

Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes et Sciences
De la Nature et de La vie
Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

BC. MA/10

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

01
01

Option : Biochimie
Intitulée



Les peptides digestifs

Membres de Jury :

- Examinatrice: M^{me} KIMOUCHE
- Encadreur : M^r LAIB ESSAID



Présenté par :

- ✓ BARRAH HOUDA
- ✓ BOUBLAT BASSMA
- ✓ BOUDENNE SAMIA

Année Universitaire : 2009- 2010

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دعاء

اللهم إنا نعوذ بك من علم لا ينفع و قلب لا يخشع، و من نفس لا تشبع و من دعاء
لا يسمع، اللهم لا تجعل الدنيا أكبر همنا و لا مبلغ علمنا و لا إلى النار مصيرنا،
و ارحمنا إنك غفور رحيم.

ربنا علمنا ألا نصاب بالغرور إذا نجحنا، و لا باليأس إذا أخفقنا، ربنا إذا أعطيتنا
نجاحا فلا تأخذ تواضعنا، و إذا أعطيتنا تواضعا فلا تأخذ اعتزازنا بكرامتنا.
و آخر دعوانا الحمد لله حمدا كثيرا مباركا فيه حمدا يليق بجلال وجهه و عظيم
سلطانه.

آمين

REMERCIEMENT

Premièrement et avant tous, on remercie Allah de nous aider pour compléter ce travail dans les meilleurs conditions.

Nos vifs remerciements s'adressent à notre encadreur (Mr Laib Essaid) pour ses conseils et pour la confiance et l'intérêt qu'il nous a exprimé au long de l'élaboration de ce travail.

D'autre part, nous tenons à exprimer notre gratitude aux membres de jury qui ont accepté de juger notre travail qui est pour nous un grand honneur et un emblème d'intérêt et blason de la bonne volonté de tous le groupe travaillant pour de la science et de la recherche.

HOUDA, BASSMA ,SAMIA

sommaire

Introduction.....	1
Secteur endocrine.....	2
I-Gastrine.....	2
I-1-Historique.....	2
I-2-Définition.....	3
I-3-Structure.....	3
I-4-Synthèse et sécrétion.....	5
I-5-Effets biologiques.....	7
I-5-1-Effets sur la sécrétion gastrique.....	7
I-5-2-Effets sécrétoires extragastriques.....	7
I-5-3-Effets trophique de la gastrine.....	7
I-5-4-Autres effets biologiques de la gastrine.....	8
II-Cholécystokinine:	9
II-1-Historique.....	9
II-2-Définition.....	9
II-3-Structure.....	10
II-4-Synthèse et sécrétion.....	10
II-5-Effets biologiques.....	11
II-5-1-Effets sur la sécrétion enzymatique de pancréas.....	11
II-5-2-Effets sur la contraction de la vésicule biliaire.....	12
II-5-3-Autres effets biologiques de la cck.....	12
III-La sécrétine.....	13
III-1-Historique.....	13
III-2-Définition.....	13
III-3-Structure.....	14
III-4-Synthèse et sécrétion.....	14
III-5-Régulation.....	15
III-6-Effets biologiques.....	15
III-6-1-Effets sur la sécrétion hydrocarbonatée du pancréas.	15
III-6-2-Autres effets biologiques de la sécrétine.....	15
IV-La Gip (Glucose-Dépendent insulintropic polypeptide)	16
IV-1-Historique.....	16
IV-2-Définition.....	16

IV-3-Structure.....	17
IV-4-Synthèse et sécrétion.....	17
IV-5-Effets biologiques.....	17
V-Polypeptide pancréatique (pp)	18
V-1-Définition.....	18
V-2-Structure.....	19
V-3-Synthèse et sécrétion.....	19
V-4-Effets biologiques.....	19
VI-La motiline.....	20
VI-1-Définition.....	20
VI-2-Structure.....	20
VI-3-Synthèse et sécrétion.....	20
VI-4-Effets biologiques.....	21
VII-Neurotensine.....	21
VII-1-Définition.....	21
VII-2-Structure.....	21
VII-3-Synthèse et sécrétion.....	22
VII-4-Effets biologiques.....	22
VIII-Peptide yy.....	23
VIII-1-Définition.....	23
VIII-2-Structure.....	23
VIII-3-Synthèse et sécrétion.....	23
VIII-4-Effets biologiques.....	24
X-La somatostatine.....	25
IX-1-Définition.....	25
IX-2-Structure.....	25
IX-3-Synthèse et sécrétion.....	26
IX-4-Effets biologiques.....	27
X-Peptides dérivés du proglucagon.....	28
X-1-Oxyntomoduline (glucagon 37)	28
X-1-1-Structure, synthèse et sécrétion.....	28
X-1-2-Effets biologiques.....	29
X-2-Glucagon-Like peptide-1.....	29
X-2-1-Définition.....	29
X-2-2-Structure.....	29

X-2-3-Synthèse et sécrétion.....	29
X-2-4-Effets biologiques.....	31
X-2-4-1-Stimulation de la sécrétion de insuline.....	31
X-2-4-2-Inhibition de la sécrétion du glucagon.....	31
X-2-4-3-Amélioration de la sensibilité à l'insuline.....	32
X-2-4-4-Effets tropiques et protecteurs sur la cellule beta.....	32
X-2-4-5-Effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids.	32
X-2-5-6-Autres effets du GLp-1.....	32
X-3-Glucagon-Like peptide-2.....	33
X-3-1-Structure, synthèse et sécrétion.....	33
X-3-2-Effets biologiques.....	33
Secteur neurocrine.....	34
I-Gastrin-releasing peptide (GRp)	34
I-1-Définition	34
I-2-Structure.....	34
I-3-Synthèse.....	35
I-4-Effets biologique.....	35
I-4-1-Effets sur la sécrétion.....	35
I-4-2-Effets sur la motricité.....	35
I-4-3-Autres effets.....	36
II-Vasoactive intestinal polypeptide (vip)	36
II-1-Définition.....	36
II-2-Structure.....	36
II-3-Synthèse et sécrétion.....	36
II-4-Effets biologiques.....	37
III-Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (PACAP).....	38
III-1-Définition	38
III-2-Structure, synthèse et sécrétion.....	38
III-3-Effets biologiques.....	38
IV-Substance p.....	39
IV-1-Définition.....	39
IV-2-Structure.....	39
IV-3-Synthèse et sécrétion.....	40
IV-Effets biologiques... ..	40
V-Le neuropeptide y.....	41

V-1-Définition.....	41
V-2-Structure.....	41
V-3-Synthèse et sécrétion.....	41
V-4-Effets biologiques.....	41
VI- Calcitonin Gene-Related peptide (CGRp).....	42
VI-1-Structure.....	42
V-2-Synthèse et sécrétion.....	42
V-3-Effets biologiques.....	43
VII- Galanine.....	44
VII-1-Définition	44
VII-2-Structure.....	44
VII-3-Synthèse et sécrétion.....	44
VII-4-Effets biologiques.....	44
Conclusion.....	46

liste des figures

Figure 1 : Le rôle principale de la gastrine.....	3
Figure 2 : Le rôle principal de CCK.	10
Figure 3 : le rôle principal de la sécrétine.	13
Figure 4 : Le rôle principal du GIP.	17
Figure 5 : la synthèse de la somatostatine.	26
Figure 6 : la synthèse des peptides dérivés du proglucagon.....	30
Figure 7 : contrôle physiologique de la glycémie.....	31

liste des tableaux

Tableau 1 : structure de la gastrine G ₁₇ dans différentes espèces animales.....	5
Tableau 2 : Effets trophique de la gastrine.....	8
Tableau 3 : Effets cardiovasculaires de la gastrine.	8
Tableau 4 : Effets de la gastrine sur la sécrétion d'autres hormones. ...	9
Tableau 5 : Effets de CCK-PZ sur la sécrétion d'autres hormones.	12
Tableau 6 : Effets cardiovasculaires de la CCK.	13
Tableau 7 : Effets cardiovasculaires de la sécrétine.	16
Tableau 8 : Principaux effets du GIP.	18

Liste des Abréviations

- G₁₇** : gastrine 17.
- G₁₃ et G₃₄** : gastrine 13 et gastrine 34.
- PM**: poids moléculaires.
- BGI**: Big gastrin I.
- BGII**: Big gastrin II.
- ARN_m** : acide ribonucléique messenger.
- PAM**: péptidyl-Alpha amidating mono-oxygénase.
- Ach**: Acétylcholine.
- GRP**: Gastrin-releasing peptide.
- Ip₃**: inositol-triphosphate.
- ADN**: acide desoxy ribonucléique.
- Cck-pz**: cholécystokinine pancréozymine.
- LCRF**: luminal cck-releasing factor.
- HCO₃⁻** : bicarbonate.
- Gip**: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide.
- AMPC**: Adénosine monophosphate- cyclique.
- Pp**: polypeptide pancréatique.
- IGF**: insulin-like growth factor.
- TGF- α** : Transforming growth factor-alpha.
- Pyy**: peptide yy.
- GH**: growth hormone.
- S₁₄ et S₂₈**: somatostatine₁₄ et somatostatine₂₈.
- SNC**: système nerveux central.
- EGF**: épidermal growth factor.
- GLp₁**: Glucagon-like peptide-1.
- MGPF**: major pancreatic proglucagon fragment.
- GRPP**: glicentin-related polypeptide.
- DPP-IV**: dipeptyl-peptidase IV.
- GLp₂**: Glucagon-like peptide-2.
- VIP**: vasoactive intestinal polypeptide.
- PHM**: peptide histidine méthéonine.
- PHI**: peptide histidine isoleucine.
- PHV**: peptide histidine valine.

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha.

PACAP: pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide.

NPY: neuropeptide y.

CGRP: Calcitonin-Gené Related Peptide.

IAP: islet amyloid polypeptide.

TSH: hormone thyroestimulante.

Ca⁺²: calcium.

KDa: Kilo Dalton.

Gly: Glycine.

Ala: Alanine.

Val: valine.

Leu: leucine.

Ile: isoleucine.

Met: méthionine.

Phe: phénylalanine.

Trp: tryptophane.

Pro: proline.

Ser: sérine.

Asn: Asparagine.

Glu: glutamine.

Cys: cystéine.

Tyr: tyrosine.

Asp: Acide Aspartique.

Glu: Acide glutamique.

Lys: lysine.

Arg: Argénine.

His: histidine.

Thr: thréonine.

Glossaire

Péristaltisme: ondes de contraction qui se déplacent le long du tube digestif.

Péritoine: séreuse tapissant la cavité abdominale.

Pancréas: glande digestive qui sécrète des enzymes digestives, des bicarbonates et des hormones.

Afférent: qui amène à un organe, ou de la périphérie vers le centre.

Efférent: qui amène hors d'un organe, ou du centre vers la périphérie.

Antre: portion distal de l'estomac.

Bile: solution sécrétée par le foie et composée principalement d'acides biliaires, de pigments biliaire et de cholestérol.

Caecum: première partie du gros intestin.

Cellule pariétale: cellule de l'estomac qui sécrète l'acide chlorhydrique.

Cellule principale: cellule de l'estomac qui sécrète le pepsinogène.

Chyme: substance épaisse produit par la digestion gastrique.

Jéjunum: portion médiane de l'intestin grêle.

Lamina propria: fine couche de tissu conjonctif servant de support à un épithélium.

Duodénum: première portion de l'intestin grêle, comprise entre l'estomac et le jéjunum et dont la boucle enserme la tête du pancréas.

AMp-c: molécule présente dans la membrane cellulaire qui servant médiateur intracellulaire, joue le rôle de second messenger hormonale.

Fundus gastrique: la portion gauche de l'estomac, comprend la grosse tubérosité et la zone de sécrétion acide.

Trophique: qui se rapport à la nutrition des tissus.

Intrinsèque: qui appartient en propre à ce dont on parle, lui est essentiel.

Mucine: protéine présente sur la muqueuse gastrique, qui donne au mucus sa consistance visqueuse.

Peptones: substance protidique résultant de l'action d'enzymes sur les protéines.

Acides aminés: éléments constitutifs des protéines ils sont créés par l'organisme ou apportés par l'alimentation.

Orexigènes: différentes molécules ont été proposées comme stimulants de l'appétit.

Immunocytochimie: technique d'analyse utilisant la fixation d'anticorps couplés à des molécules fluorescentes dans les cellules pour étudier leur structure.

Immunohistochimie: partie de l'immunochimie traitait des tissus organiques.

Motilité: propriété de se mouvoir, ensemble des mouvements propres à un système ou à un organe.

Diabète: maladie chronique due à une carence ou à un défaut d'utilisation de l'insuline, une hormone produite par le pancréas, cette carence ou ce défaut entraîne une augmentation du taux de sucre dans sang (hyperglycémie).

Épithélium: tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une ou plusieurs couches, c'est le tissu qui recouvre la surface externe des muqueuses et des cavités internes de l'organisme.

Glucagon: hormone hyperglycémiant (qui augmente la glycémie) sécrétée par les îlots de Langerhans, son action est antagoniste à celle de l'insuline.

Hormone: toute substance élaborée par une glande endocrine et qui déversée dans le sang, exerce une action spécifique au niveau des divers organes ou tissus cibles spécifiquement réceptifs à son message, pour en moduler le fonctionnement.

Immunité: état de résistance de l'organisme face à un facteur pathogène (le plus souvent un germe infectieux) dû à la présence dans cet organisme d'anticorps circulants.

Insuline: hormone hypoglycémiant (qui diminue la glycémie) sécrétée par les îlots de Langerhans et dont l'action inhibe celle de glucagon.

Neurotransmetteur: (ou neuromédiateur): désigne toute substance impliquée directement dans l'action d'un neurone sur les cellules cibles, les principaux neuromédiateurs sont soit des peptides (endorphine, somatostatine), soit des dérivés d'acides aminés (dopamine, adrénaline, acétylcholine), certains neuromédiateurs ont une action excitante, d'autres une action inhibitrice. Ils existent en concentration élevée dans les terminaisons nerveuses et sont libérés lors de l'arrivée de l'influx nerveux. Ils sont généralement détruits après leur action.

Pepsine: principal constituant du suc gastrique, elle dissocie les protéines en molécules plus simples, les peptides.

Plexus: réseau de nerfs ou de vaisseaux entrelacés; constitués par de nombreuses anastomoses (soudures).

Sécrétion: fonction réalisée par les glandes qui élaborent des produits qui seront ensuite excrétés (sécrétion biliaire, lacrymale, gastrique, lactée, sudorale...).

Sphincter: muscle à fibres circulaires qui entoure un orifice et en assure la fermeture ou l'ouverture.

Synapse: structure par laquelle l'axone d'un neurone s'articule avec les dendrites d'un autre neurone, une fibre musculaire ou un tissu, grâce à l'intervention d'un médiateur chimique (acétylcholine ou noradrénaline), la synapse est le siège de la transmission de l'influx nerveux.

Introduction

L'organisme est une machine complexe constituée de milliards de cellules. Comme toutes les machines, il a besoin d'énergie. Cette dernière lui sera apportée par l'alimentation, l'appareil digestif va transformer la nourriture en éléments assimilables et nécessaires au bon fonctionnement des cellules de l'organisme [1], mais au cours de l'ingestion des aliments, le tractus digestif exposé à des conditions changeantes, alors que la sécrétion des sucs digestifs doit être en permanence contrôlée et ajustée aux conditions du moment, et ceci le plus rapidement possible (comme par exemple l'acide chlorhydrique produit par l'estomac et particulièrement fort, sa libération doit être bien régulée) [2].

Ce contrôle est se fait par des substances qui sont appelées: "peptides digestifs"; ces derniers appartiennent à deux catégories, endocrine et neurocrine. Dans le secteur endocrine, ils sont produits, stockés et sécrétés sur un monde régulé par des cellules qui sont disséminés dans la muqueuse gastrique et intestinale (Gastrine, cholécystokinine, sécrétine, Glucose, dépendent insulino-tropique polypeptide (Gip), polypeptide pancréatique, motiline, neurotensine, peptide yy, peptides dérivés du proglucagon, somatostatine). Dans le secteur neurocrine, ils sont libérés à partir des terminaisons nerveuses émanant de neurones qui pour l'essentiel sont intrinsèques à la paroi digestive (Gastrin-releasing peptide, vasoactive intestinal polypeptide (Vip), pituitary Adenylate-cyclase Activating polypeptide (pAcAp), substance p, neuropeptide y, calcitonin Gene-Related peptide, Galanine), dont le rôle principale de ces peptides digestifs est le contrôle des grandes fonctions digestifs [3].

Donc quels sont ces peptides digestifs? Quels sont les facteurs qui influencent leur sécrétion? Y a-t-il une relation entre ces peptides lorsqu'ils exercent leur effets ?

Dans ce travail, nous étudierons la structure, la synthèse et les effets biologiques de chaque peptide que ce soit dans le secteur endocrine ou neurocrine.

secteur endocrine

Les cellules endocrines marquées en immunocytochimie par des anticorps dirigés contre la chromogranine A, sont caractérisées par leur produit principal de sécrétion. L'expression du gène codant pour chaque peptide conduit à la synthèse d'un propeptide, composé généralement d'une chaîne de 90 à 130 acides aminés. La maturation du propeptide puis son découpage en peptides biologiquement actifs, interviennent successivement dans le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi et les granules sécrétoires [3]. La fusion de ces derniers avec la membrane plasmique caractérise l'étape d'exocytose au pôle basal des cellules endocrines, le peptide transitant vers les capillaires du chorion (lamina propria) pour rejoindre la circulation porte hépatique, ou diffusant dans l'espace sous-épithélial jusqu'à des récepteurs situés sur les cellules avoisinantes (paracrinie) [3].

Les peptides régulateurs exercent leurs effets biologiques en occupant des récepteurs intégrés à la membrane plasmique des cellules cibles [4].

Ces récepteurs appartiennent presque exclusivement à la classe des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G. La boucle extracellulaire du récepteur délimite, grâce à sa conformation tridimensionnelle, la poche où vient se fixer le peptide. La boucle intracellulaire interagit avec les éléments responsables de la transduction du signal [3].

I. Gastrine

I.1. Historique

En 1902, Edkins observa que des extraits aqueux de la muqueuse gastrique antrale, injectés à des chats anesthésiés, stimulaient la sécrétion gastrique acide ; il nomma le principe actif « Gastrine ». Cependant, il fut pendant longtemps impossible de distinguer l'activité attribuée à la gastrine de celle de l'histamine, un autre agent sécrétagogue présent dans les extraits [5].

En 1938, Komorov observa que des extraits débarrassés d'Histamine conservaient leur pouvoir acidosécrétant, prouvant ainsi l'existence de la gastrine en tant qu'entité propre. Parallèlement aux tentatives d'isolement de l'hormone, la preuve de son rôle comme médiateur chimique de la sécrétion gastrique déclenchée par un repas fut apportée par plusieurs auteurs [5].

En 1925, Ivy et Farrell montrèrent que des porcines fundiques autotransplantées sécrétaient de l'acide en réponse à l'introduction d'aliment dans l'estomac principal [5].

En 1950, Grossman et ses collaborateurs montrèrent que la distension de l'antrum gastrique induisait également une sécrétion. La gastrine fut finalement isolée de la muqueuse antrale du porc par Gregory et Tracy en 1964 : ces auteurs en déterminèrent ultérieurement la structure et la synthétisèrent [5].

I.2. Définition

La gastrine est une hormone produite par les muqueuses gastriques et stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl) et de pepsinogène (le zymogène de la pepsine, protéase digestive) [6].

Donc, la gastrine c'est l'hormone stimulatrice la plus importante de la fonction gastrique [2].
(Figure 1).

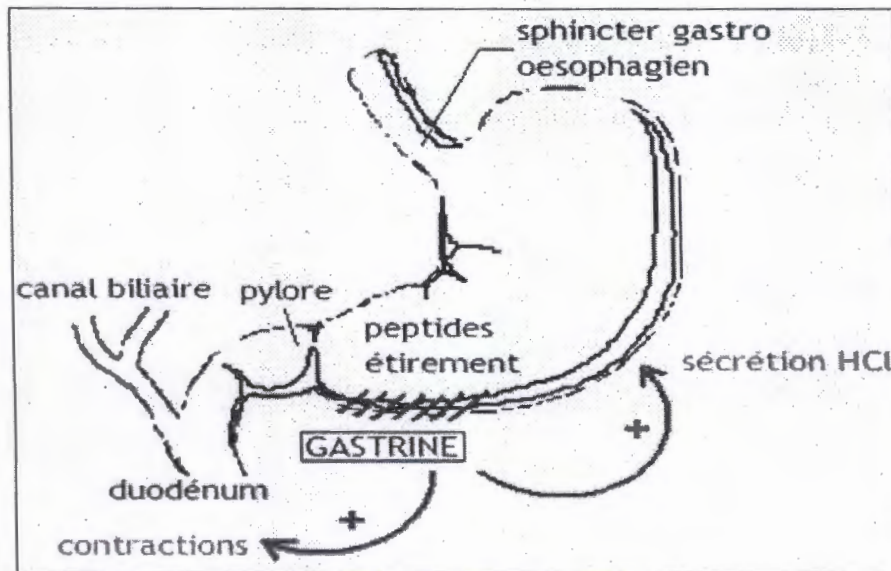


Figure 1 : le rôle principale de la gastrine [2].

I.3. Structure

Les produits de sécrétion des cellules G (cellules sécrétant la gastrine, elle siège essentiellement dans l'antrum, plus rarement dans le duodénum et disparaissent au delà de l'angle duodéno-jéjunal) sont variés [3,7].

Les héptadécapeptides extraits de l'antrum gastrique par Gregory et Tracy en 1964, ont été les premières formes moléculaires connues de l'hormone antrale.

Il s'agit de petites molécules de nature polypeptidique faites de 17 acides aminés dont la formule est parfaitement bien établie. L'hormone a été entièrement synthétisée, son térapeptide C-terminal est utilisé de manière courante en exploration fonctionnelle de l'hormone sous le nom de pentagastrine, dans laquelle, une β -alanine est ajoutée au térapeptide terminal.

L'hormone antrale existe sous deux formes selon que le phénol de la tyrosine en position 12 est libre (forme I, poids moléculaire 2098) ou sulfaté (forme II, poids moléculaire 2178). La gastrine est caractérisée par son électronégativité due à la présence de nombreux acides aminés

dicarboxyliques, acide glutamique (Glu) et acide aspartique (Asp), les extrémités C-terminale et N-terminale de la molécule ne sont pas libres [7].

L'extrémité C-terminal comporte une fonction amine sur la phénylalanine (phenylalaninamide) et l'extrémité N-terminal comprend un résidu pyroglutamique dû à la cyclisation de l'acide glutamique, l'absence d'extrémité terminale libre n'est pas spécifique à la gastrine, et a été trouvée dans d'autres hormones telles que les « Releasing factors » et la cholécystokinine.

Les formules chimiques des gastrines G_{17} extraites d'autres espèces animales sont très semblables à celle de l'homme [7].

Les substitutions ne portent que sur quelques acides aminés, sur la leucine en 5, la Glutamique en 8 et en 10 sur la Glutamique aussi (**Tableau 1**) [5,7].

Toutes les gastrines ont en commun le térapeptide terminal Trp- Met- Asp- phe- NH_2 , qui est indispensable à l'activité biologique de l'hormone, le reste de la molécule ne faisant que potentialiser l'action du térapeptide [8].

La gastrine existe dans le tissu antrale et dans le plasma sous des formes moléculaires différentes des héptadécapeptides décrits par Gregory et Tracy, ces divers composants sont la « **mini** » gastrine ou G_{13} , le « **big** » gastrine ou G_{34} , des molécules de taille beaucoup plus élevée, mais chimiquement mal définies (**la big-big de Yalow** par exemple) [7].

La présence ou l'absence de groupements sulfates ont été décrits sur ces diverses molécules. Les hépta-décapeptide (G_{17} **I et II**) (que nous avons pris comme représentatifs de l'hormone antrale) et les « **big** » gastrines I et II décrites initialement par Yalow et Berson en 1970, ont été de loin les mieux étudiées [9].

Les « **big** » gastrine ont le même térapeptide terminal que les gastrines G_{17} , contiennent 34 acides aminés et ont des poids moléculaires de 3398 (**BGI**) et de 3919 (**BGII**). Ces deux gastrines ont été identifiées chez les sujets normaux et chez les malades porteurs de gastrinomes (tumeurs endocrines le plus souvent pancréatiques, sécrétrices de gastrine) [9].

Les proportions Relatives des diverses formes moléculaires sont différentes dans le plasma et dans les tissus. Dans le plasma, il existe une modification des proportions de gastrines entre l'état de jeûne et l'état de stimulation [8], L'activité biologique des diverses formes moléculaires est inégale, la G_{17} est la plus puissante, G_{13} et G_{34} sont respectivement 2 et 5 fois moins actives aux mêmes concentrations.

Cependant, les activités intrinsèques de G_{17} et G_{34} à fortes concentrations sont identiques [7,8].

Tableau 1: structure des gastrines G_{17} dans différentes espèces animales [7].

N° a.a	Homme	Parc	Chat	Chien	Vache-mouton
1	PyroGlu	-	-	-	-
2	Gly	-	-	-	-
3	Pro	-	-	-	-
4	Trp	-	-	-	-
5	Leu	Met	-	Met	Val
6	Glu	-	-	-	-
7	Glu	-	-	-	-
8	Glu	-	-	Ala	-
9	Glu	-	-	-	-
10	Glu	-	Ala	-	Ala
11	Ala	-	-	-	-
12	Tyr	-	-	-	-
13	Gly	-	-	-	-
14	Trp	-	-	-	-
15	Met	-	-	-	-
16	Asp	-	-	-	-
17	Phe	-	-	-	-
	NH ₂				

I.4. La synthèse et la sécrétion

Le gène de la gastrine code pour la progastrine, polypeptide d'environ 130 acides aminés, dans les cellules G de la muqueuse gastrique antrale [10].

Un contingent supplémentaire est présent dans la muqueuse duodénale chez l'homme. La gastrine est également produite dans le pancréas pendant la vie fœtale ; l'expression est réprimée après la naissance.

L'acide ribonucléique messager (**ARN_m**) est détecté dans le colon, mais la synthèse de la progastrine n'est pas suivie de la maturation qui conduit à la production de gastrine biologiquement active [3].

Durant son transit dans l'appareil de Golgi, puis dans les granules sécrétoires, la tyrosine 86 de la progastrine peut être sulfatée et les clivages de la chaîne polypeptidique résultant en la formation de peptides de 18 et 35 acides aminés dont l'extrémité C-terminal est un résidu glycine.

Ce sont les gastrines 17 Gly et 34 Gly dépourvues d'effet sécrétoire acide, mais probablement doués d'effet trophique sur la muqueuse fundique et l'épithélium colique [3].

Dans une dernière étape, la glycine sert de donneur de fonction amide pour une phénylalanine amide carboxyterminale, sous l'effet d'un complexe enzymatique dénommé **peptidyl alpha-amidating mono-oxygénase (PAM)**. Les peptides amidés G_{17} et G_{34} stimulant la sécrétion acide, qu'ils soient sulfatés ou non au niveau de la tyrosine située en position 6 à partir de l'extrémité C-terminal [3].

Les mécanismes qui contrôlent les diverses voies métaboliques vers les gastrines Gly ou les gastrines amidés ne sont pas clairement identifiées, mais impliquent probablement la phosphorylation et la sulfatation de la pro-gastrine [10].

Il semble par ailleurs que des amines provenant de la dégradation de nutriments protidiques soient capables d'influencer les voies de maturation de la progastrine au sein des granules sécrétoires de la cellule G [3].

La sécrétion de gastrine est sous contrôle du nerf vague. Chez l'homme, la résultante du tonus vagal est inhibitrice, comme en atteste l'hypergastrinémie induite par la section des fibres innervant l'antrum (vagotomie tronculaire), l'effet est inversé chez le chien. Le médiateur impliqué par l'activité vagale n'est pas clairement identifié dans la paroi antrale de rongeurs, les neurones stimulés par l'acétylcholine libérée à partir des terminaisons du premier neurone vagal sont des neurones à bombésine, qui produisent et stockent le **gastrin-releasing peptide (GRp)**. Ce dernier est un puissant stimulant de la libération de gastrine. A l'opposé, l'activité sécrétoire de la cellule G est sous contrôle inhibiteur de la somatostatine, libérée à partir des prolongements des cellules D qui sont en reconstruction immunohistochimique, viennent au contact de la membrane plasmique des cellules G [3].

Dans son aspect intégré, la sécrétion des cellules G est stimulée principalement par les protéines et leurs produits de dégradation partielle (peptones, polypeptides, acides aminés surtout linéaires), l'effet stimulant s'exerce grâce au maintien transitoire du pH luminal gastrique aux alentours de 5, du fait du pouvoir amphotère des nutriments protéiques. Les glucides et les lipides n'ont pas de pouvoir sécrétagogue. Le café et certains alcools tels que la bière stimulent la libération de gastrine, voici la raison pour laquelle on peut ressentir des douleurs gastriques après une forte dose de café [2,3].

Dans l'heure qui suit l'ingestion d'un repas, l'acidification progressive du contenu gastrique conduit à l'interruption de la libération de gastrine, dès que le pH luminal devient inférieur à 2,5 [3], mais à partir du pH = 3, la sécrétion de gastrine est réduite, ce qui constitue une protection pour l'estomac [2].

En période interprandiale, la gastrine circulante de façon prédominante est la G₃₄. Après repas, la G₁₇ est libérée. Sa demi-vie voisine de 10 minutes chez l'homme, est deux fois plus rapide que celle de la G₃₄. De ce fait, une élévation de la gastrinémie induit une sécrétion acide plus intense mais d'une durée plus limitée, si l'hypergastrinémie résulte et une libération de G₁₇ plutôt que de G₃₄. Les peptides amidés ne sont pas seuls à être sécrétés. 30 à 50 % de l'immunoreactivité plasmatique est composée de peptides Gly. Leur effet biologique endogène reste à démontrer, et pourrait être centré sur le maintien de la trophicité muqueuse du fundus et du côlon [3].

I.5. Effets biologiques

Les protéines dans l'estomac stimulent la libération de gastrine qui a les fonctions suivantes [11] :

I.5.1. Effets sur la sécrétion gastrique

La stimulation de la sécrétion gastrique acide a sans conteste l'effet biologique principal [3,7], une sécrétion gastrique maximale est provoquée par $1-5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de gastrine [7].

La gastrine augmente par différents mécanismes la sécrétion d'**HCl** et de la pepsine [11] (parmi ces mécanismes ; l'implication des récepteurs membranaires situés sur les cellules pariétales, dont l'occupation est suivie d'une augmentation du calcium ionisé intracellulaire et de l'inositol-triphosphate (**Ip3**) [3]), mais l'activité sécrétoire de la pepsine et moins importante que celle de l'acide chlorhydrique (**HCl**) [7], ces deux substances (**HCl** + pepsine) sont essentielles pour amorcer la digestion des protéines qui ont stimulé leur libération [11].

Chez l'homme, où le facteur intrinsèque est synthétisé par les cellules pariétales, la gastrine augmente la sécrétion de ce facteur par contre la gastrine ne semble pas influencer de manière notable la production de mucus gastrique [5,7].

I.5.2. Effets sécrétoires extragastriques

La gastrine interfère avec l'activité sécrétoire d'autres hormones au niveau d'autres organes ; du fait de l'identité de son térapeptide terminal avec celui de la CCK-PZ [7], elle stimule la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine, mais avec une efficacité 3 à 4 fois plus faible que la CCK-PZ [5].

La gastrine exerce au niveau de l'arbre biliaire un effet cholérétique, très proche de celui de la sécrétine [7].

I.5.3. Effet trophique de la gastrine

L'effet trophique que la gastrine exerce sur la muqueuse gastrique fundique est maintenant certaine, cette hormone accroît la synthèse du DNA dans la muqueuse fundique ainsi que dans d'autres tissus comme la muqueuse de l'intestin grêle et le pancréas ; d'autre part, la gastrine accroît l'activité mitotique des cellules souches de la muqueuse, ainsi que leur différenciations en cellules pariétales, un effet trophique de la gastrine sur les cellules principales existe aussi [8].

La libération itérative de gastrine lors des phases alimentaires est ainsi un mécanisme vraisemblable de contrôle du renouvellement cellulaire de la muqueuse gastrique fundique (**Tableau 2**) [5,7].

Chez l'homme, le syndrome de Zollinger-Ellison qui réalise une véritable hypergastrinémie chronique, s'accompagne d'une augmentation du nombre de cellules pariétales et à un moindre degré, du nombre de cellules principales [3].

Tableau 2 : Effets trophiques de la gastrine [5]. (+ : stimulation)

	Gastrine
1-croissance	
Muqueuse gastrique	+
Pancréas	+
2-Synthèse des protéines	
Muqueuse gastrique	+
Muqueuse duodénale	+
3-Division cellulaire	
Muqueuse gastrique	+
Pancréas	+

I.5.4. Autres effets biologiques de la gastrine

La gastrine exerce d'importants effets sur la motricité gastro-intestinale, elle augmente, *in vivo*, le tonus du sphincter œsophagien inférieur, et contracte *in vitro*, le muscle lisse circulaire de ce sphincter [3].

Elle stimule, dans certaines conditions, la motricité du duodénum, du jéjuno-iléon et du côlon et relâche le sphincter iléo-caecal [5], toutes ces activités qui ont pour effet de propulser le contenu du tube digestif quand y pénètre le contenu du repas suivant [11].

La gastrine augmente le flux sanguin des vaisseaux de l'estomac, de l'intestin et du pancréas

(**Tableau 3**), Elle stimule la sécrétion d'insuline, de sécrétine et de calcitonine (**Tableau 4**) [5].

Tableau 3 : Effets cardiovasculaires de la gastrine [5]. (+:stimulation).

	Gastrine
2-Débit sanguin	
Artère mésentérique supérieur	+
Muqueuse gastrique	+
Pancréas	+
Intestin grêle	+

Tableau4 : Effets de la gastrine sur la sécrétion d'autres hormones [5]. (+:stimulation, 0: absence d'effet)

	Gastrine
Sécrétine	+
Glucagon	0
Calcitonine	+
Insuline	+

II. Cholécystokinine

II.1. Historique

On sait depuis long temps que l'introduction d'acides et de corps gras alimentaires dans le duodénum provoque une contraction et une évacuation de la vésicule biliaire. En 1928, Ivy et Oldberg, réalisant des expériences analogiques dans leur principe à celles qui avaient conduit à la découverte de la gastrine et de la sécrétine; montrèrent qu'une hormone intestinale était en cause ; ils la désignèrent sous le nom de Cholécystokinine. Indépendamment, Harper et Vass montrent que la sécrétion enzymatique du pancréas déclenchée par certains aliments était également sous la dépendance d'une hormone intestinale, la pancréozymine. Beaucoup plus tard, Jorps et Mutt, cherchent à purifier les deux hormones à partir d'extraits intestinaux; observèrent qu'elles n'étaient pas physiquement séparables; ils désignèrent l'hormone unique sous le nom de cholécystokinine-pancréozymine, isolèrent et en déterminèrent la structure [5,7].

II.2. Définition

La Cholécystokinine CCK, appelée aussi autrefois (pancréozymine CCK-PZ) [2]; est une hormone de nature polypeptidique, formée dans le duodénum et le jéjunum. Elle stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques et augmente le volume de la bile [2,7]. (**Figure2**).

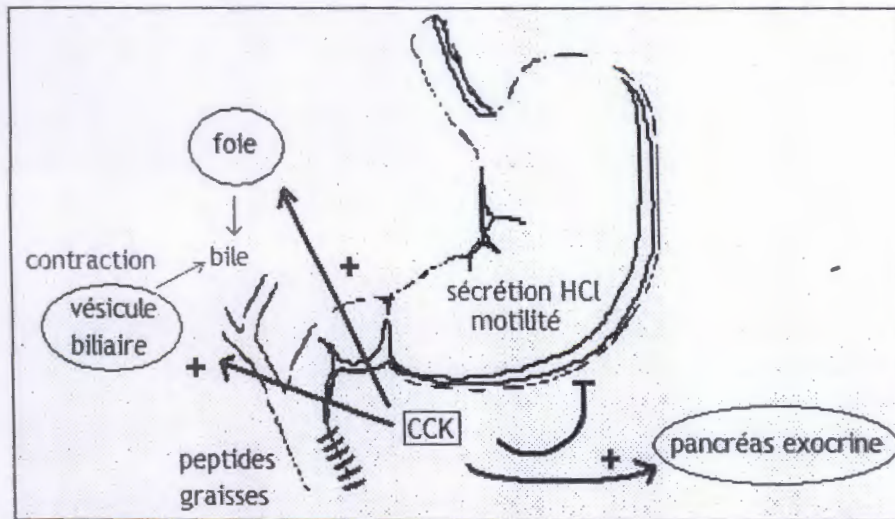


Figure2 : Le rôle principal de CCK [2].

II.3. Structure

La CCK est en fait un ensemble de formes moléculaires issues d'une proforme. Les composés ont en commun l'octapeptide carboxyterminal (CCK 8). Les principales formes identifiées d'après le nombre des résidus sont : la CCK 83, et CCK 58 et CCK 39 et CCK 22 et la CCK 8. Les deux caractéristiques essentielles de la séquence commune sont l'amidation de la phénylalanine carboxy-terminale et la présence constante d'un résidu sulfaté sur la tyrosine qui est placée en position 7 par rapport à l'extrémité C-terminale. Ces aspects structuraux sont indispensables à l'activité biologique dite spécifique de la CCK, par rapport à la gastrine, puisque cette dernière partage les cinq mêmes acides aminés C-terminaux [3].

Le schéma suivant représente la structure de la cholécystokinine 33 (CCK 33) :

Lys – Ala – Pro – Ser – Gly – Arg – Met – Ser – Ile – Val – Lys – Asn – Leu – Gln – Asn – Leu – Asp – Pro – Ser – His – Arg – Ile – Ser – Asp – Arg – Asp – Tyr(so3h) – Met – Gly – Trp – Met – Asp – Phe – NH₂ [3].

II.4. Synthèse et sécrétion

La CCK est formée dans les cellules I de la muqueuse duodénojunale [2], et par un petit contingent de neurones intrinsèques localisés dans la partie distale de l'intestin [3].

L'activité sécrétoire des cellules I est stimulée par divers facteurs, identifiée au cours des dernières années ; sont également stimulées par un facteur endogène, produit par le pancréas (**monitor peptide**), induit une libération modeste de CCK [3].

Un autre facteur stimulant; produit par la muqueuse duodénale et déversé dans la lumière, identifié d'après ses effets biologiques, a été séquencé et dénommé luminal **CCK-releasing**

factor (LCRF) [3]. La contribution de ces deux facteurs à la réponse postprandiale de CCK reste aussi imprécise que le rôle de bombésine endogènes [12].

La libération de CCK est déclenchée par l'arrivée du chyme dans le duodénum [2].

Elle est libérée dans le sang circulant en réponse au transit duodéal des produits de dégradation partielle des protides : peptones, polypeptides, acides aminés tels que phénylalanine et tryptophane [3,5], et des lipides (triglycérides) et de calcium. Citons aussi les sels biliaires et la distension jéjunale [5].

L'effet sécrétagogue de ces substances est supérieur à celui de nutriments intacts, et l'inhibition de la dégradation de ces derniers réduit la libération de CCK [13].

Chez plusieurs espèces, et en particulier chez l'homme, les cellules I sont freinées par l'accumulation de trypsine due à la stimulation post-prandiale de la sécrétion pancréatique: mécanisme de rétroaction négative (rétro-inhibition), ce mécanisme n'est pas clairement identifié [3,5].

Donc la sécrétion de CCK est inhibée par la présence de trypsine dans le duodénum. Ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique de CCK. La conséquence est une diminution de la sécrétion de trypsine et de la concentration de trypsine dans la lumière intestinale [2].

La vitesse de dégradation est d'autant plus rapide que la séquence est plus courte. La demi-vie de la CCK 8 chez le porc est inférieure à 1 min [3], et chez l'homme est de l'ordre de 6 min [5].

II.5. Effets biologiques

On peut distinguer deux effets importants de la CCK :

II.5.1. Effets sur la sécrétion enzymatique du pancréas

L'action essentielle de la CCK-PZ est la stimulation de la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine [3,7]; elle augmente la quantité d'enzymes sécrétées, justifiant l'ancienne dénomination de cholécystokinine-pancréozymine [CCK-PZ] [2,3]. L'effet s'exerce au niveau de récepteurs présents à la surface des cellules acineuses [3, 5,7]. et probablement, mais à un degré encore controversé, par stimulation de fibres nerveuses intrapancréatiques et duodéno pancréatiques [3].

La réponse sécrétoire du pancréas à la CCK-PZ affecte l'ensemble des hydrolases pancréatiques (amylases, lipases, protéases et nucléases). Comme la réponse cholécystokinétique, elle est dépendante de la dose chez l'homme, le débit sécrétoire de trypsine induit par des doses maximales de CCK-PZ est égal à 5 fois le débit basal [5].

II.5.2. Effets sur la contraction de la vésicule biliaire

Au niveau de la vésicule biliaire, la CCK augmente la contraction de la musculature. Ce qui entraîne la vidange de la vésicule [5,7]. Et une arrivée des sels biliaires dans la lumière intestinale [2], et en provoquant une contraction du muscle lisse vésiculaire et une relaxation du sphincter d'Oddi [3] (l'hormone entraîne une augmentation de pression intra-vésiculaire, une diminution de la taille de la vésicule) [5].

L'action s'exerce par un effet direct sur la fibre musculaire libre et par un effet indirect médié par une libération d'acétylcholine à partir des fibres nerveuses cholinergiques post-ganglionnaires [3].

II.5.3. Autres effets biologiques de la CCK

La CCK stimule le volume, le débit d'eau et des bicarbonates par les cellules ductulaires pancréatiques [5,7]; de façon comparable à la gastrine mais plus faible que la sécrétine [7].

- La CCK stimule la sécrétion de 3 hormones polypeptidique : l'insuline, le glucagon et la calcitonine [5,7] (**Tableau 5**), En administration prolongée; elle stimule la croissance et la synthèse protéique du pancréas [14].

Tableau 5 : Effets de la CCK-PZ sur la sécrétion d'autres hormones [5]. (+:stimulation).

	CCK-PZ
Glucagon	+
Calcitonine	+
Insuline	+

- Elle relâche à un degré marqué de sphincter d'Oddi et inhibe le spasme cholédocien induit par la morphine [5].
- Elle inhibe la motilité du sphincter œsophagien inférieur et de l'estomac, et ralentit l'évacuation du contenu gastrique [5,7].
- Elle stimule la motilité de l'intestin grêle et du côlon, augmente le péristaltisme et raccourcit le temps du transit intestinal [5,7].
- Elle stimule la sécrétion gastrique acide basale [5,7].
- La CCK stimule la libération de somatostatine à partir des cellules D [15] de la muqueuse fundique, et celle du polypeptide pancréatique à partir des cellules P [3].
- La CCK-PZ exerce plusieurs effets sur l'appareil cardiovasculaire. Elle diminue modérément la pression artérielle dans l'artère fémorale, et augmente le flux sanguin dans le vaisseau digestif, elle stimule le flux de la lymphe dans le canal thoracique [5] (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Effets cardiovasculaires de la cck [5]. (+:stimulation).

	CCK-PZ
2-Débit sanguin	
Artère mésentérique supérieur	+
Muqueuse gastrique	+
Pancréas	+
Intestin grêle	+

III. La sécrétine

III.1. Historique

Il est connu depuis longtemps que l'introduction d'acide dans l'intestin stimule la sécrétion pancréatique externe, en 1902, Bayliss et Starling, isolant par section transversale une anse jéjunale du reste de l'intestin, montrèrent que la réponse sécrétoire déclenchée par l'acidification de l'anse persistait après dénervation complète de celle-ci, ils émisent l'hypothèse qu'une substance active, libérée par la muqueuse intestinale sous l'influence de l'acide, était amenée au pancréas par la circulation sanguine.

Ils en prouvèrent l'existence en montrant qu'un extrait acide de la muqueuse, injecté par voie intraveineuse, exerçait un effet sécrétagogue. La substance active, nommée sécrétine, fut considérée par Starling comme le prototype d'un système de messagers chimiques partageant avec le système nerveux la propriété de « coordonner l'ensemble des fonctions du corps ». L'isolement de l'hormone et sa caractérisation chimique se firent beaucoup plus tard [5].

III.2. Définition

La sécrétine est un polypeptide sécrété dans le sang par le duodénum [7], en réponse à l'acidification par l'HCl gastrique, il stimule la sécrétion pancréatique de HCO_3^- pour la neutralisation de cet acide [2,6] (**Figure3**).

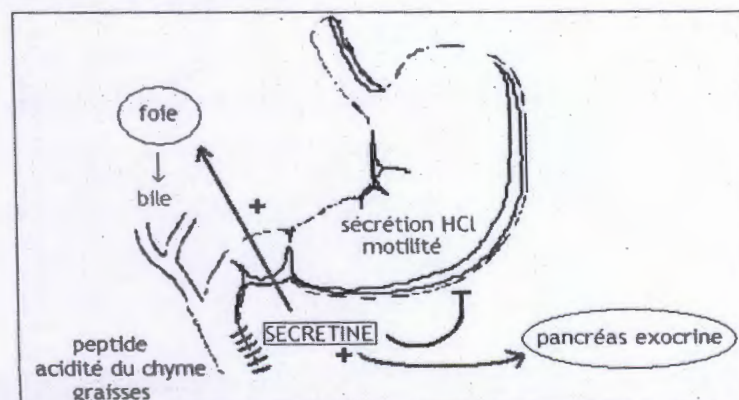


Figure3 : Le rôle principal de la sécrétine [2].

III.3. Structure

Plusieurs formes moléculaires ont été identifiées, qui toutes partagent la même extrémité N-terminale responsable de l'activité biologique [3].

La sécrétine est un polypeptide de poids moléculaire 3500, contenant 27 acides aminés dont la séquence est connue [7], à côté de la sécrétine 27, première hormone découverte en 1902, il en existe la forme prolongée par une glycine en sécrétine 28, une sécrétine 30, et une forme à 71 acides aminés dont la demi-vie longue pourrait en faire la forme moléculaire préférentielle en période interprandiale [3]. Aucun fragment de la molécule n'est physiologiquement actif, contrairement à la gastrine, la séquence totale de l'heptacosapeptide est nécessaire à l'activité biologique de la sécrétine [7].

Le schéma suivant représente la structure (chaîne polypeptidique) de la sécrétine 27 :

His – Ser – Asp – Gly – Thr – Phe – Thr – Ser – Glu – Leu – Ser – Arg – Leu – Arg – Glu – Gly – Ala – Arg – Leu – Gln – Arg – Leu – Leu – Gln – Gly – Leu – Val – NH₂ [3].

III.4. Synthèse et sécrétion

La sécrétine est formée dans les cellules S (S pour sécrétine), de l'épithélium duodéal et jéjunal [2], elle est libérée lors de l'acidification de la lumière duodénale par le contenu gastrique lorsque le pH tombe en dessous de 4,5 [3]. Par exemple chez l'homme et le chien, la concentration de la sécrétine plasmatique augmente d'environ 3 fois après acidification duodénale [16,17].

Après repas, l'évacuation discontinue des aliments acidifiés dans l'estomac et de tamponnement rapide qu'assurent les sécrétions pancréatiques, duodénales et biliaires, conduisent à une libération de sécrétine intermittante, rythmée par l'évacuation gastrique, d'autres facteurs ont été identifiés comme étant capables d'induire une libération de l'hormone : produits d'hydrolyse partielle des protéides et des lipides, sels biliaires. Chez le rat et le chien, la réponse sécrétoire des cellules S serait dictée par un facteur dénommé « **SRp** », libéré par l'acidification duodénale, les cellules S sont par ailleurs sous le contrôle potentiel de plusieurs neuropeptides intrinsèques : gastrin releasing peptide (GRp), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (pAcAp), vasoactive intestinal peptide (vip) et galanine [18].

La $\frac{1}{2}$ vie de la sécrétine a été estimée à 17 min chez l'homme [5].

III.5. Régulation

La sécrétion de suc alcalin pancréatique a évidemment une action inhibitrice sur la sécrétion de sécrétine et constitue une véritable autorégulation.

Cependant, Le pH duodénal ne joue pas un rôle exclusif dans la libération de sécrétine, les peptones, les acides aminés, les graisses neutres et les savons semblent être des stimulants efficaces, mais ces substances favorisent également la libération de CCK-PZ qui potentialise l'action de la sécrétine sur la sécrétion hydrobcarbonatée ; ce fait ne permet pas d'affirmer que ces diverses substances sont des stimuli réels de la sécrétion de sécrétine [7].

Mais généralement, le stimulus décisif de la sécrétion de sécrétine est la survenue d'un chyme acide dans le duodénum [2].

III.6. Effets biologiques

On peut distinguer plusieurs effets biologiques de la sécrétine:

III.6.1. Effets sur la sécrétion hydrobcarbonatée du pancréas

La sécrétine agit sur les cellules canaliculaires (cellules des canaux) et centroacineuses du pancréas [3], et augmente la sécrétion de bicarbonates (HCO_3^-) et aussi la quantité d'eau produite [2,5], ainsi que la sécrétion des canalicules biliaires et des glandes de Brunner. La résultante est un afflux massif de bicarbonates dans la lumière duodénale [3].

III.6.2. Autres effets biologiques de la sécrétine

La sécrétine exerce d'autres effets biologiques dans le tractus gastro-intestinal [5]:

- La sécrétine produit un ralentissement de la vidange gastrique par inhibition de la musculature gastrique, ce qui laisse du temps au duodénum pour neutraliser les protons [2,3].
- Elle inhibe la motilité du sphincter oesophagien inférieur, de l'estomac, de l'intestin grêle [3,5], et du côlon, elle relâche le sphincter d'Oddi, elle contracte le sphincter pylorique et elle augmente la contraction de la vésicule biliaire induite par la CCK-PZ [5].
- Elle inhibe la sécrétion gastrique acide (effets antérogastrone) induit par la gastrine et de stimuler par contre la sécrétion de pepsine [7].
- Elle stimule la sécrétion de bile riche en NaCO_3 qui contribue à la neutralisation du contenu duodénal, la neutralisation du chyme acide contribue à la protection de la muqueuse duodénale et crée un environnement favorable à l'action des enzymes digestives du pancréas [11].
- Elle augmente la production de mucine, ce qui permet une meilleure protection de la muqueuse : il s'agit plutôt d'un effet à moyen terme [2].

La sécrétine augmente le débit cardiaque, et augmente aussi le flux sanguin dans l'artère Mésentérique supérieure, l'artère fémorale et stimule la sécrétion d'insuline à l'état basale [5] (Tableau 7).

Tableau 7 : Effets cardiovasculaires de la sécrétine [5]. (+: stimulation, -: inhibition).

	Sécrétine
1-Cœur	
Rythme	+
Ondée systolique	+
2-Débit sanguin	
Artère fémorale	+
Artère mésentérique supérieur	+
Muqueuse gastrique	-
Pancréas	+
Intestin grêle	+

IV. Le Gip (Glucose-Dépendent insulino-Tropic polypeptide

IV.1. Historique

En 1973, il s'effectue l'isolement de la première incrétine à partir d'extrait d'intestin du porc [5, 19,20], et nommé gastric inhibitory peptide (Gip), pour sa capacité à inhiber la sécrétion d'acides gastriques ; elle a été renommée plus tard glucose dépendent insulintropic polypeptide [19,20].

IV.2. Définition

Le Gip est une incrétine; une hormone d'origine intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline

[21,22], il est formé dans tout l'intestin grêle, son rôle consiste en une stimulation de la

Digestion intestinale et par conséquent une inhibition des fonctions gastriques (**Figure 4**) [2].

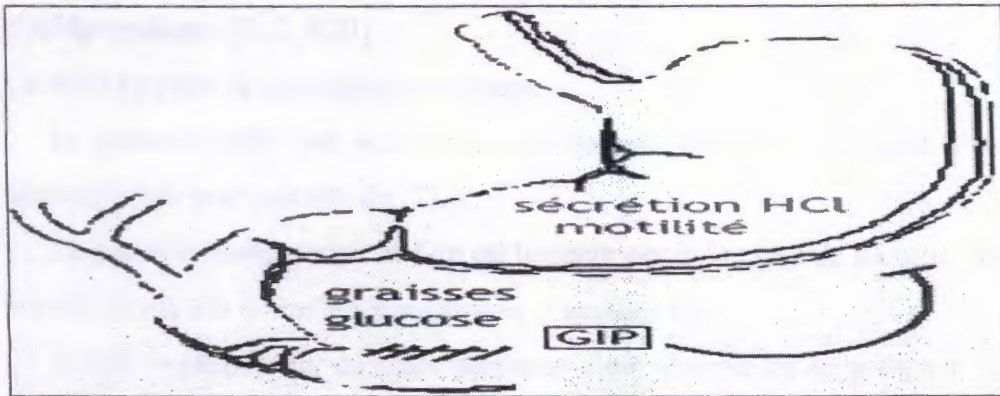


Figure 4 : Le rôle principal du Gip [2].

IV.3. Structure

Le Gip est un peptide de 42 acides aminés [19,20,23], et de poids moléculaire 4984 [3]; sa structure primaire est apparentée à celle du glucagon, de la sécrétine et du peptide intestinal vasoactif (vip) [3,5], son extrémité N-terminale est le site de liaison au récepteurs, le Gip (6-30 amides) tronqué de sa séquence N-terminale, est un puissant antagoniste de la liaison du Gip à son récepteur [3].

Le schéma suivant représente la structure primaire du Gip :

Tyr – Ala – Glu – Gly – Thr – Phe – Ile – Ser – Asp – Tyr – Ser – Ile – Ala – Met – Asp – lys – Ile – His – Gln – Gln – Asp – phe – Val – Asn – Trp – Leu – Leu – Ala – Gln – lys – Gly – lys – lys – Asn – Asp – Trp – lys – His – Asn – Ile – Thr – Gln [3] .

VI.4. Synthèse et sécrétion

Le Gip est produit par les cellules K du duodénum [2, 3,23], leur libération est à faible quantité pendant la période interdigestive. Après un repas mixte, les cellules K sont stimulées par les composants glucidiques à condition qu'il soit effectivement absorbé [3, 20,23], le blocage des activités enzymatiques nécessaire à l'hydrolyse des lipides ou à la digestion et à l'absorption des glucides, en particulier les inhibiteurs de l'**alpha-glucosidase** tels que l'**acarbose**, supprime la réponse du Gip. Les protéines, peptones et acides aminés n'ont qu'un effet limité [3].

VI.5. Effets biologiques

Le Gip exerce plusieurs effets biologiques :

- La fonction physiologique majeure du Gip est la stimulation de la libération d'insuline pancréatique par les cellules Bêta, Au niveau de ces dernières, le Gip se lie à des récepteurs

héptahélicaux spécifiques couplés à l'activation de l'**adenylate-cyclase** et à la production d'**AMp cyclique** [2, 3, 6,23].

Cet effet entraîne la conséquence, suivante :

- Le glucose ingéré par voie orale entraîne une sécrétion plus forte d'insuline que s'il est administré par voie parentérale [2].
- Le pouvoir insulinothéropique du Gip est tempéré par trois types de sécurité, de façon à éviter une hypoglycémie par libération inappropriée d'insuline [3].
- L'effet insulinothéropique de cette hormone n'est observé qu'en présence de concentration de glucose égale ou supérieure à la normoglycémie (7mmole/l) [3, 23,24].

En pathologie, une réponse post-prandiale excessive de Gip est observée chez les obèses et les patients avec diabète non insulinothéropique, probablement du fait d'erreurs diététiques répétées, incluant une consommation de quantités importantes de sucres raffinés, un régime strict entraîne une normalisation de la réponse post-prandiale de Gip après un délai de 2 à 3 mois [3].

- Le Gip inhibe la sécrétion acide, la motilité et la contraction gastrique [6].

On peut résumer les principaux effets du Gip dans le tableau suivant [25] :

Tableau8 : principaux effets du Gip [5].

	Gip
Actions physiologiques :	
Sécrétion de l'insuline	Stimulée
Sécrétion du glucagon	Stimulée
Pris alimentaire	Stimulée
Vidange gastrique	Stimulée
Synthèse de l'insuline	Stimulée
Prolifération β cellulaire	Favorisée
Diabète de type2 :	
Sécrétion	Normale
Activité	Altérée

V. Polypeptide pancréatique (pp)

V.1. Définition

Le polypeptide pancréatique est un polypeptide appartenant à la famille des peptides de régulation, il a été récemment isolé dans l'espèce bovine [5].

Il est formé dans le pancréas et la muqueuse duodéno-jéjunale [3,5], son rôle physiologique exact demeure toute fois obscure [26].

V.2. Structure

Le pp est un polypeptide linéaire de 36 acides aminés de poids moléculaire 4179 [3, 5,26], il est étroitement apparenté à deux autres polypeptides de 36 acides aminés : le polypeptide yy et le neuropeptide y [3,26], toutes ces molécules finissent par une tyrosine et leur extrémité carboxyle est amidée [32].

Sa séquence est la suivant :

Ala – pro – Leu – Glu – Pro – Val – Tyr – Pro – Gly – Asp – Asn – Ala – Thr – Pro – Glu – Gln – Met – Ala – Gln – Tyr – Ala – Ala – Asp – Leu – Arg – Arg – Tyr – Ile – Asn – Met – Leu – Thr – Arg – Pro – Arg – Tyr – NH₂ [3].

V.3. Synthèse et sécrétion

Le pp produit par les cellules pp ou cellules F qui représentent le quatrième type de cellules endocrines pancréatiques, elles sont principalement situées à la périphérie des îlots de Langerhans, essentiellement au niveau de la tête du pancréas [3], Les cellules pp sont fortement stimulées par le jeûne, l'exercice physique et le nerf vague [27,28], ce dernier rend compte du pic initial de libération de pp après ingestion d'un repas mixte ou de la réponse du pp induite par hypoglycémie insulinique [27]. Ce pic est annulé par l'atropine [26], Le repas est suivi d'une deuxième phase de libération, étalée sur 2 à 3 heures avec un effet stimulant prédominant des protides [3].

La CCK stimule la libération de pp, l'effet étant supprimé par les antagonistes des récepteurs CCK-A d'une façon générale, tous les facteurs de stimulation de la sécrétion pancréatique exocrine stimulent la libération de pp [3].

A l'inverse, l'activité sécrétoire des cellules pp est sous contrôle inhibiteur de la somatostatine, en particulier au niveau des îlots de Langerhans [3].

V.4. Effets biologiques

Le pp exerce plusieurs effets biologiques dans le tractus gastro-intestinal :

- Le peptide inhibe la vidange de la vésicule biliaire et réduit la sécrétion pancréatique exocrine [3].
- Il stimule la sécrétion gastrique acide mais à un degré plus faible que la pentagastrine [5].
- Le pp exerce au niveau des fibres nerveuses, soit efférentes cholinergiques en réduisant la libération d'acétylcholine, soit afférentes à l'origine de réflexes vagovagaux [3].

- Il inhibe ou augmente selon la dose, la sécrétion hydro électrolytique du pancréas induit par la sécrétine et inhibe la sécrétion pancréatique induit par la CCK-PZ [5].
- Il inhibe la motilité gastro-intestinale [5].
- La pp ralentit l'absorption des aliments et il pourrait ainsi atténuer les fluctuations de l'absorption [26].

VI. La motiline

VI.1. Définition

La motiline est découverte par Brown et ces collaborateurs en 1966 [5]. C'est un polypeptide qui est produit par une sous population de cellules endocrines de la muqueuse duodénale [3,5], il facilite l'activité motrice de l'estomac quand le pH est élevé (Basique) et inhibe sa motricité quand ce dernier est bas (acide) [5].

VI.2. Structure

La motiline est un polypeptide consiste en une seule forme moléculaire de 22 acides aminés [3,5], à partir de son précurseur, la promotiline. De minimes variations de structure primaire selon les espèces suffisent à réduire notablement la puissance en cas d'administration hétérologue, en particulier entre chien et porc, l'acide aminé N-terminal est essentiel à l'activité biologique [3]. La séquence de la motiline porcine (PM : 2697) est la suivante :

Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Gln [3].

IV.3. Synthèse et sécrétion

La motiline est formée dans les cellules M de la muqueuse duodéno-jéjunale. Ces cellules ont une activité sécrétoire constante, qui s'augmente de façon autonome en période interprandiale immédiatement au début de la phase III du complexe moteur migrant, ce pic de sécrétion et probablement sous commande nerveuse, à partir des centres pontobulbaires, le mécanisme exact de cette horloge n'est pas connu [3], une analyse plus fine montre une relation entre la libération de la motiline et les fluctuations de la réplétion de la vésicule biliaire [29].

Cette dernière se contracte pendant la première partie de la phase II, en même temps qu'une libération modeste de la motiline intervient. La réduction maximale du volume vésiculaire est observée au début de la phase III, au moment où se produit le pic de motilinémie, le profil suggère que le flux de la bile, ou de la sécrétion pancréatique, dans le duodénum pourrait stimuler les cellules M, les autres sécrétagogues identifiées sont la bombésine, la CCK, les

agonistes cholinergiques, l'administration d'atropine réduit la libération endogène de motiline, l'ingestion d'un repas mixte induit une baisse de motilinémie et la libération cyclique n'est de niveau observée que plusieurs heures après le repas [3].

VI.4. Effets biologiques

La motiline exerce plusieurs effets biologiques :

- La motiline implique probablement les voies cholinergiques à faibles doses [30], alors qu'à forte dose la motiline interviendrait directement sur le muscle lisse antrale [3, 26,31].
- Elle déclenche une libération d'acétylcholine à partir des plexus myentériques [3].
- La motiline stimule la libération de polypeptide pancréatique par l'intermédiaire de voies cholinergiques, l'effet impliquerait un récepteur 5HT₃, il est de même pour l'insuline, mais la médiation serait assurée par les voies adrénérgiques [3].
- La motiline renforce le tonus de sphincter oesophagien inférieur, contracte le sphincter d'Oddi et celle de la vésicule biliaire [29].
- Au travers d'effet paracrine et endocrine, la motiline agit sur le péristaltisme intestinal et parait responsable du réflexe gastro-colique [32,33].
- La motiline stimule également les sécrétions des cellules pariétales et principales de la muqueuse gastrique [32].

VII. Neurotensine

VII.1. Définition

La neurotensine est un peptide dont le nom montre qu'il a d'abord été isolé dans le système nerveux et qu'il agit sur la pression artérielle [34], il est formé dans la muqueuse iléale et aussi dans l'hypothalamus [33], son rôle physiologique n'est pas encore clairement établi. La neurotensine interviendrait dans de nombreux processus de régulation induits par l'ingestion de graisses [31].

VII.2. Structure

Ce peptide de 13 acides aminés (PM : 1696), il n'appartient à aucune famille [31], il présente des analogies de structure avec un peptide extrait de la peau du crapaud *Xenopus laevis* [34].

L'extrémité C-terminale de la neurotensine est indispensable à l'effet biologique; les fragments N-terminaux issus du catabolisme de la neurotensine intacte sont inactif [3].

Sa séquence est la suivante :

PyroGlu – Leu – Tyr – Glu – Asn – Lys – Pro – Arg – Arg – Pro – Tyr – Ile – Leu – COOH
[3].

VII.3. Synthèse et sécrétion

La neurotensine est libérée par les cellules N, localisées surtout dans la muqueuse iléale, mais aussi retrouvées à taux faible dans le Jéjunum, l'estomac, le duodénum et le côlon [31].

L'expression du peptide dans l'intestin est positivement régulée par des facteurs de croissance tels que l'**insuline-like growth factor (IGF)-I** et le **transforming growth factor (TGF)-alpha** la proneurotensine précurseur, renferme une autre séquence biologiquement active, la neuromédine N.

Contrairement aux sites producteurs de neurotensine dans le système nerveux central, les cellules N ne libèrent pas la neuromédine N en même temps que la neurotensine [3].

Leur libération est déclenchée par divers facteurs lumineux, apportés avec le chyme intestinal : sels biliaires dont l'effet sécrétagogue est réduit en cas de présence simultanée de lipides qui représentent un substrat pour les sels biliaires, glucides complexes tels que pectine et gomme, glucose [35].

L'activité sécrétoire des cellules N est par ailleurs modulée par plusieurs médiateurs libérés au pôle basal des cellules épithéliales, incluant l'acétylcholine, GRp et substance p. Sur le plan physiologique, La neurotensine endogène est libérée rapidement après repas mixte, typiquement avant l'arrivée des nutriments dans la lumière iléale, la réponse hormonale est donc probablement le reflet de réflexes à point de départ duodénal, impliquant des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine ou les peptides de GRp [3].

VII.4. Effets biologiques

La neurotensine exerce plusieurs effets biologiques :

- Elle ralentit la vidange gastrique, inhibe la sécrétion gastrique acide et peptique stimulée par la pentagastrine (facilitation par le nerf vague) [31].
- Elle relaxe le sphincter inférieur de l'œsophage et inhibe le péristaltisme intestinal (inhibition des complexes myoélectriques interdigestifs) [31,32].
- La neurotensine diminue la pression artérielle et provoque le relâchement des muscles lisses digestifs et vasculaires [34].
- Elle stimule la médullosurrénale en dominant l'effet sur l'insulino-sécrétion [31].

- Elle stimule la libération d'un médiateur de l'inflammation très proche des hormones, l'histamine à partir des cellules où celle-ci est habituellement stockée les mastocytes [34].
- La neurotensine a plusieurs actions spécifiques dans le système nerveux, elle agit sur le **centre thermique** de l'hypothalamus pour abaisser la température centrale, elle participe au contrôle de la libération des hormones hypothalamo-hypophysaires [34].
- Elle a aussi des effets métaboliques; elle augmente la glycémie (peut être en stimulant la sécrétion de glucagon) et la cholestérolémie [34].
- La neurotensine stimule la sécrétion bicarbonate duodénal et la sécrétion enzymatique du pancréas, effet qui implique les voies cholinergiques [3].
- Au niveau intestinal, la neurotensine stimule la sécrétion électrolytique et celle de mucus, et facilite la translocation des acides gras à travers la muqueuse [3].

VIII. Peptide yy

VIII.1. Définition

C'est un peptide proche du polypeptide pancréatique [36], il est sécrété pendant la période post-prandiale par les cellules de l'intestin grêle, du côlon, et les cellules endocrines du pancréas, en réponse au repas, selon le type du nutriment et la quantité ingérée [37]. Il intervient dans le contrôle de prise alimentaire (c'est une hormone qui diminue l'appétit) [38].

VIII.2. Structure

Le peptide yy est composé de 36 acides aminés, (PM : 4241) [31]. Il présente une forte homologie avec les autres membres de la famille, 44 % avec le polypeptide pancréatique 67 % avec le neuropeptide y chez l'homme [3,31].

La dénomination yy vient de la présence d'une molécule de tyrosine à chaque extrémité du peptide [31].

Sa séquence est la suivante :

Tyr – Pro – Ile – Lys – Pro – Glu – Ala – Pro – Gly – Glu – Asp – Ala – Ser – Pro – Glu – Glu –
Leu – Asn – Arg – Tyr – Tyr – Ala – Ser – Leu – Arg – His – Tyr – Leu – Asn – Leu – Val – Thr
– Arg – Gln – Arg – Tyr – NH₂ [3].

VIII.3. Synthèse et sécrétion

Le peptide yy est synthétisé par les cellules L de l'intestin distal, distribuées de l'iléon au rectum, rares dans le jéjunum, il est synthétisé au niveau des muqueuses iléales et à des concentrations beaucoup plus faibles dans le pancréas. A ce niveau, il est exprimé pendant la vie foetale dans les premières cellules endocrines des îlots pancréatiques, en même temps que l'insuline et le glucagon, cette expression étant réprimée après la naissance, l'activité sécrétoire des cellules L de l'iléon est stimulée par les lipides, en particulier l'acide oléique, les sels biliaires, certains composés parmi les fibres non digestibles et leurs produits de dégradation : les acides gras à courte chaîne [16]. Cependant, la chronologie de la libération postprandiale de peptide yy est trop rapide pour que la réponse soit attribuée seulement à une stimulation luminale au niveau de l'iléon, la composante précoce est attribuée à des facteurs neurohormonaux encore mal identifiés chez le rat, les messages provenant de l'intestin proximal impliquent une transmission synaptique de type nicotinique et la médiation du monoxyde d'azote [3]. En conditions expérimentales, la bombésine ou le GRp et les agents cholinergiques stimulent la libération de peptide yy, il en est de même du Gip chez le rat, mais pas chez l'homme [5].

VIII.4. Effets biologiques

Le spectre d'action du peptide yy est large :

- Le peptide yy inhibe la sécrétion acide et peptidique stimulées par la pentagastrine [3,31], il a un rôle dans l'inhibition tardive des sécrétions pancréatiques et gastriques post-prandiales [31].
- Il freine la vidange gastrique, et participe donc au "frein iléal" [3].
- Le peptide yy inhibe la sécrétion pancréatique exocrine, réduit le flux sanguin intestinal et inhibe la sécrétion hydro-électrolytique de l'intestin, ce dernier effet, prédomine au niveau des entérocytes de l'intestin proximal [3].
- Au niveau du côlon et du grêle : le peptide yy inhibe l'activité motrice interdigestive [31].
- Il interviendrait également dans le contrôle positif de la production et de la sécrétion intestinale d'apolipoprotéines A-IV [3].
- La fixation de ppy induit une diminution d'AMPc, intracellulaire, inhibe la sécrétion de chlore et stimule l'absorption intestinale d'eau et d'électrolytes [39].
- Le peptide yy stimule la prolifération des cellules intestinales et pourrait exercer des effets trophiques importants grâce à l'occupation des récepteurs au niveau du compartiment cryptique prolifératif. Au niveau du pancréas, en revanche l'effet sur la trophicité est discuté [3].
- Il augmente des taux plasmatiques au cours des syndromes des malabsorptions des graisses qui arrivent dans l'iléon [31].

S₂₈

NH₂ – Ser – Ala – Asn – Ser – Asn – Pro – Ala – Met – Ala – Pro – Arg – Glu – Arg – Lys – Ala – Gly – Cys – Lys – Asn – Phe – Phe – Trp – Lys – Thr – Phe – Thr – Ser – Cys – COOH [7].

IX.3. Synthèse et sécrétion

Cette hormone est sécrétée par l'hypothalamus et les cellules D pancréatiques et intestinales et aussi par le système nerveux central (SNC) [7,34]. Son précurseur est une préprosomatostatine (116 résidus) qui est promptement clivée pour donner une prosomatostatine de 92 acides aminés, la pro-hormone passe dans le réticulum endoplasmique puis cette molécule est stockée dans des vésicules de sécrétion ou elle subit une maturation sous forme d'un découpage par une enzyme de type trypsine : on obtient soit la somatostatine 28, majoritaire dans le système nerveux, soit de la somatostatine 14 prédominante, au niveau digestif (*Figure5*) [34].

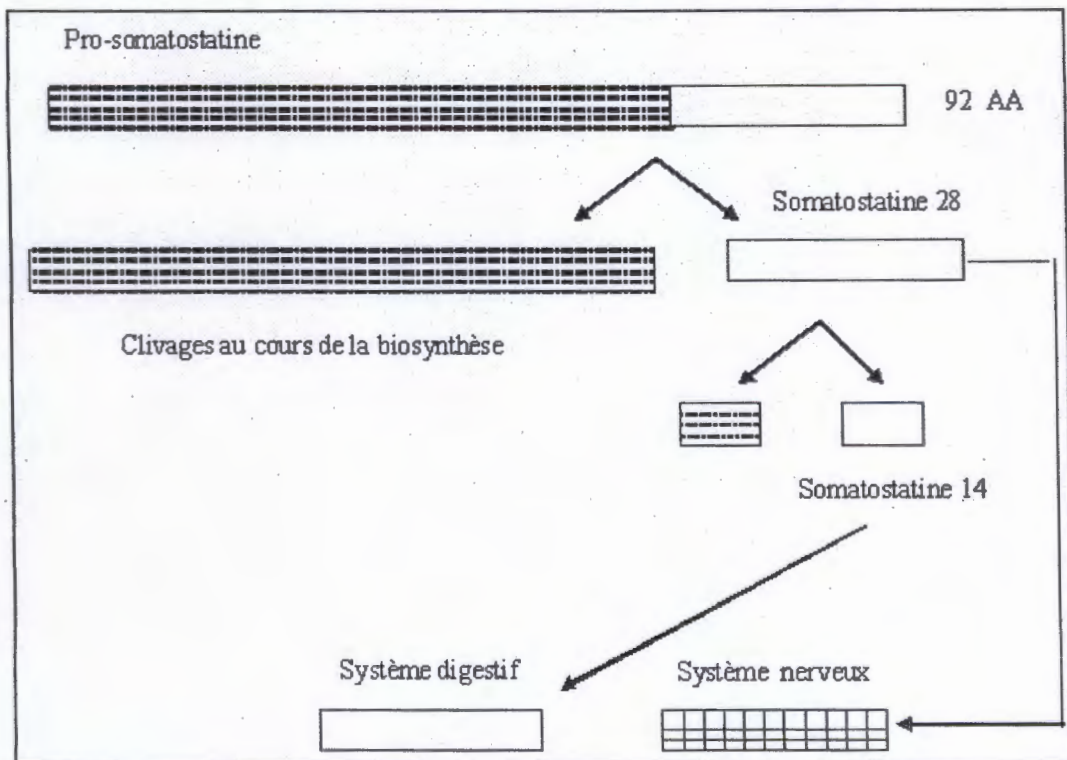


Figure5 : La synthèse de la somatostatine [34].

Ces deux formes (S₁₄ et S₂₈) biologiquement actives sont sécrétées par exocytose à partir de granulations composées d'un cœur dense important et d'un halopériphérique peu important [34].

Les facteurs déclenchant la synthèse et la sécrétion de somatostatine se différencient selon les tissus; dans les cellules de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse capables de la sécréter qui sont d'origine nerveuse, le stimulus est constitué par l'influx nerveux. Dans les cellules δ des îlots de Langerhans, les stimuli sont l'élévation de la concentration en glucose et en acides aminés libres

du plasma sanguin, la fixation sur leurs récepteurs de divers facteurs polypeptidiques venant du tube digestif comme la gastrine, le vip, la sécrétine et la CCK. En outre ces cellules peuvent être stimulées par des terminaisons nerveuses médiées par l'Ach ou dépendant du récepteur B₂ de l'adrénaline.

Cette mise en jeu est donc complexe et provoquée par des stimuli d'origines différentes, c'est-à-dire que la somatostatine doit avoir des effets généraux.

Le médiateur intracellulaire commun à tous ces stimuli paraît être l'ion Ca²⁺.

Dans l'estomac et l'intestin, le stimulus paraît être nerveux (système nerveux autonome et système nerveux intrinsèque du tube digestif), là encore, l'ion Ca²⁺ sert de médiateur entre influx nerveux et sécrétion [3,34].

La concentration plasmatique de somatostatine augmente après repas [3], sa demi-vie biologique est rapide de 2 minute [7, 31,34].

IX.4. Effets biologiques

La somatostatine possède une grande variété d'effets, car elle agit sur des populations de cellules très diverses, tous les effets de la somatostatine sont de nature inhibitrice de sécrétion hormonale [7], la somatostatine a les effets suivantes :

- Au niveau des îlots de Langerhans du pancréas, la somatostatine a des récepteurs sur les cellules α, β et δ, elle inhibe la sécrétion de glucagon, d'insuline et sa propre sécrétion, elle régularise donc les sécrétions de ces hormones métaboliques importantes [7,32,34].
- Au niveau intestinal, la somatostatine d'origine endogène et/ou exogène exerce, par un effet local paracrine principalement, une action inhibitrice sur la sécrétion des hormones peptidiques intestinales telles que le vip, la gastrine, la CCK, le Gip et la sécrétine [3,7,34], elle diminue également les sécrétions exocrines (sucs digestifs) de l'intestin et du pancréas, l'activité et l'irrigation sanguine intestinale [3,34], en fait, on peut dire que le rôle de la somatostatine est de mettre l'intestin au repos, de plus, elle influence l'absorption des électrolytes, de l'eau et des lipides [32].
- Au niveau hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine régule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de la (TSH), elle a un effet inhibiteur sur la synthèse de ces deux hormones [7, 32,34].
- Dans le système nerveux central, hormis l'hypothalamus, la somatostatine est un neurotransmetteur sécrété par des neurones situés dans le système limbique, le cortex, hippocampe, le tronc cérébral et la moelle épinière, les neurones sensoriels rétiniens et auditifs ainsi que le nerf vague et le système nerveux sympathique sécrètent cette molécule, cette

hormone est impliquée dans la régulation du comportement alimentaire, notamment dans la prise de nourriture [34].

- Au niveau rénal, la somatostatine joue un rôle dans la balance de l'eau et des électrolytes, cette hormone inhibe également la synthèse d'aldostérone et de rénine, elle interagit avec la vasopressine au niveau des tubules rénaux [7].
- Elle est également utilisée dans le traitement du diabète carcénoïde, de la pancréatite ou de l'hypoglycémie de l'enfant (6).
- La somatostatine freine la vidange gastrique, le transit intestinal et la vésicule biliaire [3].
- Effets antitrophiqes s'exercent principalement en inhibant l'action proliférative de facteurs tels que l'«**épidermal growth facteur**» (EGF) [3].
- Sur le plan immunitaire, la somatostatine est capable de freiner la plupart des mécanismes requis pour l'activation des cellules immunocompétentes, y compris dans leurs spécificités locales [41], et la sécrétion de cytokines, les organes lymphoïdes expriment des récepteurs à la somatostatine [42].

X. Peptides dérivés du proglucagon

Le proglucagon, synthétisé par les cellules L, donne plusieurs peptides doués d'activité biologique après clivage enzymatique par les proconvertases: l'oxyntomoduline ou glucagon 37, la glicentine, le GLp-1 et le GLp-2 [3].

X.1. Oxyntomoduline (glucagon 37)

X.1.1. Structure, synthèse et sécrétion

L'Oxyntomoduline est une hormone polypeptidique dérivée du proglucagon, comprend 29 acides aminés du glucagon pancréatique, prolongés par huit acides aminés en position carboxyterminale. Cette séquence est la partie carboxyterminale de la glicentine, qui représente les 69 acides aminés aminoterminaux du proglucagon [3].

Sa séquence est la suivante :

His – Ser – Gln – Gly – Thr – Phe – Thr – Ser – Asp – Tyr – Ser – Lys – Tyr – Leu – Asp – Ser – Arg – Arg – Ala – Gln – Asp – Phe – Val – Gln – Trp – Leu – Met – Asn – Thr – Lys – Arg – Asn – Lys – Asn – Asn – Ile – Ala [3].

L'Oxyntomoduline est libérée dans le plasma et sa concentration en sang périphérique augmente après ingestion d'un repas. La réponse post prandiale est plus forte si les nutriments sont imparfaitement absorbés, par exemple en cas de maladie coeliaque [43].

X.1.2. Effets biologiques

- Au niveau des hépatocytes, l'Oxyntomoduline est dix fois moins puissante que le glucagon pancréatique en ce qui concerne l'effet glycogénolytique, en revanche, le peptide est dix fois plus puissant que le glucagon pancréatique pour l'inhibition de la sécrétion gastrique acide, effet qui est synergique avec celui de la somatostatine, dont l'Oxyntomoduline stimule la sécrétion [3].
- L'Oxyntomoduline inhibe la sécrétion pancréatique exocrine, basale, ou stimulée par les peptides de la CCK ou par un repas [3].
- Il inhibe la sécrétion duodénale et jéjunale.
- Sur le plan moteur, l'Oxyntomoduline et la glicentine induisent la contraction des fibres musculaires lisses gastriques [44].

X.2. Glucagon-like peptide-1

X.2.1. Définition

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une incrétine, découverte en 1984 [19,20]. Il est formé dans le tractus digestif inférieur (principalement l'iléon et le côlon) [40]. Son rôle principal est de stimuler la sécrétion d'insuline (effet insulinosécréteur) et de réduire la sécrétion du glucagon [40].

X.2.2. Structure

Le GLP-1 est un membre de la super famille du glucagon, la séquence complète comprend 37 acides aminés, mais la forme prédominante est amidée à l'extrémité carboxyterminale (36 amide). Par ailleurs, la maturation du peptide, comprenant une coupure des six acides aminés N-terminaux, donnant le GLP-1 tronqué (7-36 amide ou 7-37) cette coupure est indispensable à l'activité biologique [3].

Sa séquence est la suivante :

His – Asp – Glu – phe – Glu – Arg – His – Ala – Glu – Gly – Thr – phe – His – Ser – Asp – val – Ser – Ser – Tyr – Leu – Glu – Gly – Gln – Ala – Ala – Lys – Glu – phe – Ile – Ala – Trp – Leu – val – Lys – Gly – Arg – Gly [3].

X.2.3. Synthèse et sécrétion

Le GLP-1 est un produit du gène du proglucagon, localisé sur le bras long du chromosome 2. Ce gène code non seulement pour le GLP-1, mais aussi pour le glucagon et d'autres peptides dérivés du proglucagon, dans la cellule alpha insulaire, les principaux produits

post-translacionnels sont le glucagon, le **major pancréatic proglucagon fragment** (MGPF) et le **glicentin-related polypeptide** (GRpp); dans la cellule L intestinale, le GLp-1 est produit avec le GLp-2, la glicentine (entérogucagon) et l'**interving peptide** (Ip-2) [45]. (*Figure 6*)

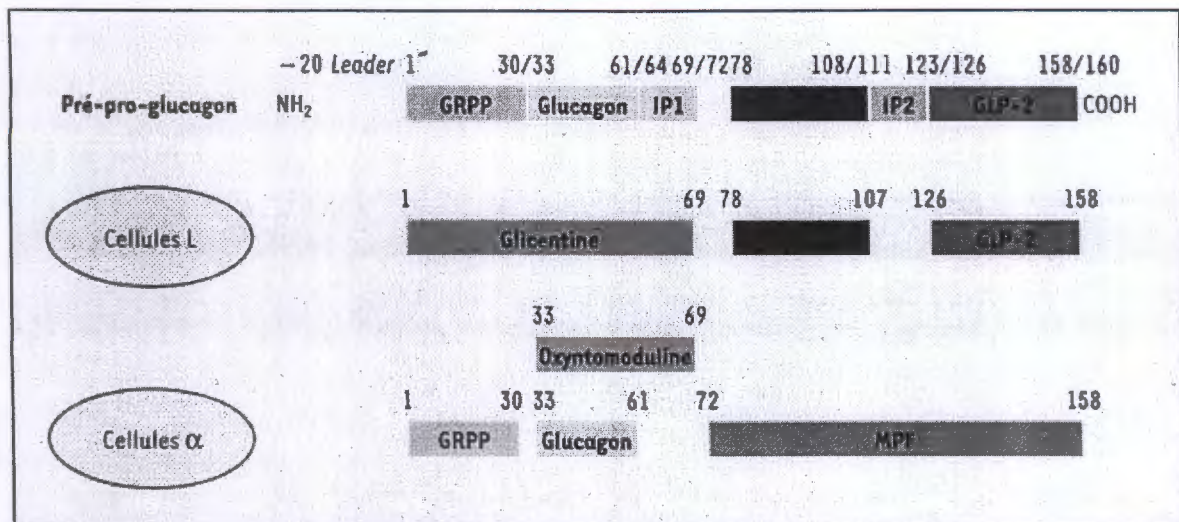


Figure 6 : La synthèse des peptides dérivés du proglucagon [45].

Le GLp-1 est sécrété sous deux formes biologiquement actives (bioactives) : le GLp-1 (7-37) et le GLp-1(7-36). La forme GLp-1(7-36) représente environ 80 % du GLp-1 circulant [19,20].

Ces deux peptides ont une activité biologique équivalente et une même demi-vie, le principal stimulus de sa sécrétion est le glucose par voie orale, dont l'administration chez l'homme entraîne une augmentation d'environ six à huit fois la concentration de GLp-1 suivant un profil biphasique [19,45].

Les autres stimuli oraux, moins puissants, sont des acides aminés. Malgré la localisation distale des cellules L intestinales, le GLp-1 est sécrété dans la circulation dans les minutes qui suivent l'ingestion orale de nutriments, suggérant que sa sécrétion est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens initiés par l'entrée des aliments dans la partie proximale du tube digestif, plutôt que par une action directe des nutriments sur la cellule L [46].

Les concentrations plasmatiques de GLp-1 sont extrêmement faibles à jeun et augmentent rapidement en réponse à la prise alimentaire, le peptide est par la suite très rapidement dégradé par une enzyme, la **dipeptidyl-peptidase IV** (Dpp-IV), qui clive la forme active au niveau de l'alanine en deuxième position de l'extrémité N-terminale, générant un peptide inactif, voire ayant une action antagoniste [46]. La demi-vie du GLp-1 est extrêmement courte (1-2 minutes) [19,46].

X.2.4. Effets biologiques

Les effets de GLP-1 décrites ont toutes pour point commun la contribution à l'amélioration de la tolérance au glucose [46].

X.2.4.1. Stimulation de la sécrétion de l'insuline

Chez l'homme normal ou diabétique, le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion en réponse au glucose [47, 48, 40,50]. Cet effet est strictement dépendant du glucose normal (4,5 mmol/l), il a été étayé par la mise en évidence de l'amélioration des indices de la fonction cellulaire bêta [50]. A côté de ces effets sur l'insulinosécrétion, il a été clairement montré que le GLP-1 active la transcription du gène d'insuline et toutes les étapes de la biosynthèse de l'insuline, augmentant ainsi la disponibilité de l'insuline pour sa propre sécrétion [51].

Des travaux récents, ont montré chez l'animal, l'importance de l'activation du récepteur du GLP-1 au niveau du système nerveux central sur le contrôle de l'insulinosécrétion et de l'utilisation du glucose en réponse à une hyperglycémie portable [52].

X.2.4.2. Inhibition de la sécrétion du glucagon

Le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon par une action directe sur la cellule alpha insulaire [47,48], cet effet est aussi glucodépendant et représente un mécanisme important dans le contrôle de la glycémie par le GLP-1, il permet d'expliquer les effets bénéfiques de celui-ci sur la production hépatique de glucose et est à la base de l'utilisation suggérée du GLP-1 dans le diabète de type-1 [46] (*Figure 7*).

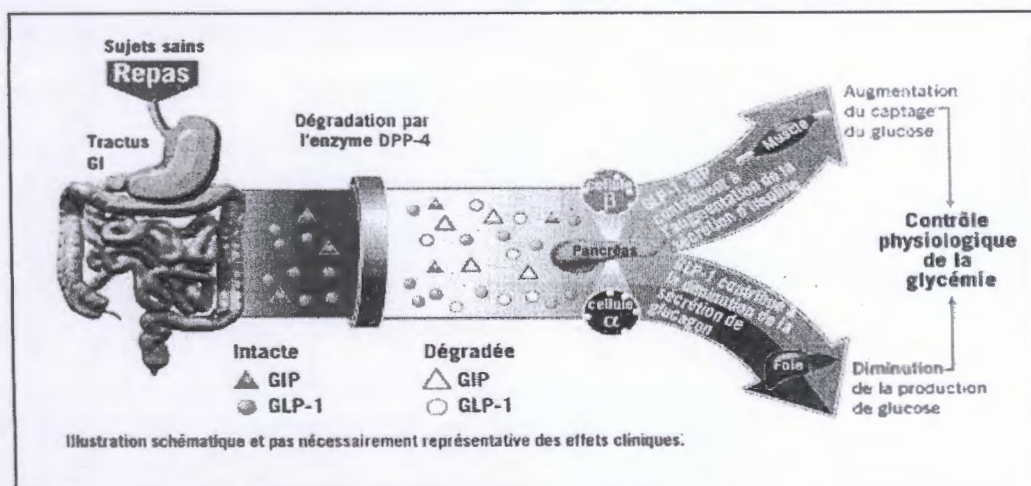


Figure 7 : Contrôle physiologique de la glycémie [46].

X.2.4.3. Amélioration de la sensibilité à l'insuline

Dans les premières études portant sur les effets du GLp-1 chez l'homme, la perfusion du GLp-1 était associée à une augmentation de l'utilisation du glucose [48].

X.2.4.4. effets trophiques et protecteurs sur la cellule bêta

Les effets trophiques du GLp-1 sur la cellule bêta ont été démontrés chez l'homme et dans le modèle animal. Il stimule la prolifération et la néogenèse des cellules bêta chez le rat et l'homme *in vitro* [53], et les protège contre l'apoptose induite par la glucotoxicité, la lipotoxicité ou la glucolipotoxicité [54].

X.2.4.5. effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids

Le GLp-1 possède un effet inhibiteur sur la motilité gastro-intestinale et en particulier sur la vidange gastrique [50,55], cet effet est dose dépendant et implique certainement le système parasympathique.

Parallèlement, l'administration chronique de GLp-1 chez l'homme diminue la prise alimentaire et entraîne une perte de poids [50], cet effet est probablement direct au niveau des zones du système nerveux central contrôlant la satiété, car dans les études expérimentaux, l'administration intraventriculaire cérébrale de GLp-1 diminue la prise alimentaire alors que l'injection concomitante d'un antagoniste des récepteurs du GLp-1 abolit cet effet. Il semble porter à la fois sur le rassasiement et sur la satiété. Les nausées, qui représentent l'effet secondaire le plus fréquent et l'inhibition de la vidange gastrique pourraient aussi y contribuer [46].

X.2.4.6. Autres effets du GLp-1

D'autres effets du GLp-1 pouvant apporter un bénéfice certain dans la prise en charge du diabétique type 2 ont été rapportées. On peut citer l'abolition de l'augmentation postprandiale des triglycérides et la réduction des concentrations élevées d'acides gras libres (à Jeun ou en postprandial) chez l'homme diabétique et non diabétique [50,56].

Aussi ont été décrits l'amélioration de la dysfonction endothéliale chez l'homme diabétique type 2 ayant une maladie coronaire stable, et chez le rat un effet protecteur direct du myocarde contre les lésions d'ischémie et de reperfusion [56].

X.3. Glucagon-like peptide-2

X.3.1. Structure, synthèse et sécrétion

Le glucagon-like peptide-2 est un peptide de 33 acides aminés, possédant une homologie d'environ 50 % avec le glucagon, est libéré de la partie carboxy-terminale du proglucagon parallèlement à la glicentine, l'oxyntomoduline et le GLp-1 [3] (*Figure 6*).

Le GLp-2 est détecté dans la circulation sanguine, sa concentration augmente après un repas mixte [57]. Les glucides et des lipides stimulent la libération, les protéides sont inactifs. La réponse post prandiale est très réduite chez les patients présentant un intestin court [58].

Le peptide est inactivé rapidement par la **dipeptidyl-peptidase IV (Dpp-IV)**, la dégradation pouvant être bloquée par modification de l'extrémité aminotermine. Dans le plasma, circulent la forme 1-33, biologiquement active, et la forme 3-33 inactive [3].

X.3.2. Effets biologiques

Le GLp-2 a longtemps été considéré comme dépourvu d'effets biologiques, Jusqu'à la démonstration d'un :

- Effet trophique intestinal qui porte sur le compartiment cryptique de l'épithélium. Il s'y associe une réduction de l'apoptose des entérocytes villositaires. L'effet est observé en quelques jours lors d'une administration continue de peptide exogène [3].
- Le GLp-2 augmente la récupération trophique intestinale après résection étendue [59].
- Il induit une augmentation des activités enzymatiques de la muqueuse [60].
- Le blocage de la dégradation de GLp-2 par la **Dpp-IV** s'accompagne d'une augmentation de l'effet trophique intestinal [3].
- L'administration de GLp-2 augmente le trafic du transporteur du glucose sodium-dépendant Jusqu'à la bordure en brosse [61].

secteur neurocrine

Les neuropeptides digestifs sont présents dans des neurones intrinsèques, dont les corps cellulaires appartiennent aux plexus de la paroi intestinale : le plexus myentérique et le plexus sous muqueux. Ils sont également retrouvés dans des plexus intrapancréatiques, les fibres nerveuses émanant de ces neurones se projettent sur les muscles, le chorion et la face profonde de l'épithélium dans l'intestin, et vers les îlots pancréatiques ou les structures exocrines à l'intérieur du pancréas. Les peptides sont libérés au niveau de renflements des fibres nerveuses, les varicosités, dans un espace de quelques micromètres cubes qui séparent ces renflements de la cible cellulaire. Ces neurones sont sous l'influence de neurones venant des structures cholinergiques ou adrénergiques du système nerveux central et sous l'influence de nombreux inter neurones qui participent à la circulation des messages au sein de la paroi intestinale et du pancréas. Les peptides libérés dans la paroi intestinale peuvent pour partie rejoindre la circulation veineuse splanchnique, mais n'échappent pas au métabolisme hépatique de premier passage. Sauf circonstance pathologique, ils n'interviennent donc pas au niveau de leurs cibles sur un mode endocrine, mais exclusivement neurocrine [3].

I. Gastrin-releasing peptide (GRP)

I.1. Définition

Le Gastrin-releasing peptide (GRp) est l'homologue chez les mammifères de la bombésine isolée de la peau d'un amphibien [3,40], il est distribué largement dans le système nerveux central et le tractus digestif (en particulier le côlon et l'estomac) [40,62].

Le rôle principal de la GRp est la stimulation d'autres peptides digestifs en particulier la gastrine et la CCK [3].

I.2. Structure

Le GRp est un peptide composé de 27 acides aminés, son poids moléculaire est 2859, ses 10 acides aminés carboxyle-terminaux sont presque identiques à ceux de la bombésine [3,26], l'extrémité C- terminale est indispensable à l'activité biologique de la molécule [3].

Sa séquence est la suivante :

Val – Pro – Leu – Pro – Ala – Gly – Gly – Gly – Gly – Thr – Val – Leu – Thr – Lys – Met – Tyr – Pro – Arg – Gly – Asn – His – Trp – Ala – Val – Gly – His – Leu – Met – NH₂
[3].

I.3. synthèse et sécrétion

Le GRp a une large distribution dans le tractus digestif, et une localisation strictement limitée à des neurones, l'essentiel de ce peptide est intrinsèque à la paroi digestive avec une prédominance au niveau des couches profondes de l'œsophage au rectum, au niveau de l'estomac, cependant les concentrations de peptides sont importantes dans la muqueuse, le GRp est également présent dans le pancréas [3]; mais en cas de très forte sécrétion il peut passer dans la circulation [3,26].

La régulation de la libération de GRp est actuellement hypothétique, les données expérimentales suggèrent que les neurones bombésinergiques de la paroi antrale pourraient être mis en jeu par les protoneurones moteurs du vague, la concentration tissulaire de bombésine (immunoréactive) dans l'antra augmente après repas [3].

I.4. Effets biologiques

Le GRp, exerce plusieurs effets biologiques:

I.4.1. Effets sur la sécrétion

- Le GRp stimule la libération d'autres hormones gastro-intestinales (gastrine, pp, CCK, Neurotensine, somatostatine). Néanmoins, l'implication du peptide endogène dans le contrôle des réponses hormonales post-prandiales n'est pas démontrée [12].
- Le GRp stimule la sécrétion acide gastrique en contribuant à la composante vagale non cholinergique de la régulation de la sécrétion [3].
- Il stimule la sécrétion pancréatique exocrine, l'effet sur la sécrétion pancréatique est donc à la fois directe sur les acini et indirecte [3,13].
- Le GRp augmente la sécrétion hydroélectrolytique, des cellules des canalicules biliaires [63].

I.4.2. Effets sur la motricité

- Le GRp stimule la motricité œsophagienne, antrale et intestinale, une partie des effets correspond, là encore aux actions des hormones libérées, en particulier du fait de la réponse motrice gastrique à la gastrine, cependant, des récepteurs aux peptides de la famille de la bombésine sont présents sur les fibres musculaires lisses, ces récepteurs seraient de type "**neuromedin-prefering**", au niveau de l'œsophage, l'effet indirect, à médiation hormonale, et l'effet direct sur les cellules musculaires lisses sont peut être complètes par un troisième

mécanisme, la stimulation de neurones impliqués dans la régulation de la motricité, en particulier les neurones cholinergiques [3].

I.4.3. Autres effets

- Le GRp exerce des effets trophiques sur le pancréas exocrine et la muqueuse intestinale en particulier dans la période périnatale [3].
- Le GRp pourrait participer à la régulation de la prise alimentaire, l'inactivation du gène codant pour le récepteur bombésine-GRp induit des modifications du comportement psychomoteur plutôt que des désordres patents des fonctions digestives [63].
- Le GRp participe à la régulation de la satiété et la thermorégulation [40].

II. Vasoactive intestinal polypeptide (Vip)

II.1. Définition

Est un neuropeptide qui est isolé et caractérisé en 1970 par Said et Mutt [5], à partir de la paroi du duodénum, il est retrouvé dans le tube digestif, l'estomac ou côlon, il exerce une action vasomotrice [32,34].

II.2. Structure

Il s'agit d'un peptide composé de 28 acides aminés de poids moléculaire 3326, le Vip possède des parentés de structure avec la sécrétine, le glucagon, le Gip et pAcAp [5,31], le degré d'homologie avec le pAcAp-27 atteignant 68 % [3], il contient de nombreux résidus d'acides aminés basiques [34]. Les résidus histidine N-terminale est nécessaire à la liaison au récepteur, la partie N-terminale de la séquence est également requise pour l'effet biologique [3].

Sa séquence est la suivante :

His – Ser – Asp – Ala – Val – Phe – Thr – Asp – Asn – Tyr – Thr – Arg – Leu – Arg – Lys – Gln – Met – Ala – Val – Lys – Lys – Tyr – Leu – Asn – Ser – Ile – Leu – Asn – NH₂
[3].

II.3. Synthèse et sécrétion

Le vip est synthétisé au niveau des terminaisons nerveuses situées dans tout le tube digestif en particulier au niveau des cellules musculaires et surtout de cellules qui constituent des sphincters ainsi qu'au niveau des cellules musculaires lisses des bronches, du système respiratoire, des canaux des glandes salivaires et de la thyroïde [34].

Le vip est formé au sein d'un précurseur qui comporte une autre séquence d'intérêt biologique, le peptide histidine isoleucine (PHI) ou peptide histidine méthionine (PHM). Après clivage protéolytique, cette séquence donne le PHI ou le PHM ou le peptide histidine valine (PHV). Diverses formes du vip ont été repérées, plus courtes ou plus longues que le vip-28 [3].

La libération du vip est obtenue après stimulation du nerf vague et dépend de la fréquence de cette stimulation, l'atropine, les α et β bloquants sont sans effet alors que l'hexaheptonium (hormone nicotinique) bloque sa libération, il n'est pas libéré après les repas et bien que les solutions salines, de glucose soit sans effets. Enfin les hypertoniques entraînent sa libération [34].

Les récepteurs de Vip sont présent sur la membrane des cellules épithéliales de l'intestin, des cellules acineuses, pancréatiques, des membranes du myomètre utérin, il semble que les récepteurs soient de deux types : les récepteurs intestinaux (70 KDa) ne seraient pas les mêmes que les récepteurs des autres cellules (47 KDa), le second messager correspondant est l'AMPc [34].

II.4. Effets biologiques

Le vip exerce de nombreux effets biologiques :

- Le Vip est capable de provoquer une vasodilatation dans les lits vasculaires périphériques, sphinctriques, coronaires et pulmonaires, diminue la pression artérielle et stimule la contraction cardiaque [3,5].
- Dans l'intestin, il induit une forte sécrétion hydroélectrolytique par l'intermédiaire de récepteurs exprimés par les entérocytes, le récepteur du vip étant un critère de différenciation le long de l'axe cryptovillositaire intestinal [3].
- Dans le pancréas, le vip stimule la sécrétion hydroélectrolytique et à moindre degré la sécrétion enzymatique [3].
- Le Vip inhibe la sécrétion gastrique acide et au niveau du pancréas endocrine, il stimule la libération d'insuline, de glucagon, de somatostatine et de polypeptide pancréatique [3]. Sur le muscle lisse, le vip induit une relaxation au niveau de l'œsophage, des sphincters et de la vésicule biliaire, il participe à l'adaptation du muscle lisse à la distension [3,5].
- Sur le plan métabolique, il induit une glycogénolyse hépatique, avec une puissance assez modeste, et il exerce des effets sur l'oxydation des glucides et des acides gras à longue chaîne dans l'entérocytes [3,5].
- Le Vip est impliqué dans la régulation de l'immunité intestinale, les récepteurs au Vip sont exprimés dans une zone précise située autour des follicules lymphoïdes, la zone CD₃[42], le vip stimule la migration des éosinophiles, facilite la maturation des cellules dendritiques,

diminue la production de **tumor necrosis factor alpha (TNF- α)** et d'interleukine 6 lors du choc endotoxinique, freine la prolifération des lymphocytes T et la production des cytokines, inhibe les macrophages activés, et participe probablement au homing des lymphocytes dans la muqueuse intestinale et à la sélection de clones de lymphocytes T à mémoire [3].

III. Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (pAcAp)

III.1. Définition

Le pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (pAcAp) est un neuropeptide découverte en 1989, et a été isolé de l'hypothalamus, sur la base de sa capacité d'activation de l'**adénylase-cyclase** au niveau des cellules hypophysaires [3,64].

Il est localisé dans la plupart des neurones, et agit à la fois comme un neurotransmetteur ou un neuromodulateur et un neuropeptide hypophysiotrope [3].

III.2. Structure , synthèse et sécrétion:

Le pAcAp est un analogue structural de vip, il existe dans les tissus sous deux formes : pAcAp₂₇ et pAcAp₃₈ [3,64]; ce dernier est prolongé de 11 acides aminés en C-terminal pour donner le pAcAp₃₈.

Le pAcAp est retrouvé dans les neurones intrinsèques de la paroi digestive au niveau de toutes les couches, également dans des plexus, dans les glandes de Brunner et dans le pancréas, il est colocalisé avec le vip dans la plupart des neurones, au niveau de l'intestin, la forme prédominante est le pAcAp₂₇ [3], il est aussi exprimé par les cellules de purkinje pendant les 4 premières semaines de vie poste natale [65].

Deux type de sites de liaison de pAcAp ont été caractérisés à ce jour, les sites de type I, correspondant au récepteur pAcAp-1-R, possèdent une haute affinité pour le pAcAp et une affinité beaucoup plus faible pour le vip, les sites de liaison de type II, correspondant aux récepteurs vpAc-1-R et vpAc-2-R, présentent une même affinité pour le pAcAp et le vip [65].

III.3. effets biologiques

Les effets biologiques s'exercent après liaison à un ou trois récepteurs qui peuvent être exprimés dans l'appareil digestif (vpAc₁, vpAc₂ et pAcAp₁) [3]:

- Effets moteurs du pAcAp sont variables, à type de contraction par le biais du récepteur pAcAp₁ et de relaxation lorsque le peptide agit au récepteur vpAc₁, au niveau du côlon, l'effet est relaxant. En revanche, il y a effet de contraction neurogénique dans l'iléon, probablement par stimulation des neurones myentérique en fin de pAcAp déclenchent une vasodilatation [3].

- Le pAcAp stimule la libération de LH au niveau pituitaire. Au niveau testiculaire, le pAcAp est synthétisé par les cellules germinales, et avec la LH, stimule la biosynthèse de testostérone [66].
- Le pAcAp induit une sécrétion hydroélectrolytique au niveau du côlon, enzymatique au niveau du pancréas exocrine, et bicarbonatée au niveau de la muqueuse duodénale [3].
- Il stimule puissamment la sécrétion d'insuline, et celle d'histamine par les cellules ECL, dont il module positivement la prolifération [3].
- Il inhibe la sécrétion acide gastrique [3].

Le pAcAp pourrait contrôler la migration et/ou la différenciation des neurones en grain du cervelet [65].

- Sur le plan immunitaire, le pAcAp est impliqué dans la régulation des populations de lymphocytes T, avec un effet inhibiteur sur la cytotoxicité médiée par Fas, et un effet de sélection des lymphocytes T à mémoire [3].

IV. Substance p

IV.1. Définition

Le terme de substance p a été inventé par Von Euler et Gaddum en 1931 lorsque ces auteurs ont obtenu une préparation tout à fait impure d'extrait d'intestin capable de faire contracter les muscles intestinaux[34], il est retrouvé essentiellement dans les fibres nerveuses des couches musculaires, de tractus digestif proximal, mais aussi dans les cellules endocrines de la muqueuse duodénale[31], son rôle principale est la stimulation de la motilité intestinale [3,26].

IV.2. Structure

C'est un peptide composé de 11 acides aminés de poids moléculaire 1347, appartenant à la famille des tackykinines se terminant par la séquence : Gly – Leu – Met [3,31].

Sa séquence est la suivante :

Arg – Pro – Lys – Pro – Gln – Gln – Phe – Phe – Gly – Leu – Met – NH₂ [3].

IV.3. Synthèse et sécrétion

Ce peptide est synthétisé sous la forme d'un précurseur de plus grande taille appelé pré-pro-tachykinine dont existent deux variétés α et β , un peptide voisin dit "substance K" dérivé du même gène que le précédent par épissage différentiel, il s'agit d'une famille de peptides qui existent dans la plupart des espèces avec un bon degré de conservation de la séquence et qu'on regroupe sous le nom de tachykinine, c'est-à-dire substance qui stimulent les mouvements rapides de l'intestin, les cellules sécrétrices sont disséminées dans la muqueuse du petit et du gros intestin (cellules APUD) [34].

En outre, certains neurones du système nerveux intrinsèque de l'intestin sécrètent ces facteurs [34]. La libération de la substance p est encore largement ignorée, mais le peptide est libéré après activation cholinergique, également lors de la stimulation des neurones à substance p par la neurotensine lors d'une inflammation de la paroi intestinale [3,31].

IV.4. Effets biologiques

La substance p exerce plusieurs effets:

- La fixation de la substance p sur ces récepteurs provoque la contraction des fibres musculaires lisses intestinales; augmentation de péristaltisme œsophagien et intestinal [31, 32,34], et sécrétion des glandes intestinales, l'inositol triphosphate et le second messenger intracellulaire [34].
- La substance p augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage en réponse à l'acidification du bas œsophage [31].
- La substance p stimule la contraction de la vésicule biliaire [31].
- Elle stimule la sécrétion pancréatique exocrine [3, 31,32].
- La substance p stimule également la sécrétion de la salive par les glandes salivaires, ca^{2+} servant de second messenger [31,34].
- Au niveau intestinal, elle stimule l'absorption de Na^{2+} et augmente la sécrétion de cl^{-} [31].
- La substance p inhibe la sécrétion d'insuline, augmente celle du glucagon et entraîne une hypotension, d'où une vasodilatation [31,33].
- La substance p semble jouer un rôle important dans la régulation de l'immunité. Ses propriétés comprennent la stimulation de la prolifération des lymphocytes T, l'augmentation de la synthèse des immunoglobulines, un pouvoir de chémoattraction, la stimulation des macrophages, la dénaturation des mastocytes [3,42].

V. Le neuropeptide y

V.1. Définition

C'est un peptide endogène, appartient au groupe des peptides comprenant le pp et le ppy, il est largement distribué dans le système nerveux autonome central et périphérique [67]. Son rôle principale est la stimulation de la prise alimentaire [40].

V.2. Structure

Ce peptide est composé de 36 acides aminés, de poids moléculaire 4269, la structure primaire du peptide est proche de celles de ppy (67 % d'homologie) et de pp (50 % d'homologie) [3].

Sa séquence est la suivante :

Tyr – Pro – Ser – Lys – Pro – Asp – Asn – Pro – Gly – Glu – Asp – Ala – Pro – Ala – Glu – Asp – Met – Ala – Arg – Tyr – Tyr – Ser – Ala – Leu – Arg – His – Tyr – Ile – Asn – Leu – Ile – Thr – Arg – Gln – Arg – Tyr – NH₂ [3].

V.3. Synthèse et sécrétion

Le neuropeptide y est strictement localisé à des fibres nerveuses, qui sont distribuées d'une façon diffusant dans l'appareil digestif avec une prédominance relative au niveau du jéjunum, la majeure partie des fibres appartient à des neurones intrinsèques, un plus faible contingent centré sur les vaisseaux de la paroi digestive, provient de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans les ganglions sympathiques, les fibres NPY sont abondantes au niveau du chorion [68], le NPY est également présent au niveau d'éléments nerveux dans l'estomac, le tractus biliaire et le pancréas, dans certaines fibres nerveuses, le NPY est colocalisé avec le vip et la No-synthase [3]. Les facteurs régulant la libération de NPY sont inconnus [3].

V.4. Effets biologiques

Le neuropeptide y exerce plusieurs effets biologiques:

- Le neuropeptide y induit une vasoconstriction avec réduction du flux sanguin, environ 30 % de cet effet serait assumé par le NPY colocalisé avec la noradrénaline dans les fibres d'origine sympathique par le biais d'un récepteur y_1 [69].
- *Le neuropeptide y inhibe les contractions du muscle lisse intestinal, en particulier la contraction ascendante réflexe qui est une composante du péristaltisme, les fortes*

concentrations tissulaires de NPY enregistrées au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage sont compatibles avec un rôle physiologique dans la relaxation de ce sphincter [3].

- Le peptide se lie aux récepteurs entérocytaires du ppy, avec une affinité cinq fois inférieure à celle de ce dernier : les concentrations qui découlent de la lamina propria sont probablement suffisantes pour induire une inhibition de la sécrétion jéjunale et à un moindre degré iléale [3].
- Il stimule la production d'une hormone produite par les tissus adipeux, la leptine, il est aussi impliqué dans la perception de la douleur (analgésie), la régulation du tonus vasculaire, la mémoire et l'apprentissage [40].
- Le NPY réduit la sécrétion pancréatique exocrine [3].
- Il inhibe la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes [3].
- Sur le plan central, le NPY est impliqué dans la satiété, l'anxiété et également la régulation des sécrétions digestives [3].

VI. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

VI.1. Structure

Le CGRP est un neuropeptide de 37 acides aminés, codé par 2 gènes : le CGRP-alpha (CGRP I) provient de la transcription du gène de la calcitonine, par un mécanisme d'épissage alternatif, le CGRP-bêta (CGRP II) est codé par un autre gène, les deux peptides ont une forte homologie, ne diffèrent que par 3 acides aminés sur les 37 de la séquence humaine [3].

Sa séquence est la suivante :

Ala – Cys – Asn – Thr – Ala – Thr – Cys – Val – Thr – His – Arg – Leu – Ala – Gly – Leu – Ser – Arg – Ser – Gly – Gly – Met – Val – Lys – Ser – Asn – Phe – Val – Pro – Thr – Asn – Val – Gly – Ser – Lys – Ala – Phe – NH₂ [3].

Le CGRP est structurellement apparenté à l'**amyline**, ou "**islet amyloid polypeptide**" [IAP] (50 % d'homologie) produit par la cellule bêta de pancréas endocrine [3].

VI.2. Synthèse et sécrétion

La distribution de la CGRP dans le tractus digestif n'est pas superposable, la plupart des fibres nerveuses à CGRP dans l'intestin grêle et le côlon proviennent de neurones intrinsèques et contiennent le CGRP-bêta; les projections sont multiples : paroi des vaisseaux, *lamina propria* (pole basal des entérocytes et follicules lymphoïdes) plexus nerveux, fibres

musculaires [3]. dans le plexus sous muqueuse, le peptide est colocalisé avec la substance p et la somatostatine [42].

L'œsophage, l'estomac, le pancréas et la vésicule renferment essentiellement des fibres nerveuses extrinsèques, dont les corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux (le contingent détecté dans le ganglion plexiforme représente moins de 10 % de l'ensemble). Les corps cellulaires extrinsèques contiennent les deux formes de CGRP, mais le CGRP représente près de 80 % de l'innervation afférente du tractus digestif, environ la moitié d'entre elles contient également la substance p et neurokinine A [3].

VI.3. Effets biologiques

Le CGRP a plusieurs effets biologiques:

- Le CGRP est un puissant vasodilatateur, probablement impliqué dans les mécanismes de défense muqueuse, il interviendrait en particulier dans l'hyperhémie muqueuse gastrique réactionnelle à une rétrodiffusion des ions H^+ [3].
- *In vivo*, la perfusion de CGRP-bêta inhibe la sécrétion gastrique acide, alors que le CGRP-alpha est sans effets [71].
- Au niveau du pancréas exocrines, des récepteurs au CGRP ont été caractérisés sur les cellules acineuses, ils sont couplés à l'**adenylate cyclase**, et leur occupation est suivie d'une libération d'analyses, *in vivo*, cependant, le CGRP inhibe la sécrétion pancréatique exocrine, cette discordance résulte des effets du CGRP sur les cellules à somatostatines qu'il stimule, et sur la libération présynaptique d'acétylcholine, qu'il inhibe, ce dernier mécanisme intervient pour freiner la stimulation cholinergique des fibres musculaires intestinales [3].
- Le CGRP stimule la libération de somatostatine, en particulier au niveau de l'antré, effet antagonisé par la forme tronquée 8-37 [71].
- Sur le plan moteur, le CGRP induit la relaxation du sphincter inférieur, mais une contraction du corps de l'œsophage [72], un effet relaxant est observé au niveau de la vésicule biliaire, impliquant la médiation du monoxyde d'azote. Dans l'intestin, le CGRP intervient dans la composante sensitive du mécanisme péristaltique [3].
- Les fibres à CGRP participent à la transmission des messages sensoriels à partir de la paroi gastro-intestinale, les fibres contenant CGRP et substance p à celle des influx nociceptifs [3].

VII. Galanine

VII.1. Définition

La galanine est un neuropeptide exclusif, il est retrouvé dans les fibres nerveuses sous-muqueuses et dans les plexus myentérique du tractus digestif et dans les nerfs au contact des îlots pancréatiques [3,31]. La galanine est considérée comme un neuropeptide orexigène [31].

VII.2. Structure

Il s'agit d'un peptide composé de 29 acides aminés de poids moléculaire 3910 [31].

La galanine humain diffère de la galanine porcine par quatre acides aminés et par l'absence d'amidation (un résidu sérine 30 C-terminal chez l'homme remplace la glycine qui fonctionne comme donneur d'amide pour une galanine 29 amidée chez le porc) [3], une forme aminoterminal a également été isolée dans le colon humain [73].

La séquence de la galanine porcine (PM : 3209) est la suivante :

Gly – Trp – Thr – Leu – Asn – Ala – Gly – Tyr – Leu – Leu – Gly – Pro – His – Ala – Ile – Asp – Asn – His – Arg – Ser – Phe – His – Asp – Lys – Tyr – Gly – Leu – Ala – NH₂ [3].

VII.3. Synthèse et sécrétion

Les fibres nerveuses à galanine sont présentes du fundus au rectum. La majorité d'entre elles provient de neurones intrinsèques, dont les corps cellulaires sont répartis entre les plexus myentérique et sous-muqueux. Au niveau du côlon, les fibres se projettent jusqu'à plusieurs effecteurs potentiels : muscle longitudinal et circulaire, ganglions du plexus, chorion et face basale des entérocytes. Au niveau du pancréas, les fibres à galanine sont essentiellement de nature adrénergique (immunoréactivité tyrosine-hydroxylase) et proviendrait des corps cellulaires localisés dans le ganglion cœliaque; leur projection se fait en priorité sur les îlots de Langerhans [3]. Leur libération est ignorée [31].

VII.4. Effets biologiques

- La galanine a 03 trois types de récepteurs : GALR₁, GALR₂ et GALR₃, les types 1 et 3 inhibent l'**adénylate cyclase**, le type 2 et couplé à la **phospholipase C** et son occupation induit une augmentation du calcium ionisé intracellulaire, R₂ est très exprimé dans l'intestin, R₃ est détectable dans le pancréas [3]. La galanine inhibe la libération d'insuline [3,31], l'effet étant annulé par l'antagoniste galantide [3].

- La galanine inhibe également la libération de somatostatine, de gastrine et de sécrétine, lors d'une stimulation par la bombésine [18].
- Elle induit une contraction du muscle lisse intestinal par l'intermédiaire d'un récepteur R₂; l'effet sur les sphincters parait dépendre à la fois du sphincter et de l'espèce [3,31].
- La galanine inhibe l'activité sécrétoire des cellules ECL et La sécrétion gastrique acide [3].
- La galanine stimule la sécrétion hydroélectrolytique intestinale par occupation d'un récepteur de type 1, cette propriété pourrait intervenir dans la genèse d'une diarrhée induite par des micro-organismes pathogènes [74].

conclusion

Les peptides digestifs sont des hormones qui ont un rôle très important dans le tube digestif humain.

Ils sont produits par des cellules spécialisées et libérées dans le sang sous l'influence de stimuli d'origine alimentaire, ils interviennent dans la régulation des activités motrice, sécrétoire et trophique de l'ensemble de l'appareil digestif.

Ils exercent également des effets sur l'appareil cardiovasculaire, certains métabolismes et plusieurs sécrétions endocriniennes.

D'après l'étude précise de l'effet de ces peptides sur le tube digestif humain, on observe que il y a une relation liée entre certains peptides comme par exemple: la somatostatine qui a un rôle inhibiteur sur d'autres peptides: Gastrine, sécrétine...etc. Aussi bien ces peptides peuvent affecter d'autres hormones: insuline, glucagon....

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: **Alain R, Sylvie Th.** Anatomie et physiologie. 2^{ème} édition. 2007; p: 202.
- [2]: **Florian H, Gerd L, Christian G, Isabelle M, Silke B, Nadine S, birgit M.** Biochimie humain .Médecine-Sciences., 2005; p: 379-382.
- [3]: **Chayvialle J A.** Peptides digestifs .Encyclopédie Médico-chirurgicale.Gastroenterologie: 9-000-B.40: 1994 et 2001; p: 1-11.
- [4]: **Laburthe M, Couvineau A, Amiranoff B, Voisin T.** Receptors for gut regulatory peptides. Clin Endocrinol Metab 1994; p: 77-110.
- [5]: **Brulieu E E, Desbuquois B.** Hormones: Aspects fondamentaux et physiopathologiques. 1978; p: 313-344.
- [6]: **Voet D, Voet J G.** Biochimie. 2^{ème} édition.2005; p: 661.
- [7]: **Philippe M.** physiologie humaine. Flammarion Medecine.sciences. 1977; p: 176-183; 262-266.
- [8]: **Grossman M I.** Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid, In Hand book of physiology .sections VI .1967; p: 115.
- [9]: **Walsh J H, Grossmen M I.** Gastrin .new Engl.J.Med.1975; p: 292:1324-1332 et1377-1384.
- [10]: **Dockray G L.** Gastrin and gastric épithelial physiology .J. physiol 1999; p: 518-324.
- [11]: **Sherwood,** physiologie humaine. 2^{ème}édition . 2006; p: 504-515.
- [12]: **cuber J C, Bernard G, Coy D H, Bernard C, Chayvialle J A.** Blockade of bombesin receptors with leu 14 Q (CH₂ NH)-leu 13] bombesin fails to suppress nutrient -induced CCK release from rat duodeno-jejunum. Peptides 1990;p: 255-258.
- [13]: **Horstmann, Nusted R, Schmidt w, Stockmann F, Becker H,** on the role of gastrin-releasing peptide in meal stimulated escocrine pancreatic secretion pancreas 1999; p:126-132.
- [14]: **Jamieson J D.** The secretory process in the pancreatic exocrine cell: morphologic and biochemical Aspects. In: secretin, cholécystokinin, pancréozymin and Gastrin. 1979; p: 195-217.
- [15]: **DELVALLE J, Chiba T, M park J, yamada T.** distinct receptors for cholecystokinin and gastrin on canine fundis D-cells. Am. J. physiol 1993; p: 811-815.
- [16]: **Chisholm D I, Young J D et Lazarus L.** The gastrointestinal stimulus to insulin release. I. secretin J.clin, Invest 1969; p:1453-1460.
- [17]: **Boden G, Essa N O et Owen O E,** effect of intraduodunal on acids, Fatty acids and sugars on secretin concentrations, Gastroenterology, 1975; p:722-727.

Peptides digestifs

Diplôme d'Etudes Supérieures

DES

Résumé

Les cellules endocrines digestives synthétisent et sécrètent des peptides à vocation hormonale, qui participent au contrôle des grandes fonctions digestives: sécrétion exocrines, réponse insulinique postprandiale, motricité, immunité intestinale, trophicité des épithéliums.

La libération des peptides régulateurs est déclenchée par les nutriments ou leurs produits de dégradation, et par des composés endogènes tels que protons et sels biliaries un deuxième secteur comporte un ensemble de neurones peptidergiques, qui pour l'essentiel sont intrinsèques, les peptides libérés au niveau des fibres nerveuses modulent l'activité des fibres musculaires lisse, des cellules épithéliales, d'autres neurones des plexus intestinaux ou pancréatiques, et des cellules immunocompétentes. Une large part des effets biologiques exercés par les peptides digestifs est restreinte aux structures digestives (par paracrinie ou neurocrinie), sans impact systémique.

Mots-clés : cellules endocrines digestives, sels biliaries, neurones peptidergiques, plexus intestinaux, paracrinie, neurocrinie.

Summary

Gastrointestinal endocrine cells synthesize and secrete peptide-based hormone, which control large digestive functions: exocrine, postprandial insulin response, motility, intestinal immunity, trophicity epithelia.

The release of regulatory peptides is triggered by nutrients or their degradation products, and by endogenous compound such as proton and bile salts. A second area involves a set of peptidergic neurons, which are essentially intrinsic. The peptides released in the nerve fibers modulate the activity of smooth muscle cells, epithelial cells, other neurons plexus intestinal or pancreatic and immunocompetent cells. Much of the biological effects exerted by the digestive peptides is restricted to the digestive structures (by paracrinie or neurocrinie), with no systematic impactux, paracrinie, neurocrinie.

Key words: Gastrointestinal endocrine cells, bile salts, peptidergic neurons, plexus intestinal, paracrinie, neurocrinie.

الملخص

الخلايا المعوية ذات الإفراز الداخلي تركيب وتفرز ببتيدات ذات ميول هرموني والتي تساهم في مراقبة الوظائف المعوية: الإفرازات الخارجية، الإستجابة الأنسولينية بعد وجبات الطعام، القوة المحركة، المناعة المعوية، تغذية الأنسجة الظهارية. تحرير الببتيدات المنظمة يختر بواسطة الأغشية أو نواتج هضمها بالإضافة إلى مركبات مصدرها الجهاز الهضمي نفسه مثل: البروتونات والأملاح الصفراوية. قسم ثاني يضم مجموعة من الأعصاب المفرزة للببتيدات والأهم هو أنها ذاتية، الببتيدات المفرزة على مستوى الألياف العصبية تنظم نشاط الألياف العصبية المساء، الخلايا الظهارية وأعصاب أخرى للصفيرة المعوية أو البكترياسية وخلايا الكفاءة المناعية. جزء كبير من التأثيرات البيولوجية التي تحدثها الببتيدات المعوية تقتصر على التركيب المعوية (جوارية أو عصبية)، دون تأثير جهازية. الكلمات المفتاحية: الخلايا المعوية داخلية الإفراز، الأملاح الصفراوية، الأعصاب المفرزة للببتيدات، الصفيرة المعوية، جوارية الإفراز، عصبية الإفراز.