose, mais une destruction nerveuse susceptible de moduler la sensibilité viscérale n'est pas exclue pour expliquer les résultats symptomatiques. Plusieurs études menées chez l'homme (Tam et al. 2003) ou l'animal (Kim et al. 2003) ont montré que la radiofréquence permettait de réduire significativement le nombre de RT SIO. Dans l'étude de Tam et al. (Tam et al. 2003), le nombre médian de RT SIO baissait de 6,8 / h (5,7-8,1) à 5,2 / h (4,2-5,8) 12 mois après la procédure. Cette baisse du nombre de RT SIO était associée à une réduction du nombre de reflux et du taux d'exposition acide. Enfin, la radiofréquence a été évaluée dans une seule étude contrôlée versus une procédure fictive (Corley et al. 2003). Dans ce travail, les symptômes de reflux et la qualité de vie étaient significativement améliorés chez les malades qui avaient bénéficié de la procédure 6 mois auparavant. En revanche, l'exposition acide œsophagienne et la prise d'antisécroires n'étaient pas modifiés.

3. Motricité de l'estomac proximal

Au cours des travaux issus de cette thèse, la fonction motrice de l'estomac proximal n'a pas été directement évaluée. En revanche, il nous semble nécessaire de rappeler les éléments qui contrôlent la motricité de l'estomac proximal compte tenu des relations anatomiques et fonctionnelles étroites qui existent entre l'estomac proximal et le SIO (RT SIO). De plus, la motricité de l'estomac en réponse à la perfusion de nutriments dans l'intestin ou le côlon est assez bien documentée et constitue un prérequis essentiel pour la formulation de nos hypothèses de travail.

La fonction motrice de l'estomac favorise la vidange gastrique qui détermine la quantité et la qualité des substrats alimentaires offerts à la digestion et l'absorption par l'intestin grêle. La modulation de la motricité gastrique est largement multifactorielle. La réponse motrice gastrique induite par l'ingestion d'un repas intègre les caractéristiques physico-chimiques des aliments ingérés à partir de signaux gastriques et intestinaux. Ces informations font intervenir des voies nerveuses et plusieurs hormones et sont transmises aux différentes parties de l'estomac sous forme d'un rétrocontrôle le plus souvent négatif.

3.1. Le muscle gastrique

Au plan anatomique, l'estomac est constitué de trois portions : le fundus, le corps et l'antrum. Sur le plan fonctionnel, on ne distingue habituellement que deux unités distinctes représentées par l'estomac proximal qui regroupe le fundus et la partie proximale du corps, et l'estomac distal qui est constituée de la partie distale du corps et de l'antrum. Une zone « pacemaker », qui est responsable d'une activité électrique spontanée, a été mise en évidence au niveau de la partie intermédiaire de la grande courbure ; cette activité électrique est due à une

dépolarisation spontanée du potentiel membranaire de repos.

3.2. Le système nerveux entérique

Le système nerveux entérique (intramural) de l'estomac possède une autonomie propre et constitue la voie finale sur laquelle s'exerce l'influence des systèmes nerveux parasympathiques et sympathiques. Il est constitué de deux réseaux nerveux interconnectés : le plexus myentérique d'Auerbach et sous muqueux de Meissner. Le premier est localisé entre les musculeuses longitudinales et circulaires, le second entre la musculeuse circulaire et la sous-muqueuse. Les neurones sensitifs et moteurs du système nerveux intrinsèque sont connectés à des neurones effecteurs (stimulateurs ou inhibiteurs), par l'intermédiaire de neurones intermédiaires.

Les fibres cholinergiques et noradrénergiques y font relais ainsi que des fibres peptidergiques intramurales NANC sur lesquelles de nombreux médiateurs ont été identifiés.

Le rôle des nombreux neurotransmetteurs du système nerveux intrinsèque a été étudié sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. A côté du rôle bien établi de l'acétylcholine et de la noradrénaline comme neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs, d'autres neuromédiateurs ont été étudiés. Ainsi, la substance P, la neurokinine A, et la neurokinine B (Smits et al. 1994) de même que le GRP et la neuromédine B (Milusheva et al. 1998) ont été identifiés comme des neurotransmetteurs excitateurs. Des résultats contradictoires ont été publiés concernant la sérotonine (Cohen et al. 1987) (Kojima et al. 1992). Les neurotransmetteurs inhibiteurs libérés par les neurones moteurs inhibiteurs impliqués dans la médiation NANC ont fait l'objet de très nombreuses études. Le VIP et le NO sont souvent colocalisés au niveau des neurones intrinsèques (Lefebvre et al. 1995). De nombreux arguments suggèrent un rôle important du NO comme médiateur de l'inhibition NANC, la plupart issus de travaux *in vitro* sur des bandelettes de muscles lisses fundiques obtenues à partir de nombreuses espèces (Curro et al.

1996) (Lefebvre et al. 1995) (Desai et al. 1994) (Barbier et al. 1993) (Bayguinov et al. 1999). D'autres études ont démontré le rôle du NO dans la relaxation gastrique *in vivo*, chez le chien (Meulemans et al. 1995), le furet (Grundy et al. 1993) et le rat (Takahashi et al. 1997). L'existence d'une collaboration entre le NO et le VIP, a été mise en évidence dans plusieurs études *in vitro* (Bayguinov et al. 1999) (Lefebvre et al. 1995) et *in vivo* (Grundy et al. 1993).

3.3. Innervation extrinsèque efférente

L'innervation efférente de l'estomac est constituée par une chaîne neuronale comprenant au moins deux éléments faisant synapse au niveau de relais ganglionnaires. On parle de système nerveux parasympathique quand le relais synaptique entre les fibres pré et postganglionnaires est situé au niveau même de l'organe, et de système sympathique lorsque le relais se fait dans un ganglion situé hors de l'organe. Les corps cellulaires des neurones parasympathiques sont localisés dans le bulbe au niveau des noyaux ambigu et moteur dorsal du vague. Les fibres préganglionnaires cholinergiques cheminent dans les nerfs vagues et font synapse dans la paroi de l'estomac proximal, par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques, avec les éléments postganglionnaires des plexus nerveux intramuraux. Les fibres postganglionnaires sont de deux types : cholinergiques excitatrices (action sur des récepteurs muscariniques) et NANC inhibitrices (Miolan 1985).

Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sympathiques sont localisés dans la substance grise médullaire (colonne intermedio-latérale) entre les segments thoraciques D6 et D9. Ces fibres cholinergiques cheminent dans les nerfs splanchniques thoraciques et font synapse dans les ganglions cœliaques, par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques. Les fibres postganglionnaires noradrénergiques, après avoir longé les axes vasculaires, se rendent à l'estomac proximal et innervent principalement le plexus d'Auerbach et accessoirement les fibres musculaires lisses (Miolan 1985).

3.4. Innervation extrinsèque afférente

L'innervation gastrique afférente emprunte surtout la voie vagale mais également la voie splanchnique. Les terminaisons sensibles des fibres cheminant dans les nerfs vagues élaborent un message nerveux essentiellement à partir d'informations mécaniques ou chimiques. Ces terminaisons sont représentées au niveau du fundus et du corps, par des mécanorécepteurs à adaptation lente ou nulle, dont la décharge basale continue s'amplifie après distension de la paroi gastrique. La localisation des chémorécepteurs n'est en revanche pas bien connue. Les fibres afférentes représentent la grande majorité des fibres vagues. Les corps cellulaires de ces neurones sont localisés dans les ganglions plexiformes et leurs prolongements centraux se terminent dans le bulbe au niveau du noyau du faisceau solitaire et de l'*area postrema* (Miolan 1985).

Les terminaisons sensibles des fibres qui empruntent les nerfs splanchniques sont aussi connectées à des mécanorécepteurs. Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux et leurs prolongements centraux se terminent au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière.

3.5. Les récepteurs

Des terminaisons nerveuses ont été identifiées immédiatement sous l'épithélium muqueux. Ces récepteurs sont connectés principalement aux fibres afférentes non myélinisées, et l'information rejoint le tronc cérébral par les afférences vagues (Mei 1983). Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement de la muqueuse gastrique, produisent une réponse « on-off », mais ne répondent pas lorsque la stimulation est continue (Leek 1977). Certains de ces récepteurs muqueux sont sensibles à des stimuli thermiques, chimiques ou mécaniques, alors que d'autres

sont sensibles à différents stimuli et sont qualifiés de récepteurs multimodaux.

Des récepteurs sont également localisés au niveau des couches musculaires, correspondant à des fibres afférentes vagales, sensibles à la distension et/ou à la contraction de la paroi gastrique. La nature de ces mécanorécepteurs musculaires est mal connue mais il semble exister deux types de mécanorécepteurs différents : le premier type est localisé dans la région du cardia et de l'estomac proximal et répond uniquement à la distension passive de l'estomac : ces récepteurs sont appelés "récepteurs stretch" ; le deuxième type de récepteur est localisé au niveau de l'estomac distal et est sensible à la fois à la distension gastrique et aux contractions antrales : ce sont des tensio-récepteurs (Davison et al. 1988) (Andrews et al. 1980). Il a été suggéré que les tensio-récepteurs étaient localisés en série par rapport aux muscles lisses (Davison et al. 1988), les récepteurs stretch étant localisés en parallèle.

3.6. Motricité de l'estomac proximal

Nous avons rappelé que la motricité de l'estomac proximal faisait intervenir deux unités fonctionnelles distinctes. La région distale (composée de la partie basse du corps et de l'antrum) assure la propulsion et le brassage du contenu gastrique. Son rôle dans la vidange gastrique est essentiel. La région proximale (composée du fundus et de la majeure partie du corps) a une fonction de réservoir. Les relations entre la motricité de l'estomac proximal et la vidange gastrique ne sont pas encore bien élucidées. En fait, l'étude de la motricité de l'estomac proximal est assez récente et a été possible après la mise au point de la technique du barostat électronique (voir infra). Après l'ingestion d'un repas, la relaxation réceptive et l'accommodation passive permettent à l'estomac de s'adapter à des repas de volumes variés sans augmentation importante de la pression intragastrique. Ainsi, le tonus de l'estomac proximal aurait un rôle non négligeable en déterminant la mise en charge de l'antrum ou s'effectue le travail proprement mécanique (Moragas et al. 1993).

3.6.1. Motricité interdigestive

A jeun, la motricité de l'estomac proximal associe une activité de type tonique et une activité de type phasique. A l'aide du barostat électronique, Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1987) (Azpiroz et al. 1985) ont pu enregistrer de façon sélective l'activité motrice de l'estomac proximal. Ils ont mis en évidence des ondes volumétriques qui correspondent à des variations rapides et brèves du volume du sac et des volumes enregistrés lorsqu' on exclut les ondes volumétriques. D'après ces données, ces variations de volume correspondent à deux composantes de l'activité motrice de l'estomac proximal : une composante tonique détectée par les modifications du volume de base et une composante phasique détectée par les ondes volumétriques.

L'activité motrice de l'estomac proximal présente en période de jeûne des variations cycliques qui sont en partie reliées aux différentes phases du CMM de l'intestin proximal enregistrées en manométrie (Azpiroz et al. 1985) (Azpiroz et al. 1987). Il existe des périodes de quiescence et d'activité qui sont séparées par des périodes d'activités intermédiaires. Les périodes de quiescence sont caractérisées chez l'homme et chez le chien par l'absence de contractions phasiques dans l'estomac proximal alors que le tonus se maintient à un niveau élevé et stable. Les périodes d'activité se traduisent chez le chien par une augmentation plus ou moins significative du tonus de l'estomac proximal et par l'apparition de contractions phasiques. Cette activité motrice est parfois coordonnée avec l'activité motrice antrale et duodénale (Azpiroz et al. 1984). Dans ce cas, les contractions de l'estomac proximal sont propagées dans l'antré, surimposées à l'activité motrice antrale régulière et coordonnées à une ouverture pylorique et à une inhibition transitoire de l'activité duodénale. Cette activité motrice coordonnée pourrait être responsable de l'évacuation des sécrétions digestives et des solides non digestibles de grande taille.

3.6.2. Motricité postprandiale

L'ingestion d'un repas est suivie de modifications importantes et rapides de l'activité motrice du tube digestif, notamment de l'estomac. La réponse de l'estomac proximal au repas peut se décomposer en deux séries d'événements : des événements précoces de nature réflexe conduisant au remplissage de l'estomac proximal, suivi d'événements plus lents et prolongés permettant le retour progressif au tonus de base et participant à la vidange de l'estomac. Ces deux phases sont particulièrement bien visibles lorsque l'on étudie l'évolution du tonus de l'estomac proximal après l'ingestion d'un repas à l'aide d'un barostat aussi bien chez le chien (Azpiroz et al. 1985) que chez l'homme (Moragas et al. 1993) (Ropert et al. 1993) (Parys et al. 1993). Ainsi, l'ingestion du repas entraîne une relaxation de l'estomac proximal qui se traduit par une augmentation du volume gastrique mesurée à l'aide du barostat. Cette relaxation est responsable du rôle de réservoir de l'estomac proximal et de l'adaptation gastrique au repas et survient quelques secondes après le début de la prise alimentaire. Ensuite, la contraction tonique de l'estomac proximal réapparaît progressivement pour atteindre en plusieurs heures les valeurs initiales de la période interdigestive.

La motricité postprandiale de l'estomac proximal répond à des mécanismes hiérarchisés et hautement intégrés. En effet, si le muscle lisse est capable d'assurer les phénomènes moteurs les plus simples, les mécanismes myogéniques ne sont pas suffisants pour assurer un fonctionnement physiologique normal de l'estomac. Ils sont soumis au contrôle des systèmes nerveux intrinsèques et extrinsèques. De plus, l'activité motrice est influencée par de nombreuses hormones digestives libérées dans la circulation générale et au contact des afférences terminales, des neurones extrinsèques et intrinsèques et du muscle lisse. Ces peptides peuvent donc agir par voie endocrine et/ou par voie paracrine en modulant l'activité des neurones moteurs et du muscle lisse. Il est donc artificiel de séparer le contrôle hormonal

du contrôle nerveux de l'activité motrice gastrique.

3.7. Contrôle myogénique du tonus gastrique de jeûne

Le fonctionnement du muscle lisse gastrique dans le stockage et la vidange gastrique comprend : a) la génération d'un tonus musculaire de l'estomac proximal et d'une activité motrice rythmée propagée du corps, de l'antrum et du pylore b) la génération d'un balayage lent propagé dans tout le muscle, depuis le fundus jusqu'au pylore c) le maintien de contractions péristaltiques coordonnées malgré les variations géométriques importantes durant l'ingestion des aliments d) la réponse aux influences neurocrines, paracrines et endocrines

La génération du tonus musculaire de l'estomac proximal répond à des particularités électrophysiologiques des cellules musculaires lisses de l'estomac proximal dont les fibres présentent une contraction tonique permanente. Cette contraction tonique subit des influences neurohormonales : les stimuli cholinergiques entraînent une dépolarisation partielle et augmentent la contraction tonique alors que les stimuli NANC induisent une hyperpolarisation et diminuent la contraction tonique (Sczurszewski 1987). La résultante de cette activité musculaire continue constitue le tonus gastrique.

3.8. Contrôle neurogène du tonus gastrique de jeûne

En plus de la composante myogène, le tonus de l'estomac proximal de repos a une composante vagale. L'importance de l'influx vagal dans le maintien du tonus gastrique a été étudié par des méthodes de « cooling » ou l'administration d'agents pharmacologiques agonistes ou antagonistes des voies sympathiques et parasympathiques. Ainsi, chez le chien, le refroidissement du vague induit une relaxation gastrique objectivée à l'aide du barostat (Azpiroz et al. 1987). Le blocage cholinergique induit par l'atropine reproduit ces effets et

l'injection IV de bétanéchol augmente le tonus gastrique de base et inhibe la relaxation fundique induite par le blocage vagal. Chez le chien, le tonus gastrique de jeûne est donc maintenu par un influx vagal excitateur médié par une voie vagale cholinergique muscarinique.

Chez l'homme, une étude n'a pas mis en évidence d'effet significatif du repas fictif ni de l'atropine sur le tonus gastrique de jeûne (Parys et al. 1993), peut être en raison de doses d'atropine trop faibles (10 µg/kg). Il a été rapporté plus récemment que l'atropine (15 µg/kg puis 4 µg/kg/h) diminuait de manière significative le tonus gastrique (Lidums et al. 1999), ce qui est en accord avec les résultats précédents chez l'animal. Chez les sujets ayant une gastrectomie associée à une vagotomie et présentant une gastroparésie postchirurgicale, le volume intragastrique mesuré à une pression faible (6 mmHg) est plus important que celui des volontaires sains, ce qui suggère que la vagotomie diminue le tonus gastrique de jeûne (Azpiroz et al. 1987).

Enfin, en plus du tonus cholinergique, il pourrait exister un tonus nitroergique. Dans un travail chez le chat, Coulie et al, (Coulie et al. 1999) ont montré que le L-NAME, un inhibiteur de la NOS, augmentait le tonus fundique et que cet effet était inhibé par l'administration préalable de L-arginine.

3.9. Régulation de la motricité gastrique postprandiale

3.9.1. Relaxation réflexe de l'estomac proximal

La relaxation réceptive est un relâchement actif de la paroi de l'estomac proximal qui se traduit par une baisse de la pression dans le fundus. Cette relaxation a pour point de départ la stimulation de mécanorécepteurs pharyngo-œsophagiens et gastriques. Chez le chien, les déglutitions sont suivies de relaxations gastriques peu marquées. Miolan et Roman ont

montré, à l'aide de ballons intragastriques remplis d'eau et d'air, que des déglutitions répétées, ainsi que des distensions pharyngées ou œsophagiennes entraînaient une chute brève (inférieure à 30 secondes) de la pression fundique associée à l'inhibition de toute activité motrice à ce niveau (Miolan 1985). DePonti et al. (DePonti et al. 1989) ont montré à l'aide du barostat que la distension de la partie moyenne de l'œsophage provoquait rapidement une relaxation gastrique franche. Cet effet persiste, mais de façon plus atténuée, après « cooling » vagal ou vagotomie chirurgicale. En revanche, les substances agissant comme agonistes ou antagonistes de l'innervation extrinsèque ont peu d'effet. Ainsi, chez le chien, la relaxation gastrique en réponse à une distension œsophagienne passe probablement par un réflexe vago-vagal NANC et par une voie intrinsèque non vagale (DePonti et al. 1989).

L'accommodation ou « relaxation adaptative », ou « adaptation passive » reflète la capacité de l'estomac proximal à se relâcher passivement pour fournir aux aliments déglutis un volume supplémentaire, sans augmentation notable de la pression intragastrique. Ceci a été mis en évidence chez l'animal par plusieurs équipes, en créant des distensions gastriques croissantes, au moyen de ballonnets remplis d'eau et en mesurant simultanément la pression intragastrique (Carter et al. 1986). Ces auteurs ont observé une augmentation initiale de la pression intragastrique, suivie d'un plateau, malgré la poursuite du remplissage gastrique. A l'opposé, après vagotomie tronculaire ou proximale, la pression intragastrique augmente avec le volume du ballon ou le volume du liquide instillé (Jahnberg et al. 1975).

3.9.2. Repas intragastrique

Les effets d'un repas ingéré sur le tonus gastrique ont été particulièrement bien évalués et validés chez l'homme grâce au barostat (Ropert et al. 1993). Le volume du repas joue un rôle important dans les caractéristiques de la relaxation fundique postprandiale. Dans le travail de

Ropert et al. (Ropert et al. 1993) le barostat permettait d'enregistrer une augmentation importante et reproductible du volume du sac de barostat intragastrique mais qui n'était pas corrélée au volume du repas. Ainsi, à charge calorique égale (1 kcal/mL), le volume du sac était plus important après un repas de 200 mL qu'après les repas de 400 et 600 mL. Ce résultat illustre une des limites méthodologiques de la technique du barostat, les volumes de repas plus importants, de même que les sécrétions gastriques induites, pourraient limiter l'expansion du sac en occupant une partie de l'estomac proximal. La relaxation apparente enregistrée pourrait ainsi être sous estimée. Le repas de 200 mL semble donc le plus adapté à l'étude du tonus postprandial de l'estomac proximal, même si son caractère peu « physiologique » (volume et charge calorique faibles) est discutable.

La charge calorique du repas joue également un rôle important, dans la mesure où l'ingestion d'un « repas » de 200 mL acalorique de méthylcellulose n'induit qu'une relaxation minime de l'estomac proximal, de même que l'ingestion de sérum salé physiologique (Ahluwalia et al. 1994).

Le type de nutriment ingéré ainsi que l'osmolarité du repas interviennent également dans la relaxation fundique postprandiale. L'étude de McLaughlin et al. (McLaughlin et al. 1998) fait appel à une méthodologie un peu différente de celle des études précédemment citées dans la mesure où le repas était instillé directement dans l'estomac et le tonus gastrique était mesuré au cours de distensions isovolumiques croissantes. Dans cette étude, l'instillation de lipides dans l'estomac induisait une relaxation gastrique alors que le glucose seul (apportant une charge calorique équivalente) n'avait aucun effet. De même, l'instillation intragastrique de sérum salé diminuait le tonus gastrique seulement pour des concentrations hyperosmotiques (2400 mmol/kg).

3.9.3. Effets de la progression des nutriments dans l'intestin sur la motricité gastrique : réflexes entérogastriques

Depuis de nombreuses années, il est établi que des stimuli chimiques ou mécaniques de l'intestin grêle, inhibent la vidange gastrique des solides et des liquides. La présence d'acide dans le duodénum, les distensions duodénales mécaniques par un ballon, et la perfusion intestinale de nutriments, diminuent l'activité motrice de l'estomac proximal et de l'antrum. Selon les procédures expérimentales, il a été montré que les voies splanchniques et/ou vagales inhibitrices NANC pourraient être impliquées dans la réponse gastrique proximale à la distension duodénale (Raybould et al. 1994).

Des controverses persistent à ce sujet car les voies impliquées dans ces réflexes entérogastriques sont nombreuses et dirigées vers différentes parties de l'estomac (estomac proximal, estomac distal, et pylore) (DePonti et al. 1987) (Davison et al. 1984). L'inhibition de la vidange gastrique peut être due à une relaxation de l'estomac proximal, à une inhibition de l'activité motrice de l'antrum, à une augmentation des contractions phasiques isolées du pylore, à une modification de l'activité contractile du duodénum, et également à une altération de la coordination antro-pyloroduodénale. Par ailleurs, les travaux les plus anciens étudiaient l'effet des stimulations duodénales seulement sur l'activité motrice phasique de l'estomac distal. Les modifications du tonus de l'estomac proximal ne sont interprétables que depuis l'introduction du barostat électronique, qui est adapté à l'étude des réflexes entérogastriques chez l'animal et chez l'homme.

3.9.3.1. Rétrocontrôle médié par les mécanorécepteurs intestinaux

Des travaux chez l'homme et le chien ont montré que les distensions duodénales entraînaient une relaxation gastrique. Chez l'homme, des distensions non douloureuses, duodénales proximales et distales (en aval de l'angle de Treitz) sont effectuées à l'aide de ballonnets

remplis d'air à volume croissants. Les distensions de la région antro-duodénale s'accompagnent d'une relaxation gastrique significative, de survenue quasi immédiate et réversible à l'arrêt du stimulus, alors que les distensions jéjunales sont inefficaces. Les distensions non perceptibles peuvent induire une relaxation (Azpiroz et al. 1990) (Azpiroz et al. 1990). DePonti et al. (DePonti et al. 1989) ont utilisé le « cooling » vagal, la vagotomie chirurgicale et des substances parasymphicomimétiques et sympatholytiques, et ont montré que la relaxation induite par une distension non douloureuse était médiée par des fibres NANC et dépendait de l'intégrité du vague.

3.9.3.2.Rétrocontrôle médié par des chémorécepteurs intestinaux

Les travaux de Hunt (Hunt et al. 1960) (Hunt et al. 1972) (Hunt et al. 1975) ont montré que l'arrivée de nutriments dans le duodénum inhibait la vidange gastrique en stimulant des chémorécepteurs duodénaux. Dans de nombreuses études, il est difficile de préciser si les nutriments perfusés agissent sur des récepteurs de l'intestin proximal, distal ou du côlon. D'autre part, dans ces études, les conditions de perfusion ne sont pas toujours physiologiques (vitesse de perfusion et concentrations utilisées). Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1985) ont montré chez le chien, en utilisant des anses intestinales isolées que la relaxation gastrique était spécifique du type de nutriments et du segment intestinal stimulé. Les lipides (oléate de sodium) perfusés dans le jéjunum entraînent une relaxation, les protéides (caséine) ont un effet moins marqué et les hydrates de carbone (maltose) n'ont pas d'effet. Au niveau de l'iléon, les hydrates de carbone et les protéines diminuent nettement le tonus gastrique alors que les lipides ont un effet modeste. Les perfusions intestinales de nutriments entraînent une relaxation gastrique dépendante des nerfs vagues et médiée par des fibres NANC (Azpiroz et al. 1986).

3.9.3.3.Rétrocontrôle médié par l'acide

De nombreux travaux ont également montré que le pH et l'acidité titrable jouent un rôle dans l'inhibition de la vidange gastrique (Lin et al. 1990). La présence d'acide dans le duodénum induit une activité électrique dans les afférences muqueuses, témoignant de l'existence de récepteurs chémo-sensibles (Cottrel et al. 1984). L'inhibition de la motricité gastrique induite par la présence d'acide dans le duodénum est nettement inhibée par la vagotomie (Rozé et al. 1977). Raybould et Holzer (Raybould et al. 1993) ont montré que la perfusion d'une solution 0,2 N entraînait une inhibition de la motricité de l'estomac proximal. Cette inhibition est atténuée significativement par l'application pérevagale et péricorporelle de capsaïcine. La perfusion 0,1 N entraîne une inhibition de la vidange gastrique, non modifiée par l'application de capsaïcine, sans inhibition de la motricité de l'estomac proximal. Dans ces conditions expérimentales, l'inhibition de la motricité de l'estomac proximal ne semble pas jouer un rôle important dans l'inhibition de la vidange gastrique.

Ces mécanismes sensibles au pH sont limités au duodénum proximal alors que les mécanismes sensibles à l'acidité titrable sont observés sur les 150 premiers cm de l'intestin grêle. Aucune inhibition de la vidange gastrique liée à l'acidité n'a été mise en évidence au delà.

3.9.3.4.Rétrocontrôle médié par les lipides

Une inhibition de la vidange gastrique induite par la présence de lipides dans l'intestin grêle a été mise en évidence dans de multiples travaux. Ce rétrocontrôle inhibiteur a été initialement nommé « frein iléal ». Chez le chien, Lin et al. (Lin et al. 1990) ont étudié l'effet de différentes concentrations d'acide oléique sur la vidange gastrique d'un repas liquide. L'intensité de l'inhibition de la vidange gastrique dépend de la concentration des lipides et de la longueur de l'intestin exposé à ces lipides. Il existe une disparité des effets obtenus selon

les segments de l'intestin exposés aux lipides ; une inhibition profonde de la vidange gastrique est obtenue lors de l'exposition de l'intestin proximal alors que l'inhibition est moins efficace lors de la perfusion dans la moitié distale de l'intestin. Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1985) ont également observé cette particularité régionale dans le rétrocontrôle intestinal du tonus de l'estomac proximal. La perfusion de solution isotonique d'acide oléique dans une anse proximale isolée inhibe le tonus fundique mesuré à l'aide du barostat électronique, alors que la perfusion dans une anse distale n'a aucun effet. Chez l'homme, la perfusion de lipides dans l'iléon entraîne une inhibition de la vidange gastrique (Read et al. 1984) (Holgate et al. 1985) (Welch et al. 1988) et de la motricité gastroduodénale (Spiller et al. 1984) (Spiller et al. 1988) (Fone et al. 1990) (Welch et al. 1988). Dreznik et al (Dreznik et al. 1994) (Dreznik et al. 1991), ont montré que la perfusion iléale d'une solution d'acide oléique isotonique ralentissait la vidange gastrique de repas solides et liquides chez le chien, avec une inhibition simultanée de l'activité motrice duodénale. Chez le chien, la perfusion iléale d'acide oléique ralentit la vidange gastrique mais aussi la motricité de l'intestin proximal et cette inhibition nécessite l'intégrité de l'innervation extrinsèque (Ohtani et al. 2001). Toutefois, dans ces études, on ne peut éliminer l'éventualité d'un reflux dans l'intestin proximal ou du passage dans le côlon des lipides perfusés.

La présence des produits de dégradation des lipides dans la lumière intestinale peut être signalée par différents mécanismes : par la libération de CCK par les cellules I du duodénum (Melone et al. 1991) et/ou par la stimulation de récepteurs polymodaux de l'intestin proximal. La similitude de distribution proximale de la chémo-sensibilité pour les lipides et pour les acides suggère que les récepteurs sensibles aux ions H^+ et aux lipides présentent des afférences communes. Le rôle des afférences sympathiques est discuté. En effet, lors de la perfusion iléale de lipides, le système sympathique semble impliqué dans le contrôle du transit dans l'intestin grêle, mais pas dans celui de la vidange gastrique (Brown et al. 1992).

Les voies nerveuses extrinsèques interviennent dans l'inhibition de la vidange gastrique observée après la perfusion intestinale ou colique de lipides car ce rétrocontrôle n'est pas mis en évidence après un prétraitement par la capsaïcine (Topcu et al. 2002). Les récepteurs à la sérotonine de type 5 HT₄ interviennent dans la régulation du frein iléal exercé par les lipides. En effet, l'administration d'ondansetron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₄, abolit ce « réflexe ». Ces récepteurs sont localisés sur les voies nerveuses efférentes, peut être au niveau des plexus myentériques (Lin et al. 2003).

3.9.3.5.Rétrocontrôle médié par les hydrates de carbone

Chez le chien, Lin et al (Lin et al. 1989) (Lin et al. 1992), ont étudié l'effet de la perfusion de glucose à différents étages de l'intestin sur la vidange gastrique d'un repas liquide ou d'un repas mixte. Lorsque l'ensemble de l'intestin était exposé au glucose, le ralentissement de la vidange gastrique était maximal lors de la perfusion de glucose 1M. Lorsque la perfusion était limitée aux 65 premiers centimètres de l'intestin grêle, une inhibition modérée de la vidange gastrique était observée quelle que soit la concentration de glucose. Aucun effet n'était observé quand la perfusion était limitée sur les 15 premiers centimètres du duodénum. Lors de la perfusion dans l'intestin distal, ces auteurs ont montré que l'effet de la perfusion intestinale de glucose sur la vidange gastrique ne dépendait pas de sa concentration. Ces données contrastent avec les effets dose-dépendants de l'acide et des lipides (Lin et al. 1990). Ces différences suggèrent qu'il existe des chémorécepteurs spécifiques des hydrates de carbone. Le rôle des afférences sympathiques est très discuté selon le modèle expérimental et le mécanisme étudié. Selon Mei (Mei 1978), la réponse de l'intestin distal au glucose est médiée par les afférences sympathiques spinales, alors que la réponse de l'intestin proximal est médiée par les vagues. Chez l'homme, l'adjonction d'un inhibiteur de l'amylase lors d'un

repas à base d'amidon était associé à un ralentissement de la vidange gastrique et à une accélération du transit duodéno-iléal (Layer et al. 1986). La même équipe a montré que la perfusion iléale d'amidon ralentissait la vidange gastrique d'un repas liquide et que cet effet était inhibé lors de la perfusion iléale d'un inhibiteur de l'amylase (Jain et al. 1989). Ce ralentissement débutait au cours de la deuxième heure de l'infusion iléale, soit beaucoup plus tardivement qu'avec les lipides. Les auteurs suggéraient une action probablement plus distale notamment dans le côlon, directement ou par l'intermédiaire des métabolites comme les acides gras à chaîne courte (AGCC). Dans ce travail, certains sujets présentaient un inconfort digestif pendant la perfusion iléale ce qui suppose qu'un mécanisme nociceptif pourrait avoir contribué au ralentissement de la vidange gastrique.

3.9.3.6.Rétrocontrôle médié par l'osmolarité

Les travaux de Lin et al. (Lin et al. 1989) (Lin et al. 1992) avec des variations des concentrations de glucose, suggèrent que le rétrocontrôle inhibiteur de la vidange gastrique médié par des chémorécepteurs répond de façon spécifique à l'osmolarité du contenu intraluminal. Lorsque l'exposition au glucose est limitée à un segment déterminé dans l'intestin proximal ou distal, la variation des concentrations de glucose ne modifie pas son pouvoir d'inhibition de la vidange gastrique. A l'opposé, l'effet inhibiteur du mannitol (300 à 1200 mosmol) est inférieur à l'effet de la dose iso-osmolaire de glucose, reste limité au duodénum, et semble inhiber la vidange gastrique en augmentant essentiellement la résistance duodénale.

3.9.4. Effets de la progression des nutriments dans le côlon : réflexes cologastriques

Les distensions mécaniques du côlon et du rectum entraînent une inhibition marquée de la motricité gastrique dans plusieurs modèles animaux (Bojö et al. 1992) (Kellow et al. 1987) et une relaxation de l'estomac proximal chez l'homme (Zigheboim et al. 1993). Le réflexe cologastrique inhibiteur semble avoir deux composantes ; une voie vagale NANC (Grundy et al. 1992) et une voie sympathique dont les efférences inhibent des neurones vagues préganglionnaires et /ou des neurones cholinergiques myentériques. Gué et al. (Gué et al. 1994) ont montré chez le rat éveillé, que la fédotozine (agoniste des récepteurs opioïdes κ), supprimait l'inhibition de la motricité gastrique et le retard de vidange gastrique, induits par les distensions coliques. Les auteurs suggèrent que le réflexe cologastrique induit par des distensions non douloureuses fait intervenir une voie vago-vagale ou une voie spinovagale.

Nous avons rappelé que la présence de lipides et d'hydrates de carbone dans l'intestin distal avait un effet inhibiteur sur la motricité gastrique (Spiller et al. 1988) (Lin et al. 1989) (Jain et al. 1989) (Siegle et al. 1990) et le temps de transit intestinal (Spiller et al. 1988). Toutefois, il est difficile de préciser si les nutriments ont un effet local iléal ou si cet effet est (totalement ou en partie) lié à leur passage dans le côlon proximal, directement ou indirectement par l'intermédiaire de leurs produits de dégradation. Dans un travail chez le sujet sain, Ropert et al. (Ropert et al. 1996) ont montré que l'ingestion de lactulose, un disaccharide indigestible complètement fermenté dans le côlon, ou la perfusion colique de lactose, induisaient une relaxation de l'estomac proximal mesurée par barostat électronique (**Figure 6**). Dans cette étude, cet effet était reproduit par la perfusion colique d'un mélange d'AGCC et une relation temporelle était observée entre les concentrations d'hydrogène dans l'air expiré (témoin de l'activation des fermentations coliques) et la relaxation de l'estomac proximal induite par l'ingestion de lactulose ou la perfusion colique de lactose. Les résultats de cette étude

suggèrent que les fermentations coliques sont susceptibles de moduler à distance la motricité de l'estomac proximal.

3.9.5. Contrôle par le système nerveux extrinsèque

Il est clairement établi que le nerf vague est responsable de la relaxation postprandiale de l'estomac, non seulement en tant que voie effectrice de la relaxation, mais aussi probablement par l'intermédiaire de la stimulation d'afférences tout le long du tube digestif.

3.9.5.1. Efférences vagales

Quel que soit le mode de stimulation utilisé, les études animales démontrent clairement que le nerf vague est responsable de la relaxation de l'estomac proximal : stimulations électriques (Grundy et al. 1993) (Desai et al. 1994) (Meulemans et al. 1995), distensions digestives (DePonti et al. 1989) (Holtzer et al. 1992) ou instillation de nutriments dans le tube digestif (Azpiroz et al. 1986).

Dans le travail d'Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1986), le rôle du vague dans la relaxation gastrique induite par l'instillation intestinale de nutriments a été mis en évidence par les techniques de refroidissement du vague aux niveaux cervical et subdiaphragmatique et l'utilisation d'agents pharmacologiques (anticholinergiques et antagonistes adrénergiques). Dans cette étude, il apparaît clairement que le vague est nécessaire à la relaxation gastrique et que des voies nerveuses NANC sont impliquées.

3.9.5.2. Afférences vagales

Les afférences digestives vagales jouent un rôle essentiel dans le rétrocontrôle inhibiteur de la motricité gastrique induit par la présence des nutriments dans le tube digestif. De nombreuses

études ont établi que l'intégrité du vague et des afférences vagales étaient nécessaires, en particulier à l'aide de modèles utilisant la capsaïcine qui détruit spécifiquement les afférences nerveuses (pour revue (Raybould et al. 1994)). Les afférences peuvent être stimulées par le stimulus mécanique que représente la présence des nutriments dans la lumière digestive, par les éléments constitutifs du bol alimentaire (acide, produits de dégradation des lipides) ou enfin par des hormones dont la libération est stimulée par la présence de certains nutriments. Ce mécanisme a été particulièrement étudié pour la CCK (cf. infra).

La plupart de ces études ont évalué comme paramètre principal la vidange gastrique, et peu de données sont disponibles concernant l'effet spécifique sur la motricité de l'estomac proximal. Le rôle des afférences digestives a été démontré dans des modèles animaux de relaxation gastrique induite par la distension gastrique (Uno et al. 1997) ou duodénale (Holtzer et al. 1992), illustrant la mise en jeu de mécanorécepteurs.

Très récemment, Lu et al. (Lu et al. 1999) ont étudié chez le rat les mécanismes de l'inhibition de la relaxation gastrique induite par la perfusion d'acide dans le duodénum. Dans ce travail, le traitement par la capsaïcine inhibait la relaxation gastrique, de même que l'immunoneutralisation de la sécrétine et les antagonistes des récepteurs 1 de la CCK, ces deux peptides étant connus pour agir par l'intermédiaire des afférences vagales.

3.9.5.3.Le système adrénergique

La stimulation des nerfs splanchniques entraîne de façon prépondérante des effets inhibiteurs sur le tonus gastrique. La voie sympathique interviendrait essentiellement par une modulation de l'innervation parasympathique (Miolan 1985). Le rôle du système adrénergique semble beaucoup moins important. Dans le travail d'Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1986), le blocage adrénergique ne modifie pas la relaxation induite par la perfusion intestinale de nutriments.

3.9.5.4. Les voies NANC

La relaxation réceptive et l'accommodation passive de l'estomac proximal sont contrôlées par des fibres vagales, et il a été largement démontré que des fibres NANC étaient impliquées. Par exemple, Miolan et al. (Miolan et al. 1974) ont montré une accélération de la décharge de certaines fibres vagales efférentes et l'inhibition d'autres fibres, interprétées comme la stimulation de voies NANC et l'inhibition de voies cholinergiques. Nous avons rappelé les résultats de l'étude de Azpiroz et Malagelada (Azpiroz et al. 1986) qui montrent le rôle du vague dans la relaxation induite par l'instillation de nutriments dans l'intestin, et surtout les évidences concernant la mise en jeu des voies NANC. Surtout, le rôle des voies NANC est illustré par les études mettant en évidence le rôle du NO dans la relaxation gastrique *in vivo* chez le chien (Meulemans et al. 1995) (Meulemans et al. 1995), le furet (Grundy et al. 1993), et le rat (Takahashi et al. 1997). L'étude de Meulemans (Meulemans et al. 1995) démontre le rôle du NO dans la relaxation gastrique induite par la perfusion duodénale de lipides : l'inhibiteur de la NO synthase, le L-NMNA, inhibe la relaxation gastrique, et cet effet est supprimé par l'administration de L-arginine.

Chez l'homme, quelques études ont montré le rôle du NO dans la relaxation gastrique *in vitro* (Yamato et al. 1992) et *in vivo*, indirectement par l'effet des dérivés nitrés (Toma et al. 1992) (Gilja et al. 1997). Le NO semble cependant ne constituer qu'un des médiateurs NANC. En effet, les inhibiteurs de la biosynthèse du NO et l'oxy-hémoglobine diminuent, mais ne suppriment pas totalement la relaxation du fundus dans plusieurs modèles animaux (Grundy et al. 1993) (Lefebvre et al. 1992). Plusieurs travaux ont mis en évidence une colocalisation des deux activités (Forster et al. 1993). Alors que le contrôle myogène assume une partie de l'activité tonique et la genèse et la propagation de l'activité phasique péristaltique, les circuits du système nerveux intrinsèque assurent quelques voies réflexes. Cette neurocircuiterie est

responsable de la relaxation de l'estomac proximal à la distension fundique (Desai et al. 1991), et des contractions lors de la présence de nutriments dans le duodénum.

3.9.5.5. Contrôle par le système nerveux central

Des études comportementales ont montré que des émotions, le stress ou la stimulation directe de certaines structures centrales (vertiges) peuvent entraîner des modifications de la motricité gastrique.

Le système nerveux central peut moduler les réflexes extrinsèques au niveau de leurs synapses au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau dorsal moteur du vague ou de la substance grise périaqueducale. L'injection dans ces noyaux de peptides comme la TRH (Raybould et al. 1989), la substance P ou la sérotonine (Krowicki et al. 1995) (Krowicki et al. 1996) induit une relaxation gastrique. Ces peptides pourraient donc être mis en jeu lors de modifications gastriques liées aux émotions et au stress.

Chez l'homme, il est bien connu que la stimulation centrale des nerfs vagues par la simple évocation d'un repas (« repas fictif ») induit une augmentation significative de la sécrétion acide (Feldman et al. 1986).

3.9.6. Mécanismes endocrines et paracrines

Les hormones participent au contrôle de la motricité de l'estomac proximal mais leur rôle est difficile à préciser. En effet, la différenciation des effets physiologiques et pharmacologiques n'est pas facile à établir et les interactions entre les différentes hormones et les autres mécanismes potentiellement impliquées rendent difficiles l'attribution d'une action motrice à une seule hormone.

Lors de l'arrivée de nutriments dans le duodénum et l'intestin grêle, de nombreux peptides

digestifs sont libérés par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale (CCK, sécrétine, gastrine, GIP, neurotensine, peptide YY) ainsi que différents peptides dérivés de la famille du glucagon, notamment le glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Ces peptides libérés après stimulation intraluminale peuvent exercer leurs effets par voie paracrine, en agissant sur des récepteurs situés sur des afférences terminales ou par voie endocrine.

Même si récemment le rôle de la sécrétine dans le contrôle de la relaxation gastrique a été mis en évidence (Lu et al. 1999) (Lu Y 1995), certains peptides semblent jouer un rôle physiologique prépondérant : la CCK, la motiline, la sérotonine, le peptide YY (PYY) et le GLP-1.

3.9.6.1.La CCK

Il est bien établi que la CCK est un facteur important du contrôle postprandial de la motricité gastrique. En effet, la CCK exerce un effet inhibiteur sur la vidange gastrique, aussi bien lorsqu'elle est administrée par voie exogène que lorsque le rôle de la CCK endogène est étudié à l'aide d'antagonistes spécifiques (pour revue (Scarpignato et al. 1993)). Son rôle physiologique dans la vidange des repas mixtes est documenté dans des études récentes qui ont évalué les effets d'antagonistes spécifiques (Kreiss et al. 1998) (Borovicka et al. 1996) (Zerbib et al. 1998).

La CCK provoque un ralentissement de la vidange gastrique en diminuant le gradient de pression fundo-antro-duodénal. Son effet inhibiteur s'exerce par une contraction du muscle lisse pylorique (Fraser et al. 1993), une inhibition de la motricité antrale (Fraser et al. 1993) (McLaughlin et al. 1999) et une diminution de la pression du corps gastrique. Cette dernière a initialement été mise en évidence chez le rat. Ces données ont été confirmées plus récemment chez l'homme grâce au barostat électronique. Straathof et al. (Straathof et al. 1998) ont montré que l'administration de CCK exogène par voie IV induisait une diminution du tonus de

l'estomac proximal et augmentait la compliance gastrique lors des distensions isovolumiques. Le rôle de la CCK endogène dans le contrôle du tonus de l'estomac proximal a pu être précisé à l'aide des antagonistes spécifiques des récepteurs de la CCK de type 1. Ainsi, Mesquita et al. (Mesquita et al. 1997) ont étudié l'effet du loxiglumide sur le tonus gastrique après instillation intragastrique d'intralipides. Dans cette étude, il est observé une diminution de la pression intragastrique lors de l'instillation des lipides, et cette diminution est abolie par le loxiglumide. De la même façon, l'instillation intraduodénale de lipides diminue le tonus gastrique, cet effet est en partie inhibé par le loxiglumide (Feinle et al. 1996). Plus récemment, Zerbib et al. (Zerbib et al. 1998) ont évalué le rôle de la CCK endogène dans le contrôle des tonus du SIO et de l'estomac proximal chez les sujets sains à l'aide du modèle d'enregistrement simultané préalablement validé (Zerbib et al. 1996). Dans une étude préliminaire, l'ingestion d'un repas de 200 mL/ 200 kcal augmentait significativement les taux plasmatiques de CCK avec un pic observé 10 minutes après l'ingestion du repas et un plateau durant les 3 heures postprandiales. Dans un deuxième temps, le rôle de la CCK endogène a été étudié par l'injection de loxiglumide ou de placebo après ingestion ou instillation intraduodénale du repas. Après l'ingestion du repas, le loxiglumide ne modifiait pas significativement la chute postprandiale de la P SIO, diminuait de 50 % le nombre de RT SIO et n'avait pas d'effet sur la relaxation postprandiale de l'estomac proximal. Le repas instillé par voie duodénale induisait une chute de la P SIO, une augmentation du nombre de RT SIO et une relaxation de l'estomac proximal identiques à celles qui étaient observées après ingestion orale du repas. Dans ces conditions, le loxiglumide réduisait de manière significative la chute postprandiale de la P SIO, supprimait l'augmentation du nombre de RT SIO et inhibait fortement la relaxation de l'estomac proximal. L'ensemble de ces résultats confirme donc le rôle de la CCK endogène par l'intermédiaire des récepteurs CCK-1 dans le contrôle du tonus de l'estomac proximal.

Les sites d'actions de la CCK sur la motricité gastrique ne sont pas clairement élucidés et sont certainement multiples. Des récepteurs de la CCK existent au niveau du muscle lisse digestif, au niveau du système nerveux intrinsèque, sur les afférences vagales et au niveau du système nerveux central (pour revue (Wank 1995)).

La CCK a une action contractile sur le muscle lisse digestif, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire de voies nerveuses comme le suggèrent les études utilisant l'atropine et la tétradotoxine (pour revue (Scarpignato et al. 1993)). Ces effets sont difficiles à caractériser et varient considérablement d'une espèce à l'autre. Au niveau de l'estomac, la plupart des études ont montré un effet contractile de la CCK sur diverses préparations de muscle lisse chez l'animal (Grider et al. 1987) (Allescher et al. 1989) (Boyle et al. 1993) (Vergara et al. 1996). Chez l'homme, des résultats similaires ont été observés *in vitro* (D'Amato et al. 1990) (D'Amato et al. 1991). De la même manière, les effets de la CCK sur le muscle lisse gastrique peuvent être directs (Grider et al. 1987) (Allescher et al. 1989) (D'Amato et al. 1990) ou indirects par un effet sur les neurones cholinergiques postganglionnaires (Vergara et al. 1996). Les récepteurs de la CCK-1 et CCK-2 pourraient être impliqués dans l'effet contractile sur le muscle lisse digestif (Vergara et al. 1996) (Boyle et al. 1993) (D'Amato et al. 1991). Récemment, chez l'homme, des récepteurs CCK-1 et CCK-2 ont été mis en évidence en autoradiographie et pharmacologiquement, au niveau de la musculature du fundus et de l'antrum (Reubi et al. 1997).

L'essentiel des effets inhibiteurs de la CCK sur la motricité gastrique dépend de fibres afférentes vagales qui masquent l'effet stimulant de la CCK sur le muscle gastrique. En effet, les effets de rétrocontrôle de la motricité de l'estomac par la présence des nutriments dans le tube digestif, impliquent des mécanismes nerveux et principalement l'activation d'afférences vagales puisque la destruction sélective des afférences nerveuses par la capsaïcine inhibe les effets moteurs gastriques induits par la perfusion intestinale de nutriments (pour revue (Raybould et al. 1994)).

La CCK peut stimuler les afférences digestives par voie endocrine (libération plasmatique) ou par voie paracrine. En effet, des relations étroites ont été observées dans la muqueuse intestinale du rat entre les fibres vagales afférentes et les cellules entérochromaffine-like immunoréactives pour la CCK (Berthoud et al. 1996).

Un effet de la CCK au niveau du système nerveux central est également possible compte tenu de la richesse en récepteurs à la CCK de structures comme le complexe dorsal moteur du vague, les noyaux interpédonculaires, l'aréa postréma et l'hypothalamus. En effet, il est bien établi que la CCK peut influencer les comportements, en particulier la prise alimentaire. L'administration intracérébroventriculaire (ICV) de CCK module la motricité du grêle (pour revue (Bruley des Varannes et al. 1991)) ou la motricité pylorique (Lopez et al. 1991) ce qui est en accord avec la notion d'une libération postprandiale de CCK au niveau de l'hypothalamus (Schick et al. 1987). En revanche, l'administration ICV d'asperciline (un antagoniste de la CCK) a permis de montrer que l'action inhibitrice de la CCK sur la vidange gastrique ne semble pas contrôlée par des récepteurs centraux, et que seuls les récepteurs périphériques semblent impliqués (Fioramonti et al. 1988).

3.9.6.2.La sérotonine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est présente en grande quantité dans les cellules

entérochromaffines de la muqueuse intestinale. Elle est libérée dans la circulation générale en réponse à des stimuli tels que la perfusion d'acide dans le duodénum pour exercer un rétrocontrôle sur la sécrétion acide, ce qui lui confère un rôle d'hormone. Toutefois, les effets de la sérotonine sur la motricité et la sensibilité digestives s'exercent surtout par un rôle de neurotransmetteur du système nerveux intrinsèque et par des actions paracrines sur les terminaisons nerveuses.

De très nombreux récepteurs de la sérotonine ont été décrits dont la structure, la localisation centrale ou périphérique et les effets produits par leur activation sont multiples et ne peuvent être détaillés dans ce chapitre (Pour revue (Hoyer et al. 1994)). Nous rappellerons seulement les données concernant les effets de la sérotonine dans le contrôle de la motricité de l'estomac proximal.

Une étude ancienne a montré chez la souris et le cobaye que la sérotonine était impliquée dans la relaxation gastrique (Bülbring et al. 1967). Plus récemment, chez le cobaye, il a été confirmé que la sérotonine induit une relaxation gastrique dépendante de voies NANC nitreurgiques (Meulemans et al. 1993). Très récemment, Tack et al. (Tack et al. 2003) ont évalué l'influence de la paroxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, sur le tonus fundique et la sensibilité gastrique à la distension et en réponse à l'ingestion d'un repas chez l'homme sain. Dans ce travail, le prétraitement par la paroxétine diminuait significativement l'amplitude de l'accommodation de l'estomac après l'ingestion du repas mais ne modifiait pas les seuils de perception ou de douleur. Ces données suggèrent que la sérotonine intervient dans le contrôle de l'accommodation gastrique en réponse à l'ingestion d'un repas et que la paroxétine pourrait avoir un intérêt thérapeutique pour limiter la relaxation gastrique postprandiale.

Les études à l'aide d'antagonistes spécifiques des différents sous types de récepteurs de la 5-HT ont permis d'attribuer un rôle essentiel aux récepteurs 5-HT₁, aussi bien *in vitro* (Kojima

et al. 1992) que *in vivo* chez l'animal (Meulemans et al. 1993) (Coulie et al. 1999) ou chez l'homme (Tack et al. 1995) (Tack et al. 1998). Le sumatriptan est considéré comme un agoniste non sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} (Hoyer et al. 1994) qui induit une relaxation fundique chez le cobaye (Meulemans et al. 1996), et l'homme (Tack et al. 1995) (Tack et al. 1998). Chez le cobaye, la relaxation fundique induite par le sumatriptan est bloquée par l'atropine et le NAN-190 qui est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (Meulemans et al. 1996). Chez l'homme, la buspirone, qui est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, induit une relaxation fundique (Coulie et al. 1997). Ces résultats suggèrent que le sumatriptan pourrait agir par l'intermédiaire de ces récepteurs pour lesquels il a une faible affinité (Hoyer et al. 1994), et dont l'activation au niveau présynaptique inhibe la transmission cholinergique (Tack et al. 1992). Toutefois, dans l'étude de Coulie et al. (Coulie et al. 1999) chez l'homme, la buspirone n'a aucun effet et le blocage de ces récepteurs par le NAN-190 ne modifie pas l'effet du sumatriptan. Ces résultats suggèrent que l'effet du sumatriptan sur le tonus fundique implique des sous types de récepteurs différents selon les espèces.

Chez l'homme, l'absence d'effet de l'ondansétron suggère que les récepteurs 5-HT₃ ne sont pas impliqués dans le contrôle du tonus gastrique de jeûne étudié en barostat à l'aide de distensions isovolumiques et isobariques (Zerbib et al. 1994).

Les effets du cisapride sur le tonus de l'estomac proximal ont récemment été évalués chez l'homme (Tack et al. 1998). Le cisapride est considéré comme un agoniste 5-HT₄ possédant des propriétés prokinétiques, qui agit en facilitant la libération d'acétylcholine au niveau des motoneurones postganglionnaires. Les effets du cisapride à jeun sont en accord avec le mode d'action supposé du produit puisque les auteurs ont observé une augmentation du tonus gastrique lors des distensions isovolumiques et isobariques. Toutefois, les résultats obtenus en période postprandiale sont surprenants dans la mesure où les auteurs ont observé une

augmentation significative de l'amplitude et de la durée de la relaxation de l'estomac proximal. Ces résultats pourraient être expliqués par l'activation de voies NANC par le cisapride comme cela a été suggéré chez le cobaye (Schuurkes et al. 1995). Les auteurs ont également émis l'hypothèse que le cisapride, en stimulant la motricité antrale, induirait une redistribution du repas vers l'estomac proximal, ou au contraire accélérerait la vidange gastrique et augmenterait le stimulus pour la relaxation gastrique représenté par la présence des nutriments dans le duodénum. Très récemment, Tack et al. (Tack et al. 2003) ont précisé l'influence des récepteurs 5-HT₄ sur l'estomac proximal. Dans cette étude le tegaserod, un agoniste des récepteurs 5-HT₄, augmentait la compliance gastrique comparé au placebo. Les volumes gastriques pré et postprandiaux étaient significativement plus élevés sous tegaserod comparé au placebo.

3.9.6.3. Les hormones de la muqueuse iléo-colique

Les mécanismes impliqués dans le rétrocontrôle inhibiteur de la motricité gastrique par des stimuli intestinaux ou coliques font probablement intervenir plusieurs facteurs neurohormonaux. Les voies nerveuses semblent essentielles puisque le frein iléocolique ne s'observe pas dans certaines conditions (stimulations par des nutriments non absorbés au niveau du côlon) lorsque les voies nerveuses extrinsèques sont détruites (Wen et al. 1998). Plusieurs peptides isolés des muqueuses iléales et coliques libérés lors de la perfusion de nutriments et en période postprandiale sont également susceptibles de jouer un rôle, parmi lesquels les plus étudiés sont le PYY et les peptides dérivés du proglucagon.

3.9.6.3.1. Le peptide YY

Le PYY est un peptide de la famille des “ polypeptides pancréatiques ” de 36 acides aminés

initialement isolé à partir d'extrait de duodénum de porc en 1982. Sa distribution est double correspondant à la fonction nerveuse et hormonale du peptide. Une immunoréactivité positive a été détectée au niveau des cellules endocrines L, de l'estomac au côlon avec une nette prédominance dans les cryptes de l'iléon terminal et du côlon, chez le chien, le rat, et l'homme (Voisin et al. 1990). Chez le chien, une immunoréactivité a également été détectée au niveau des plexus myentériques de l'estomac et de l'intestin, et dans les plexus sous-muqueux et les fibres nerveuses de la muqueuse intestinale (Mc Donald et al. 1993).

Deux mécanismes seraient à l'origine de la libération du PYY. Le premier d'origine nerveuse mettrait en jeu des synapses nicotiques, et correspondrait à la libération postprandiale de PYY déclenchée par la présence de nutriments dans le duodénum (Adrian et al. 1985). Cette régulation par les facteurs luminaux pourrait être liée à la stimulation directe d'osmorécepteurs, ou à la mise en jeu de mécanorécepteurs stimulés indirectement par l'afflux de liquide dans la lumière intestinale. Le deuxième mécanisme serait direct et plus tardif, lié à la présence de nutriments non digérés au niveau de la muqueuse iléocolique (Fucheng et al. 1995) (Pironi et al. 1993). Ce dernier mécanisme permettrait d'expliquer d'une part l'observation de taux sériques de PYY plus élevés en situation de malabsorption pathologique chez l'homme (Adrian et al. 1985), et d'autre part les effets de l'activation du frein iléocolique sur la motricité gastro-intestinale.

La sécrétion de PYY en situation postprandiale immédiate dépend de la charge calorique, de l'osmolarité et de la nature des nutriments : lors de l'administration comparée de nutriments par voie duodénale chez le rat, la libération plasmatique de PYY est stimulée par une solution iso-osmolaire d'acide oléique mais pas de glucose ni par le mélange d'acides aminés. Au contraire, le glucose et les acides aminés en solution isocalorique sont davantage libérateurs de PYY que l'acide oléique. Cette régulation par les facteurs luminaux dépendrait de la

stimulation directe d'osmorécepteurs ou indirecte de chémorécepteurs sensibles à la distension luminale (Fu-cheng et al. 1995).

La libération postprandiale tardive de PYY serait déclenchée par contact direct avec la muqueuse des nutriments n'ayant pas été absorbés dans l'intestin grêle en particulier dans l'iléon terminal et le côlon chez l'homme et le chien (Pironi et al. 1993) (Lin et al. 1996). Chez le rat, la libération de PYY après administration iléale ou colique de nutriments est surtout stimulée par l'acide oléique et le glucose, et reste inférieure à celle observée après instillation duodénale (Fu-cheng et al. 1995). Chez le chien, il a été montré que l'instillation iléale de lipides entraînait une libération plasmatique de PYY (Wen et al. 1995) (Ohtani et al. 2001). Chez l'homme, plusieurs auteurs ont montré que l'instillation iléale de glucides ou de lipides entraînait une libération plasmatique de PYY (Pironi et al. 1993) (Jain et al. 1989) (Spiller et al. 1988). En revanche d'autres auteurs n'ont pas observé de libération de PYY après l'instillation iléale de nutriments en quantité physiologique (Layer et al. 1990).

Une libération plasmatique de PYY a aussi été observée lorsque certains nutriments sont instillés directement dans le côlon proximal chez l'homme ou l'animal. Chez l'animal, la perfusion d'AGCC directement dans le côlon entraînait une libération plasmatique significative de PYY (Longo et al. 1991). Chez l'homme, Ropert et al. (Ropert et al. 1996) ont observé une augmentation des taux plasmatiques de PYY après l'instillation colique de lactose ou d'AGCC mais aussi après celle d'une solution témoin de sérum physiologique.

Plusieurs médiateurs provoquent la libération de PYY à des taux sériques supérieurs aux taux physiologiques quand ils sont injectés par voie parentérale sur une anse isolée et perfusée de côlon de rat. C'est le cas du Gastric Inhibitory Polypeptide, de la bombésine, et dans une moindre proportion de la sécrétine. Chez le chien, le PYY est libéré par la perfusion de sérum salé iso- ou hypertonique mais la perfusion de mannitol est inefficace ce qui suggère un effet lié à l'absorption de la solution plus qu'à son osmolarité (Zhang et al. 1993). Chez le chien, la

CCK stimule la libération de PYY (Liu et al. 1996). En revanche, Fu Cheng et al. (Fu-cheng et al. 1995) ont observé une libération de PYY avec des doses de CCK supra-physiologiques et n'ont pas observé d'effet inhibiteur par l'administration des antagonistes des récepteurs CCK-1 et CCK-2. Il existerait donc un effet inter espèces important dans la régulation de la sécrétion du PYY.

L'hypergastrinémie induite par les antisécrétoires provoque chez le chien une diminution de la libération de PYY et chez le rat un blocage de la transcription du PYY (Gomez et al. 1996). Des sites de liaison du PYY représentés par les récepteurs Y1 et Y2 ont été identifiés au niveau de l'area postrema, du noyau du tractus solitaire et du noyau dorsal du vague chez le rat (Fu-cheng et al. 1995) (Fu-Cheng et al. 1997). Ces auteurs ont mis en évidence une inhibition de sécrétion après l'administration IV de tétradotoxine ou après vagotomie. Le bétanechol, un activateur des récepteurs cholinergiques, provoque une libération de PYY sur les anses isolées et perfusées de côlon de rat (Plaisancié et al. 1995). Cependant, l'atropine, un antagoniste cholinergique muscarinique, n'inhibe pas la sécrétion de PYY chez le rat après administration intraduodénale d'un repas mixte. Par contre, l'hexaméthonium, un antagoniste cholinergique nicotinique, est responsable d'une inhibition de la libération de PYY dans ces mêmes conditions. Un médiateur NANC, serait aussi impliqué puisque le L-NAME induit une baisse significative des taux de PYY (Fu-Cheng et al. 1997).

Le PYY est considéré comme un des médiateurs potentiels des phénomènes réflexes entéro ou cologastriques car sa libération plasmatique est corrélée avec l'apparition des effets inhibiteurs sur la motricité gastrique (Pappas et al. 1986) (Spiller et al. 1988). Chez l'homme, l'administration exogène de PYY ralentit la vidange gastrique (Allen et al. 1984) (Savage et al. 1987). Un effet pharmacologique ne peut cependant être exclu car un travail récent chez le rat a montré que l'immunoneutralisation du PYY ne modifiait pas l'effet inhibiteur sur la

vidange gastrique de la perfusion intestinale de lipides (Raybould et al. 1999).

Les effets du PYY sur le tonus gastrique sont mal connus. Chez le sujet sain, Bicheler et al. ont observé un effet relaxant du PYY administré par voie IV sur le tonus de jeûne de l'estomac proximal étudié en barostat (Bicheler et al. 1999). Dans l'étude de Ropert et al. (Ropert et al. 1996) la relaxation de l'estomac proximal observée après les perfusions coliques de lactose ou d'AGCC n'était pas associée à l'effet inhibiteur du PYY puisque le peptide était aussi libéré dans le plasma après la perfusion colique de sérum physiologique qui n'avait aucun effet sur le tonus gastrique.

En dehors de son effet inhibiteur sur les sécrétions gastriques, pancréatiques, et digestives, le PYY possède en situation physiologique des effets moteurs sur certains segments du tube digestif. Chez le rat à jeun, la perfusion intraveineuse de PYY à des doses physiologiques observées en situation postprandiale entraîne une relaxation de la paroi duodénale (Wager-Page et al. 1992). Chez l'homme, la vidange gastrique d'un repas liquide et le temps de transit intestinal sont ralentis par la perfusion intraveineuse de PYY de façon dose dépendante (Allen et al. 1984) (Savage et al. 1987). Le temps de transit intestinal est également ralenti par la perfusion intraveineuse de PYY à des taux physiologiques.

Les mécanismes d'action du PYY sur la motricité digestive restent mal compris. Le PYY exerce ses effets par l'intermédiaire d'au moins 6 récepteurs localisés au niveau du système nerveux (entérique, périphérique et central) et au niveau du tube digestif (pour revue (Michel et al. 1998)). Une action directe du PYY sur le muscle lisse gastrique pourrait être envisagée, son action chez le cobaye étant une relaxation des fibres longitudinales liée à l'inhibition de la libération d'acétylcholine au niveau postganglionnaire (Wiley et al. 1991). Chez le rat, Le PYY stimule *in vitro* l'activité contractile du côlon par une action directe sur des récepteurs Y4 (Ferrier et al. 2000). Chez le rat, le PYY n'aurait aucun effet sur le muscle lisse gastrique

in vitro. Une action du PYY au niveau du système nerveux est plus probable. Les effets du PYY sur la motricité gastrique nécessitent l'intégrité du vague (Zai et al. 1996), et pourraient passer par la stimulation d'afférences vagales périphériques (Corp et al. 1991) (Ghilardi et al. 1994). Un effet central est également envisageable mais les effets moteurs du PYY au niveau du SNC chez le rat sont complexes et parfois contradictoires (Chen et al. 1995) (Chen et al. 1997).

3.9.6.3.2. Les peptides dérivés du proglucagon

Le gène codant pour le proglucagon, précurseur du glucagon, est exprimé non seulement au niveau des îlots pancréatiques mais aussi au niveau des cellules endocrines de la muqueuse gastro-intestinale. Parmi les peptides dérivés du proglucagon, l'oxyntomoduline (OLI) et le peptide de type 1 dérivé du glucagon (GLP-1) sont les seuls possédant une activité biologique. Ils partagent la même distribution et probablement le même mode de libération que le PYY (Holst 1997). Le proglucagon est clivé en plusieurs molécules : OLI, glucagon, glucagon-like peptide 1 et 2 (GLP-1 et GLP-2) (pour revue (Brubaker et al. 2002)).

Le peptide le plus étudié dans le frein iléocolique a été le GLP-1 qui est libéré lors de la perfusion iléale de nutriments (Layer et al. 1995) (Wen et al. 1995) (Ohtani et al. 2001). Chez le chien, il a été montré que l'instillation iléale de lipides entraînait une libération plasmatique de GLP-1 (Wen et al. 1995). En revanche, chez l'homme, plusieurs auteurs ont montré que l'instillation iléale de glucides ou de lipides n'induisait pas de libération d'enteroglucagon (Pironi et al. 1993). Pour d'autres, l'instillation iléale de nutriments en quantité physiologique entraînerait une libération de GLP-1 (Layer et al. 1990).

L'administration exogène de GLP-1 inhibe la motricité antro-duodénale et ralentit la vidange gastrique chez l'animal (Anvari et al. 1998) (Giralt et al. 1998) (Wettergren et al. 1998) et

chez l'homme (Delgado-Aros et al. 2002) (Wettergren et al. 1998) (Schirra et al. 2000) et stimule l'activité tonique et phasique du pylore (Schirra et al. 2000). Chez l'homme obèse, l'injection de GLP-1 à des doses physiologiques limite la biodisponibilité des nutriments par un ralentissement significatif de la vidange gastrique (Flint et al. 2001). Ces effets moteurs, lorsqu'ils sont induits par la perfusion intestinale de peptone, sont supprimés par l'administration d'un antagoniste spécifique (Giralt et al. 1999). Ces résultats suggèrent l'implication du peptide dans le frein iléocolique.

Les données concernant l'estomac proximal sont peu nombreuses. Des travaux récents indiquent que l'administration exogène de GLP-1 diminue le tonus de l'estomac proximal et augmente la compliance gastrique chez le sujet sain (Wank et al. 1998) (Schirra et al. 2002). Dans l'étude de Ropert et al. (Ropert et al. 1996), les perfusions coliques de nutriments n'ont pas permis d'induire de libération plasmatique significative de GLP-1 susceptible d'expliquer les effets observés sur le tonus de l'estomac proximal. En dehors de ses effets insulinothropiques, l'OLI possède aussi des effets inhibiteurs sur la motricité gastro-intestinale et participerait à la mise en jeu du frein iléocolique (Holst 1997). Le rôle du GLP-2 a également été suggéré car son administration exogène induit une réduction de la motricité antrale (Wojdemann et al. 1998).

Les mécanismes par lesquels le GLP-1 pourrait participer au frein iléocolique sont mal connus. Des mécanismes nerveux prédominants sont probables dans la mesure où les effets du GLP-1 sur la sécrétion gastrique sont bloqués par la vagotomie chez l'homme (Wettergren et al. 1997). Chez le porc, le GLP-1 n'a aucun effet sur la motricité de l'estomac isolé induite par stimulation vagale (Wettergren et al. 1998), suggérant un effet plutôt au niveau du système nerveux central ou des afférences extrinsèques. Chez le rat, les antagonistes adrénergiques (phentolamine et propranolol) ainsi que l'hexaméthonium bloquent les effets

du GLP-1 sur la motricité gastrique, tant après libération endogène (Giralt et al. 1999) qu'après administration exogène (Giralt et al. 1998). Chez le rat, l'effet inhibiteur du GLP-1 sur la motricité intestinale à jeun ferait intervenir les voies nitrergiques (Naslund et al. 2002) (Tolessa et al. 2001). Le GLP-1 et le GLP-2 auraient des effets moteurs additifs sur l'intestin (Bozkurt et al. 2002).

3.9.6.3.3. La motiline

La motiline est une hormone peptidique synthétisée par les cellules endocrines de la muqueuse gastro-duodénale. Le mode et le site d'action physiologique de la motiline ne sont pas encore totalement déterminés, même si, très récemment, le récepteur de la motiline a été identifié au niveau du tractus gastro-intestinal chez l'homme (Feighner et al. 1999). Contrairement à la CCK, qui est une hormone qui agit principalement en période postprandiale, la motiline exerce ses actions principalement en période interdigestive. En effet, le rôle de la motiline dans le contrôle du CMM et dans l'induction des phases III exclusivement gastro-duodénales semble actuellement bien admis même si la relation de causalité reste encore discutée (Poitras 1984) (Sarna et al. 1991). En effet, la motilinémie présente des fluctuations cycliques dont les concentrations maximales correspondent à l'apparition de phase III du CMM, uniquement déclenchées dans l'estomac et le duodénum (Poitras 1984). L'injection de motiline exogène à des doses reproduisant les concentrations plasmatiques physiologiques induit une activité motrice à point de départ gastrique, se propageant jusqu'à l'iléon, et comparable à une phase III spontanée du CMM (Poitras 1984) (Boivin et al. 1997). Enfin, l'inhibition sélective chez le chien de la motiline endogène par un immunosérum spécifique entraîne une disparition totale des phases III de la région gastro-duodénale (Poitras 1984). Chez l'homme, les effets de la motiline sur les phases III antrales sont inhibés par l'atropine suggérant un mécanisme cholinergique, alors que les effets sur la

motricité duodénale sont insensibles à l'atropine suggérant un autre mécanisme d'action (myogène ?) (Boivin et al. 1997).

La participation physiologique de la motiline dans le contrôle de la motricité de l'estomac proximal à jeun et en réponse à un repas, est moins bien connue. En période de jeûne, la perfusion de motiline est suivie d'une augmentation brève de la pression intragastrique (Valenzuela 1976). En période postprandiale, chez l'homme, la motilinémie endogène s'élève après administration d'un repas fictif ou d'un repas mixte, mais dans ce dernier cas de façon brève et avec des variations significatives uniquement pour les lipides (Christofides et al. 1979). Globalement, la motiline accélère la vidange gastrique d'un repas mixte équilibré d'une solution glucosée ou d'une solution lipidique (Christofides et al. 1981).

Toutefois, il existe certaines discordances dans les différentes études, probablement secondaires à l'hétérogénéité moléculaire de la motiline entre les espèces et au sein d'une même espèce. Aussi la découverte récente des propriétés agonistes de l'érythromycine pour les récepteurs de la motiline a offert de nouvelles possibilités d'investigation (pour revue (Peeters 1993)).

En période interdigestive, l'érythromycine, administrée par voie IV à de faibles doses non antibiotiques, entraîne l'apparition dans la région gastro-duodénale de phénomènes moteurs du type phase III-like ou de bouffées de contractions non propagées (Tack et al. 1992) (Tomomasa et al. 1986). L'érythromycine augmente la durée, la fréquence et l'amplitude des contractions antrales et diminue la fréquence et la durée des contractions dans l'intestin grêle (Sarna et al. 1991).

Plus récemment, à l'aide du barostat électronique Bruley des Varannes et al. (Bruley des Varannes et al. 1995) ont montré chez les sujets sains, l'effet de l'érythromycine sur le tonus de l'estomac proximal à jeun. Dans cette étude, l'injection de 1,5 mg/kg d'érythromycine

induit une augmentation du tonus gastrique de jeûne, insensible à l'administration d'atropine suggérant un mécanisme myogène direct.

En période postprandiale, de très nombreuses études ont permis d'établir les propriétés prokinétiques de l'érythromycine et d'autres agonistes des récepteurs de la motiline (les motilides) chez l'homme (pour revue (Peeters 1993)). L'effet de l'érythromycine sur la motricité antro-pyloro-duodénale postprandiale est maintenant bien connu. Elle entraîne une augmentation de la durée, de la fréquence et de l'amplitude des contractions antrales (Sarna et al. 1991) (Annese et al. 1992). Elle améliore la coordination antro-pyloro-duodénale (Annese et al. 1992) avec en particulier une suppression des contractions pyloriques (Fraser et al. 1992).

Les effets de l'érythromycine sur la motricité de l'estomac proximal ont été beaucoup moins étudiés. A notre connaissance, seule l'étude de Bruley des Varannes et al. (Bruley des Varannes et al. 1995) déjà évoquée est disponible. Dans cette étude menée chez des sujets sains, l'administration d'érythromycine par voie IV à la dose de 3 mg/kg diminue de façon très importante la durée de la relaxation postprandiale de l'estomac proximal (repas de 200 mL/200 kcal). Deux types de réponses sont observés : une réponse rapide (parfois immédiate) pendant l'injection d'érythromycine se traduisant par un retard à l'apparition de la relaxation gastrique qui est de plus raccourcie, et une réponse plus « tardive » ne se manifestant que par une relaxation initialement normale mais très raccourcie. Il est probable que les effets de l'érythromycine sur le tonus postprandial de l'estomac proximal participe aux effets prokinétiques de ce composé.

L'action de l'érythromycine au niveau de l'estomac proximal peut faire intervenir plusieurs mécanismes :

- la stimulation directe sur le muscle lisse de récepteurs à la motiline (Peeters 1993) qui ont récemment été identifiés chez l'homme (Feighner et al. 1999). Les résultats de l'étude de

Bruley des Varannes et al. (Bruley des Varannes et al. 1995) font envisager un mécanisme direct sur le muscle lisse étant donné l'absence d'effet de l'atropine dans cette étude. Toutefois, les doses d'atropine utilisées étaient relativement faibles et d'autres travaux suggèrent une action de l'érythromycine non seulement directe mais aussi par l'intermédiaire de voies cholinergiques sur la motricité antrale (Coulie et al. 1998). Chez le chien, l'effet de l'érythromycine sur l'activité motrice antro-pyloro-duodénale est bloquée par l'atropine et l'hexaméthonium, ce qui suggère que l'érythromycine agirait au niveau des voies cholinergiques des ganglions intra-muraux (Holle et al. 1992). Ces résultats sont concordants avec la notion d'une double population de récepteurs à la motiline, neuronale et musculaire (Poitras et al. 1996) (Van Assche et al. 1997).

- la possibilité d'une action de l'érythromycine par l'intermédiaire d'une libération de motiline a été évoquée (Fiorucci et al. 1992) (Kawamura et al. 1993). Toutefois, dans l'étude de Bruley des Varannes et al. (Bruley des Varannes et al. 1995), la perfusion d'érythromycine n'induisait pas de libération de motiline dans la circulation générale. Une libération paracrine de motiline ne peut cependant pas être totalement exclue.

4. Le reflux gastro-œsophagien

4.1. Généralités

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit par le passage à travers le cardia, d'une partie du contenu de l'estomac vers l'œsophage. Il s'agit d'un phénomène physiologique, de survenue fréquente chez le sujet normal, en particulier en période postprandiale. Par définition, ce reflux physiologique n'occasionne ni symptôme ni lésion œsophagienne. Le terme de RGO englobe à la fois les symptômes et les complications muqueuses du reflux définissant l'œsophagite par reflux ou œsophagite peptique. Les symptômes peuvent exister sans lésion histologique et inversement des lésions importantes d'œsophagite peuvent être observées en l'absence de tout symptôme.

A côté des symptômes typiques que sont le pyrosis et les régurgitations, les manifestations cliniques du RGO peuvent être atypiques, digestives (manifestations dyspeptiques, dysphagie, épigastralgies), respiratoires (asthme, toux chronique), ORL (laryngites, pharyngites) ou thoraciques (douleur d'allure angineuse). Le plus souvent, les symptômes évoluent sans lésion œsophagienne puisqu'une œsophagite n'est observée que chez 30 à 50 % des patients explorés par endoscopie pour des symptômes de reflux. Plus rarement, les lésions œsophagiennes peuvent être asymptomatiques.

Sur un plan épidémiologique, le RGO est une des affections la plus courante en pratique médicale quotidienne, et l'œsophagite par reflux est actuellement la plus fréquente des lésions décelées par la fibroscopie. L'étude Nord Américaine la plus récente, réalisée sur l'ensemble du comté d'Olmsted rapporte une prévalence au moins annuelle des symptômes pyrosis et/ou régurgitations acides de 58,7 % et de 19,8 % pour une fréquence au moins hebdomadaire de l'un ou l'autre symptôme (Locke et al. 1997). Les données Européennes sont comparables et

une étude Suédoise récente rapporte la survenue fréquente de symptômes évocateurs de RGO chez 25 % de la population générale (Ruth et al. 1991). Au total, la prévalence des symptômes fréquents (au moins hebdomadaires) du RGO dans la population occidentale semble se situer entre 15 et 20 %. La prévalence annuelle de l'un ou l'autre symptôme de RGO, au moins à titre intermittent, se situe entre 45 et 60%.

Comme pour les données épidémiologiques, il est difficile de se faire une idée précise de l'histoire naturelle du RGO. En réalité, les études récentes qui se sont intéressées au devenir à long terme des malades permettent de souligner son évolution volontiers chronique et le caractère souvent pharmacodépendant des malades qui en souffrent. Kuster et al. et MacDougall et al. ont observé la persistance des symptômes chez plus de 2/3 des malades, dont certains avaient une œsophagite, au terme de 6 et 10 ans de suivi respectif. Le pronostic global reste pourtant bon, l'évolution vers l'œsophagite est rare et ne concerne vraisemblablement qu'environ 10 % des sujets (Kuster et al. 1994; McDougall et al. 1996). Les complications du RGO sont rares, exposant à la sténose peptique de l'œsophage et à l'endobrachyœsophage, facteur de risque incontestable de l'adénocarcinome de l'œsophage.

Les objectifs thérapeutiques au cours du RGO ont été soulignés par la dernière conférence de consensus Franco-belge en 1999. Le traitement du RGO doit permettre: de soulager les symptômes, de cicatriser les lésions, et de prévenir les rechutes cliniques et endoscopiques. La prise en charge thérapeutique doit surtout prendre en compte la sévérité du RGO (présence d'une œsophagite ou de complications), la fréquence des symptômes, et le terrain (âge). Sur le plan du traitement médical, ces dernières années ont été marquées par la mise à disposition de médicaments antisécrétoires puissants, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui sont facilement utilisés en première intention (Galmiche et al. 1998). Ces traitements, bien que très efficaces, n'en restent pas moins symptomatiques puisque le RGO est avant tout une maladie motrice de l'œsophage. Ce paradoxe illustre le fait qu'à l'exception de la fundoplicature

chirurgicale, aucun des traitements actuels ne permet de restaurer une barrière anti-reflux efficace. Une meilleure compréhension de la physiopathologie complexe du RGO est donc nécessaire et devrait dans un avenir proche déboucher sur des traitements médicaux ciblés sur les RT SIO, qui sont actuellement considérées comme le mécanisme essentiel à l'origine de la plupart des épisodes de reflux chez les sujets sains ou les malades avec RGO pathologique.

4.2. Physiopathologie du RGO

D'un point de vue physiopathologique, le RGO est la résultante de trois facteurs: la fréquence, la durée et l'extension en hauteur vers l'œsophage proximal des épisodes de reflux, l'agressivité du matériel de reflux et les capacités de résistance et de protection de la muqueuse œsophagienne elle même (**Figure 7**).

4.2.1. Rupture de la barrière anti-reflux

Bien qu'au cours du RGO pathologique l'acidification de l'œsophage soit plus importante que pour le reflux physiologique, les mécanismes à l'origine des épisodes de reflux sont similaires : le reflux se produit quand la pression intragastrique surpasse la pression qui règne au niveau de la jonction œsogastrique, caractérisée en manométrie par une zone de haute pression. Cette zone de haute pression agit comme une barrière anti-reflux entre deux cavités dans lesquelles les pressions diffèrent: l'œsophage dans lequel règne une pression négative (pression intrathoracique), et l'estomac soumis à une pression positive (pression abdominale). Les deux éléments constitutifs de la barrière anti-reflux sont le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), assimilé à un sphincter lisse « interne », et le diaphragme assimilé à un sphincter « externe » strié.

4.2.1.1. Le sphincter inférieur de l'œsophage

L'importance du SIO dans la continence cardiale est connue depuis plus de 30 ans. Ainsi, Cohen et Harris ont montré qu'une hypotonie du SIO était un facteur discriminant entre les malades avec RGO et des témoins, indépendamment de la présence d'une hernie hiatale (Cohen et al. 1971). Pourtant, même si les malades avec RGO ont une P SIO inférieure à celle des sujets sains, il existe d'importants chevauchements entre les valeurs de la P SIO obtenues dans les différents groupes de sujets, et seules les hypotonies sévères du SIO (<10 mmHg) sont prédictives de l'existence d'un RGO pathologique (Kahrilas et al. 1986). L'hypotonie du SIO est également un facteur pronostique majeur dans le RGO puisqu'elle est associée à un risque accru de récurrences cliniques et endoscopiques (Kuster et al. 1994). Le développement et l'utilisation de sondes de manométrie équipées d'un manchon permettant les enregistrements prolongés du tonus du SIO (Dent et al. 1980) (Dodds et al. 1982) ont permis de montrer que la P SIO variait considérablement au cours du nycthémère. Dans une étude ambulatoire, Schoeman et al. (Schoeman et al. 1995) ont précisé que la P SIO était plus élevée la nuit que le jour et diminuait toujours significativement après l'ingestion d'un repas. Ces techniques d'enregistrements prolongés de la motricité du SIO ont permis de clarifier les mécanismes du RGO chez des volontaires sains ou des malades. Plusieurs études menées en ambulatoires ont confirmé que les RT SIO étaient un mécanisme essentiel du RGO (Schoeman et al. 1995; Penagini et al. 1996) (**Figure 8**). Les autres circonstances de survenue des épisodes de reflux sont représentées par l'augmentation de la pression abdominale (« stress reflux »), et les reflux dits spontanés à travers un SIO très hypotonique (« free reflux »).

4.2.1.2. Le diaphragme

Le diaphragme, et en particulier les fibres striées situées autour de la jonction œso-gastrique, joue également un rôle dans les mécanismes de la continence cardiale. Chez le chat, la section

du diaphragme induit une augmentation significative de la fréquence des reflux spontanés et/ou induits par l'obstruction bronchique (Mittal et al. 1993). Chez l'homme, les relations anatomiques et physiologiques entre le diaphragme et le SIO ont été étudiées à l'aide d'enregistrements simultanés du pH et de la motricité œsophagienne et de l'électromyographie diaphragmatique (Mittal et al. 1990). Dans ce travail, il a été montré que les RT SIO étaient accompagnées d'une inhibition complète du diaphragme. Chez l'homme, une étude menée chez des patients ayant bénéficié d'une œso-gastrectomie, et donc d'une résection chirurgicale du SIO, a permis de mettre en évidence la persistance d'une zone de haute pression au niveau de la jonction thoraco-abdominale attribuée au diaphragme, se relaxant partiellement lors des déglutitions (Klein et al. 1993). Lors de l'inspiration, l'augmentation de la pression de la jonction œso-gastrique est due à la contraction du diaphragme (Mittal et al. 1988).

Si l'incompétence de la barrière anti-reflux est l'élément essentiel de la physiopathologie du RGO, d'autres facteurs, qui seront rapidement rappelés dans ce chapitre, interviennent dans la sévérité du reflux et ses conséquences sur les symptômes et les lésions muqueuses (pour revue (Galmiche et al. 1995)).

4.2.1.3. La composition du matériel de reflux

L'agressivité du matériel de reflux est essentiellement liée à la présence et à la concentration d'acide chlorhydrique. Plusieurs arguments indirects suggèrent le rôle de l'acide. La suppression de la sécrétion acide gastrique par de fortes doses d'IPP favorise la cicatrisation œsophagienne et la disparition des symptômes chez la grande majorité des malades, quelle que soit la sévérité des symptômes et de l'œsophagite. Il existe une relation nette entre la sévérité de l'œsophagite et la durée de l'exposition acide de l'œsophage enregistrée sur 24 heures. Enfin, le reflux nocturne est plus agressif que le reflux diurne, car les mécanismes de

la clairance de l'œsophage sont moins efficaces pendant la nuit (De Caestecker et al. 1987). Le rôle des autres composants du matériel de reflux est discuté depuis longtemps. La mesure directe du reflux biliaire grâce à un système optique (Bilitec ®) montre que le reflux biliaire, comme le reflux acide, est augmenté chez les malades atteints RGO, en particulier chez ceux qui ont un endobrachyœsophage (Champion et al. 1994). Les travaux récents de Sifrim et al. (Sifrim et al. 2001) (Sifrim et al. 1999), en utilisant les techniques d'impédancemétrie, indiquent que l'acide n'est pas la seule composante agressive pour l'œsophage mais que le contenu gastrique solide ou liquide alcalin peut intervenir dans la genèse des symptômes et explique, en partie, la résistance aux traitements antisécrétoires chez certains malades.

4.2.1.4. Les troubles de la vidange gastrique

Des arguments théoriques suggèrent qu'un retard de la vidange gastrique peut aggraver ou favoriser le RGO (Scarpignato 1994). Une vidange gastrique ralentie augmenterait le volume disponible au cours des épisodes de reflux et pourrait stimuler plus efficacement les RT SIO par la distension accrue de la région cardiale. Toutefois, les résultats de la littérature sont très discordants, probablement pour des raisons essentiellement d'ordre méthodologiques. Quoiqu'il en soit, un retard de vidange gastrique existerait chez environ 40% des malades qui ont une œsophagite peptique. L'hétérogénéité de la distribution intragastrique de l'acide peut être démontrée tant chez les malades avec RGO que chez les sujets sains par les études combinées du pH gastrique et œsophagien. Au cours des épisodes de reflux le pH œsophagien est plus acide que le pH fundique dans plus d'un tiers des cas. Dans le RGO, des anomalies plus marquées de la distribution du contenu gastrique pourraient être induites ou favorisées par des troubles de la motricité de l'estomac proximal. Ainsi, une relaxation fundique postprandiale d'amplitude et de durée augmentée (Penagini et al. 1998) (Zerbib et al. 1999) et une stase gastrique proximale (Stacher et al. 2000) ont été mises en évidence au cours du RGO. Les

conséquences physiopathologiques de ces anomalies motrices restent mal élucidées.

4.2.1.5. La hernie hiatale

La hernie hiatale par glissement correspond à une ascension d'une portion de l'estomac et du cardia dans le thorax. Il est bien démontré que la présence d'une hernie hiatale par glissement est plus fréquente chez les malades avec RGO que chez les témoins. Elle est associée aux formes les plus sévères d'œsophagite (grade 3 et 4) sans pour autant constituer un facteur prédictif de mauvaise cicatrisation. La hernie semble favoriser le reflux par une action sur les sphincter internes lisses et externes striés (diaphragme) qu'elle pourrait dissocier, ce qui supprimerait l'effet d'occlusion de la jonction œso-gastrique par le diaphragme. La hernie hiatale agirait également comme un piège capable de retenir du matériel acide immédiatement disponible en cas de RGO (Sloan et al. 1991). La hernie hiatale est aussi considérée comme un élément qui favorise la survenue des RT SIO comme nous l'avons vu précédemment.

4.2.2. Les mécanismes de défense de l'œsophage

Une fois que le reflux s'est produit, l'œsophage dispose de plusieurs moyens pour lutter contre les effets délétères de l'agression acide (pour revue (Brown et al. 1995)).

4.2.2.1. Clairance œsophagienne

La fonction de clairance acide de l'œsophage, qui traduit la capacité de l'œsophage à se débarrasser du contenu acide, est assurée d'une part par le péristaltisme œsophagien primaire et secondaire et d'autre part par la salive qui joue le rôle de tampon. La plus grande partie du matériel de reflux acide est évacué vers l'estomac par gravité ou grâce aux contractions péristaltiques : il s'agit de la clairance volumique. La petite quantité d'acide qui reste au

contact de l'œsophage est ensuite neutralisée par les bicarbonates présents dans la salive : il s'agit de la clairance chimique. Les troubles du péristaltisme œsophagien (contractions de faible amplitude et/ou mal propagées) sont fréquents dans les œsophagites sévères et représentent un facteur pronostique bien identifié. Le caractère primitif ou secondaire de ces anomalies n'est pas encore parfaitement établi au cours de l'œsophagite. Comme pour l'hypotonie du SIO, ces anomalies motrices sont probablement primitives dans la mesure où elles ne régressent pas après cicatrisation des lésions d'œsophagite. La salive joue son rôle de tampon de l'acide grâce à sa concentration en bicarbonates. Il existe également un réflexe œsophago-salivaire déclenché par la présence d'acide dans l'œsophage (Dutta et al. 1992), mais l'existence d'une dysfonction salivaire au cours du RGO n'a pas été démontrée. La clairance œsophagienne du reflux biliaire a été récemment étudiée par Koek et al. (Koek et al. 2004) chez des sujets sains. Dans ce travail, les auteurs ont utilisé la pH métrie couplée au bilitec et évalué la clairance œsophagienne par scintigraphie. Dans ces conditions expérimentales, la clairance œsophagienne de l'acide et du reflux biliaire étaient comparables, bien que la clairance volumique du reflux biliaire soit un peu plus rapide.

4.2.2.2.Résistance œsophagienne

Les mécanismes de résistance de la muqueuse œsophagienne à l'acide jouent un rôle probablement déterminant dans le développement d'une œsophagite au cours du RGO. La salive exerce une protection locale dans l'œsophage par l'intermédiaire de plusieurs substances qu'elle contient comme les mucines, l'épidermal growth factor (EGF), et les prostaglandines. Sarosiek et al. ont montré que la sécrétion salivaire de mucines était plus basse chez les malades avec œsophagite (Sarosiek et al. 1996).

La résistance épithéliale œsophagienne est un facteur déterminant dans le développement d'une œsophagite. Elle dépend de plusieurs éléments qui constituent des barrières successives

(Figure 9). Les mucines et les bicarbonates sont sécrétés dans la salive et aussi par des glandes œsophagiennes. La perméabilité de l'épithélium à la rétro-diffusion des ions H^+ constitue un facteur épithélial dont le rôle est controversé. Le flux sanguin muqueux est un facteur « post épithélial » qui permet d'éliminer une partie des ions H^+ ayant diffusé dans la paroi et donc de réguler le pH intracellulaire. Enfin, les processus de réparations tissulaires interviennent certainement et sont influencés par l'EGF salivaire.

4.2.2.3. La sensibilité œsophagienne

Les mécanismes qui sous-tendent la sensibilité œsophagienne au cours du RGO sont encore largement méconnus. Certains facteurs à l'origine de douleurs œsophagiennes comme la durée de l'exposition acide ou l'étendue spatiotemporelle des épisodes de reflux ont été identifiés mais il existe de grandes variations individuelles. Au cours du RGO, il est bien démontré que la plupart des épisodes de reflux ne sont pas perçus par les patients. Certains patients ont une exposition acide de l'œsophage normale (absence de RGO quantitativement pathologique en pHmétrie des 24 heures) mais perçoivent des épisodes de reflux physiologiques. Cette situation s'intègre dans le cadre de « l'œsophage acido-sensible ». Trimble et al. (Trimble et al. 1995) ont comparé les seuils de perception et de douleur chez des sujets sains ou des malades ayant des symptômes de reflux typiques associés à une pH métrie normale et un index symptomatique au moins supérieur à 50 %. Dans ce travail, les seuils de perception et de douleur observés après la distension d'un ballonnet œsophagien étaient significativement diminués chez les malades qui avaient des symptômes de reflux. A l'inverse, d'autres malades, en particulier en cas de sténose peptique ou d'endobrachyœsophage, ont une sensibilité œsophagienne diminuée et développent des lésions sévères avec peu de symptômes (Shi et al. 1995). Les mécanismes qui sous-tendent ces différences de sensibilité œsophagienne sont encore inconnus. Dans un travail très récent,

Kern et al. (Kern et al. 2004) ont comparé les régions cérébrales activées en IRM fonctionnelle chez des malades atteints de RGO et des témoins. Dans cette étude, la perception des épisodes de reflux acides mettaient en jeu plusieurs régions corticales ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, les variations intra et inter individuelles qui existent dans la viscérosensibilité œsophagienne.

Ce bref rappel sur le RGO et sa physiopathologie montre qu'il s'agit certes d'une maladie multifactorielle, mais dans laquelle la barrière anti-reflux et en particulier le SIO joue un rôle essentiel. L'identification des RT SIO comme principal mécanisme de reflux a ouvert un vaste champ d'investigations tant sur le plan de la physiologie et de la physiopathologie que sur le plan pharmacologique puisque les RT SIO constituent actuellement des cibles privilégiées pour le développement de nouvelles stratégies médicamenteuses « anti relaxantes ».

5. Flore colique

5.1. Généralités

La flore colique correspond à l'ensemble des micro-organismes présents dans le côlon, c'est-à-dire dans la lumière colique, dans le mucus ou adhérents à la surface épithéliale. La flore fécale normale de l'adulte sain est composée d'une flore résidente, qui est constamment présente chez un même individu et commune à l'ensemble des sujets humains, et d'une flore dite de passage transitoire dont l'origine est exogène (pour revue (Butel 2001)) (**Figure 10**).

La flore résidente est constituée d'une flore dominante (concentrations qui varient de 10^9 à 10^{11} bactéries par gramme de selles), et d'une flore sous-dominante (concentrations qui varient de 10^6 à 10^8 bactéries par gramme de selles). Certaines souches dotées de capacités métaboliques particulières comme les bactéries sulfatoréductrices, méthanogènes, productrices d'acétate peuvent aussi être présentes dans les selles de l'adulte sain à des concentrations qui varient de 10^9 à 10^{10} bactéries par gramme de selles. La flore sous-dominante représente moins de 1 % de l'ensemble de l'écosystème et est composée essentiellement de bactéries aéro-anaérobies facultatives ou anaérobies aérotolérantes. La flore d'origine exogène, transitoire a une origine alimentaire issue de l'environnement ou de la transmission interhumaine et pénètre dans le tube digestif par voie orale. Ces organismes en transit exercent leur activité métabolique avant d'être éliminés par voie fécale. Certaines bactéries, qui font partie de la flore résidente normale peuvent également être en transit dans le côlon après l'ingestion de produits lactés (yaourts).

Dans des conditions physiologiques, seule la flore dominante exerce une influence sur l'hôte et toute réduction du nombre de bactéries de la flore résidente est susceptible d'altérer « l'effet barrière » protecteur et de favoriser la prolifération de certaines espèces de la flore

sous-dominante ou de passage avec des conséquences le plus souvent néfastes. Au contraire, l'ingestion d'une quantité importante de certaines bactéries ou levures (les probiotiques) peut permettre de restaurer en totalité, ou partiellement, les fonctions protectrices de la flore dominante.

Le côlon est le segment le plus riche en bactéries, surtout au niveau du cæcum et du côlon droit mais également au niveau du rectum. On admet qu'il contient 10^9 à 10^{11} bactéries par gramme de contenu intraluminal, dont 99% sont des bactéries oxygène-sensibles faisant partie de la flore sous-dominante. La stabilité de cette flore colique implique l'existence de facteurs de régulation. La multiplication microbienne est réduite, en raison d'une forte mortalité parmi les colonies bactériennes, d'une compétition pour les substrats disponibles, de l'existence de facteurs d'inhibitions et de facteurs bactéricides dans le milieu intestinal. Il existe une variation de la flore entre le côlon droit et le côlon gauche, avec dans le côlon gauche la présence d'une quantité significative de bactéries méthanogènes (Flourié et al. 1991) (Pochart et al. 1993).

5.2. Métabolisme et flore colique

De par leur équipement enzymatique, les bactéries de la flore colique sont capables de dégrader différents substrats, essentiellement glucidiques mais aussi protéiques et lipidiques, présents dans la lumière colique. Ces substrats sont d'origine exogène (nutriments non absorbés par l'intestin grêle) ou endogène (enzymes pancréatiques, intestinales, urée, cellules intestinales desquamées, bactéries mortes). L'activité catabolique de la flore colique aboutit à la formation de nombreux produits terminaux qui peuvent être absorbés au niveau de la muqueuse colique, éliminés par voie fécale ou utilisés par d'autres bactéries de la flore colique (**Tableau 5**).

Tableau 5: Origine bactérienne des principaux métabolites produites dans le côlon. (D'après

(Butel 2001)).

Métabolites	Genre bactérien
AGCC	<i>Bactéroïdes</i> , <i>Bifidobactérium</i> , <i>Eubactérium</i> , <i>Lactibacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Propionibacterium</i>
Butyrate	<i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
Lactate	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroïdes</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i>
Succinate	<i>Bacteroïdes</i> , <i>Propionibacterium</i>
Hydrogène	<i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i>
Transferts d'hydrogène	<i>Bactéries acétogènes</i> (<i>Clostridium</i> , <i>Acetobacterium</i>), <i>Sulfatoréductrices</i> , <i>archae</i> <i>méthanogènes</i>
Sulfures Bactéries sulfato-réductrices	(<i>Desulfomonas</i> , <i>Desulfovibrio</i>)

Chez l'homme, les métabolites produits peuvent être analysés directement dans les échantillons de selles ou de contenu intraluminal et indirectement par la mesure de l'hydrogène dans l'air expiré (tests respiratoires). C'est l'action de la flore intestinale sur le métabolisme glucidique qui est la mieux connue.

5.3. Métabolisme glucidique et flore colique

La **Figure 11** représente les phénomènes d'hydrolyses et de fermentations qui se produisent dans le côlon. Les substrats glucidiques exogènes sont essentiellement représentés par l'amidon et le lactose, plus rarement par d'autres sucres comme le fructose, le raffinose et des polysaccharides contenus dans les fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose et pectine). Les substrats glucidiques endogènes (mucines, résidus de cellules intestinales desquamées ou de bactéries lysées) sont d'origine colique et peuvent représenter jusqu'à 50 % de l'ensemble des substrats glucidiques. Dans des conditions physiologiques, une partie importante de l'amidon échappe à la digestion enzymatique de l'intestin grêle, et se retrouve dans le cæcum où il est dégradé par les bactéries coliques. Cette fraction qui échappe à la digestion de l'intestin grêle est appelée amidon résistant, et représente chez l'homme environ 2 à 20 % de l'amidon ingéré (Stephen et al. 1983). Les amidons qui échappent à la digestion intestinale sont essentiellement des amidons crus, des amidons rétrogradés, c'est à dire transformés par la cuisson et le refroidissement. Ces amidons sont difficilement attaqués par les amylases pancréatiques ou intestinales. De la même manière, les amidons constitués de chaînes similaires de glucose (liaison 1-4) sont plus difficilement attaqués que les amidons faits de chaînes ramifiées (liaison 1-4 et 1-6). Ce sont donc ces types d'amidon qui se retrouvent en quantité significative dans le côlon (**Tableau 6 et 7**). Les fibres ne représentent un substrat pour les bactéries que dans la mesure où il s'agit de fibres fermentescibles. Parmi ces fibres, la cellulose, les héli-celluloses, et les pectines ne sont pas hydrolysées par les enzymes de

l'intestin grêle, et représentent le principal substrat des bactéries coliques. L'importance des fibres par rapport à l'activité enzymatique de la flore intestinale se mesure également au fait que les fibres conditionnent le poids des selles, qu'elles entraînent au niveau du côlon une production d'AGCC.

Sachant que 5 à 20 % de l'amidon ingéré n'est pas absorbé par l'intestin grêle, que d'autres ne le sont pas du tout (cellulose et glycoprotéines par exemple), la flore colique apparaît comme jouant un rôle important en assurant la simplification (hydrolyse) et la transformation (digestion et fermentation) de ces glucides (Cummings et al. 1987). Elle utilise ceux-ci à des fins propres mais libère également un nombre important de substances qui jouent un rôle essentiel dans la trophicité des muqueuses. L'hydrolyse des substrats complexes résulte ainsi de l'activité séquentielle de différents systèmes enzymatiques sécrétés par des souches bactériennes qui agissent de manière synergique sous la forme d'une véritable chaîne métabolique. L'hydrolyse des polysaccharides est due à l'action d'enzymes directement sécrétées par les bactéries ou libérées dans la lumière intestinale après lyse bactérienne. Cette dégradation aboutit à la formation d'hexoses et de pentoses mais aussi à celle d'autres produits de dégradation qui peuvent servir de substrats comme les sulfates. Certaines bactéries comme *Clostridium* spp, les *Bifidobactérium* spp et les Bactéroïdes du groupe fragilis, sont capables de dégrader les mucines coliques, riches en groupement sulfate, et de libérer des ions qui peuvent être utilisés par les bactéries sulfatoréductrices de la flore colique. La transformation des sucres simples se poursuit, quand à elle, à l'intérieur des bactéries et conduit à la production d'acide pyruvique, qui est ensuite métabolisé en AGCC et en acide lactique (Cummings 1981).

Etroitement lié aux phénomènes d'hydrolyse, la fermentation résulte d'un processus anaérobie transformant les sucres simples en acide pyruvique. Cet acide est ensuite métabolisé en AGCC (Cummings et al. 1987).

Tableau 6: Glucides alimentaires délivrés et fermentés dans le côlon (d'après (Flourié 1992))

Glucides	Digestibilité	Quantité	Digestibilité	Quantité
Quantité ingérée (g/j)	intestinale (%)	intracolique (g/j)	colique (%)	fermentées (g/j)
Amidon (175 g/j)	80-100	0-35	100	0-35
Fibres (20 g/j)	0	20		14
Cellulose			50	
Hemicellulose			70	
Pectine			90	
Lactose (10 g/j)	50-100	0-5	100	0-5
Fructose (7g/j)	100	0		
α -galactosides		Selon apports		
Edulcorants de charge		Selon apports		
Agents de texture		Selon apports		
Substrats endogènes		Selon apports		30-60

Tableau 7 : Métabolites issus de la fermentation des principales fibres alimentaires

Type de fibre	Métabolites
Cellulose	Glucose
	Gaz
Hémicellulose	AGCC Glucose + pentose
	Gaz
Pectine	AGCC Acide galacturonique
	Méthanol
Lignine	AGCC 0

5.4. Acides gras à chaîne courte

Chez l'homme, la fermentation des fibres alimentaires est une fonction essentielle du côlon. La part respective des apports glucidiques exo ou endogènes dans le développement de la flore microbienne et de ses effets métaboliques semble équivalente. Les apports exogènes dépendent naturellement des ingesta, de la vitesse du transit et de la fonction digestive des sujets. Les AGCC sont les principaux produits de la fermentation bactérienne colique des glucides ; ils regroupent les acides monocarboxyliques de C1 à C6. Ils sont majoritairement représentés par les acides acétique, propionique, et butyrique (**Tableau 8**).

Tableau 8: Acides gras à chaîne courte

Longueur de la chaîne	AGCC
C1	Acide formique
C2	Acide acétique
C3	Acide propionique
C4	Acides butyrique et isobutyrique
C5	Acide valérique et isovalérique
C6	Acide caproïque

5.4.1. Production d'AGCC

Dans le côlon, la production des AGCC issue de la fermentation des glucides non digérés dépend largement de l'écosystème bactérien présent à ce niveau (qui varie suivant les espèces considérées), du type de régime alimentaire et de la quantité d'amidon et de polysaccharides non amylacés qui parviennent dans le côlon et de la motricité de l'ensemble du tube digestif. Ainsi, chez l'homme sain, le ralentissement du temps de transit induit par le lopéramide entraîne une diminution de la production totale d'AGCC ainsi qu'une diminution de la production de butyrate et de propionate. En revanche, l'accélération du temps de transit induite par le cisapride entraîne une augmentation de la production du butyrate et du propionate (El Oufir et al. 1996). Dans des conditions physiologiques, les concentrations en AGCC produites sont relativement constantes (respectivement 70, 25 et 15 mmol/l pour l'acide acétique, propionique, butyrique). Si de nombreuses données concernant les concentrations d'AGCC coliques existent chez l'animal, les données chez l'homme sont rares. Dans le côlon chez l'homme, la production d'AGCC issue de la fermentation des amidons résistants, des polysaccharides non amylacés, de certains oligosaccharides indigestibles (fructo-oligosaccharides ou FOS, stachyose et raffinose) se produit essentiellement dans le cæcum et le côlon droit alors que le méthane est essentiellement produit dans le côlon gauche. La proportion acétate-propionate-butyrate serait similaire entre le côlon droit et le côlon gauche (Cummings et al. 1987) (McFarlane et al. 1986) (Cummings et al. 1991). Ces données ne traduisent que la concentration luminale des AGCC et ne tiennent donc compte ni de la production ni de l'absorption de ces métabolites. La fermentation de 30 à 40 g de glucides et de 10 g de protéines entraîne la production de 100 à 150 mmol/l d'AGCC soit 300 à 400 mmol/jour. L'acétate apparaît donc quantitativement comme l'acide gras volatil dominant, mais le butyrate a un rôle essentiel lié à son action sur la muqueuse colique. On admet qu'il

représente à lui seul 70 % des sources d'énergie des colonocytes. Les acides valérique et les iso-acides (acides isobutyrique et isovalérique), sont quant à eux issus préférentiellement de la fermentation des acides aminés. L'acide lactique constitue un élément intermédiaire du métabolisme fermentaire qui peut s'accumuler de façon anormale lorsque la production d'AGCC est inhibée par un pH acide (inférieur à 5,5) (Cummings et al. 1991). Finalement, la quantité d'énergie provenant des glucides transformés par la flore intestinale, qu'il s'agisse de glucides endogènes ou exogènes, est relativement importante puisqu'elle serait comprise entre 2 et 3 Kilocalories par grammes de glucides fermentés (Flourie et al. 1988).

5.4.2. Absorption des AGCC

Le mécanisme d'absorption dépend des conditions régnant au sein de la lumière intestinale. Alors que 95 à 99% de la production journalière d'AGCC est rapidement absorbée, seule une faible proportion est utilisée par la flore colique ou excrétée dans les selles (20 à 25 mmol/jour) (Cummings et al. 1987). Le mécanisme d'absorption dépend des conditions régnant au sein de la lumière intestinale. Dans les conditions normales, les AGCC diffusent selon un gradient de concentration, principalement sous la forme non-ionique (protonée) ; cette absorption ne nécessite pas d'énergie. Cependant, dans certains cas, l'absorption des AGCC peut impliquer un système de transfert facilité. Ainsi, quand le pH dans la lumière intestinale est proche de la neutralité, les AGCC sont absorbés parallèlement à la sécrétion d'ions bicarbonates. Des études basées sur l'utilisation de vésicules de la membrane apicale et basolatérale ont mis en évidence l'existence d'un système d'échange entre les ions bicarbonates et les AGCC (Reynolds et al. 1993).

Les AGCC peuvent être également absorbés par simple diffusion probablement sous forme dissociée. Ce système s'accompagne de l'expulsion d'un proton par une pompe Na^+/H^+ localisée dans la partie apicale (Von Engelhardt et al. 1993). Les AGCC stimulent l'absorption

d'eau et d'électrolytes de manière dose-dépendante. Il existe des différences de perméabilité selon la région colique considérée puisque le côlon distal est plus perméable que le côlon proximal.

La fraction d'AGCC qui n'est pas oxydée peut être métabolisée au niveau du foie, ou échapper au métabolisme hépatique et constituer une source d'énergie pour de nombreux tissus (Cummings et al. 1987). Près de la moitié de l'acétate échappe au métabolisme hépatique et est utilisée comme source d'énergie par de nombreux tissus (Rémézy et al. 1992). Les produits de l'oxydation des AGCC sont l'acéto-acétate, le β -hydroxybutyrate et du CO_2 . L'oxydation préférentielle du butyrate est plus marquée dans le côlon distal que dans le côlon proximal (Scheppach 1994). La concentration en AGCC détermine le pH intraluminal du côlon, ce qui influence l'activation de diverses enzymes bactériennes.

La fermentation colique des glucides provoque également la production de gaz dont le dioxyde de carbone, l'hydrogène et parfois le méthane. Une partie de l'hydrogène produit dans le côlon peut être utilisée par trois types de bactéries de la flore colique : les bactéries méthanogènes, les bactéries sulfatoréductrices et les bactéries produisant de l'acétate (Gibson et al. 1993). Le méthane est produit par certaines espèces appartenant à la flore du côlon gauche, capables de réduire le CO_2 ou le méthanol. Ces bactéries méthanogènes apparaissent progressivement à partir de l'âge de trois ans et les mécanismes d'acquisition de la flore méthanogène sont assez mal connus. Les bactéries sulfato-réductrices ou celles produisant de l'acétate sont seulement détectées dans la flore colique des sujets non méthanoproducteurs. Cela suggère qu'il existe une compétition entre les bactéries sulfatoréductrices et chacun des deux autres groupes bactériens (Gibson et al. 1993). En présence de sulfate, les bactéries sulfatoréductrices peuvent croître au sein de la flore colique. Or, ces microorganismes ont une plus grande affinité pour l'hydrogène que les bactéries méthanogènes (Kristjansson et al. 1982). La croissance de celles-ci pourrait être inhibée par manque d'hydrogène (phénomène

de compétition pour le même substrat). Alors que la production de méthane par les bactéries méthanogènes ou la réduction des sulfates par les bactéries sulfatoréductrices sont optimales à pH neutre ou légèrement alcalin, conditions habituellement observées dans le côlon gauche et le rectosigmoïde, l'utilisation d'hydrogène par les bactéries produisant de l'acétate est favorisée par un pH acide (côlon droit). Ainsi, l'importance relative de la flore acétogène dans la consommation d'hydrogène pourrait être variable en fonction des conditions de pH intraluminal. Les relations entre cette flore et la flore méthanogène sont cependant inconnues.

5.4.3. Effets moteurs des AGCC

Plusieurs études réalisées chez le ruminant et le monogastrique ont montré que les AGCC pouvaient modifier l'activité motrice gastro-intestinale. Toutefois, des résultats contradictoires ont été rapportés, dépendant des conditions expérimentales (*in vivo* ou *in vitro*), de l'espèce considérée et des concentrations évaluées.

5.4.3.1. AGCC et motricité colique

Chez l'homme les AGCC sont retrouvés dans de grandes concentrations essentiellement au niveau du côlon. Leurs concentrations peuvent augmenter dans l'iléon terminal voire le jéjunum à l'occasion d'un reflux coloïléal ou d'une pullulation microbienne intestinale (Hoverstad et al. 1985). Les études concernant les effets des AGCC sur la motricité du côlon sont controversées probablement en raison des effets moteurs différents en fonction des segments coliques considérés, des différences dans les concentrations d'AGCC ou des modèles étudiés (**Tableau 9**). A faibles concentrations, les AGCC ont un effet contractile par un réflexe entérique d'origine cholinergique, alors qu'à fortes concentrations ou sous leur forme non-dissociée, ils exercent des effets inhibiteurs sur la motricité colique. Une étude

récente indique que les AGCC ont un effet contractile direct sur les fibres longitudinales et n'ont pas d'effet sur les fibres circulaires du côlon de rat (McManus et al. 2002). Le lactulose est un glucide indigestible fermenté dans le côlon proximal qui est utilisé chez l'homme essentiellement pour son effet laxatif. Ses effets sur la motricité colique sont dépendants de son pouvoir osmotique, et au moins en partie, de la production accrue d'AGCC. Selon l'équation de Wolin et Miller (Wolin et al. 1983), l'ingestion de 20 g de lactulose produirait environ 100 mmol d'AGCC. Les études scintigraphiques du transit digestif ont montré que l'ingestion de 20 g de lactulose accélérât significativement le temps de transit colique (Barrow et al. 1992).

Tableau 9: Effets des AGCC sur la motricité colique

Référence	Modèle	Résultats
(Yajima 1985)	Rat	+
(Squires et al. 1992)	Rat	(propionate, valerate, butyrate)
		—
(Flourié et al. 1989)	Chien	dose-dépendant
(Cherbut et al. 1991)	Rat	0
		0 tps de transit cæcocolique
(Kamath et al. 1990)	Homme	motricité
		0

5.4.3.2. AGCC et motricité intestinale

En revanche, il semble que les AGCC influencent peu la motricité de l'intestin grêle proximal. Les perfusions continues ou en bolus d'AGCC dans le duodénum ne modifient pas les tracés de manométrie du grêle à ce niveau (Masliah et al. 1992). Contrairement aux études animales où il a été montré que les AGCC ralentissaient le temps de transit de l'estomac au cæcum (Richardson et al. 1991), il n'a pas été noté de variations significatives du temps de transit orocæcal (mesuré par des tests respiratoires à l'hydrogène) après la perfusion duodénale d'AGCC chez l'homme (Masliah et al. 1992).

Il est par contre bien établi que les AGCC peuvent stimuler la motricité iléale en période de jeûne ou après l'administration d'un repas (**Tableau 10**). Chez l'homme ou le chien, la perfusion iléale d'AGCC est suivie de contractions qui migrent rapidement dans le sens oral-aboral (Fich et al. 1990) (Kamath et al. 1987) (Kamath et al. 1988). Chez le rat, l'administration intraveineuse d'AGCC est suivie de contractions iléales (Yajima 1984). Les effets moteurs des AGCC au niveau de l'iléon sont inversement reliés à la longueur de leur chaîne (Richardson et al. 1991) et dépendent des doses utilisées, les effets moteurs maximaux étant observés pour les concentrations qui règnent physiologiquement au niveau du côlon. Ces effets sont d'autant plus nets que le pH luminal est proche de la neutralité, ce qui suggère qu'ils sont plus efficaces sous leur forme dissociée. L'ensemble de ces données suggèrent que la stimulation de la motricité iléale par les AGCC pourraient constituer un mécanisme de lutte physiologique contre le reflux coloïléal.

Tableau 10 : Effet des AGCC sur la motricité intestinale

Référence	Modèle	Segment	Résultat
(Masliah et al. 1992)	Homme	Duodénojunum	0
(Kamath et al. 1987)	Chien	Iléon	+
(Kamath et al. 1988)	Homme	Iléon	+
(Yajima 1984)	Rat	Iléon	+
(Fich et al. 1990)	Chien	Iléon	+

5.4.3.3. AGCC et motricité gastrique

Administré à des concentrations de 60 à 80 mmol/L avec un repas, l'acide acétique induit un ralentissement de la vidange gastrique par l'activation de récepteurs duodénaux et la mise en jeu de réflexes vagues inhibiteurs. Pourtant, dans des conditions physiologiques, les AGCC ne sont pas présents en quantité suffisante dans l'estomac ou le duodénum pour influencer la motricité gastrique. Les AGCC présents au niveau de l'iléon ou du côlon exercent des effets à distance sur la motricité de l'estomac et participeraient au phénomène du frein iléocolique qui correspond au ralentissement de la vidange gastrique induit par la perfusion de nutriments dans l'iléon. L'activation du frein iléocolique peut être observée quelque soit le site intestinal de la perfusion d'une solution d'acide oléique (Dobson et al. 2000). Dans un travail chez l'animal conduit sur des anses intestinales isolées, Cuche et al. (Cuche et al. 2000) ont montré que la perfusion iléale d'AGCC inhibait la motricité gastrique indépendamment de l'innervation extrinsèque et était associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de PYY et pas de GLP-1 (Cuche et al. 2000). Ces données suggèrent que le frein iléocolique s'exerce essentiellement par voie humorale. Ropert et al. (Ropert et al. 1996) ont montré chez des volontaires sains que l'ingestion de 20 g de lactulose (qui correspond à une production de 90 mmol d'AGCC selon l'équation de Wolin et Miller (Wolin et al. 1983)) entraînait une relaxation significative de l'estomac proximal mesurée par barostat électronique. Cet effet était corrélée à l'augmentation des concentrations d'hydrogène dans l'air expiré qui témoigne de l'activation des fermentations. Dans cette étude, cet effet était reproduit par la perfusion colique de 20 g de lactose et de manière dose-dépendante par la perfusion colique d'AGCC (54 mmol et 90 mmol / 180 mL). Les effets sur la motricité de l'estomac par les AGCC sont mal élucidés mais ne semblent pas induits par des modifications de la motricité colique. Les effets des fermentations coliques et des AGCC comme régulateur de la motricité de l'estomac

sont importants à préciser car il existe un certain degré de malabsorption des nutriments dans des conditions physiologiques, et plus particulièrement des fibres alimentaires.

Le mécanisme d'action des AGCC sur la motricité digestive est mal connu. Les AGCC pourraient agir localement par un mécanisme myogénique direct et les effets moteurs observés à distance de leur site de production suggèrent l'intervention de facteurs nerveux et/ou hormonaux.

6. Synthèse et hypothèses de travail

Les RT SIO constituent un mécanisme physiopathologique essentiel du RGO. La régulation des RT SIO est complexe ; elle fait intervenir des réflexes vago-vagaux initiés par des stimuli gastriques et/ou pharyngés associant un niveau d'intégration central et l'intervention de nombreux neuropeptides.

Dans des conditions physiologiques , 2 à 20 % des glucides ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin grêle et parviennent intacts au niveau du côlon. A ce niveau, les AGCC constituent les produits terminaux de la fermentation des fibres alimentaires. Les AGCC sont susceptibles d'influencer à distance la motricité gastrique. Les mécanismes de ce frein colique sont mal documentés, mais une libération plasmatique de plusieurs peptides de la muqueuse iléocolique pourrait intervenir.

Aucune étude n'a envisagé le rôle des fermentations coliques sur la motricité du SIO chez l'homme sain ou atteint de RGO.

7. Etude 1

Effets des fermentations coliques sur la motricité du sphincter inférieur de l'œsophage chez l'homme sain.

Piche T, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Cherbut C, Anini Y, Roze C, Le Quellec A, Galmiche JP.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000 ;G578-G584

Nous avons vu précédemment que la fermentation colique des hydrates de carbone pouvait influencer les motricités gastriques et intestinales, et en particulier pouvait induire une relaxation de l'estomac proximal. Le but de cette étude était d'évaluer les effets de la perfusion colique de nutriments sur la fonction du SIO et le reflux gastro-œsophagien chez le sujet sain.

Deux séries d'expérimentations ont été menées chez 8 sujets sains, avec un intervalle de 4 à 8 semaines. Les perfusions coliques étaient réalisées à l'aide d'une sonde naso-colique mise en place la veille des enregistrements effectués les 2 jours suivants. L'étude de la motricité œsophagienne et du SIO (sonde de Dent) et du pH œsophagien (électrode de pH métrie) ont été réalisés pendant 1 heure en période basale, pendant 1 heure au cours de laquelle les perfusions coliques étaient effectuées, et pendant 4 heures après l'ingestion d'un repas standard mixte de 324 kcal.

Au cours de la première série d'expérimentations, des perfusions coliques de 270 ml de sérum salé isotonique et de lactose (30 g) ont été réalisées dans un ordre randomisé. Au cours de la deuxième série d'expérimentations, les perfusions coliques de 270 ml de sérum salé hypertonique et d'acides gras à chaîne courte (AGCC) (135 mmol) étaient effectuées. Des échantillons plasmatiques de PYY et d'OLI étaient prélevés à intervalles réguliers.

A jeun, la P SIO n'était pas influencée par les perfusions coliques. En période postprandiale la chute de la P SIO était significativement plus marquée après les perfusions coliques d'AGCC par rapport aux solutions de sérum salé. A jeun, les perfusions coliques d'AGCC induisaient une augmentation significative du nombre de RT SIO par rapport aux solutions salées, alors que le lactose n'avait pas d'effet. En période postprandiale, le nombre de RT SIO ainsi que le nombre de RT SIO associées à un épisode de reflux étaient augmentés de manière significative par les perfusions coliques d'AGCC et de lactose. Les taux plasmatiques de PYY et d'OLI étaient augmentés par les perfusions coliques, mais sans différence significative entre les différentes solutions.

Au total, cette étude montre pour la première fois que la présence dans le côlon de lactose ou d'AGCC (les produits de sa fermentation) peut moduler à distance la fonction motrice du SIO. Ce rétrocontrôle inhibiteur de la motricité du SIO par les AGCC ne semble pas faire intervenir une libération de PYY ou d'OLI.

8. Etude 2

Les fermentations coliques influencent la motricité du sphincter inférieur de l'œsophage au cours du reflux gastro-œsophagien : résultats d'une étude randomisée en cross-over avec les fructo-oligosaccharides (FOS).

Piche T, Bruley des Varannes S, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP.

Gastroenterology 2003 ;124 :894-902

La fermentation colique des glucides indigestibles est susceptible de moduler la motricité du SIO chez des sujets sains (Piche et al. Am J Physiol 2000 ;278 :G578-584).

Les buts de cette étude étaient de déterminer les effets des fermentations coliques activées par l'administration orale de FOS chez des malades atteints de RGO pathologique (symptômes typiques et temps d'exposition acide œsophagien anormal évalué au cours d'une pH métrie des 24 h).

La pression de repos du SIO (P SIO), les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (RT SIO), et le pH œsophagien, ont été enregistrés simultanément pendant 7 heures à deux occasions chez 9 malades (4 F $57,7 \pm 9,4$ ans, 5 H $45,6 \pm 5,5$ ans). L'étude menée en cross-over consistait en deux périodes de 7 jours chacune au cours desquelles les malades recevaient 6,6 g de FOS ou de placebo 3 fois par jour après le repas, les deux périodes étant séparées par un intervalle libre de 3 semaines. Pendant chaque période, les malades devaient respecter un régime pauvre en fibre (< 10 g/ j). Le 7^e jour de chaque période, la motricité œsophagienne (Dent Sleeve) et le pH œsophagien étaient enregistrés pendant 2 heures à jeun puis 5 heures après un repas test. Des prélèvements d'air expirés étaient effectués pour s'assurer de l'activation des fermentations coliques (test à l'hydrogène). Avant le début des investigations, les malades complétaient un questionnaire évaluant leurs symptômes dans la semaine précédente.

Par rapport au placebo, les FOS augmentaient les scores symptomatiques ($6,8 \pm 3,3$ vs $11,7 \pm 3,5$, $P < 0,01$), le nombre de RT SIO ($16,2 \pm 6,9$ vs $25,6 \pm 9,6$, $P < 0,01$), le nombre d'épisodes de reflux ($26,5 \pm 7,4$ vs $40,6 \pm 16,9$, $P < 0,01$) et l'exposition acide œsophagienne ($6,6 \pm 4,2$ vs $10,5 \pm 7,3$ % $P < 0,05$). Les FOS ne modifiaient pas significativement la P SIO par rapport au placebo. La libération plasmatique de GLP-1 était significativement plus importante sous FOS comparé au placebo. En revanche, les taux plasmatiques de PYY ou de

CCK n'étaient pas différents sous FOS ou placebo.

Ces données confirment que la fermentation colique des glucides indigestibles module à distance la motricité du SIO par une augmentation du nombre de RT SIO et du nombre d'épisodes de reflux acides. Les symptômes typiques de reflux sont également aggravés par l'activation soutenue des fermentations coliques. Dans ce travail, le GLP-1 pourrait intervenir dans ce rétrocontrôle inhibiteur.

9. Etude 3

**Le SR 48692, un antagoniste spécifique des récepteurs de la neurotensine,
n'a pas d'effet sur la motricité œsophagienne chez l'homme**

Zerbib F, Piche T, Charles F, Galmiche JP, Bruley des Varannes S

Aliment Pharmacol Therap 2004 ;19 :931-939

Nous avons vu au cours de l'introduction de cette thèse que la neurotensine était un peptide contenu dans les cellules endocrines N avec des concentrations croissantes du duodénum vers l'iléon. Il a été montré que l'administration exogène de neurotensine pouvait influencer la motricité du SIO avec en particulier une baisse de la P SIO sans qu'il soit possible de distinguer un effet physiologique ou pharmacologique. Le but de cette étude étaient de déterminer les effets d'un antagoniste des récepteurs à la neurotensine (le SR 48692) pour évaluer les effets de la neurotensine endogène sur la motricité du SIO. Ce travail additionnel n'a qu'un rapport indirect avec l'influence de fermentations coliques sur la motricité du SIO et ne sera que brièvement discuté.

Vingt-quatre volontaires sains de sexe masculin ont été inclus dans un essai randomisé contrôlé et mené en cross-over afin de déterminer les effets de deux doses (90 et 300 mg précédés d'une dose de charge) de SR 48692 sur la P SIO, les RT SIO, le péristaltisme primaire et l'exposition acide de l'œsophage. La motricité œsophagienne (Dent Sleeve) et le pH œsophagien étaient enregistrés pendant une heure à jeun et 3 heures après l'ingestion d'un repas. L'immunoréactivité de la neurotensine plasmatique était déterminée par radioimmunoassay. Pendant la période de jeûne, la P SIO, le nombre de RT SIO et d'épisodes de reflux acides n'étaient pas différents sous SR 48692 (90 et 300 mg) ou placebo. L'ingestion du repas augmentait l'immunoréactivité de la neurotensine plasmatique, provoquait une chute de la P SIO et une augmentation du nombre de RT SIO qui n'étaient pas différentes sous SR 48692 (90 et 300 mg) ou placebo. Cette étude suggère que la neurotensine endogène n'a pas de rôle dans le contrôle de la motricité du SIO chez l'homme, en particulier en période postprandiale lorsque la neurotensine est libérée dans le sang à partir des cellules N.

10. Discussion générale

Les deux premiers travaux réalisés dans le cadre de cette thèse reposent sur l'observation de la motricité du SIO en réponse à l'activation des fermentations coliques chez l'homme sain ou atteint de RGO. Dans ces études nous avons effectué des enregistrements prolongés de la motricité du SIO (sonde de Dent) afin d'identifier les RT SIO, qui sont considérées depuis les années 1980 comme le principal mécanisme du reflux chez les sujets sains ou les malades atteints de RGO pathologique. Les mécanismes qui contrôlent la survenue des RT SIO sont encore largement méconnus. Il est admis que la modulation des RT SIO repose sur des réflexes vago-vagaux initiés par des stimuli pharyngés et/ou gastriques. De nombreux récepteurs, présents sur l'ensemble de cette boucle réflexe, peuvent influencer les RT SIO selon des mécanismes neurohormonaux complexes qui font, pour certains, intervenir un niveau d'intégration central.

Il est bien établi que la stimulation postprandiale des RT SIO dépend étroitement de la motricité gastrique et en particulier de la relaxation de l'estomac proximal induite par l'ingestion du repas. Chez l'homme, de nombreux travaux ont montré que la progression des nutriments dans l'intestin pouvait influencer la motricité œsogastrique (P SIO, RT SIO et tonus de l'estomac proximal) essentiellement par la libération d'hormones gastro-intestinales, comme la CCK, le PYY ou les peptides dérivés du glucagon (OLI, GLP-1). Ces phénomènes de rétrocontrôle nécessitent l'intégrité des nerfs vagues.

La fermentation des fibres alimentaires est l'une des principales fonctions du côlon. Dans des conditions physiologiques, une partie importante de l'amidon échappe à la digestion enzymatique de l'intestin grêle. Cette fraction représente chez l'homme environ 2 à 20 % de l'amidon ingéré (Stephen et al. 1983). Des travaux récents issus de notre laboratoire ont mis en évidence un contrôle de la motricité de l'estomac proximal par la présence d'AGCC dans

le côlon. En revanche, les conséquences de la présence de glucides indigestibles dans le côlon sur la motricité du SIO chez l'homme sain ou atteint de RGO n'ont jamais été envisagées.

Dans une première étude menée chez des volontaires sains, nous avons montré que l'ingestion de lactulose, un disaccharide indigestible fermenté dans le côlon, ou la perfusion colique de lactose, influençaient la motricité du SIO (P SIO et RT SIO) et que cet effet était reproduit par la perfusion colique d'AGCC.

Dans une deuxième étude menée chez des malades atteints de RGO, nous avons montré, que l'activation soutenue des fermentations coliques par un régime chronique enrichi en FOS, une autre catégorie de glucides indigestibles, influençait la motricité du SIO (RT SIO), aggravait l'exposition acide œsophagienne et les symptômes typiques de RGO. Dans ce travail, une libération plasmatique de GLP-1 pourrait, au moins en partie, participer à ce rétrocontrôle.

Enfin, dans un troisième travail, nous avons envisagé le rôle de la neurotensine endogène sur la motricité du SIO. Dans ce travail, nous avons montré que l'administration d'un antagoniste spécifique de la neurotensine, le SR 48692, n'influencait pas la motricité du SIO chez le sujet sain.

10.1. Méthodologie

Nous allons aborder des considérations méthodologiques communes aux deux premières études et discuter la pertinence du choix des doses de glucides ingérés ou perfusés dans le côlon et du type de repas utilisé pour déclencher les RT SIO.

La dose de lactose (30 g) administrée au cours de la première étude chez les volontaires sains

a été établie par référence au travail de Ropert et al. (Ropert et al. 1996) dans lequel une relaxation profonde de l'estomac proximal était observée. Dans cette étude, les deux doses d'AGCC utilisées étaient physiologiques puisqu'elles représentent environ la moitié de la totalité des AGCC produits par la fermentation de 20 g de disaccharides (Wolin et al. 1983), soit le quart de la production journalière d'AGCC évaluée chez le sujet sain (Cummings et al. 1987) (Cummings et al. 1991). La dose la plus élevée d'AGCC (90 mmol) entraînait une relaxation gastrique plus ample que celle observée après la perfusion colique de 20 g de lactose, ce qui a fait suggérer que la production réelle d'AGCC obtenue par la fermentation de 20 g de lactose était plus faible que celle calculée selon l'équation de Wolin et Miller. Dans ces conditions, nous avons évalué la quantité d'AGCC produite par la fermentation de 30 g de lactose à environ 135 mmol. Compte tenu de la dilution des AGCC exogènes avec le contenu luminal, nous avons estimé que les concentrations intracoliques d'AGCC au cours de l'étude restaient physiologiques.

Dans la deuxième étude, nous avons considéré l'administration de FOS comme un modèle physiologique permettant d'évaluer l'influence de l'activation des fermentations coliques sur la motricité du SIO. Les FOS sont des oligosaccharides constitués d'une molécule de glucose unie à 2 à 4 molécules de fructose par des liaisons de type β (1-2). Les FOS sont complètement fermentés dans le côlon car il n'existe pas de glycosidase capable de rompre ces liaisons dans l'intestin humain (Molis et al. 1996). Les FOS sont commercialisés par l'industrie agroalimentaire et le plus souvent consommés sous la forme d'édulcorants. Il a été montré que l'ingestion des mêmes doses de FOS ou de lactulose produisait des cinétiques d'hydrogène dans l'air expiré comparables (Stone-Dorshow et al. 1987), suggérant que les effets du lactulose sur la motricité gastrique pouvaient être reproduits par l'ingestion de la même dose de FOS. Dans un travail antérieur (Molis et al. 1996), nous avons montré que l'administration quotidienne de 20 g de FOS pendant 11 jours était parfaitement tolérée chez

des sujets sains.

Dans les deux études nous avons choisi un repas mixte de 324 kcal qui apportait 16 g de lipides (**Tableau 13**). En effet, dans un travail précédent, nous avons constaté que l'ingestion d'un repas trop volumineux et trop riche en graisses (400 mL/600kcal) provoquait une chute importante de la P SIO ne permettant pas de détecter correctement les RT SIO postprandiales (Zerbib et al. 1996).

Tableau 13 : Composition, répartition glucido-lipido-protéique, et valeur énergétique globale du repas utilisé pour stimuler la survenue des RT SIO.

Oeuf	1
Beurre (g)	10
Biscottes	2
Jambon (g)	50
Jus d'orange (ml)	100
Eau (ml)	100
Carbohydrates (g)	26
Lipides (g)	16
Protides (g)	19
Valeur énergétique totale (Kcal)	324

10.2. Effets spécifiques des AGCC sur la motricité du SIO

Plusieurs arguments suggèrent que les effets moteurs observés au niveau du SIO font intervenir les AGCC. Chez les volontaires sains, les effets moteurs observés après la perfusion colique de lactose était reproduits par la perfusion colique d'AGCC. Les effets moteurs induits par la perfusion colique de lactose (pic des RT SIO et chute maximale de la P SIO) survenaient plus tardivement que ceux observés après la perfusion colique d'AGCC, suggérant le délai nécessaire aux bactéries intracoliques pour fermenter le lactose. Chez les malades atteints de RGO, le rôle des AGCC est suggéré de manière indirecte. En effet, au cours de cette deuxième étude, nous avons mis en évidence une relation temporelle entre les concentrations d'hydrogène dans l'air expiré et l'évolution dans le temps du nombre de RT SIO. Il n'est pas surprenant que la relation temporelle entre les concentrations d'hydrogène dans l'air expiré et les RT SIO ne soit pas parfaite car l'hydrogène expiré n'est qu'un reflet de l'activation des fermentations et ne constitue pas le stimulus colique à l'origine de l'effet à distance sur la motricité du SIO.

D'autres facteurs luminaux comme le pH intracolique ou l'osmolarité pourraient être à l'origine des effets observés. Dans le travail mené chez les volontaires sains, le pH des solutions perfusées dans le côlon était similaire ce qui exclu un effet pH dépendant. Concernant l'osmolarité, la perfusion colique de sérum salé hypertonique influençait moins les RT SIO que la perfusion colique de lactose dont l'osmolarité était inférieure. Bien qu'un effet lié à l'osmolarité du contenu luminal ne puisse être exclue, son rôle est certainement modeste comparé à l'effet propre des AGCC.

10.3. Mécanisme d'action du rétrocontrôle exercé par les fermentations coliques

Les fermentations coliques pourraient influencer la motricité du SIO directement ou indirectement par une action sur la motricité de l'estomac proximal et/ ou la vidange gastrique. Bien qu'un effet direct ne puisse être exclu, les résultats de notre étude chez les sujets sains et ceux du travail de Ropert et al. (Ropert et al. 1996) plaident en faveur d'un effet indirect et de l'intervention de l'estomac proximal.

En effet, dans notre travail chez les sujets sains, les résultats obtenus à jeun sont particulièrement intéressants, car nous avons observé une augmentation des RT SIO pendant les perfusions coliques d'AGCC qui peut raisonnablement être imputée à la relaxation ample et prolongée de l'estomac proximal caractérisée précédemment (Ropert et al. 1996). Pendant cette période, il n'existait aucun autre stimulus que la relaxation gastrique pour expliquer cet effet. L'hypothèse d'une stimulation des mécanorécepteurs gastriques au cours de cette relaxation peut une fois encore être émise. L'absence d'effet de la perfusion colique du lactose sur les RT SIO à jeun pourrait paraître contradictoire, car dans l'étude de Ropert et al. la perfusion colique de lactose induisait également une relaxation de l'estomac proximal. Toutefois, cette relaxation gastrique était beaucoup moins importante que celle obtenue avec les AGCC, et dans notre étude, la durée des perfusions coliques à jeun était peut-être insuffisante pour pouvoir observer un effet significatif sur les RT SIO (30 minutes vs 60 minutes).

Les mécanismes impliqués dans le contrôle de l'incidence postprandiale des RT SIO par les perfusions coliques sont probablement très complexes, et d'autres facteurs que le tonus de l'estomac proximal pourraient intervenir. Un effet inhibiteur plus diffus sur la motricité digestive, en particulier un retard de la vidange gastrique pourrait intervenir. En effet, la

relaxation gastrique observée par barostat électronique après l'ingestion d'un repas n'est qu'une des composantes qui participe à la vidange gastrique. Il a été montré que la fermentation colique du lactulose induisait un retard très significatif de la vidange gastrique des solides chez l'homme (Ropert et al. 1997), qui peut d'ailleurs être lié en partie à un effet sur le tonus de l'estomac proximal. La plupart des données disponibles concernant la motricité gastrique au cours du RGO concerne la vidange gastrique. Les études sont discordantes à ce sujet, mais il est admis qu'environ 40 % des patients avec RGO pathologique ont une vidange gastrique retardée (Scarpignato 1994). Penagini et al. (Penagini et al. 1998) ont également étudié la fonction motrice de l'estomac proximal chez des patients avec RGO et des sujets sains. Il n'existait chez les patients aucune anomalie de la compliance gastrique lors des épreuves de distension à jeun. En revanche, l'ingestion du repas test induisait chez les patients une relaxation de l'estomac proximal plus prolongée que chez les sujets sains. Ces résultats sur le tonus de l'estomac proximal sont concordants avec ceux de l'étude de Zerbib et al. (Zerbib et al. 1999) même si les paramètres modifiés n'étaient pas identiques.

Parmi les différents mécanismes neurohormonaux, le rôle des peptides de la muqueuse iléocolique doit être envisagé. En effet, plusieurs travaux ont suggéré que le PYY ou les peptides dérivés du glucagon, étaient libérés par la présence de lipides (Layer et al. 1990) ou d'hydrates de carbone (Ropert et al. 1996) dans l'iléon (Layer et al. 1990) ou le côlon (Ropert et al. 1996). Dans notre étude chez les volontaires sains, nous avons observé une augmentation rapide des taux plasmatiques de PYY ou d'OLI quelles que soient les solutions perfusées dans le côlon. Ces résultats suggèrent que la libération plasmatique de ces peptides dépend plus de la stimulation de mécanorécepteurs coliques que de la spécificité des nutriments présents à ce niveau. En revanche, chez les malades atteints de RGO, nous avons observé une augmentation marquée des taux plasmatiques de GLP-1 (et pas de PYY) après

l'ingestion du repas, et cette augmentation était significativement plus importante sous FOS par rapport au placebo. Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le fait que l'ingestion d'un repas est une situation plus physiologique que des perfusions coliques pour stimuler la libération des peptides de la muqueuse iléocolique. De plus, les faibles effectifs de nos études ont certainement limité la puissance statistique. Quoiqu'il en soit, l'effet du GLP-1 sur le SIO pourrait être direct, ou indirect, par une action sur la motricité gastrique. En effet, plusieurs travaux ont montré que le GLP-1 avait un effet inhibiteur physiologique sur la vidange gastrique et la motricité de l'estomac proximal (Schirra et al. 2002) (Enc et al. 2001).

En revanche, le PYY ne semble pas intervenir dans le contrôle de la motricité du SIO par les fermentations coliques. Une étude récente chez l'animal a également montré que l'immunoneutralisation du PYY n'avait pas d'effet significatif sur l'inhibition de la vidange gastrique induite par la perfusion intestinale (distale et proximale) de lipides (Raybould et al. 1999). On ne peut toutefois exclure une éventuelle action du PYY par voie paracrine sur les afférences digestives de la paroi iléocolique. Seules des études à l'aide d'antagonistes spécifiques de ces peptides permettront de préciser les effets de ces peptides sur la motricité du SIO.

Nos résultats ne plaident pas en faveur d'un rôle de la CCK dans la modulation de la motricité du SIO par les fermentations coliques. En effet, chez les malades atteints de RGO, les taux plasmatiques de CCK étaient augmentés de manière identique après l'ingestion du repas contenant les FOS ou le placebo.

Il faut également suggérer l'intervention possible de récepteurs spécifiques au butyrate par analogie aux travaux ayant évalué les effets des AGCC sur la prolifération cellulaire au niveau du côlon (Gaschott et al. 2003).

L'intervention des voies nerveuses semble essentielle puisque ce rétrocontrôle inhibiteur sur la vidange gastrique ne s'observe pas lorsque les voies nerveuses extrinsèques sont détruites

(Blazquez et al. 1998). Il est également bien établi que des fibres vagues sont impliquées dans la survenue des RT SIO (Boulant et al. 1994) et la relaxation gastrique induite par la présence de nutriments dans l'intestin (Azpiroz et al. 1986). La rapidité des effets moteurs que nous avons observé au niveau du SIO après les perfusions coliques d'AGCC suggère aussi indirectement l'implication de voies nerveuses dans la genèse de ce « réflexe ». Enfin, Gué et al. (Gué et al. 1994) ont montré que l'inhibition de la motricité gastrique induite par la distension colique était supprimée par l'hexaméthonium, ce qui suggère que des récepteurs nicotiniques interviennent dans ce rétrocontrôle inhibiteur. Ces auteurs ont aussi montré que la fédotozine, un agoniste des récepteurs opioïdes κ était capable de bloquer ce réflexe cologastrique.

10.4. Conséquences cliniques de la mise en évidence du rôle des fermentations coliques dans la physiopathologie du RGO ?

L'existence d'une relation entre RGO et alimentation a été suggérée depuis de nombreuses années ; certains facteurs peuvent avoir un effet délétère et d'autres inversement un effet favorable sur l'évolution du reflux (pour revue (Ducrotté 1999)). Il est donc classique de recommander aux malades porteurs d'un RGO d'éviter certains aliments. Ces conseils reposent essentiellement sur des données physiopathologiques. Par exemple, il est bien établi que l'ingestion de repas gras diminue la P SIO, augmentent le nombre d'épisodes de reflux pendant les 3 heures après l'ingestion et ralentissent la vidange gastrique. Il a été montré que les boissons gazeuses peuvent favoriser la survenue des RT SIO par la distension gastrique qu'elles entraînent. En cas de pyrosis, le nombre d'épisodes de reflux est plus élevé après absorption de café qu'après absorption d'eau. L'alcool favorise la survenue du RGO en

diminuant la P SIO et l'amplitude des contractions œsophagiennes, même lors d'une prise unique, en dehors de toute intoxication chronique. Certains sodas aux extraits végétaux pourraient aggraver le reflux par le biais d'une stimulation accrue de la sécrétion acide gastrique. L'effet délétère du jus d'orange et des boissons sucrées serait dû à une « irritation » muqueuse œsophagienne par la stimulation d'osmorécepteurs. Il a également été montré que la perfusion duodénale de lipides intensifiait la perception du pyrosis au cours du RGO (Meyer et al. 2001). Le RGO fait donc partie des affections pour lesquelles un régime est souvent conseillé par le médecin, soit fréquemment suivi par les malades sans que son bénéfice réel n'ait été démontré par des essais contrôlés.

Le rôle des fibres alimentaires ou l'intérêt d'une alimentation pauvre en fibres au cours du RGO sont mal documentés. Les données disponibles se limitent à des observations isolées (Yancy et al. 2001). Dans cette publication, 5 malades atteints de RGO voyaient leurs symptômes disparaître par l'autoprescription d'un régime sans résidu. Dans notre étude chez les malades avec RGO menée en cross-over, les patients étaient évalués à distance de toute prise médicamenteuse pour leur reflux, avaient un RGO peu sévère (la plupart sans œsophagite) et n'avaient pas de hernie hiatale. Au cours de la période placebo, l'alimentation était volontairement pauvre en éléments fermentescibles ($< 10 \text{ g / j}$) de manière à limiter les fermentations coliques. Pendant cette période de « régime pauvre en fibres », les malades étaient symptomatiques avec une exposition œsophagienne pathologique, et nous avons pu montrer que l'ingestion chronique de FOS aggravait de manière significative l'exposition acide œsophagienne et les symptômes typiques de RGO. Dans ces conditions expérimentales, nous pouvons seulement dire que les FOS peuvent aggraver le RGO et que l'intérêt de la limitation des fibres alimentaires au cours du RGO reste à démontrer. Si un bénéfice clinique était observé, il faut souligner que des régimes pauvres en fibres prolongés peuvent induire des carences vitaminiques et influencer défavorablement le transit intestinal.

10.5. Effet de la neurotensine sur la motricité du SIO

La neurotensine est un neuropeptide qui pourrait influencer la motricité du SIO. Comme la CCK, la neurotensine est sécrétée essentiellement par la composante lipidique du repas et interagit avec des fibres vagales (Rosell et al. 1979) (Holst Pedersen et al. 1986). Des récepteurs à la neurotensine ont été mis en évidence au niveau des plexus sous muqueux et myentériques, dans le muscle et le système nerveux central. Des sites de liaison de la neurotensine ont été identifiés au niveau du noyau du tractus solitaire qui reçoit des fibres vagales afférentes et le noyau dorsomoteur du vague qui contient les corps cellulaires de neurones préganglionnaires efférents (Kessler et al. 1989). Il a également été montré chez le rat que la neurotensine intervenait dans la relaxation NANC du muscle lisse digestif. En revanche, la pertinence physiologique de l'augmentation postprandiale de la neurotensine dans le plasma n'est pas connue et les effets de la neurotensine sur les fonctions digestives n'ont été observés qu'après des administrations exogènes (Rosell et al. 1980) (Theodorsson-Norheim et al. 1983). Dans notre étude, le SR 48692 n'a pas montré d'effet significatif sur la motricité du SIO. Nos résultats suggèrent que la neurotensine endogène n'a pas d'effet sur la motricité du SIO que ce soit à jeun ou en période postprandiale. Comme le SR 48692 franchit la barrière hémato-méningée, ces données indiquent que des récepteurs à la NT ne sont impliqués ni au niveau central ni en périphérie. Il est peu probable que l'absence d'effet du SR 68692 soit liée à un défaut d'action antagoniste. En effet, les $C_{\max}$ et les AUC observées dans l'étude sont efficaces pour inhiber la libération de NT induite par la sécrétion de polypeptide pancréatique chez l'homme (Sanofi Recherche, données non publiées). Bien que plusieurs récepteurs à la neurotensine aient été identifiés (NT1, NT2 et NT3), il est peu probable que la neurotensine exerce des effets moteurs autrement que par les récepteurs NT1.

En effet, les récepteurs NT2 sont essentiellement situés dans le système nerveux central et interviennent dans la modulation de la douleur et les récepteurs NT3 sont exclusivement intracellulaires. Cette étude montre que la neurotensine endogène ne semble pas jouer un rôle déterminant dans le contrôle de la motricité œsophagienne (P SIO, RT SIO et RGO). Des études futures devraient explorer le rôle de la neurotensine dans le contrôle de la sécrétion gastrique acide et de la vidange gastrique, la motricité colique et les sécrétions pancréatiques.

11. Conclusion générale

Nos résultats suggèrent que les fermentations coliques, et plus particulièrement la production d'AGCC, interviennent dans la modulation de la motricité du SIO chez l'homme sain ou atteint de RGO pathologique. Les fermentations coliques peuvent être considérées comme un nouveau stimulus qui contrôle la survenue postprandiale des RT SIO chez l'homme. Les effets moteurs des AGCC sur le SIO semblent faire intervenir l'estomac proximal comme le suggèrent des travaux antérieurs et les relations anatomiques et fonctionnelles étroites qui existent entre l'estomac proximal et le SIO. Nos résultats indiquent que la libération plasmatique du GLP-1, un peptide de la muqueuse iléocolique, participe au contrôle des RT SIO, alors que nous n'avons pas mis en évidence d'effet significatif pour la CCK, l'OLI et le PYY. Le rôle de ces derniers peptides ne peut toutefois être formellement écarté compte tenu des faibles effectifs étudiés et des bases théoriques solides qui les font considérer comme des peptides inhibiteurs de la motricité gastrique. Chez les malades atteints de RGO, nous avons montré que l'ingestion régulière de FOS augmentait la survenue des RT SIO postprandiales, aggravait l'exposition acide œsophagienne et majorait les symptômes typiques de RGO. Enfin, nous avons montré que la neurotensine endogène n'intervenait pas dans la régulation de la motricité œsophagienne.

L'ensemble de ces données physiopathologiques mériterait d'être complété par d'autres études afin de déterminer le rôle de l'estomac proximal dans la modulation des RT SIO induite par les fermentations coliques et de préciser l'effet de la libération des peptides de la muqueuse iléocolique sur la motricité du SIO chez l'homme. Le rôle du régime sans résidu chez certains malades reste à déterminer sur la base d'études contrôlées spécialement destinées à cet effet.

12. Références

- Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM and Bloom SR (1985). "Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY." *Gastroenterology* 89: 1070-1077.
- Ahluwalia NK, Thompson DG, Barlow J, Troncon LE and Hollis S (1994). "Relaxation responses of the human proximal stomach to distension during fasting and after food." *Am J Physiol* 267: G166-G172.
- Allen JM, Fitzpatric MK, Yeats JC, Darcy K, Adrian TE and Bloom SR (1984). "Effects of PYY and neuropeptide Y on gastric emptying in man." *Digestion* 30: 255-262.
- Allescher HD, Daniel EE, Fox JE, Kostolanska F and Rovati LA (1989). "Effect of the novel cholecystokinin receptor antagonist CR-1392 on cholecystokinin-induced antroduodenal and pyloric motor activity in vivo." *J Pharmacol Exp Ther* 251: 1131-1134.
- Alloca M, Mangano M, Colombo P, Bianchi PA and Penagini R (1999). "Does loperamide decrease gastroesophageal reflux in patients with reflux disease." *Gastroenterology* 116: A111.
- Andrews PL, Grundy D and Scratcherd T (1980). "Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach." *J Physiol* 298: 513-524.
- Annese V, Janssens J, Vantrappen G, Tack J, Peeters TL, Willemse P and Van Cutsem E (1992). "Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination." *Gastroenterology* 102: 823-828.
- Anvari M, Paterson CA, Daniel EE and McDonald TJ (1998). "Effects of GLP-1 on gastric emptying, antropylic motility, and transpyloric flow in response to a

