

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF – M'SILA

MEMOIRE

présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES ET DES SCIENCES DE L'INGENIEUR
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

pour obtenir

**Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie
(DES)**

OPTION : **BIOCHIMIE**

par

ZITOUNI A., TOUATI N., CHICOUCHE HAMINA M

THEME :

L'activité contractile du colon

Encadré par:

M.A.C.C

M^{elle} BENABDALLAH H.

Promotion: 2006/2007

Remerciements

*Nous remercions ALLAH le tout puissant pour nous avoir
donner la patience et la force morale et physique pour élaborer ce
mémoire.*

*Un grand remerciement à notre promotrice M^{lle} H.
BENABDALLAH pour nous avoir guider dans
notre travail.*

*Nous remercions M le directeur et l'ensemble des enseignants du
département de Biologie.*

*A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce mémoire.*

Sommaire

Abréviations

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I: physiologie du colon

1.1- Définition et fonctions.....	2
1.2- Anatomie du colon.....	2
1.3- Histologie du colon.....	4
1.3.1- La muqueuse.....	4
a- L'épithélium.....	4
b- La lamina propria.....	4
c-la muscularis mucosa.....	4
1.3.2- La sous muqueuse.....	4
1.3.3- La musculature.....	4
1.3.4- La séreuse.....	5
1.4- Les mouvements d'eau et d'électrolytes.....	6
1.4.1- L'absorption de Na ⁺	6
1.4.2- L'absorption de Cl ⁻	6
1.4.3- La sécrétion de K ⁺	7
1.5- L'activité métabolique du colon.....	7
1.6- Les gaz coliques.....	7
1.6.1- L'hydrogène.....	7
1.6.2- Le gaz carbonique.....	7
1.6.3- Le méthane.....	7
1.6.4- L'azote.....	8
1.7- Les cellules interstitielles de Cajal.....	8
1.8- Les ondes lentes.....	10

Chapitre II: Innervation du colon

2.1- L'innervation extrinsèque.....	11
a- L'innervation extrinsèque motrice.....	11
b- L'innervation extrinsèque sensitive.....	11
2.2- L'innervation intrinsèque.....	11
2.3- Péristaltisme.....	13

2.4- Les neurotransmetteurs de l'intestin.....	14
2.4.1- Les neurotransmetteurs à effet inhibiteur.....	14
a- Le monoxyde d'azote (NO).....	14
❖ Les récepteurs de NO.....	15
b- Le polypeptide vasoactif intestinal (VIP).....	15
❖ Les récepteurs de VIP/PACAP.....	15
c- Mécanisme d'inhibition.....	15
2.4.2- Les neurotransmetteurs à effet excitateur.....	16
a- La sérotonine.....	17
❖ Les récepteurs sérotoninergiques.....	17
b- Les tachykinines.....	18
❖ Les récepteurs des tachykinines.....	18
c- L'acétylcholine (Ach).....	18
❖ Les récepteurs de l'Ach.....	18
d- Mécanisme d'excitation.....	18

Chapitre III: Activité contractile du colon

3.1- La contraction.....	20
3.2- Le muscle lisse.....	21
3.3- Les types de contractions coliques.....	21
3.3.1- Contraction phasique rythmique.....	21
3.3.2- Contraction tonique.....	22
3.3.3- Contraction géante de migration.....	22
3.4. Les mécanismes moléculaires de la contraction.....	22
3.4.1. Le mécanisme de la contraction du muscle lisse circulaire.....	23
3.4.2. Le mécanisme de la contraction du muscle lisse longitudinal.....	23
Conclusion.....	25
Références bibliographiques.....	26

Abréviations

Ach: acétylcholine.

ATP: adénosine triphosphate.

CaM: calmoduline.

CIC: cellules interstitielles de Cajal.

GMPc: guanosine monophosphate cyclique.

GRK2: récepteur de kinase 2 couplé à la protéine G

NANC: non adrénergique non cholinergique.

NO: monoxyde d'azote.

NOS: monoxyde d'azote synthase.

PACAP: polypeptide activant d'adénylate cyclase pituitaire.

PDE: phosphodiesterase.

PKA: protéine kinase A.

PKG: protéine kinase G.

SNA: système nerveux autonome.

SNE: système nerveux entérique.

SGC: guanyl cyclase soluble.

VIP: polypeptide vasoactif intestinal.

Introduction

Introduction

L'appareil digestif comprend de haut en bas la bouche, le pharynx, l'oesophage, l'estomac, intestin grêle et le colon. Le côlon humain est un organe musculaire d'environ 125 cm de long *in vivo*, il se divise en trois parties: colon proximal, moyen et distal.

La fonction motrice du colon est de recevoir le contenu iléal et de le transporter à l'anus. Durant ce transport, de l'eau est réabsorbée puisque le chyme qui arrive à la valvule iléo-cæcale est liquide, alors que les matières fécales sont normalement solides. Le colon peut être touché par plusieurs maladies (exemple: l'inflammation du colon) et le traitement de ces pathologies nécessite l'étude du mécanisme de la contraction et les neurotransmetteurs impliqués dans cette activité contractile.

La paroi digestive est typiquement formée de deux couches de muscles lisses dont l'activité doit être coordonnée: une couche longitudinale externe et une couche circulaire interne.

Le système nerveux ne joue qu'un rôle de coordination et de modulation de l'activité motrice grâce à l'existence de plexus nerveux. L'automatisme du tube digestif repose sur l'existence de cellules spécialisées: les cellules interstitielles de Cajal (CIC) qui génèrent des ondes lentes, ces ondes sont responsables de l'activité contractile du colon.

Pour cela, la présente étude consiste à voir des connaissances anatomiques, physiologiques et pharmacologiques du colon.

Chapitre I

physiologie du colon

I- Physiologie du colon

1.1. Définition et fonction

Le colon ou gros intestin, forme la partie terminale du tube digestif. Ses dimensions approximatives sont 6 cm de diamètre et 120 à 150 cm de long, il ne développe qu'une surface épithéliale égale au trentième de celle du grêle en raison de l'absence de villosités et ne secrète pas d'enzymes et ne participe pas à l'absorption digestive que dans une proportion de 4 % (Vander et al., 1977).

Les fonctions essentielles de gros intestin sont l'absorption d'eau transformant les résidus alimentaires liquides de l'intestin grêle en fèces (concentration des matières fécales par l'absorption d'eau et d'électrolytes), la lubrification des fèces et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles. La fonction digestive est assurée par la flore intestinale abondante, constituée de bactéries commensales, assurant la dégradation des résidus alimentaires et la synthèse des vitamines (Bernier, 1984). Les fonctions du colon contribuent de manière importante au bien être général des êtres humains.

Sur le plan fonctionnel, le colon peut être divisé en deux parties séparées au niveau de colon transverse, sont le colon droit et le colon gauche. Le colon droit (caecum et colon ascendant), agit comme une région de stockage pour l'efflux iléique, et joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés. Le colon gauche (colon descendant, colon sigmoïde et rectum) agit comme un conduit pour le passage de résidus, et intervient dans l'entreposage et l'évacuation des selles avant la défécation (Vander et al., 1977; Hagger et al., 1998).

1.2. Anatomie du colon

Le gros intestin débute à la fin de l'intestin grêle par le caecum en forme de sac, il mesure 6 x 6 x 9 cm chez les êtres humains. Environ 5 cm au dessus du fond du caecum, un segment appelé colon ascendant; cette partie est un peu plus étroite que le caecum et presque verticale, mesure environ 8 à 15 cm de long chez l'être humain, il communique avec l'iléon par un orifice doué d'une valvule de Bauhin (Hurreau et al., 1970). L'angle hépatique également appelé angle colique droit situé sur la face inférieure du colon, vers le bas et vers l'avant. A la suite de l'angle hépatique se trouve un segment d'environ 50 cm nommé colon transverse, horizontale lorsque le patient est allongé sur le dos; en forme de (U) lorsque le patient est debout. Le colon transverse se termine par l'angle splénique (ou angle colique gauche) situé en dessous de la rate, cet angle forme un second changement brusque de direction du colon, vers le bas et vers l'arrière. Ce plis peut être marqué au point que la fin du colon transverse soit en contact avec le segment suivant (Bernier, 1984). Ce segment est

appelé colon descendant, il mesure environ 25 cm chez l'être humain et il est plus étroit que le colon ascendant. La partie terminale du colon est nommée colon sigmoïde mesure en moyenne 40 cm chez l'être humain; c'est un segment mobile et interposé entre le colon iléique et le rectum. Dans sa totalité, le colon mesure environ 150 cm chez l'être humain (Kirsner et al, 1988), et 17.86 cm chez le rat (Alberti et al., 2005).

La partie terminale du gros intestin est formée du rectum et du canal anal. Elle est alimentée en sang par les artères mésentériques intérieures et supérieures provenant de l'aorte, et drainée par les veines mésentériques inférieures et supérieures (Fig. 1) (Lamy, 2002).

Il y a une autre considération anatomique qui divise le colon en trois parties différentes: proximal, moyen et distal. Chez le rat, le colon proximal, a une muqueuse caractéristique avec des plis marqués selon un angle de 45° de l'axe longitudinal et l'une des plaques de Peyer. Le colon moyen est considéré pour s'étendre de la fin du colon proximal au 1 cm au dessus de la second plaque de Peyer. La muqueuse dans le colon moyen y des petits plis lesquelles ont été orienté longitudinalement. Par contre, le colon distal s'étend de la fin du colon moyen au troisième frontière pelvique (Jouet et al., 1998). Le colon proximal diffère du colon distal anatomiquement d'un point de vue origine embryonnaire, l'alimentation sanguine, l'innervation et la morphologie. Ces deux parties du colon ont des fonctions différentes particulièrement la capacité d'absorption et de fermentation (Devroede et al., 1971). En plus, le colon proximal et le colon distal répandent aux substances pharmacologiques de manière différente (Fink et Friedman, 1960). En effet des études ont démontré que le colon proximal joue le rôle de réservoir; alors que le segment distal joue le rôle d'un conduit (Proano et al., 1990).

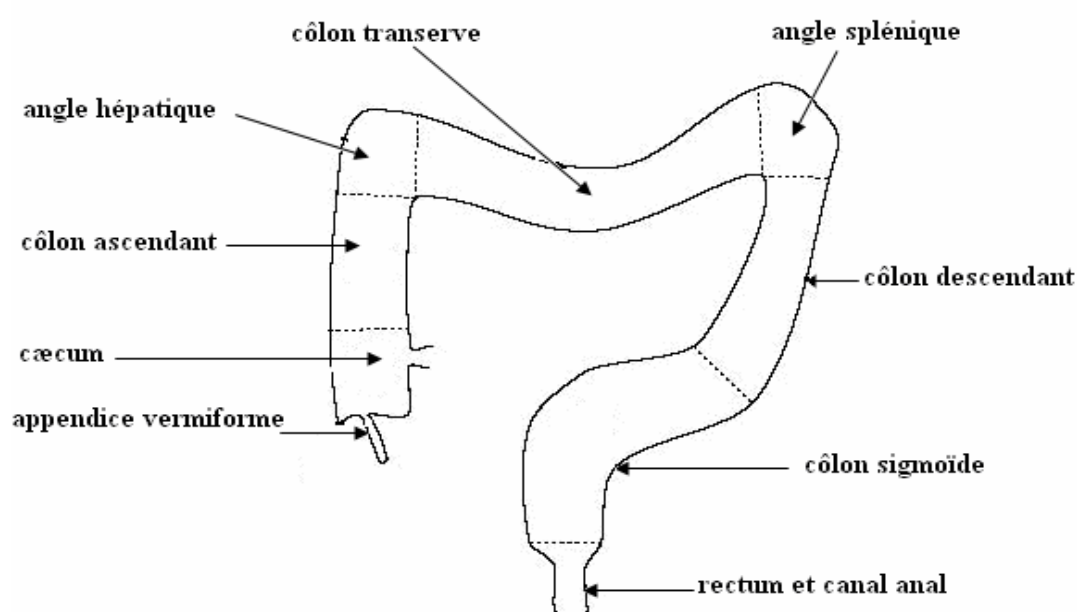


Figure 1: Anatomie de gros intestin (Lamy, 2002).

1.3. Histologie du colon

Le colon est un tube tapissé intérieurement d'une muqueuse et extérieurement d'une séreuse. Il se caractérise par l'absence de l'élément de l'amplification de surface, de valvules conniventes et de villosités (Quevan Villiers et al., 1972). La paroi du colon est constituée de 4 couches qui sont de l'intérieur vers l'extérieur: la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (Fig. 2) (Friemel et Jarry, 2004).

1.3.1. La muqueuse

Elle Comprend trois couches.

a- L'épithélium

Il est formé à partir d'une seule couche de cellules reliées les unes des autres par des jonctions occlusives au niveau du bord de leur surface apicale; des cellules exocrines qui secrètent du mucus dans la lumière, ainsi que des cellules endocrines qui libèrent des hormones dans le sang. Elles sont incluses dans la couche épithéliale (Fig. 2) (Friemel et Jarry, 2004).

b- La lamina propria

C'est une couche de tissu conjonctif lâche très riche en capillaires sanguins et lymphatiques, en leucocytes et autres cellules de système de défense contre les microorganismes qui sont susceptibles de traverser l'épithélium (Robert, 1998).

c-La muscularis mucosa

C'est une fine couche de cellules musculaires lisses qui en se contractant peuvent modifier les plis de l'épithélium (Fig. 2). En raison de la couche musculaire, des plis se forment à la surface de la muqueuse. Ces plis appelés haustrations, sont transverses à l'axe du colon et occupent entre un tiers et la moitié de la circonférence du colon (Friemel et Jarry, 2004).

1.3.2. La sous muqueuse

Elle est formée d'une couche de tissu conjonctif, et parcourue par des vaisseaux sanguins et des éléments de plexus nerveux ou muqueux ou plexus de Meissner (Fig. 2), et contenant de nombreuses cellules: lymphocytes, plasmocytes et macrophages (Tortora et Grabowski, 2000).

1.3.3. La musculuse

Elle conserve sa disposition en deux plans de couche ciculaire, interne musculaire et externe longitudinale, entre ces deux couches se trouve un réseau de neurones principalement de deux plexus nerveux. Le plexus myentérique ou plexus d'Auerbatch est constitué d'un réseau nerveux de ganglions situé entre la couche longitudinale et circulaire de la musculuse

(Gabella, 1987). Le plexus sous muqueux ou plexus de Meissner situé entre la muqueuse et la musculature circulaire est constitué d'un réseau dense de faisceaux nerveux se propageant dans toute la lamina propria; il innerve les glandes muqueuses et la musculature muqueuse (Fig. 3) (Guyton, 2002).

L'observation sous microscope photonique montre l'hétérogénéité de l'épaisseur et de l'organisation des couches de muscle circulaire et longitudinale. L'organisation particulière de la couche musculaire externe est formée de trois bandes longitudinales épaisses, les bandes caeco-coliques ou taeniae coli renforçant son efficacité, et l'existence de sphincters lisse et strié dans la partie terminale de gros intestin chez le porc, le cobay et l'homme (Horiguchi et al., 2003), mais forme une couche d'épaisseur uniforme autour de la circonférence entière dans le colon de chien (Huizinga et al., 1983). Chez le cobay, la couche circulaire de muscle possède un gradient dans le potentiel membranaire d'un potentiel fortement polarisé le long de la surface sous muqueuse à un potentiel moins négatif de membrane le long de la frontière myentérique (Smith et al., 1987).

1.3.4. La séreuse

C'est une mince couche de tissu conjonctif qui permet aux différents segments de tube digestif de se replier et de se glisser les uns sur les autres dans le côté abdominal (Fig. 3). La séreuse contient des éléments vasculaires (branche des artères et des veines mésentériques), lymphatiques et des troncs nerveux (Friemel et Jarry, 2004).

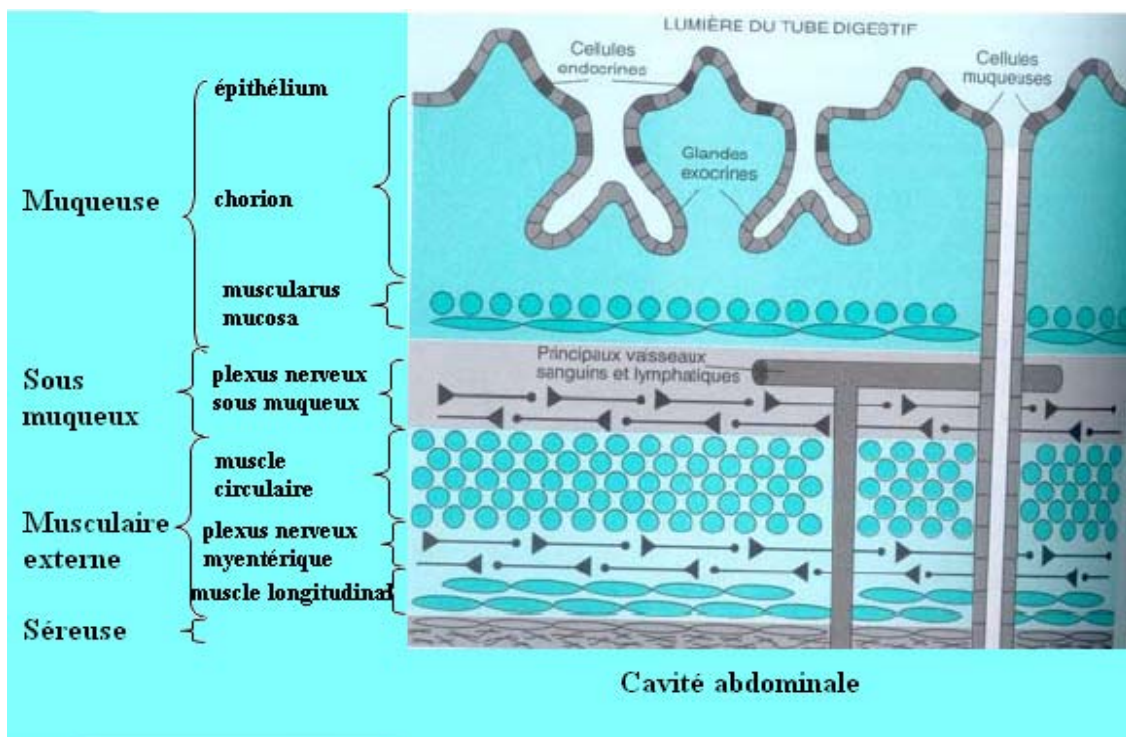


Figure 2: Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale (Friemel et Jarry, 2004).

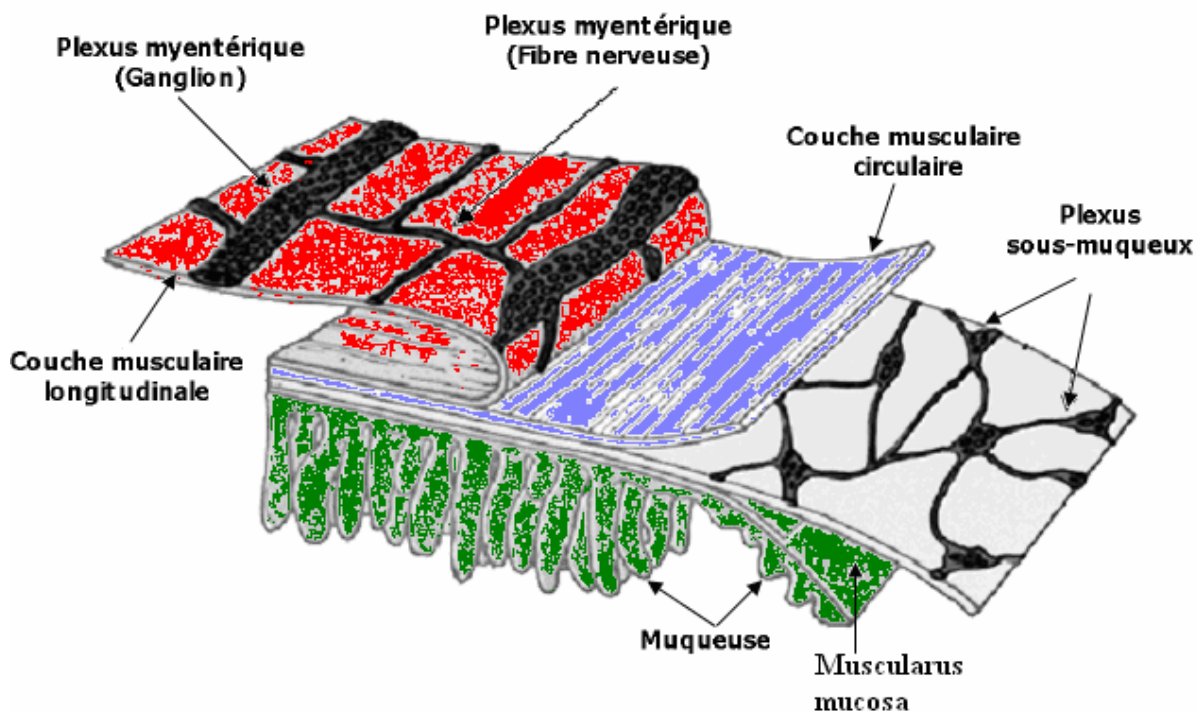


Figure 3: Localisation des différents plexus au niveau de la paroi gastro-intestinale (Furness et Costa, 1987).

1.4. Les mouvements d'eau et d'électrolytes

Le colon joue un rôle fondamental de contrôle de volume et de la composition ionique de selles. Il absorbe le Na^+ et le Cl^- et secrète le K^+ et le bicarbonate HCO_3^- ; ce qui aboutit à une rétention d'eau et une concentration des matières fécales (Bernier, 1984).

1.4.1. L'absorption de Na^+

Elle est sous la dépendance d'un mécanisme électronique. La pénétration de Na^+ dans la cellule se fait selon un gradient de concentration déterminé au pôle basal par la sortie active de Na^+ sous l'action de la pompe Na^+/K^+ -ATPase. Le transport actif de Na^+ est la voie principale de l'absorption de Na^+ entraînant la réabsorption osmotique de l'eau. Les mouvements d'eau sont en parallèle au mouvement de Na^+ (Friemel et Jarry, 2004).

1.4.2. L'absorption de Cl^-

Elle se fait comme dans l'iléon contre l'excrétion d'un ion HCO_3^- . Le Cl^- est absorbé à partir de perfusat proportionnellement à la concentration de Cl^- ; dans celui-ci, il y a toujours plus de Cl^- absorbé que de Na^+ (Bernier, 1984).

1.4.3. La sécrétion de K^+

Elle est sous la dépendance de la pompe Na^+/K^+ -ATPase de la membrane basale, son excrétion au pôle apical se fait selon un gradient de concentration par l'intermédiaire de canaux spécifiques. L'épithélium colique ne possède pas de système de transport actif ni pour le glucose, ni pour les acides aminés (Vander et al., 1977).

1.5. L'activité métabolique du colon

Le colon abrite plus de 99 % des bactéries présentes dans l'organisme, dont le nombre de germes passe d'un milliard par millilitre dans le caecum à 1000 milliard par millilitre dans le colon gauche. Les bactéries participent également au cycle entéro-hépatique de l'urée; 40 % de l'urée produite par le foie est dégradé par les bactéries coliques en ammoniac qui est alors absorbé par la muqueuse colique et retourné au foie. Les glucides non absorbés dans l'intestin grêle sont dégradés dans le colon par la fermentation sous l'action enzymatique des bactéries. Cette fermentation produit une partie des gaz intestinaux. Ainsi que des monosaccharides, des acides gras volatils à chaîne courte et substrats énergétiques de l'épithélium colique (Bernier, 1984; Friemel et Jarry, 2004).

1.6. Les gaz coliques

Parmi les gaz coliques les plus connus, l' H_2S , mais ces gaz ne représentent que 1 % des gaz coliques. En général 400 millilitres de gaz sont émis par jour par l'anus; ce volume peut monter à 1000 et 1500 millilitres lorsque l'alimentation est riche en féculs. Les gaz les plus importants en quantité sont:

1.6.1. L'hydrogène

C'est un sous produit de la fermentation. Le taux d'hydrogène éliminé est proportionnel à la quantité d'hydrates de carbone non digérées dans le grêle, qui pénètre dans le colon (haricots, soja). Une partie de cet hydrogène sort avec les gaz intestinaux et l'autre avec les gaz expirés (Bernier, 1984).

1.6.2. Le gaz carbonique

C'est aussi un sous produit de fermentation; mais de CO_2 est produit en plus dans la décarboxylation des protéines et de l'urée. Une partie de CO_2 est réabsorbée par le colon et la quantité retrouvée dans les gaz anaux est assez faible (Vander et al., 1977).

1.6.3. Le méthane

Il a une origine assez particulière. Il semble qu'il soit dû à une bactérie très précise qui produit le méthane à partir de certains résidus carbonés. Or, cette bactérie semble ne pouvoir s'implanter que dans le colon de certaines personnes prédisposées, si bien que la production de

méthane ne s'observe que dans 30 % de la population et probablement par transmission d'un facteur héréditaire (Bernier, 1984).

1.6.4. L'azote

Il provient de l'air avalé avec les repas, air qui s'accumule dans la poche à air gastrique et qui transite peu à peu le grêle avec le bol alimentaire; ainsi un litre d'air par jour est avalé environ. Cet air contient 79 % de N₂ et 21 % de O₂. L'oxygène et l'azote se dissolvent très mal dans l'eau de bol alimentaire, traversent très mal les cellules et pénètrent lentement dans le sang portal, mais là, les hématies captent aussitôt l'oxygène, si bien qu'il se créent un gradient de concentration très favorable et l'oxygène disparaît des gaz intestinaux dans la partie supérieure du grêle (le milieu iléal et colique est anaérobie). Par contre l'azote qui n'a pas ce gradient favorable, reste en assez grande quantité dans l'intestin et c'est celui-ci qui se retrouve dans les gaz fécaux (Hureau et al., 1970).

1.7. Les cellules interstitielles de Cajal

Dans l'intestin il y a des cellules spécialisées de myofibroblastes nommées cellules interstitielles de Cajal (CIC), reportées la première fois par Cajal en 1982 (Barajas et al., 1989). Ces cellules s'étalant le long du tractus gastro-intestinal de l'œsophage à l'anus et sont pauvres en éléments contractiles. Ce sont des régulateurs principaux (pacemakers) qui génèrent et propagent des ondes lentes électriques (Thuneberg, 1982; Huizinga et al., 1995).

Les CIC sont impliquées dans différentes fonctions: elles constituent les cellules clés dans la génération de l'activité motrice du colon, jouent le rôle d'un intermédiaire dans le contrôle neurale de l'activité musculaire du colon (Daniel et Poseydaniel, 1984), d'un coordonnateurs spatial de la motilité du colon (Faraway et al., 1995), et comme récepteur d'étirement (Fausson-Pellegrini, 1992).

Trois populations de ces cellules ont été identifiées dans le gros intestin humain, rencontrées dans les couches de muscles circulaire et longitudinale (Bassoti et al., 2005). Elles développent de nombreuses ramifications interconnectées pour former un réseau. Elles sont couplées entre elles et avec les cellules de muscles lisses par des jonctions de type gap; ce qui donne à l'ensemble des propriétés de câble (Thuneberg, 1982; Berezin et al., 1988). Les CIC possèdent un ensemble de dispositifs cellulaires qui sont: un cytoplasme électrodense et des mitochondries abondantes, et aussi de nombreuses caveoles et projections qui sont prolongées autour de l'axe principal de la cellule qui sont en contact avec les CIC adjacentes et avec les cellules de muscle lisse (Ward et al., 2000; Beckett et al., 2002). Les CIC possèdent des récepteurs muscariniques et des récepteurs pour le polypeptide vasoactif intestinal (VIP), le monoxyde d'azote (NO) et la tachykinine (Henssen, 2003).

Dans le colon humain, les rapports de la distribution des CIC ont été principalement basés sur des études de microscope électronique qui indiquent que ces cellules sont présentes le long de la surface sous muqueuse de la couche de muscle circulaire (Horiguchi et al., 2003). D'une manière plus précise, elles sont situées entre les cellules de muscle lisse circulaire et à la profondeur du plexus myentérique (Ekblad et Sunder, 1997).

Les variations segmentaires dans la densité des CIC à divers niveaux de colon sont évidentes. Le rectum montre une densité plus élevée de ces cellules que le colon gauche et transverse. La densité de ces cellules est plus grande dans le plan intermusculaire en comparaison avec les couches musculaires, mais dans le rectum la distribution est la même. La densité la plus grande dans le plexus myentérique et maximale dans le colon transverse et dans le rectum (Fig. 4) (Robert et al., 1998). Les dommages des CIC peuvent être associés à la perte fonctionnelle des ondes lentes électriques spontanées et l'activité contractile qui est à l'origine de différentes maladies inflammatoires du colon (Malysz et al., 1996; Mikkelsen et al., 1998).

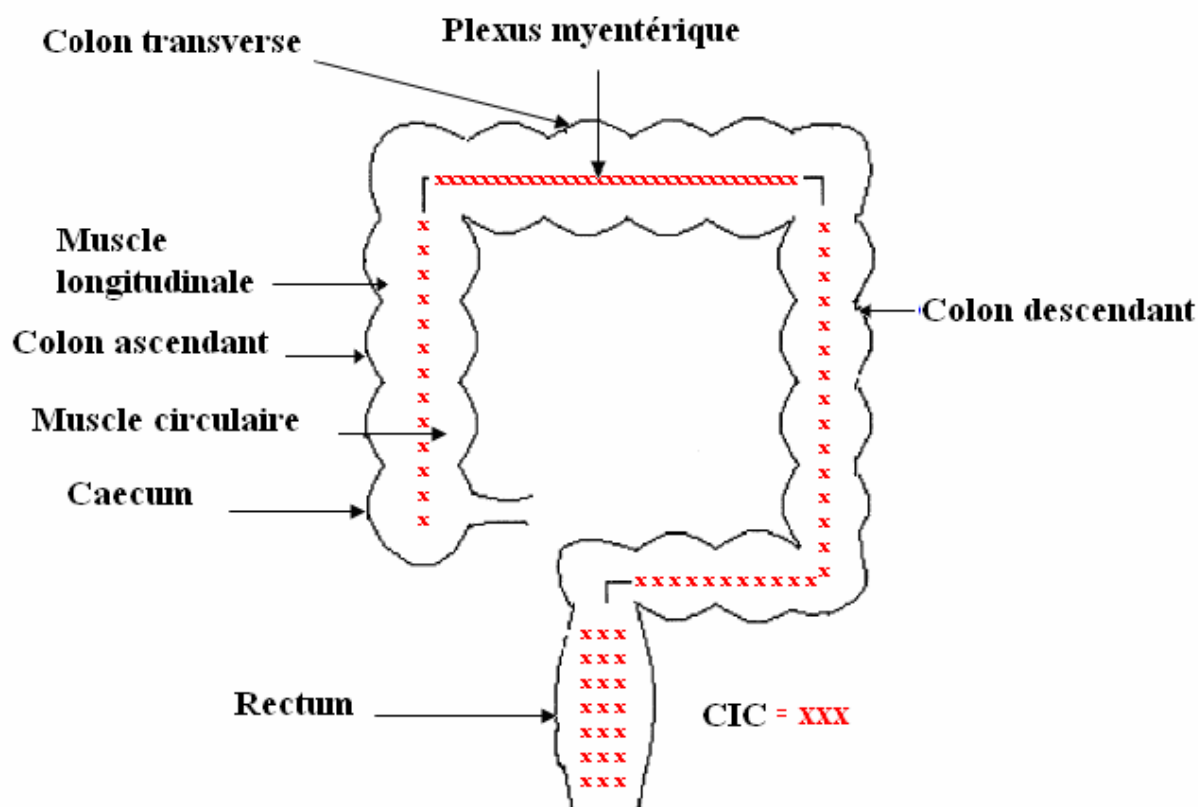


Figure 4: Représentation schématique de la densité des CIC dans le colon et le rectum (Hagger et al., 1998).

1.8. Les ondes lentes

L'enregistrement avec des microélectrodes intracellulaires de l'activité électrique d'une fibre lisse permet de mesurer un potentiel de repos de l'ordre de -50 mV; c'est-à-dire nettement inférieur à celui d'une fibre musculaire striée ou cardiaque (-80 mV). L'origine des ondes lentes est encore controversée, les CIC sont les cellules putatives de stimulation et sont nécessaires pour l'origine des ondes lentes (Sanders, 1996). Dans le colon, les CIC près de plexus sous muqueux sont les cellules régulatrices principales (Berezin et al., 1989). Les dépolarisations partielles (de -50 mV à -40 mV) forment des oscillations du potentiel de membrane nommées ondes lentes et leur régularité donne naissance à un rythme électrique de base (REB) (Fig. 5) (Baud, 2003). La dépolarisation partielle va persister sous la forme d'un plateau qui peut durer 10 secondes. L'onde lente n'est pas à l'origine d'une activité mécanique; une activité mécanique ne sera vue que si le sommet de l'onde lente est surchargé de potentiel de pointe (spikes) encore appelé potentiel d'action (Sanders et smith, 1986).

Les potentiels de pointe correspondent à des dépolarisations presque totales de la fibre lisse (Fig. 5); il n'y a pas d'inversion de polarité. La puissance de l'activité mécanique est proportionnelle à la fréquence des potentiels de pointe. La dépolarisation de la cellule lisse est due à une entrée de Ca^{2+} et non de Na^{+} comme pour un axone ou une fibre striée (Alberti et Jiménez, 2005).

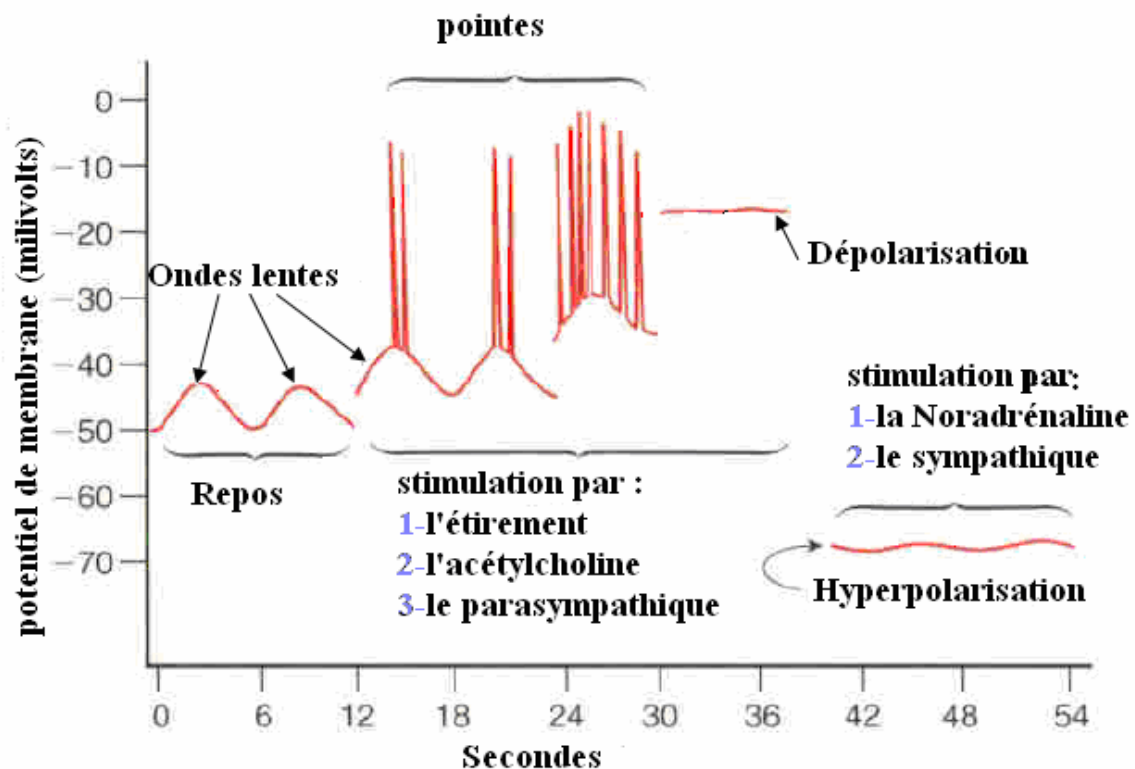


Figure 5: Automatisation de la fibre lisse du tube digestif (Baud, 2003).

Chapitre II

Innervation du colon

II- Innervation du colon

L'innervation du colon se fait par l'interaction complexe des nerfs intrinsèques (système nerveux entérique (SNE)) et extrinsèques (système nerveux autonome (SNA)) (Vanner et al., 2005).

2.1. Innervation extrinsèque

Le système nerveux extrinsèque ou autonome contrôle plusieurs fonctions viscérales (circulation, respiration et digestion) qui ne sont pas généralement sous le contrôle conscient (Olsson et Holmgren, 2001).

a- Innervation extrinsèque motrice

Elle associe deux innervations sympathique et parasympathique (Fig. 6).

L'innervation parasympathique est représentée par des nerfs vagues ou pneumogastriques qui innervent le colon ascendant et transverse et le colon droit. Des nerfs pelviens proviennent de contingent sacré du parasympathique et innervent le colon descendant et le rectum (Friemel et Jarry, 2004) et le colon gauche (Vanner, 2005).

L'innervation sympathique est représentée par les nerfs splanchniques provenant des ganglions coliques et mésentériques (Nilsson, 1983; Friemel et Jarry, 2004). Les nerfs parasympathiques sont principalement excitateurs et les nerfs sympathiques sont surtout inhibiteurs (Vanner, 2005).

b- Innervation extrinsèque sensitive

Elle issue de terminaisons nerveuses amyéliniques situées dans la sous muqueuse et la lamina propria. Des fibres véhiculent des informations concernant des signaux mécaniques, chimiques et thermiques. Les fibres afférentes suivent le trajet du pneumogastrique ou des nerfs splanchniques; les corps cellulaires des neurones sont situés dans le ganglion plexiforme de pneumogastrique ou dans les ganglions rachidiens (Vanner, 2005).

2.2. Innervation intrinsèque

Le système nerveux intrinsèque ou le SNE est une collection des neurones dans l'appareil gastro-intestinal (Furness et Costa, 1987) qui constitue "le cerveau de l'intestin" et peut fonctionner de façon indépendante au système nerveux central (Gershon et al., 1994). Ce système contrôle la motilité (Costa et Brookes, 1994; Furness et Bornstein, 1995), les sécrétions endocrines et exocrines (Cooke, 1994) et la microcirculation de l'appareil gastro-intestinal (Surprenant, 1994). Les neurones de la paroi intestinale sont parasympathiques post-ganglionnaires. La majorité des neurones entériques ne sont pas en contact direct avec les axones de système nerveux central. Le SNE garde la communication à travers les neurones

efférents et afférents sympathiques et parasympathiques (Goyal et Hirano, 1996).

Dans le SNE les corps cellulaires des nerfs sont groupés dans de petits ganglions qui sont connectés par des réseaux de fibres constituant deux plexus majeurs nommés: Le plexus myentérique (ou d'Auerbatch) est plus volumineux, il se trouve entre les couches de muscle circulaire et longitudinale responsable du contrôle moteur (Goyal et Hirano, 1996). Le plexus sous muqueux (ou de Meissner) est moins développé; il est impliqué dans la sécrétion, le débit sanguin et probablement dans la fonction immunitaire (Vanner, 2005). Le SNE fournit l'innervation motrice pour les deux couches musculaires longitudinale et circulaire (Fig. 6) (Kirchgessner et Gershon, 1990).

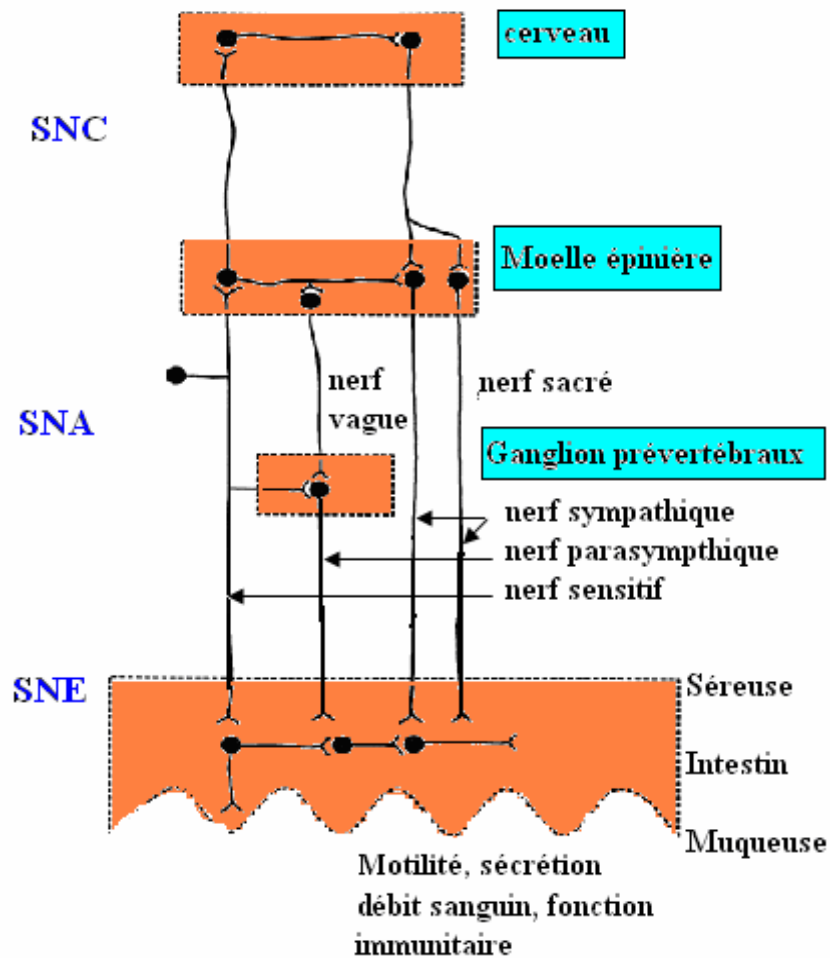


Figure 6: Innervation du colon (Vanner, 2005)

2.3- Périlstaltisme

La présence d'aliments dans la lumière du tube digestif cause un étirement de la paroi qui est perçue par des neurones sensibles à l'étirement. Ceux-ci stimulent ensuite le système nerveux parasympathique agissant au niveau du plexus myentérique, ce qui entraîne une contraction en amont (via l'acétylcholine) et une relaxation en aval (via le VIP/NO). Le périlstaltisme est donc un réflexe du système digestif en réponse à l'étirement de sa paroi. Le périlstaltisme permet de faire progresser le chyme alimentaire dans le tube digestif à une vitesse de 25 cm/minute. Cette réponse peut également être déclenchée par une irritation chimique ou physique de la paroi (Fig. 7) (Friemel et Jarry, 2004).

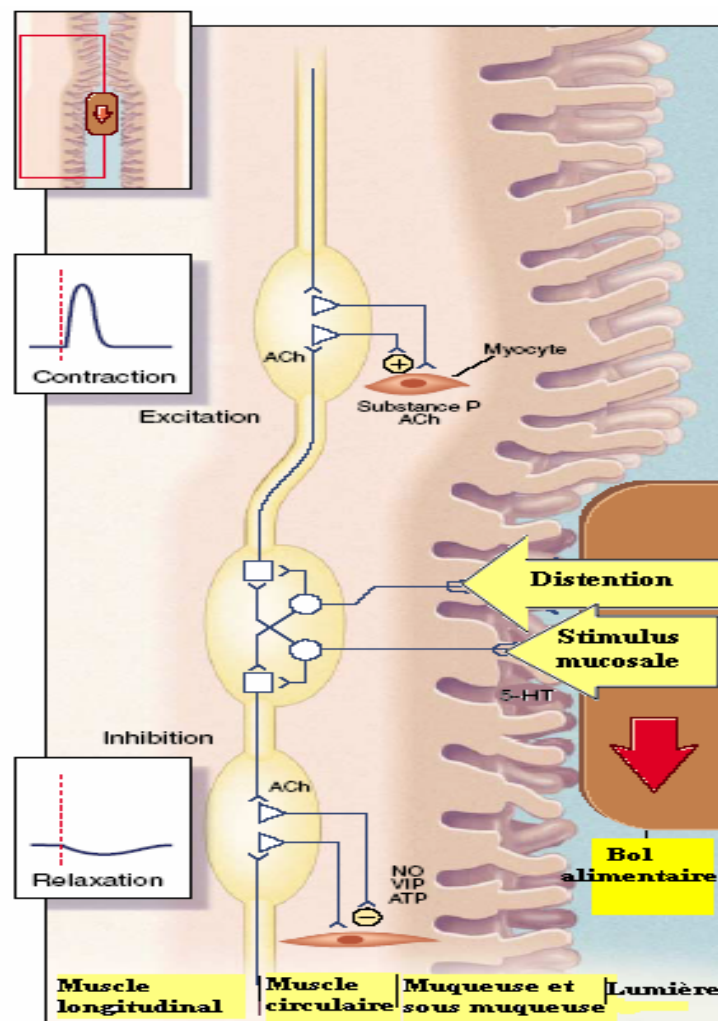


Figure 7: Le périlstaltisme intestinal (Goyal et Hirano, 1996).

Ach: acétylcholine

No: monoxyde d'azote

VIP: polypeptide vasoactif intestinal

5-HT: sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

2.4. Les neurotransmetteurs de l'intestin

En plus des neurotransmetteurs classiques, l'Ach, l'adrénaline et la noradrénaline, les cellules nerveuses expriment d'autres neurotransmetteurs. La majorité des substances non adrénérgiques, non cholinérgiques sont des peptides, des amines (sérotonine, dopamine), des acides aminés (acide gamma amino butyrique (GABA), glutamate) et des petites molécules gazeuses (NO; monoxyde de carbone: CO) agissent comme des neurotransmetteurs (Lincoln et al., 1997).

Néanmoins, il y a plusieurs rapports qui regroupent la distribution et les effets des neurotransmetteurs natifs dans le tractus gastro-intestinal des amphibiens (Hoyle, 1998), les tachykinines (exemple: substance P, neurokinine), l'Ach, la sérotonine (5HT) ont des effets excitateurs sur la motilité gastro-intestinale, bien que les membres de la famille de VIP, le NO, le GABA et l'ATP réagissent comme des neurotransmetteurs inhibiteurs (Shuttleworth et Keef, 1995; Kunze et Furnesse, 1999). Cependant, la fonction exacte d'un neurotransmetteur peut varier selon les récepteurs sur les cellules cibles et les interactions avec autres neurotransmetteurs (Olsson et Holmgren, 2000).

2.4.1. Les neurotransmetteurs à effet inhibiteur

Les muscles de l'appareil gastro-intestinal sont maintenus dans un état d'inhibition qui est présumé être due à la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs des nerfs actifs spontanément (Keef et al., 1997).

a- Le monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un neurotransmetteur non adrénérgique non cholinérgique (NANC) à effet inhibiteur dans le SNE. Le NO peut induire la relaxation par l'action directe sur les muscles lisses, par l'augmentation de la libération d'un autre neurotransmetteur inhibiteur (Daniel et al., 1994a), ou par l'inhibition cholinérgique ou la transmission NANC (Gusrafsson et al., 1990; Wiklund et al., 1993).

Le NO est le neurotransmetteur majeur responsable des potentiels inhibiteurs de jonction (Serio et al., 1998). Il est produit quand la L-arginine est réduite en L-citrulline par les actions de monoxyde synthase (NOS) qui existe au moins sous trois formes (Olsson et Holmgren, 2000). Les motoneurones inhibiteurs qui contiennent la NOS ont été identifiés pour l'innervation de la couche de muscle circulaire du colon de souris (Sang et Yong, 1996). Le rôle de NO endogène a été examiné dans la modulation de l'activité mécanique spontanée du colon de rat (Olsson et Holmgren, 2000). De nombreuses études ont démontré que le NO joue un rôle important dans la voie descendante qui contrôle la motilité gastro-intestinale

(Lincoln et al., 1997). Il stimule aussi la sécrétion de l'acide dans l'estomac et le transport d'ion intestinal (Bilski et Konturek, 1994; Stack et al., 1996). L'antagoniste de NOS n'affecte pas l'activité motrice basale de la couche longitudinale, ceci semble éliminer le rôle de NO comme médiateur inhibiteur tonique dans ces muscles. Le SNE provoque l'inhibition tonique du muscle longitudinal dans le colon distal de rat (Borjesson et al., 1997). Le fait que les concentrations élevées de la L-arginine réduisent la motilité peut être une indication que la NOS ne fonctionne pas et la concentration de la L-arginine étant l'étape limitante pour la synthèse de NO endogène (Mulé et al., 1997).

❖ Les récepteurs de NO

La transmission du NO se fait par des récepteurs spécifiques. Il ne sont pas couplés à la protéine G. Le NO est non emmagasiné dans des vésicules mais il se produit quand la cellule nerveuse est stimulée et il diffuse immédiatement dans la cellule cible (Olsson et Holmgren, 2000).

Le NO active la guanylate cyclase qui augmente le taux de GMP cyclique (GMPc). Ce dernier diminue le taux de Ca^{2+} dans le cytoplasme et stimule la sortie de K^+ . Des études effectuées sur les mammifères montrent que le NO peut médier la réponse inhibitrice de plusieurs autres neurotransmetteurs (exemple: l'ATP et la sérotonine) (Daniel et al., 1994b).

b- Le polypeptide vasoactif intestinal (VIP)

C'est un neurotransmetteur NANC responsable de l'inhibition tonique qui appartient à la classe des neuropeptides, il est constitué de 28 acides aminés et isolé de plusieurs espèces (Hoyle, 1998). En plus de VIP, la famille contient approximativement 10 peptides différents, le Glucagon, la sécrétine et le polypeptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP). Les PACAP existent en deux formes chez les mammifères, le peptide qui contient 38 acides aminés (PACAP 38) et le peptide qui contient 27 acides aminés (PACAP 27) (Olsson et Holmgren, 2000).

❖ Les récepteurs de VIP/PACAP

Plusieurs agents relaxants comme le VIP et le PACAP stimulent l'adénylate cyclase, ce qui augmente la concentration de l'AMPc. Cette dernière active la protéine kinase A (PKA) qui induit la relaxation de muscle lisse par la phosphorylation de diverses substances (Olsson et Holmgren, 2000).

Les trois sous classes de récepteurs VIP/PACAP couplés à la protéine G des mammifères ont été identifiés pour des membres différents de la famille VIP (Arimura, 1998; Harmar et al., 1998). Les récepteurs VPAC₁ et VPAC₂ lient le VIP et le PACAP avec une

affinité égale approximativement et sont trouvés dans le tractus gastro-intestinal bien qu'avec un peu de distribution différente (Usdin et al., 1994). Des études physiologiques indiquent la présence des PACAP qui se fixent préférentiellement sur le récepteur PAC₁ dans l'intestin (Ekblad et Sundler, 1997; Mao et al., 1998).

c- Mécanisme d'inhibition

Les événements impliqués dans le contrôle inhibiteur de muscle lisse gastro-intestinal sont les suivants:

Le VIP et son homologue PACAP ont une affinité égale pour des récepteurs couplés à la protéine G (VPAC). Un sous type agit par l'intermédiaire de la protéine Gs et l'adénylate cyclase en augmentant le taux de l'AMPc qui à son tours active la PKA. Un autre sous type couplé à la protéine G_{ai1} et G_{ai2}, active la NOS par l'augmentation de l'influx de Ca²⁺ et active le complexe Ca²⁺-calmoduline. Le NO résultant ou le NO libéré des cellules nerveuses active la guanylate cyclase en augmentant le taux de GMPC qui peut activer le protéine kinase G (PKG) (Olsson et Holmgren, 2000). La stimulation de l'AMPc devient plus sensible en présence de GMPC et de PKG (Fig. 8) (Murthy, 2006).

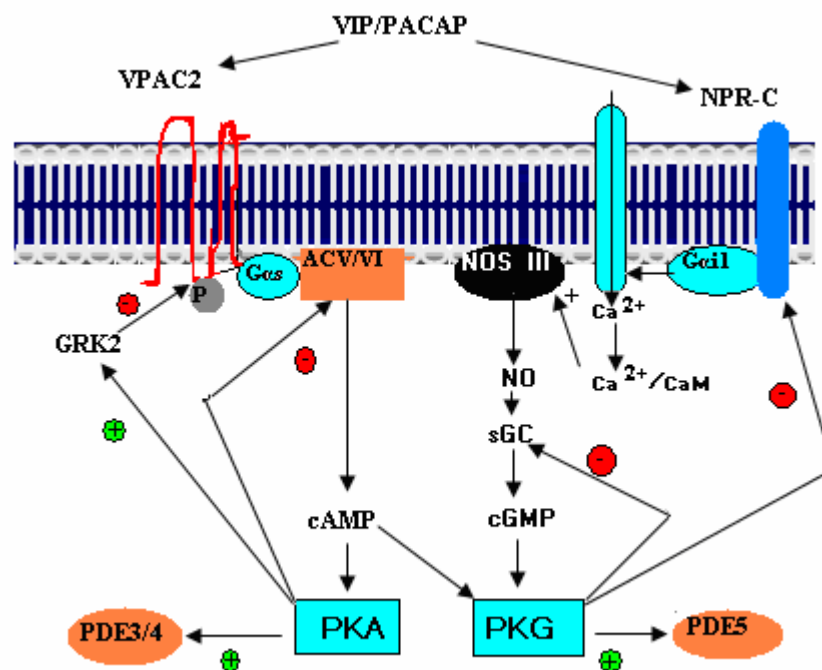


Figure 8: Mécanisme d'action de NO et de PACAP (Murthy, 2006).

La PKG ou la PKA et la PKG induisent la relaxation de muscle lisse par l'intermédiaire de plusieurs voies de signalisation, qui aboutissent à la phosphorylation de la chaîne légère de myosine 20KDa. Les deux kinases phosphorylent la RGS4 et stimulent la

désactivation de $G_{\alpha q}$, ce qui inhibe la PLC- β_1 et par conséquent la formation de l'IP $_3$. En addition, la PKG et non la PKA, phosphoryle le récepteur de l'IP $_3$ (IP $_3$ -RI) et active la pompe Ca $^{2+}$ /ATPase sarcoplasmique en inhibant la libération de Ca $^{2+}$. Les deux kinases inhibent la mobilisation de Ca $^{2+}$ dans le muscle longitudinal par l'inhibition de l'activité de la PLA $_2$ cytoplasmique et les récepteurs ryanodine. Tous ces mécanismes induisent la réduction de la concentration de Ca $^{2+}$ intracellulaire et par conséquent inhibent l'activité de la MLCK et la phosphorylation de la chaîne légère de myosine (Fig. 9) (Murthy, 2006).

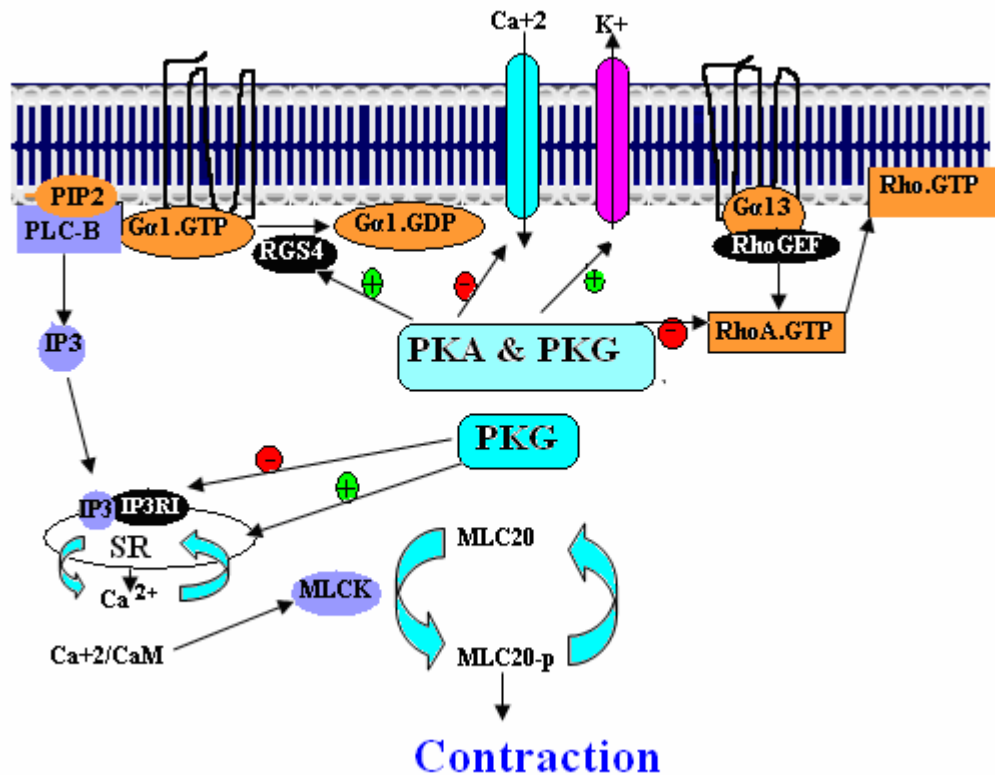


Figure 9: Les molécules cibles de la PKA et de la PKG pendant la relaxation de muscle lisse (Murthy, 2006).

- + : stimulation.
- : inhibition.

2.4.2. Les neurotransmetteurs à effet excitateur

a- La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un amine connue depuis une cinquantaine d'année, initialement trouvé dans l'intestin (Allain, 2004). La 5-HT est un neurotransmetteur de la classe des amines biogènes présents dans plusieurs organes, elle est synthétisée par les neurones sérotoninergiques à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane. La réponse contractile induite par la sérotonine dépend des deux réserves intracellulaire et extracellulaire de Ca $^{2+}$ (Olsson et Holmgren, 2000).

❖ Les récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs de la 5-HT sont classés en sept groupes (5HT₁-5HT₇). Ces récepteurs sont localisés au niveau du cerveau et à la périphérie, mais leur distribution n'est pas homogène. De plus certains récepteurs comme les 5HT_{1A} et 5HT_{1B} sont surtout présynaptiques et modulent la libération de 5-HT mais la plupart sont postsynaptiques (Wooland et al., 1994).

b- Les tachykinines

La famille des tachykinines regroupe la substance P et la neurokinine (Hoyle, 1998). Les tachykinines sont identifiées par un motif commun (Phe-X-Gly-Leu-Met) dans la partie C-terminale des peptides. Elles ont été rapporté comme des modulateurs excitateurs de l'activité de muscle circulaire du colon de rat (Serio et al., 1998). La substance P des mammifères constituée de 11 acides aminés et des peptides similaires est isolée à partir de tous les groupes des vertébrés (Olsson et Holmgren, 2000). La substance P libérée par les interneurons peut stimuler les neurones moteurs cholinergiques et cause la contraction de muscle lisse circulaire (Bartho et Hlzer, 1985).

❖ Les récepteurs des tachykinines

Trois types de récepteurs des tachykinines sont caractérisés pharmacologiquement chez les mammifères. Ils sont appelés NK₁, NK₂ et NK₃, et ont une grande affinité pour la substance P (Iversen, 1994). NK₁ et NK₂ sont les formes dominantes présentes sur le muscle lisse gastro-intestinal. Les neurones excitateurs libèrent la tachykinine qui agit sur les récepteurs NK₂ et confirme le rôle de la tachykinine comme médiateur excitateur (Maggi et Guiliani, 1995).

c- L'acétylcholine (Ach)

L'Ach est un neurotransmetteur du SNE initialement identifié, très répondu dans le muscle lisse des vertébrés et des invertébrés (Goyal et Hirano, 1996). L'Ach est un neurotransmetteur excitateur pour stimuler la contraction du muscle lisse (Szuszewski, 1996).

❖ Les récepteurs de l'Ach

L'Ach a des effets muscariniques et des effets nicotiniques par stimulation des récepteurs correspondants. Les principaux sous types de récepteurs cholinergiques muscariniques présents dans le tractus gastro-intestinal sont M₂ et M₃ (Ehlert et al., 1997).

d- Mécanisme d'excitation

Les principaux événements de la contraction de muscle lisse gastro-intestinal en réponse à la neurotransmission cholinergique sont les suivants:

L'Ach peut se lier aux récepteurs muscariniques M_2 et M_3 activant les voies intracellulaires. Les récepteurs M_2 sont couplés à la protéine G_i qui inhibe l'adénylate cyclase A, et diminue le taux de l'AMPc. Les récepteurs M_3 sont couplés à la protéine G_q qui active la phospholipase C (PLC) qui dégrade le phosphatidyl inositol biphosphate (PIP_2) en inositol triphosphate (IP_3) et diacyl glycerol (DAG). L' IP_3 induit la libération de Ca^{2+} de réticulum sarcoplasmique, alors que le DAG provoque la translocation de la protéine kinase C (PKC) à la membrane cellulaire et ultérieurement l'activation des canaux Ca^{2+} (Fig. 10) (Olsson et Holmgren, 2000).

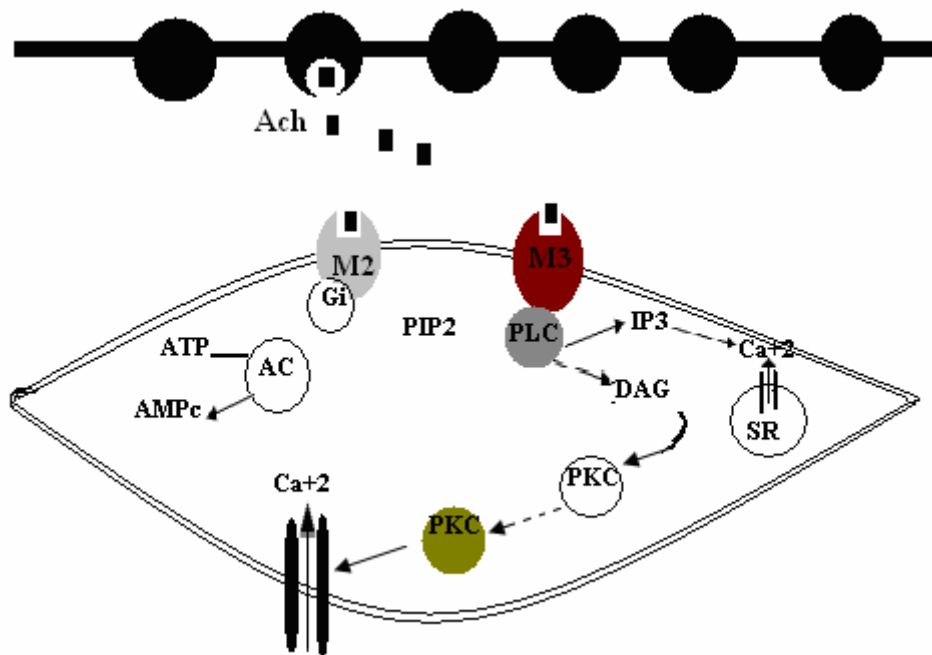


Figure 10: Représentation schématique des principaux événements de la contraction du muscle lisse gastro-intestinal (Olsson et Holmgren, 2000).

Chapitre III

Activité contractile du colon

III- Activité contractile du colon

3.2. Le muscle lisse

Les fibres musculaires sont appelées des muscles lisses si elle ne présentent pas les striations caractéristiques des groupes d'actines et de myosines contenues dans un sarcomère (Eckert et al., 1999). Le muscle lisse est constitué de cellule plus petites. Ce sont des cellules fusillées, allongées, mononuclées (Cloarec et al., 1992), réunies en groupes fonctionnelles par des jonctions lacunaires (Rieutort, 1998).

A l'échelle ultrastructurale, les filaments contractiles d'actine et de myosine ne présentent pas la disposition régulière de muscle strié (Nilson, 1998), mais peuvent indépendamment constituer des ponts: la proportion relative d'actine et de myosine est bien supérieure à celle de muscle squelettique de telle sorte que pour chaque filament épais de myosine, il peut y avoir une dizaine de filament mince d'actine. Par ailleurs, les limites de longueur réglant la tension du muscle lisse sont beaucoup plus grandes du fait notamment de l'absence de lignes Z et de l'agencement régulier des filaments (Calas et al., 1997). Les filaments des muscles lisses sont attachés aux corps denses dans le cytosol et aussi aux membrane plasmique (Fig. 11) (Freeman et al., 2000). La myosine de fibres lisses possède une activité ATPasique bien plus faible que celle des fibres striées. Cette activité est localisée au niveau des chaînes légères de la molécules (Rieutort, 1998). Les muscles lisses n'ont pas de troponine, à la place, le Ca^{2+} se fixe sur la calmoduline en formant un complexe Ca^{2+} /calmoduline (Eckert et al., 1999).

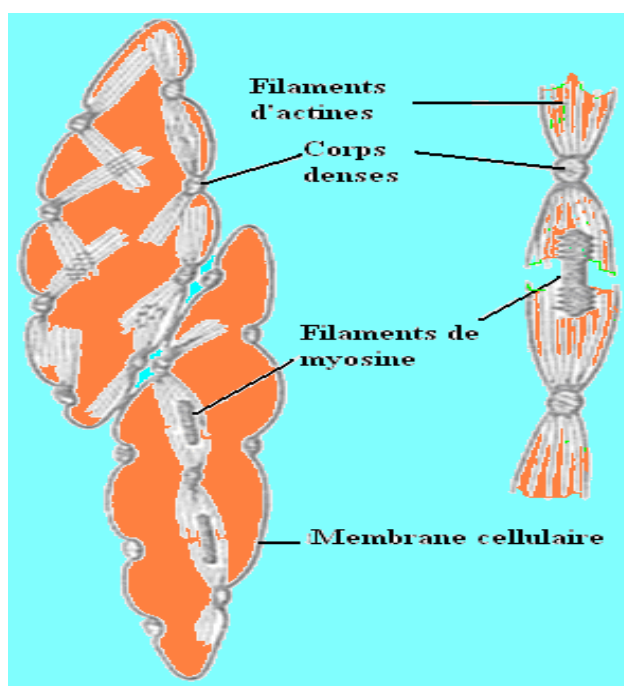


Figure 11: Ultrastructure du muscle lisse (Guyton, 1996).

3.1. La contraction musculaire

La motilité est l'une des caractéristiques des animaux et des être humains. Chez ces derniers, tout mouvement, volontaire ou non, requiert la présence de muscles. Le muscle est un tissu formé de cellules capables de se contracter, grâce à l'interaction de deux protéines, l'actine et la myosine, permettant de produire un mouvement. Les muscles participent à diverses fonctions essentielles à la vie de l'organisme (respiration, digestion...etc.) et à son adaptation au milieu environnant (locomotion, thermorégulation...etc.) (Lemieux, 2003). On distingue deux grands types de muscles: les muscles striés ou muscles de la vie de relation, et les muscles lisses ou muscles de la vie végétative. La fonction principale des muscles lisses est une fonction mécanique, qui génère une force, cette force peut être utilisée pour assurer plusieurs fonctions, y compris la maintenance de la régulation de la circulation, l'expulsion du fœtus et la motilité gastro-intestinale (Abde-latif, 1996).

3.3. Les types de contractions coliques

L'activité motrice du colon chez la plupart des espèces (chiens, êtres humains et rats) est caractérisée par trois types de contraction divisés selon la mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire en: contraction phasique rythmique, contraction tonique et contraction géante de migration (GMCs) (Karaus et Sarna, 1987).

3.3.1. La contraction phasique rythmique

Elle est due à la mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire (Parkech et Brading, 1991). Etant donné que la quantité de Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique est limitée, la contraction est transitoire, elle est appelée contraction phasique et réglée par les ondes lentes (Fig. 12) (Karaki et al., 1997). La dépolarisation de la membrane induite par des concentrations élevées de K^+ , augmente l'influx de Ca^{2+} par l'intermédiaire de l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants de type L (Cover et Samson, 1986). La stimulation augmente la concentration des ions Ca^{2+} non seulement par le réticulum sarcoplasmique mais aussi par la mitochondrie (Karaki et al., 1997). La libération de Ca^{2+} par la mitochondrie induit une large contraction transitoire. Les ions Ca^{2+} stimulent la production d'ATP par la mitochondrie car elle est déclenchée par l'énergie consommée par les éléments contractiles (Karaki et al., 1997).

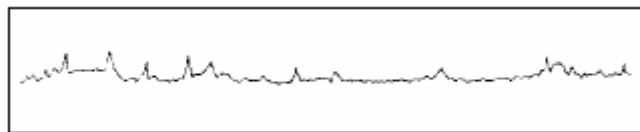


Figure 12: L'enregistrement de la contraction phasique dans le colon proximal chez l'homme (Coffin et al., 1999).

3.3.2. La contraction tonique

Elle est due à l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire. La dépolarisation de la membrane plasmique par l'augmentation de la concentration des ions K^+ induit l'ouverture des canaux Ca^{2+} vers le cytosol et déclenche la contraction tonique des muscles lisses (Fig. 13) (Godfraind, 1992), dans ce-ci, les agonistes induisent une augmentation dans la sensibilisation de Ca^{2+} (Ozaki et al., 1991). C'est une contraction non réglée par les ondes lentes et le réticulum endoplasmique est plus abondant dans les muscles lisses toniques que dans les muscles phasiques (Bolton et al., 1999).

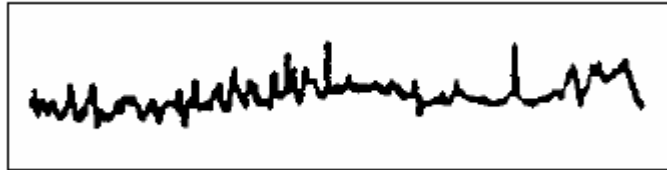


Figure 13: L'enregistrement de la contraction tonique dans le colon distal chez l'homme (Jouet al., 1998).

3.3.3. La contraction géante de migration (GMCs)

Elle est produite une ou deux fois par jour dans le colon des êtres humains et de chien. Dans le colon des rats, elle se produit régulièrement à une fréquence de 40 par heure (Li et al., 1999). Chez les rats, les GMCs migrent le long d'une distance beaucoup plus courte et rare en comparaison avec celle dans le colon de chien. Elles ne sont pas réglées par les ondes lentes et leurs voies de signalisation des muscles lisses sont différentes de celles des contractions phasiques. Les GMCs sont quelques fois superposées avec des contractions phasiques (Fig. 14) (Sarna, 2000).

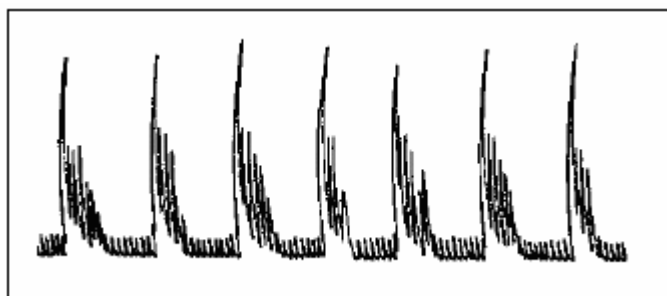


Figure 14: L'enregistrement de la contraction géante de migration dans le colon moyen de rat (Gonzalez et al., 2001).

3.4. Les mécanismes moléculaires de la contraction

La contraction musculaire nécessite l'intervention de plusieurs molécules effectrices telles que les protéines régulatrices (calmoduline, caldesmone, ...etc.) et les kinases (PKG, PKA, MLCK, ...etc.).

La mobilisation de Ca^{2+} dans les cellules musculaires circulaire et longitudinale varie. Dans les deux couches musculaires des agonistes couplés à la protéine G initient la contraction par l'augmentation de la concentration de Ca^{2+} cytosolique (Murthy et al., 1991; Sun et Supplisson, 1993).

3.4.1. Le mécanisme de la contraction du muscle lisse circulaire

La contraction initiale et la phosphorylation de MLC_{20} dans le muscle lisse sont médiées exclusivement par les récepteurs M_3 et M_2 qui activent la PLA_2 par des voies distinctes qui impliquent la ERK1/2 et la p38 MAP kinase (p38MAPK) respectivement (Murthy, 2006). La stimulation de ces récepteurs induit l'hydrolyse de PIP_2 et la formation d' IP_3 par l'intermédiaire de la $\text{PLC-}\beta_1$. Le réticulum sarcoplasmique exprime des récepteurs à haute affinité pour l' IP_3 et des canaux Ca^{2+} (Murthy et al., 1991). Deux récepteurs d' IP_3 , $\text{IP}_3\text{R-I}$ et $\text{IP}_3\text{R-III}$, sont exprimés dans ces cellules, mais uniquement l' $\text{IP}_3\text{R-I}$ médie la libération de Ca^{2+} qui active le complexe $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ et donc la contraction (Fig. 15) (Murthy et al., 1991; Murthy et Zhou, 2003).

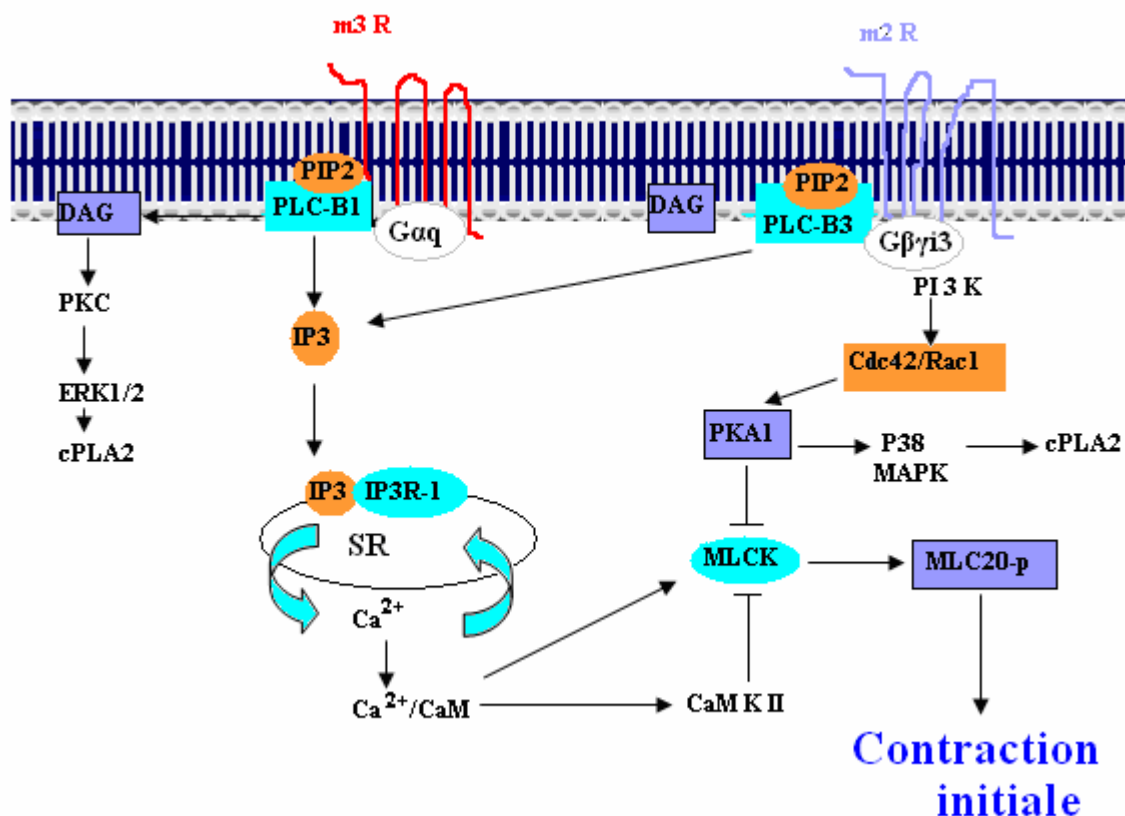


Figure 15: Mécanisme de la contraction du muscle lisse circulaire (Murthy, 2006).

3.4.2- Mécanisme de la contraction du muscle lisse longitudinal

Les cellules de muscle lisse longitudinal contiennent une faible quantité de PIP_2 et génèrent une quantité minimale d' IP_3 . Les cellules musculaires de cette couche possèdent une ADP ribosyl cyclase liée à la membrane plasmique, qui peut être activée pour former l'ADP ribose cyclique (Kuemmerle et Makhlouf, 1995). La PLA_2 cytosolique hydrolyse la phosphatidyl choline (PC) en acide arachidonique (AcA). Une basse concentration de AcA induit la dépolarisation de la membrane et l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (Murthy et al., 1995; Wang et al., 1993). L'entrée de Ca^{2+} stimule la formation de l'ADP ribose cyclique et provoque la libération de Ca^{2+} à travers les canaux ryanodine (Fig. 16) (Murthy, 2006).

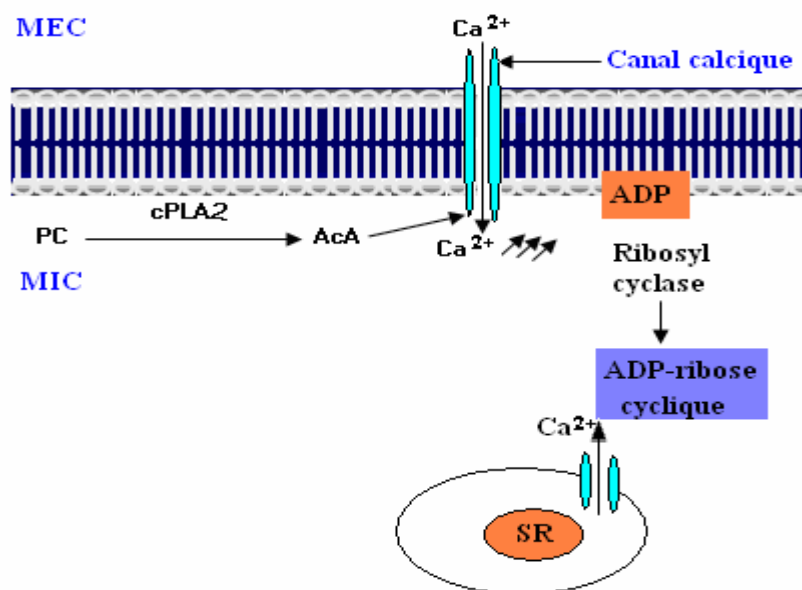


Figure 16: Mécanisme de la contraction de muscle lisse longitudinal (Murthy, 2006).

PC: phosphatidyl choline

AcA: acide arachidonique

cPLA₂: PLA₂ cytosolique

MIC: milieu intracellulaire

MEC: milieu extracellulaire

Conclusion

Le colon contribue à trois fonctions importantes de l'organisme: la concentration des matières fécales par absorption d'eau et d'électrolytes, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles et la digestion et l'absorption des aliments non encore digérés. Bien que le côlon ne soit pas un organe vital, ses fonctions contribuent de manière importante au bien-être général des humains.

L'innervation du colon se fait par l'interaction complexe de nerfs intrinsèques (système nerveux entérique) et extrinsèques (système nerveux autonome).

Il existe plusieurs types fondamentaux de contraction dans le colon, dépend surtout de la fréquence des ondes lentes des muscles lisses qui proviennent des cellules interstitielles de Cajal (CIC), qui jouent un rôle régulateur (pacemaker).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Abdel-latif A A. Cross talk between cyclic AMP and the phosphoinositol signaling cascade in iris sphincter and other non vascular smooth muscle. Proc. Soc. Exp. Biol. Ped. 1996; 211: 163-177.

Alberti E; Mikkelsen. H B; Larsen J O; Jimenez M. Motility patterns and distribution of ICC nitergic neuron the proximal, mid-and distal-colon of the rat. Neurogastroenterology and motility. 2005; 17: 133-147.

Arimura A. Perspective on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the neuroendocrine, endocrine, and nervous system. J. Pn. J. Physiol. 1998; 48: 301-331.

Baud L. Physiologie digestive PCEM2. Motricité digestive. 2003; 81-122

Barajas-Lopez C; Berezin I; Daniel E E; Huizinga J D. Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. Am. J. Physiol. 1989; 257 (*Cell Physiol.* 26): C830–C835.

Bartho L; Holzer P. Commentary search for a physiological role of substance P in gastrointestinal motility. Neuroscience. 1985; 16: 1-32.

Bassoti G; Bataglia E; Dughera L; Zambellic C; Morelli A et al. Interstitial cells of Cajal, enteric nervous in colonic diverticular disease. J. Clin. Pathol. 2005; 58: 973.

Beckett E A H; Horiguchi K; Khoyi M; Sanders KM; Ward S M. Loss of enteric motor neurotransmission in the gastric fundus. J. Physiol. 2002; 543: 871-887.

Berezin I; Huizinga J D; Daniel E E. Interstitial cells of Cajal in the canine colon: a special communication network at the inner border of the circular muscle. J. Comp. Neurol. 1988; 273: 42–51.

Berezin, I; Huizinga J D; Daniel E E. Structural characterization and interconnections of interstitial cells of Cajal in myenteric plexus and circular muscle of canine colon. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1989; 67: 1580–1585.

Bernier J J. physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. 2^{ème} Ed. 1984; 100-103.

Bilski J; Kontureck S J. Role of nitric oxide in gastrointestinal alkaline secretion. J. Physiol. Pharmacol. 1994; 45: 541-553.

Bolton T B; Berstwitch S A; Zinolos A V; Gordienko D V. Excitation- contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscle. Rev. Physiol. 1999; 61: 85-115.

Borjesson L; Nordgren S; Delbro D S. DMPP cause relaxation of rat distal colon. Eur. J. Pharmacol. 1997; 334: 223-231.

Briejer M R; Akkermans L M A; Shuurkes J A J. Interaction of serotonin with multiple receptors and neurotransmitters in the guinea pig isolated colon. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1995; 329 (1): 121-133.

Calas A; Perrin J F; Chistain P; Vanneste P. Tissus excitables. La digestion. In: *Precis de physiologie*. Ed, Doin éditeur (paris). 1997; Chap. 3: 53-89; Chap. 6: 194-199.

Cloarec D; Bruley S; Desvarnnes J P; Galmichez. Modification de la motricité digestive. In: *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Ed. OPU (Alger). 1992; Chap. 44: 581-590.

Coffin; Benoit; Fossati S; Flourie Bn; Le'mann M; Jouet P; Franchisseur C; Jian R; Rambaud J C. Regional effects of cholecystokinin octapeptide on colonic phasic and tonic motility in healthy humans. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (Gastrointest. Liver Physiol. 39): 767-772.

Cooke H J. Neuroimmune signaling in regulation of intestinal ion transport. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 167-178.

Costa M; Brookes SJ. The enteric nervous system. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: Suppl: 129-137.

Daniel E E; Posey-Daniel V. Neuromuscular structures in opossum esophagus: role of interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol.* 1984; 246: 305-315.

Daniel E E; Haugh C; Woskowska Z; Cipris S; Jury J; Fox-threlkeld J E T. Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide. *Am. J. Physiol.* 1994a; 266: 31-39.

Daniel E E; Vergara P; Mao Y K; Fox-threlkeld J E T. CCK8 a neuromodulator of NO, VIP and Ach release in canine intestine: functional and ligand binding studies. *Biomed. Res.* 1994b; 51-56.

Delbro D S. Neuronal inhibition determines the gastrointestinal motor. *Physiol. Sci.* 1996; 11: 67-71.

Devroede G J; Philips S F; Codee C F; Lind J F. Regional differences in rate of insorption of sodium and water from the human large intestine. *Can. J. Pysiol. Pharmacol.* 1971; 49: 1023-1029.

Eckert R; Randle D; Burggrenw; French K. Communication neuronale, muscle et mouvement. In: *Physiologie animale*. 4^{ème} Ed. De Bocck (Paris). 1999; Chap. 6: 163-216; Chap. 10: 301-404.

Ehlert F J; Thomas E A; Gerstin E H; Griffin M T. Muscarinic receptors and gastrointestinal smooth muscle. In: Eglen R M (Ed). *Muscarinic receptors subtypes in smooth muscle*. CRC Press, Boca. Reton. N y. London. Tokyo. 1997; 87-147.

Ekblad E; Sunder F. Distinct receptor mediate pituitary adenylate cyclase activating peptide and vasoactive intestinal peptide induced relaxation of the rat ileal longitudinal muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 344: 61-66.

Farraway L; Ball A K; Huizinga J D. Intercellular metabolic coupling in canine colon musculature. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 1492-1502.

Faussone-Pellegrini M S. Histogenesis, structure and relationships of interstitial cells of Cajal (ICC): from morphology to functional interpretation. *Eur. J. Morphol.* 1992; 30: 137-148.

Fink S; Freidman G. The differential effect of drugs on the proximal and distal colon. *Am. J. Med.* 1960; 28: 534-540.

Friemel F; Jury G. *Physiologie de la digestion*. PCEM₂. 2004; 1-25.

Furness JB; Costa M. *The enteric nervous system*. New York: Churchill Livingstone. 1987.

Furness J B; Bornstein J C. The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. 2nd Ed. Vol. 1. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1995: 2-24.

Gabella G. Structure of muscle and nerves of gastrointestinal. In: Johnson L R; Christensen J; Jackson M J; Jacob E J; Walsh J H. Ed. (New York). 1987; 335-382 Gershon M D; Kirchgessner A L; Wade P R. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd Ed. New York: Raven Press. 1994: 381-422.

- Glasgow I; Mattar K; Krantis A. Rat gastroduodenal motility *in vivo*: involvement of NO and ATP in spontaneous motor activity. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: 889-896.
- Godfraind T; Miller R; Wibo M. Calcium antagonist and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* 1986; 38: 321-416.
- Godfraind T; Dessu C; Salmone S A. Comparison of the potency of selective L-calcium channels blockers in human coronary and internal memory arteries exposed to serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 263: 112-122.
- Gonzalez; Asensio; Sarna SK. Neural regulation of *in vitro* giant contractions in the rat colon. *Am. J. Physiol.* 2001; 281: 275-282.
- Gover A K; Samson S E. Big coronary arteria smooth muscle, substrate and pH dependence of two calcium pumps. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: 529-534.
- Goyal R K; Hirano I. Mechanisms of disease: The enteric nervous system. *New. Engl. J. Med.* 1996; 334 (16): 1106-1115.
- Guyton A C. Précis de physiologie médicale. 1996. D'après Fig. 8-5. p. 90. Piccin. Padoue.
- Guyton A C. Précis de physiologie medicale: physiologie gastrointestinale, motilité, contrôle nerveux et circulation sanguine 12^{ème} partie. Ed. Piccin (mississippi). 2002: 680-690.
- Hagger R; Gharaie S; Finlayson C; Kumar D. Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *Am. J. Physiol.* 275. 1998; 38: 1309-1316.
- Hamar A J; Arimura A; Gozes I et al. International union of pharmacology XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 256-270.
- Hansen MB. The enteric nervous system I: gastrointestinal functions. *Pharmacology and toxicology* 2003b; 92: 249-257.
- Horiguchi K; Kathleen D; Keef; Ward M. *Am. J. Physiol.* 2003; 284: 756-767.
- Houdusse A; Love M L; Downigwez; Grobar K Z; Cohen C. *Structure.* 1997; 5: 1698-1771.
- Hoyle C H V. Neuropeptide families: evolutionary perspectives. *Regul. Pept.* 1998; 73: 1-33.
- Huizinga J D; Diamant N E; El-sharkawy T Y. Electrical basis of contractions in the muscle layers of the pig colon. *Am. J. Physiol.* 1983; 245: 482-491.
- Huizinga J D; Thuneberg L; Kluppel M; Malysz J; Mikkelesen H B; Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373: 347-349.
- Hureau J; Cady J; Kron B. Anatomie du corps humain. Tome IV. 1970; 80-84.
- Iversen L L. History of tachykinin receptors. Humana press. Totowa. New Jersey. 1994; 23-37.
- Jouet P; Coffin B; Lemann M; Gorbatchef C; Franchisseur G; Jian R; Ramband J C; Flourie B. Tonic and phasic motor activity in the proximal and distal colon of healthy humans. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 459-464.
- Kamm K; Stull J T. Regulation of smooth muscle contractile elements by second messenger. *Rev. Physiol.* 1989; 51: 299-313.

- Karaki H; Ozaki; Hori M; Mistsuisato M; Amano K; Miyanotos; Nakazawa H; Wonk; Sato K. Calcium movement, distribution and function in smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* 1997; 49 (2): 157-230.
- Karass M; Sarna S K. Giant migrating contractions during defecation in the dog colon. *Gastroenterology.* 1987; 92: 925-933,
- Kayser C H; Albe-Fessard D; Aubert X; Bonnet Y et al. Le neurone, les muscles lisses de vertébrés. In: *Physiologie: Système nerveux, muscle.* 3^{ème} Ed. Flammarion. *Medicine-sciences (Paris).* 1976; Chap. 2:1-274; Chap. 21: 1715-1784.
- Keef K D; Murray D C; Sanders K M; Smith T K. Basal release of nitric oxide induces an oscillatory motor pattern in canine colon. *J. Physiol.* 1997; 499: 773-786.
- Khromov A S; Webb M R; Frenczi M A; Trnthan D R et al. Myosin regulatory light chain phosphorylation strain modulate ADP release from smooth muscle myosin. *Biophys. J.* 2004; 46 (4): 2318.
- Kirchgessner A L; Gershon M D. Innervation of the pancreas by neurons in the gut. *J. Neurosci.* 1990; 10: 1626-42.
- Knug Sen M A; Tot Gu P A. Possible role of the L-arginine-nitric oxide with guinea pig colon. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 837-841.
- Kuemmerle J F; Murthy K S; Makhlof G M. Agonist-mediated influx activates ryanodine-sensitive, IP3-insensitive Ca²⁺ release channels in longitudinal muscle of intestine. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1994; 266: 1421-1431.
- Kuemmerle J F; Makhlof G M. Agonist-stimulated cADP-ribose: endogenous modulation of Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in intestinal longitudinal smooth muscle. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:25488-25494.
- Kunze W A A; Furness J B. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility annus. *Rev. Physiol.* 1999; 61: 117-142.
- Lamy Julien M. Thèse présentée à l'université Strasbourg Louis Pasteur école doctorale M S II. Laboratoire des sciences de l'image, de l'informatique UMR 7005 (CNR) UL. 2002.
- Lincoln J; Hoyle C H V; Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. Cambridge university press. Cambridge. 1997.
- Maggi C A; Guiliani S; Zagorodnyuk V. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the circular muscle of guinea pig colon: Role as inhibitory transmitter and mechanisms of relaxation. *Regul. Pept.* 1996; 61 (1): 27-36
- Malysz J; Thuneberg L; Mikkelsen H B; and Huizinga J D. Action potential generation in the small intestine of W mutant mice that lack interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1996; 271: 387-399.
- Mao Y K; Wang Y F; Moog K C et al. Locations and molecular formes of PACAP and sites and characteristics of PACAP receptors in canine ileum. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 217-225.
- Mikkelsen H B; Malysz J; Huizinga J D; Thuneberg L. Action potential generation, kit receptor immunohistochemistry and morphology of Steel-Dickie (Sl/Sld) mutant mouse small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 1998; 10: 11-26.

Moosmang S; Schulla V; Welling A; Feil R; Feil S; Wegener Jow; Hofman F; Klugbaeur. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel (V). 1, 2 for Blood pressure regulation: EMBO. J. 2003; 1. 22 (22): 6027.

Mulé F S; Dangelo; Amato A; Contino I; Serio R. Modulation by nitric oxide of spontaneous mechanical activity in rat proximal colon. 1997.

Murthy K S, Grider J R; Makhlof G M. InsP3-dependent Ca²⁺ mobilization in circular but not longitudinal muscle cells of intestine. Am. J. 1991; 1261: 937-944.

Murthy K S; Kuemmerle J F; Makhlof G M. Release of arachidonic acid by agonist mediated activation of PLA2 initiates Ca²⁺ mobilization in intestinal smooth muscle. Am. J. Physiol. 1995; 269: 93-102.

Murthy K S; Zhou H. Selective phosphorylation of IP3R-I *in vivo* by cGMP-dependent protein kinase in smooth muscle. Am. J. 2003; 284: 221-230.

Murthy K S. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. Annu. Rev. Physiol 2006; 68: 345-74.

Nakagawa H; Urakawa N. Effects of antimycin A on vascular and intestinal smooth muscle contraction. Arach. In: Pharmacodyn. Ther. 1985; 276: 92-105.

Nilsson S. Autonomic nerve function in the vertebrates. Springer verlag. Berlin. Heidelberg. New york. 1983.

Olsson N J; Pearson R B; Needleman P S; Hurwitz M Y; Kemp B E; Means A R. Poc. Nath. Achad. Sci. 1990; 87: 2284-2288.

Olsson C; Holmgren S. PACAP and nitric oxide inhibit contractions in proximal intestine of the atlantic cod. Gadus morhua. J. Exp. Biol. 2000; 203: 575-583.

Ozaki H; Gerthoffer W T; Publi Cover N G; Fusetani N; Snders K M. Time dependent changes in Ca²⁺ sensivity during phasic contraction of canine smooth muscle. J. Physiol. 1991; 440: 207-224.

Parkech A B; Brading A F. The source of calcium for carbachol-induced contraction in the circular smooth muscle of guinea pig stomach. Brit. J. Pharmacol. 1991; 104: 412-418.

Pierre Allain. Les médicaments. 3^{ème} Ed. 2004; 1-2.

Proano M; Camilleri M; Philips S F; Brown M L; Thomforde G M. Transit of solides through the human colon; regional quantification in the unprepared bowel. Am. J. Physiol. 1990; 258: 856-862.

Quevan Villiers J; Perlemuter L; Obraska P; Kope A. Cahier de biologie. In: Physiologie de la digestion gastrique, physiologie de la digestion. 3^{ème} Ed. Masson (Paris). 1972; 75-87.

Redwood C S; Marston S B; Gusev N D. Febslett. 1993; 327: 85-89.

Reginald H G; Charles M G; Moteus. In: Biochimie. 1^{ère} Ed. De Boeck université S (Paris). 2000; Chap.17: 533-564.

Rhee S G; Such P G; Rug S H; Lee S; Science. 1989; 244: 546-550.

- Rieutort M. Fibre musculaire et contraction, régulation du métabolisme hydrointestinal et excrétion azotée. In: Physiologie animale. Les cellules dans l'organisme. 2^{ème} Ed. Masson (Paris). 1998; 5: 160-184. 6: 145-149.
- Robert B. Physiology in gastrointestinal motility. Ed. Mosby. 1998; 590-602.
- Sanders K M; A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology. 1996; 111: 492–515.
- Sang Q; Yong H M. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse cell tissue. Res. 1996; 284 (1): 39-53.
- Sarna S K. Differential signal transduction pathways to stimulate colonic giant migrating and phasic contractions. Gastroenterology. 2000; 118: 4404.
- Serio R; Mulé F; Bonuissuro F; Postorino A. Tachkinins mediate non cholinergic excitatory neural responses in the circular muscle of rat proximal colon. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998; 76: 1-7.
- Shttleworth C W R; Keef K D. Roles of peptides in enteric neuromuscular transmission. Regul. Pept. 1995; 56 (2-3): 101-120.
- Smith T K; Reed J B; Sanders K M. Origin and propagation of electrical slow waves in circular muscle of canine proximal colon. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 1987; 252: 215–224.
- Stack W A; Filipowicz B; Hawkey C J. Nitric oxide donating compounds stimulate human colonic ion transport *in vitro*. Gut. 1996; 39: 93-99.
- Sun X P; Supplisson Mayer E. Chloride channels in myocytes from rabbit colon are regulated by a pertussis toxin sensitive G protein. Am. J. 1993; 264: 774–785.
- Surprenant A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. Annu. Rev. Physiol. 1994; 56: 117-40.
- Szurszewski J A. Migrating electric complexes of the canine small intestine. Am. J. Physiol. 1996; 271: 1757-1763.
- Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 1982; 71: 1–130.
- Tortora G; Grabowski. Les principes d'anatomie et de physiologie. In: Le système digestif. Ed. De Boeck (Paris). 2000; 869-871.
- Usdin T B; Bonner T I; Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary. Endocrinologie. 1994; 135: 2662-2680.
- Vander A J; Sherman J H; Luciano D S. Physiologie humaine. MC Graw. Hill. Ed. M. 2^{ème} Ed. 1977; 378-380.
- Vanner S J; Turnbull G K; Burnstein M; Burke J. Principes fondamentaux de gastro-entérologie. Etats pathologiques et démarches thérapeutiques. 5^{ième} Ed. 2005; 402-468.
- Wang X-B; Osugi T; Uchida S. Muscarinic receptors stimulate Ca²⁺ influx via phospholipase A2 pathway in ileal smooth muscle. Biophys. Biochem. Res. Commun. 1993; 193: 483–489.
- Whener R; Gehring W. Echange de matière et d'énergie, mouvement. In: Physiologie de la digestion gastrique. Physiologie de la digestion 3^{ème} Ed. Masson (Paris). 1972: 75-87.

Wiklund C U; Olgant C; Wilindnr Gustafsson L F. Modulation of cholinergic and substance P like neurotransmission by nitric oxide in the guinea pig ileum. Br. J. Pharmacol. 1993; 110: 883-839.

Wood J D. Physiology of the enteric nervous system. Physiology of the gastrointestinal tract.1994; 3: 423-475.

Woollard D F; Bornstein J C; Furness J B. Characterization of 5-HT receptors mediating contraction and relaxation of the longitudinal muscle of guinea pig distal colon *in vitro*. Naunym-Schmidebergs. Arch. Pharmacol. 1994. 349: 455-462.

Résumé

Le colon ou gros intestin, forme la partie terminale du tube digestif qui se divise en trois parties différentes: colon proximal, moyen et distal. Les fonctions essentielles du colon sont l'absorption d'eau en transformant les résidus alimentaires liquides de l'intestin grêle en fèces; la lubrification des fèces et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles. Le colon comporte deux couches musculaires, interne circulaire et externe longitudinale.

L'innervation du colon se fait par l'interaction complexe des nerfs intrinsèques (système nerveux entérique) et extrinsèques (système nerveux autonome), en plus des neurotransmetteurs classiques inhibiteurs (NO...etc.) et excitateurs (Ach...etc.).

L'activité motrice chez la plupart des espèces est caractérisée par trois types distincts de contraction: contraction phasique rythmique, contraction géante de migration et contraction tonique.

Mots clés: activité contractile; colon; contraction phasique; innervation.

ملخص

يمثل القولون أو المعي الغليظ الجزء الأخير من الأنبوب الهضمي الذي بدوره ينقسم إلى ثلاثة أقسام مختلفة: علوي ومتوسط وسفلي، ومن أهم أدواره امتصاص الماء الذي يحول جزيئات الغذاء السائلة للمعي الدقيق إلى فضلات و التخزين والتفريغ الإرادي للفضلات و تزييت الفضلات ودفعها إلى المستقيم. يحتوي القولون على طبقتين من العضلات، داخلية مستديرة وخارجية طولية.

التنبيه العصبي للقولون يتم بالتدخل المركب بين الأعصاب الداخلية (الجهاز العصبي المعوي) والأعصاب الخارجية (الجهاز العصبي الذاتي)، بالإضافة إلى النواقل العصبية المثبطة (أحادي أكسيد النترات... إلخ) والمحفزة (الأسيتيل كولين... إلخ).

النشاط الحركي للقولون عند أغلب الأجناس يتميز بثلاثة أنواع مختلفة من التقلص: تقلص مرحلي دوري وتقلص ذو انتقال ضخم و تقلص نبضي.

الكلمات المفاتيح: النشاط التقلصي؛ القولون؛ تقلص مرحلي؛ التنبيه العصبي