

Modélisation de la digestion dans l'intestin grêle

G. Barles¹ C. Georgelin¹ P. Lescoat² J-R. Licois¹

¹Fédération Denis Poisson FR 2964
Laboratoire de Mathématiques et Physique Théorique UMR 6083
Université François-Rabelais (Tours)

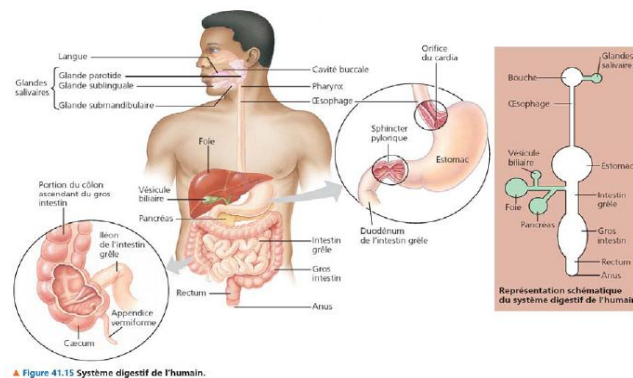
²INRA Nouzilly
UR 83 Recherches avicoles

CASCIMODOT

Plan

- 1 Physiologie de l'intestin
 - Anatomie
 - Les complexes migrants
 - Enzymologie de base
 - Difficultés
- 2 Modélisation
 - Les hypothèses
 - Le transport
 - La digestion
 - Résultats
 - Modèle à cylindre
- 3 Perspectives

Le système digestif



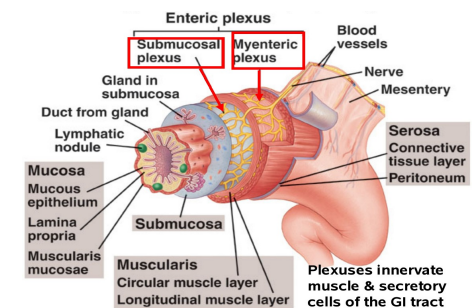
Les illustrations et certaines diapos sont tirées du site de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Anatomie

La paroi de l'intestin grêle est formée de deux couches de muscles lisses dont l'activité doit être coordonnée :

- une couche longitudinale externe,
- une couche circulaire interne.

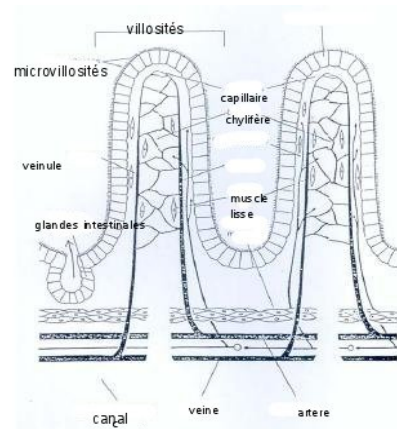
Cette dernière est tapissée de villosités qui sont le lieu d'échange entre l'intestin et l'extérieur.



La paroi intestinale

La grande capacité d'absorption de l'intestin grêle est liée à la structure fractale de la paroi que l'on peut représenter comme une superposition de plis de plus en plus petits.

- *valvules conniventes* : replis de 1 à 2 cm de hauteur,
- *villosités* : plis muqueux de 1 mm environ,
- *bordure en brosse* : surface multipliée par 600 par rapport au cylindre de base.

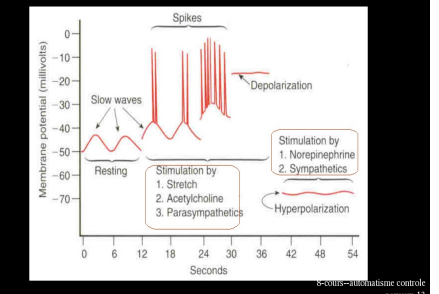


Navigation icons

Les ondes lentes

Les fibres nerveuses entourant l'intestin sont parcourues en permanence par des *ondes lentes*, qui jouent un rôle d'horloge. Leur fréquence est de 18 par minute au niveau du duodénum, 12 par minute au niveau de l'iléon chez l'homme. Ces ondes ne sont pas elles mêmes à l'origine d'une activité mécanique : il faut qu'il y ait en plus un potentiel d'action (pointes ou *spikes*) qui vienne s'y ajouter.

Genèse des ondes lentes et des potentiels de pointe

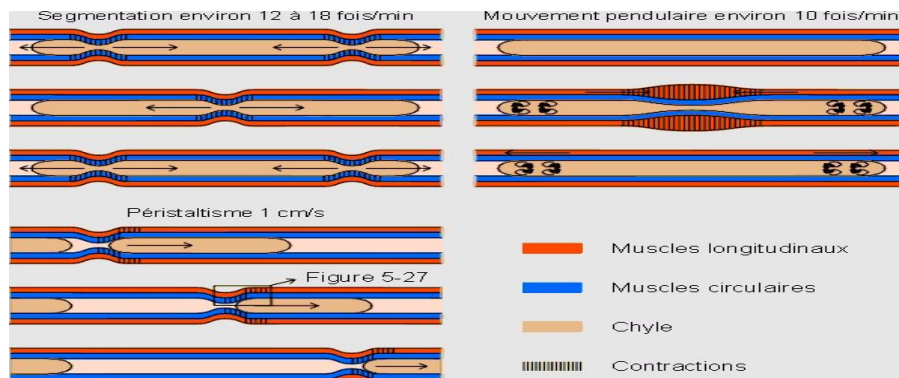


Navigation icons

Les mouvements de l'intestin

On peut observer 3 types de mouvements :

- des contractions circulaires de la couche interne,
- des contractions longitudinales de la couche externe,
- des contractions coordonnées qui font avancer le bolus comme le pied dans une chaussette,



Navigation icons

Les trois phases

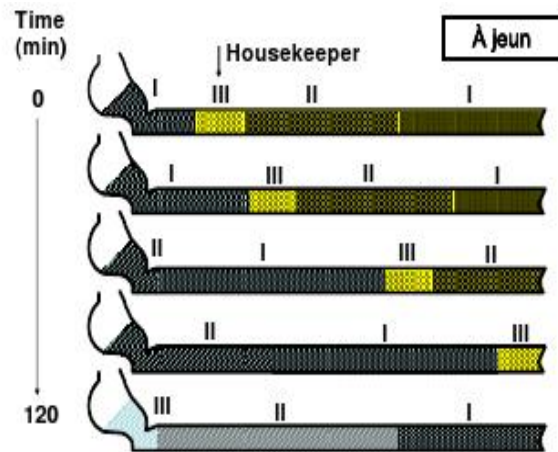
Pour un segment donné de l'intestin grêle, et selon la fréquence des pointes on va distinguer trois niveaux d'activité :

- Phase I : repos de l'intestin.
- Phase II : activité irrégulière (mélange du contenu favorisant l'absorption).
- Phase III : activité régulière. Dans cette période toutes les ondes lentes sont suivies de potentiels de pointe et sont associées à une contraction intestinale qui balaye les résidus (débris cellulaires, bactéries, ...) vers l'aval. On parle alors de complexe myoélectrique migrant ou CMM.

Navigation icons

L'enchaînement des phases

- En un point donné les phases se succèdent toujours dans l'ordre I, II, III.
- Il y a généralement un seul CMM qui balaye l'intestin.



En période post-prandiale

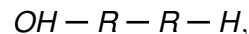
L'influence de la prise de nourriture sur l'activité intestinale est très différente selon les espèces.

- sans effet chez les ruminants,
- chez les monogastriques : il y a suppression des CMM pendant une durée variable selon la nature du repas (8 à 12 heures chez l'homme). On retrouve à la place une activité de type II sur l'ensemble de l'intestin grêle.

Cela veut dire que les très nombreuses contractions vues pendant la phase post-prandiale jouent plutôt un rôle de frein et facilitent les mélanges et la digestion.

Hydrolyse

La digestion est une réaction d'hydrolyse qui brise la liaison des macromolécules. A partir d'un polymère comportant deux radicaux R sous la forme

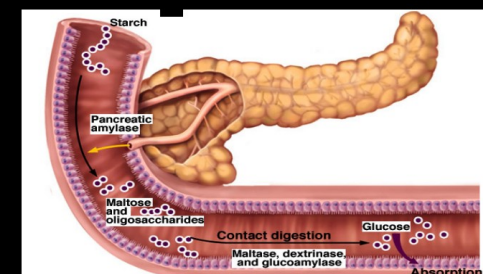


l'hydrolyse brise la liaison entre les deux radicaux et intercale un ion H et un ion OH (obtenus par dissociation d'une molécule d'eau) pour obtenir deux polymères

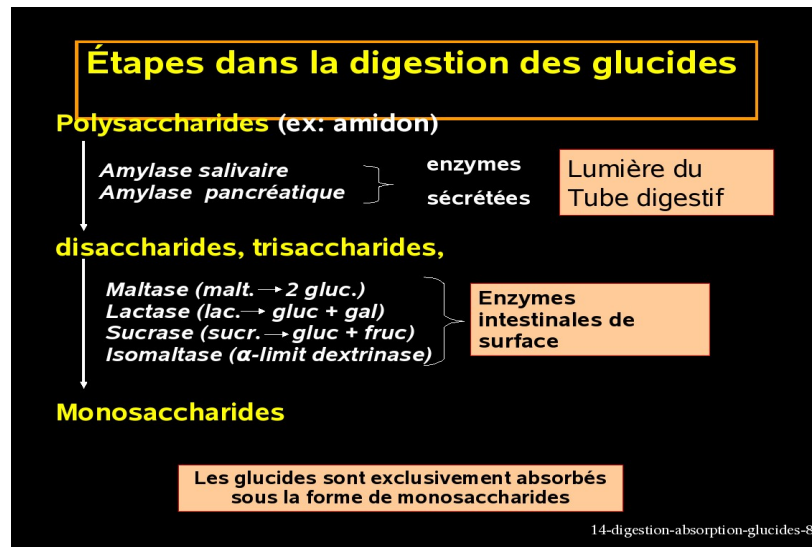


C'est une réaction spontanée très lente qui est accélérée par des enzymes, amylase, maltase, ...

Digestion des glucides dans l'intestin



- Les amylases salivaires sont inactives pour un $pH < 4.5$
- 50% de l'amidon peut être digéré avant d'arriver dans l'intestin
- L'amylase pancréatique réalise la digestion en 10 minutes



- Anatomie
- Les complexes migrants
- Enzymologie de base
- Difficultés

2 Modélisation

- Les hypothèses
- Le transport
- La digestion
- Résultats
- Modèle à cylindre

- L'intestin grêle est le moins étudié et le moins accessible.
- Les mesures sont extrêmement perturbatrices.
- In vivo on ne dispose donc que d'études indirectes.
- Ce ne sont pas les phases III bien connues qui assurent l'essentiel du travail mais les phases II.
- Chaque type de nutriments est traité et absorbé de façon spécifique.

Premier essai

La première tentative de modélisation à l'aide d'une équation de transport, qui avait été présentée ici-même, a vite été abandonnée. Pour le porc la longueur de l'intestin est d'environ 18 mètres, le transit dure environ 6 heures et on doit prendre en compte des phénomènes de l'ordre du centimètre par seconde. Numériquement il est impossible de gérer cela.

Nous présentons un modèle de transit dans l'intestin grêle où **une seule espèce de nutriments**

- entre dans l'intestin grêle au niveau du duodénum, sous forme d'un « paquet »,
- est transportée jusqu'à la fin de l'iléon,
- est transformée en molécules assimilables sous l'action d'enzymes.

On s'intéresse aux phénomènes de **transport** et de **dégradation** de ce « paquet » le long de l'intestin, avec une prise en compte extrêmement simplifiée de la chimie des réactions.

Les hypothèses

le transport

Le transport du « paquet » de nutriment est assuré

- par les contractions de l'intestin
- par les complexes myoélectriques migrants CMM
- l'efficacité dépendant des dimensions et de la position
 - l'efficacité du transport décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne du duodénum
 - la vitesse est inversement proportionnelle à la taille du « paquet ».

Limite du modèle : ces hypothèses concernent essentiellement les CMM de la phase III.

Le « paquet » de nutriments est assimilé à une sphère caractérisée par une position $x(t)$ et un rayon $R(t)$ à l'instant t .

Le transport est modélisé par une équation différentielle ordinaire sur $x(t)$ et la dégradation par une équation différentielle ordinaire sur $R(t)$. Les deux étant couplées.

Les hypothèses

la digestion

On considère que les nutriments A subissent deux dégradations

- L'une surfacique due aux enzymes de paroi
- L'autre volumique due aux enzymes mélangés avec les nutriments et qui sont transportés avec eux.

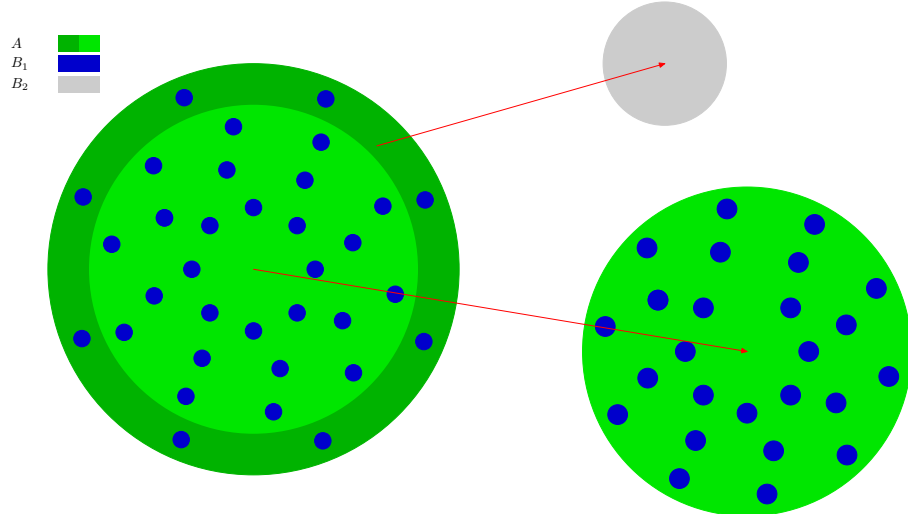
Ces deux actions produisent des assimilables que nous avons séparés en deux catégories

B_2 ceux qui sont directement assimilés car situés en périphérie,

B_1 ceux qui sont mélangés avec les nutriments et qui ne sont pas directement assimilés.

Schéma de la digestion

Nutriments en **vert** (clair et foncé), B_1 en **bleu**, B_2 en **gris**.



L'équation du transport

La loi de propagation est :

$$\frac{d^2x}{dt^2}(t) = C(t) \cdot \frac{d}{dt} \left[\psi \left(t - \frac{x(t)}{c} \right) \right] - K \frac{dx}{dt}(t) .$$

où K représente l'amortissement de la vitesse et $\psi(t)$ une fonction générant les impulsions. La quantité $C(t)$ doit refléter le fait que les impulsions sont

- d'autant mieux prises en compte que A est grand : $C(t) \propto (c_0 + c_1 A(t))$,
- atténuées par la distance : $1/C(t) \propto (a + bx(t))$.

Le transport

Une « sphère » donnée est décrite, à l'instant t , par un centre $x(t)$ et un rayon $R(t)$.

Elle correspond à une masse $A(t) = \frac{4}{3}\pi R^3(t)\mu$ de nutriments.

On suppose en outre que :

- la matière avance à cause d'impulsions qui sont générées à l'entrée de l'intestin grêle et qui vont se propager à la vitesse c (de l'ordre de 7,2 m/h),
- en l'absence d'impulsion, la vitesse décroît exponentiellement vite.

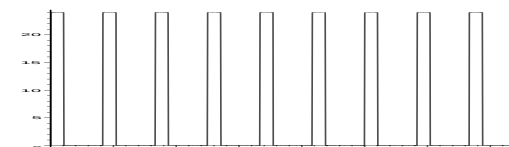
La fonction d'impulsion

On définit une fonction indicatrice, notée indic , égale à $1/\alpha$ pour $x \in]0, \alpha[$ et 0 sinon. La fonction ψ est définie par

$$\psi(z) = \tau * \text{indic}(\tau * z - E(\tau * z)),$$

où E correspond à la partie entière.

Elle représente donc un échelon d'aire unité qui se reproduit τ fois par unité de temps et de largeur $\alpha * \tau$.



$$\alpha = \frac{1}{4} \quad \tau = 6 \quad z \in [0; 1,5]$$

La digestion I

L'activité enzymatique varie en fonction du pH de l'intestin, i.e. en fonction de la position $x(t)$; en outre les enzymes se dégradent au cours du temps.

La transformation de A en B_1 et B_2 se fait de deux façons :

- de manière « volumique », sous l'action des enzymes endogènes

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -C_1 \cdot (1 - \rho(t)) R^3 = -C_1 \cdot A(t), \\ \frac{dB_1}{dt} &= +C_1 \cdot A(t) - \frac{dB_2}{dt}\end{aligned}$$

où $\rho(t)$ est la proportion de B_1 dans la « sphère » ; $\frac{dB_2}{dt}$ est la partie de B_1 transformée en B_2 par l'effet de surface. Le paramètre C_1 représente l'activité enzymatique.

L'activité enzymatique

Les calculs de l'activité enzymatique (fonction $k(ph(x), z)$) sont basés sur les hypothèses suivantes

- L'activité enzymatique est maximum (100%) pour un pH égal à 5 et nulle pour un pH égal à 2 ou à 7 avec variation linéaire entre ces points.
- Le pH de l'intestin varie (linéairement) en fonction de la distance entre 2 et 6 sur le premier mètre de l'intestin puis entre 6 et 7 sur les 17 mètres suivants. (pour le porc)
- Le composé des deux (au sens de la composition des fonctions) donne une fonction "activité" en fonction de la distance qui passe par les points $x = 0, k = 0, x = 3/4, k = 1, x = 1, k = 1/2$ et $x = 18, k = 0$.

D'où l'expression

$$k(x) = \frac{2}{3}|x| - \frac{5}{3}|x - \frac{3}{4}| + \frac{67}{68}|x - 1| + \frac{1}{68}|x - 18|.$$

La digestion II

- de manière « surfacique », liée à l'activité des enzymes de paroi dont la concentration est supposée saturée.

Le mélange $A + B_1$ se transforme en B_2 par l'action conjuguée de la dégradation de A et de la « libération » du B_1 .

La dégradation de A est proportionnelle à la surface de la sphère de rayon $R \propto A + B_1$, d'où :

$$\frac{dA}{dt} = -C_2 \cdot (1 - \rho(t)) (A + B_1)^{2/3} = -C_2 \cdot \frac{A}{(A + B_1)^{1/3}}$$

car $(1 - \rho(t))R^2$ représente la surface « occupée par A » à la périphérie de la sphère.

Cette transformation de A en B_2 est associée à une libération de B_1 qui devient du B_2 .

$$\frac{dB_2}{dt} = +cte \cdot \rho(t) R^2 = +cte \frac{B_1}{(A + B_1)^{1/3}}.$$

Les sucs pancréatiques

On tient compte aussi des sécrétions qui arrivent à la sortie du duodénum et qui augmentent le volume de la sphère, en rajoutant 25% à A lorsque x vaut 85 cm.

$$\frac{dA}{dt}(t) = \dots + \log(1.25)A(t) \frac{d}{dt} \left[\psi \left(\frac{x(t) - 0.85}{l} \right) \right],$$

Les équations de la dégradation-absorption

$$\frac{dA}{dt}(t) = -C_1 k(ph(x(t)), z(t)) \cdot A(t) - C_2(x(t)) \cdot \frac{A}{(A + B_1)^{1/3}(t)} + \log(1.25) A(t) \frac{d}{dt} \left[\psi \left(\frac{x(t) - 0.85}{I} \right) \right],$$

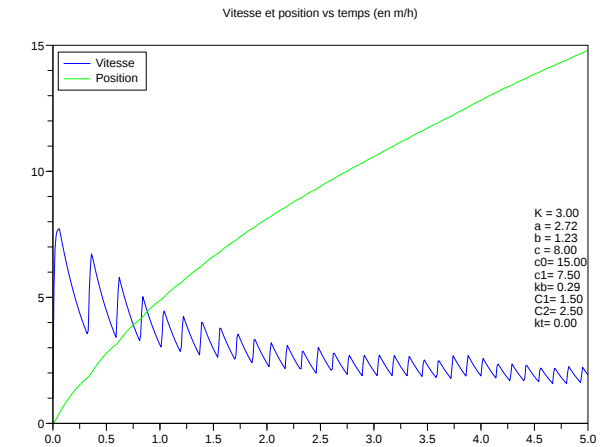
$$\frac{dB_1}{dt}(t) = +C_1 k(ph(x(t)), z(t)) \cdot A(t) - C_2(x(t)) \cdot \frac{B_1}{(A + B_1)^{1/3}(t)}$$

$$\frac{dB_2}{dt}(t) = C_2(x(t)) \cdot (A + B_1)^{2/3}(t) - \tilde{k} B_2(t).$$

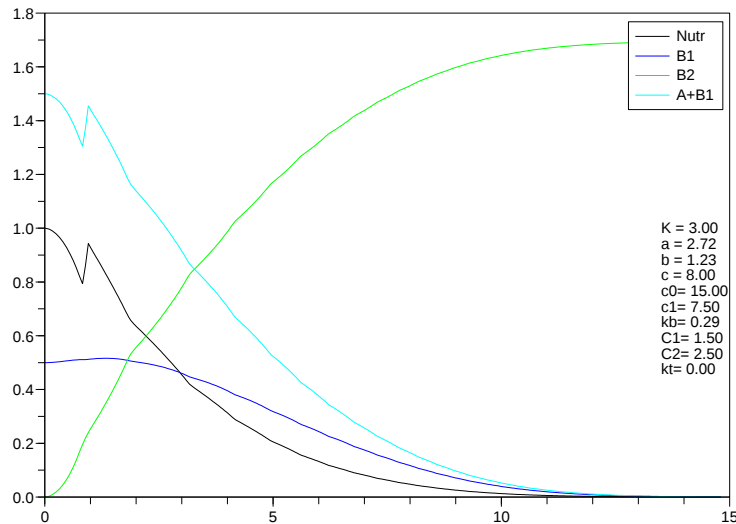
où la fonction $k(ph(x), z)$ représente l'activité enzymatique.

Quelques résultats.

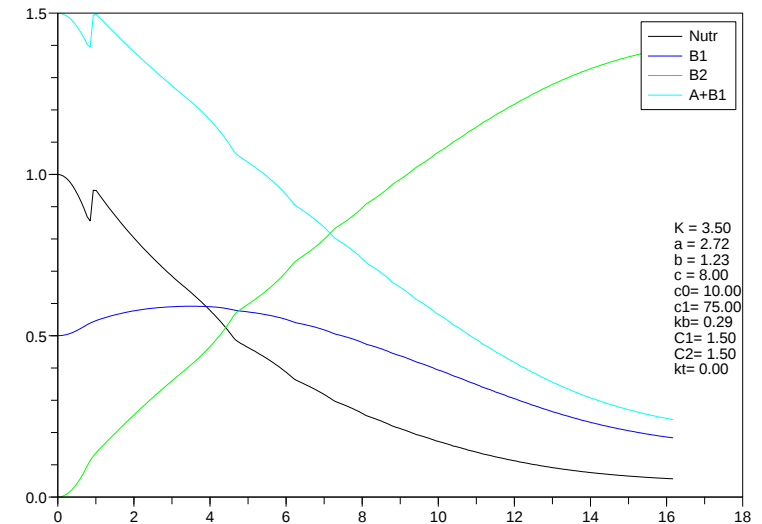
Le modèle a été implémenté à l'aide du logiciel Scilab et voici quelques unes des sorties obtenues.



Digestion vs distance



Digestion vs distance en m



N. Traoré (stagiaire) a programmé un modèle où la sphère est remplacée par un cylindre de diamètre variable mais de longueur constante ℓ .

Les principales différences :

- Le volume (resp. la surface) du cylindre s'expriment avec une puissance 2 (resp. linéairement) en fonction du rayon.
- La prise en compte de la densité μ du bolus.
- Une nouvelle équation sur le rayon

$$\frac{dr}{dt}(t) = -\frac{C_2}{\mu} + \frac{v(t)}{2\alpha} \ln(1,25)^{\text{indic}(\frac{x(t)-0,85}{\alpha})} r(t).$$

Les nouvelles équations

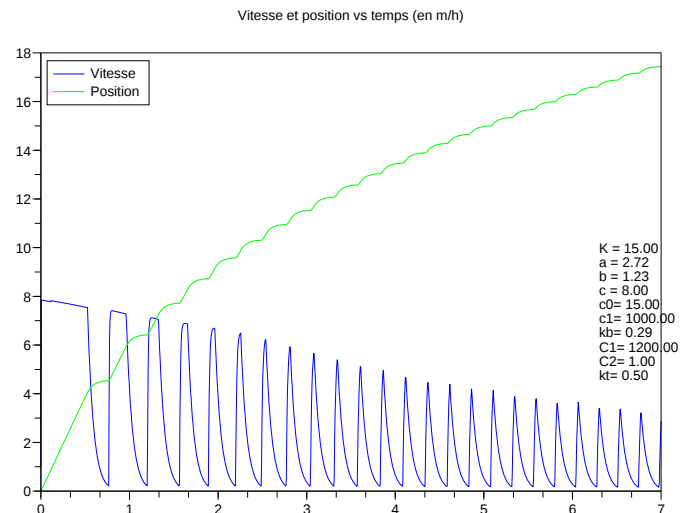
$$\frac{dB_2}{dt}(t) = 2C_2 \sqrt{\frac{\pi\ell}{\mu}} \sqrt{A(t) + B_1(t)} - \tilde{k}B_2(t)$$

$$\frac{dB_1}{dt}(t) = \frac{C_1}{\mu} Z(x(t)) \frac{z(t)}{z_0} A(t) - 2C_2 \sqrt{\frac{\pi\ell}{\mu}} \frac{B_1(t)}{\sqrt{A(t) + B_1(t)}}$$

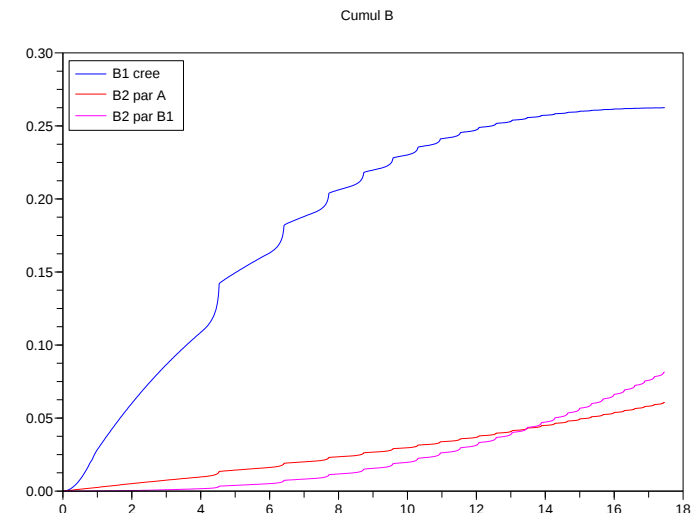
$$\frac{dA}{dt}(t) = -\frac{C_1}{\mu} Z(x(t)) \frac{z(t)}{z_0} A(t) - 2C_2 \sqrt{\frac{\pi\ell}{\mu}} \frac{A(t)}{\sqrt{A(t) + B_1(t)}} + \dots$$

où $Z(x(t)) = k(ph(x), z)$ représente l'activité enzymatique.

Résultats I



Résultats II



Perspectives

- Coopération avec la département PHASE (Physiologie Animale et Système d'Elevage) de l'INRA.
- Financement d'une thèse.
- Modèle hétérogène : A est constitué de deux phases A_1 et A_2 , A_1 n'étant pas directement assimilable.
- Modèle à cellules.
- Modèle avec plusieurs « paquets. »

Perspectives

- Coopération avec la département PHASE (Physiologie Animale et Système d'Elevage) de l'INRA.
- Financement d'une thèse.
- Modèle hétérogène : A est constitué de deux phases A_1 et A_2 , A_1 n'étant pas directement assimilable.
- Modèle à cellules.
- Modèle avec plusieurs « paquets. »

Perspectives

- Coopération avec la département PHASE (Physiologie Animale et Système d'Elevage) de l'INRA.
- Financement d'une thèse.
- Modèle hétérogène : A est constitué de deux phases A_1 et A_2 , A_1 n'étant pas directement assimilable.
- Modèle à cellules.
- Modèle avec plusieurs « paquets. »

Perspectives

- Coopération avec la département PHASE (Physiologie Animale et Système d'Elevage) de l'INRA.
- Financement d'une thèse.
- Modèle hétérogène : A est constitué de deux phases A_1 et A_2 , A_1 n'étant pas directement assimilable.
- Modèle à cellules.
- Modèle avec plusieurs « paquets. »

- Coopération avec la département PHASE (Physiologie Animale et Système d'Elevage) de l'INRA.
- Financement d'une thèse.
- Modèle hétérogène : A est constitué de deux phases A_1 et A_2 , A_1 n'étant pas directement assimilable.
- Modèle à cellules.
- Modèle avec plusieurs « paquets. »

Merci
et
bon appétit !

