

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie



ANNEE 1995

THESE N° 304

LES ACIDES GRAS VOLATILS :

ORIGINE ET METABOLISME.

ROLE EN PHYSIOPATHOLOGIE DIGESTIVE,
DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE
ET DANS LA PREVENTION
DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 13 Février 1995

par

Mireille MICHEL

née le 18 Mars 1970 à La Rochefoucauld (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BENEYTOUT	PRESIDENT
Madame DESMAISON, <i>Maître de Conférences</i>	JUGE
Madame DURUPT-FAYETTE, <i>Pharmacien</i>	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUS Gilles - Maître de
Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MÆSCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue dans les moments de doute et d'avoir supporté mes états d'âme tout au long de mes études.

A mon grand-père, dont le souvenir restera à jamais présent.

A mon oncle et toute ma famille. Merci d'avoir toujours tous été à mes côtés.

A mes amis,
et enfin à Carole. Le soutien que tu m'as apporté a une valeur inestimable à mes yeux. Notre amitié a enrichi ma vie, qu'elle reste aussi belle et sincère qu'elle l'a toujours été.

J'adresse tous mes remerciements au Professeur J.L. BENEYTOU dont j'ai eu le privilège de suivre les cours de biochimie. Je tiens à lui témoigner toute mon admiration et le remercie d'avoir pris connaissance de ce travail et surtout de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mme DESMAISON, tout d'abord pour les cours passionnants d'hygiène alimentaire qu'elle dispense dans le cadre des études pharmaceutiques et ensuite pour toute l'aide apportée lors de la réalisation de ce travail. Je souhaiterais qu'elle trouve, ici, la marque de ma sincère gratitude.

Il m'est agréable d'exprimer mes plus vifs remerciements à Mme DURUPT. Je lui suis très reconnaissante d'avoir réservé une partie de son temps précieux afin de participer au jury de cette thèse. Par ailleurs, je la remercie pour son admirable compétence et pour tout le dévouement dont elle fait preuve en tant que maître de stage. C'est un privilège de pouvoir bénéficier de ses précieuses connaissances et sa conscience professionnelle restera un modèle à mes yeux.

Je ne saurais oublier le personnel du laboratoire de biochimie qui m'a toujours accueillie de manière charmante.

Je remercie également la chaleureuse équipe au sein de laquelle il m'est si agréable d'effectuer mon stage officinal.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE :

PRODUCTION, ABSORPTION ET METABOLISME DES AGV

I-STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES AGV

II-PRODUCTION DES AGV

II-1-INTRODUCTION

II-2-SUBSTRATS

II-2-1-EXOGENES

II-2-1-1-Glucidiques

II-2-1-1-1-Les fibres alimentaires

- Rappels
- Les amidons résistants
- Les polysaccharides non amylacés

II-2-1-1-2-autres polysaccharides et oligo-saccharides

II-2-1-2-Protéiques

II-2-2-ENDOGENES

II-2-2-1-Sécrétions endogènes glycoprotéiques du tractus digestif haut

II-2-2-2-Substrats d'origine colique

II-3-LA FLORE COLIQUE

II-3-1-DESCRIPTION

II-3-2-EQUIPEMENT ENZYMATIQUE

II-3-3-VARIATIONS DE LA FLORE COLIQUE

II-4-LA FERMENTATION COLIQUE

II-4-1-FERMENTATION DES POLYSACCHARIDES

II-4-1-1-hydrolyse

II-4-1-2-Fermentation des monomères

II-4-2-FERMENTATION DES PROTIDES

II-4-2-1-hydrolyse

II-4-2-2-Fermentation des acides aminés

II-4-3-GAZ PRODUITS LORS DE LA FERMENTATION

II-5-TAUX DE PRODUCTION DES AGV

II-5-1-METHODES DE QUANTIFICATION

II-5-2-TAUX DE PRODUCTION

II-5-3-VARIATIONS DE LA PRODUCTION

II-5-3-1-Suivant la quantité des substrats

II-5-3-2-Suivant la qualité des substrats

II-5-3-3-Suivant la flore colique

III-ABSORPTION COLIQUE DES AGV

III-1-MECANISMES D'ABSORPTION

III-1-1-LA DIFFUSION PASSIVE

III-1-2-LE TRANSPORT ACTIF

III-2-ESTIMATION ET VARIATIONS DES TAUX D'ABSORPTION

IV-METABOLISME DES AGV

IV-1-DEVENIR DANS LES CELLULES COLIQUES

IV-2-DEVENIR DANS LE FOIE ET LES TISSUS PERIPHERIQUES

IV-2-1-INTRODUCTION

IV-2-2-METABOLISME HEPATIQUE

IV-2-3-METABOLISME DE L'ACETATE DANS LES TISSUS
PERIPHERIQUES

DEUXIEME PARTIE :

RÔLES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES AGV

I-RÔLES DES AGV EN PHYSIOPATHOLOGIE DIGESTIVE

I-1-RÔLES PHYSIOLOGIQUES

I-1-1-APPORTS ENERGETIQUES

I-1-2-IMPLICATIONS DANS LES MOUVEMENTS HYDRO-
ELECTROLYTIQUES INTESTINAUX

I-1-2-1-Les bicarbonates (HCO_3^-)

I-1-2-2-Les ions sodium (Na^+) et potassium (K^+)

I-1-2-3-Les ions calcium (Ca^{2+}) et magnésium (Mg^{2+})

I-1-3-AGV ET MOTRICITE INTESTINALE

I-1-3-1-Action sur la motricité de l'intestin grêle

I-1-3-2-Action sur la motricité colique

I-1-4-MODIFICATION DU FLUX SANGUIN

I-1-5-AGV ET PROLIFERATION DE LA MUQUEUSE COLIQUE
SAINE

I-2-RÔLES DANS LES DIFFERENTES PATHOLOGIES DIGESTIVES

I-2-1-DIARRHEES

I-2-2-COLITES ULCERANTES

I-2-3-COLITES DE DIVERSION

I-2-4-"POUCHITES"

I-2-5-CANCERS COLIQUES

I-2-5-1-In vitro

I-2-5-1-1-Effets sur la morphologie des cellules
malignes

I-2-5-1-2-Effets sur la croissance des cellules
malignes

I-2-5-1-3-Effets sur la différenciation des cellules
malignes

I-2-5-1-4-Effets sur l'expression d'oncogènes par les
cellules malignes

I-2-5-1-5-Mécanisme d'action des AGV

I-2-5-2-In vivo

II-AGV ET METABOLISME GLUCIDIQUE

II-1-INTRODUCTION

II-2-RÔLES DU PROPIONATE

II-2-1-IN VITRO

II-2-2-IN VIVO

II-3-RÔLES DE L'ACETATE ET DU BUTYRATE

II-3-1-IN VITRO

II-3-2-IN VIVO

**III-AGV ET HYPERCHOLESTEROLEMIE : RÔLES DANS LA PREVENTION
DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

III-1-DEVELOPPEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE

III-1-1-METABOLISME DU CHOLESTEROL

III-1-2-RELATION ENTRE HYPERCHOLESTEROLEMIE ET
ATHEROSCLEROSE

III-2-AGV ET CHOLESTEROLEMIE

III-2-1-INTRODUCTION

III-2-2-PROPIONATE ET SYNTHESE DU CHOLESTEROL

III-2-2-1-In vitro

III-2-2-2-In vivo

III-2-2-2-1-Administration orale de propionate

- Chez les animaux

- Chez l'Homme

III-2-2-2-2-Administration rectale ou cécale de
propionate

III-2-2-3-Conclusion

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les acides gras volatils (AGV) ou volatil fatty acids (VFA) en anglais, correspondent à une série de composés très étudiés à l'heure actuelle.

Ces acides sont composés de 2 à 6 atomes de carbone ; c'est pour cette raison qu'ils sont également nommés acides gras à chaîne courte (ou short chain fatty acids : SCFA).

Leur découverte remonte à 1882. Tappeiner montrait alors que la fermentation de la cellulose par les bactéries coliques du cheval produisait du méthane, du dioxyde de carbone ainsi que de l'acétate, du butyrate et du propionate. Désormais, il est clairement établi que ces trois derniers composés sont les "AGV majeurs" produits lors de la fermentation bactérienne colique des hydrates de carbone et des protéines chez les ruminants et les non ruminants.

Ces acides font l'objet d'un intérêt croissant dans de nombreux domaines scientifiques tels que la médecine humaine et vétérinaire ou l'industrie agro-alimentaire.

Ce sont les travaux en médecine humaine et vétérinaire qui ont le plus retenu notre attention. Ainsi, à la lumière de ces études, nous essaierons de déterminer les intérêts physiologiques, préventifs et thérapeutiques des AGV en gastro-entérologie, dans le métabolisme glucidique et dans les maladies cardiovasculaires. Compte tenu de leurs relations étroites avec les fibres alimentaires, nous nous proposons également d'apprécier la part d'activité revenant aux AGV parmi quelques unes des propriétés imputées aux hydrates de carbone alimentaires.

PREMIERE PARTIE :

PRODUCTION,
ABSORPTION
ET METABOLISME DES AGV

I-STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES AGV

Le terme d'acides gras à courte chaîne ou acides gras volatils (AGV) regroupe les acides formés de 2 à 6 atomes de carbone. Ils sont produits lors de la fermentation bactérienne de divers substrats dans le tractus digestif de l'Homme et des animaux (Tableau n° 1).

Ce sont des acides saturés, linéaires ou ramifiés. Leur appellation d'acides gras volatils tient au fait qu'ils sont liquides et volatils à température ambiante (Bornet et al, 1993). Ce sont des acides faibles dont le pH de dissociation est voisin de 4,8. Ils existent donc sous deux formes :

- une forme acide non ionisée, seule volatile,
- une forme anionique.

Le pH intraluminal de l'intestin variant de 6 à 8, les AGV s'y trouvent principalement sous leur forme anionique.

La concentration en AGV du tractus digestif permet de différencier les "AGV majeurs" des "AGV mineurs".

Les "AGV majeurs" prédominent quantitativement dans le tractus digestif. Ils sont au nombre de trois : acétate, butyrate, propionate.

Les autres AGV présents dans le tractus digestif sont classés parmi les "AGV mineurs" tant leur concentration est négligeable par rapport à celle de l'acétate, du butyrate et du propionate. C'est la raison pour laquelle les études s'intéressent plus particulièrement et presque exclusivement à ces trois derniers acides.

TABLEAU N°1 : ACIDES ORGANIQUES PRESENTS DANS LE COLON HUMAIN (Rubinstein et al, 1969 ; Bugaut, 1987)

FORMULE CHIMIQUE	NOM USUEL	NOM PROPRE	POIDS MOLE- CULAIRE	PK
<u>ACIDES MAJEURS</u>				
CH ₃ -COOH	ACETATE	Ac. Acétique	60	4,75
CH ₃ -CH ₂ -COOH	PROPIONATE	Ac. Propanoïque	74	4,87
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH	BUTYRATE	Ac. butanoïque	88	4,81
<u>ACIDES MINEURS</u>				
HCOOH	FORMATE	Ac. Formique	46	3,75
CH ₃ -CH-COOH CH ₃	ISOBUTYRATE	Ac. 2-méthyl propanoïque	88	4,84
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -COOH	VALERATE	Ac. Penta- noïque	102	4,82
CH ₃ -CH-CH ₂ -COOH CH ₃	ISOVALERATE	Ac. méthyl butanoïque	102	4,77
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -COOH	CAPROATE	Ac. hexanoïque	116	4,83
CH ₃ -CH-COOH OH	LACTATE	Ac. 2-hydroxy propanoïque	90	3,08
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH	SUCCINATE	Ac. butane dioïque	118	4,21

Cette liste n'est pas exhaustive, seuls les acides dont la concentration est > à 1 mmole/kg de fèces sont indiqués.

II-PRODUCTION DES AGV

II-1-INTRODUCTION

L'acétate, le butyrate et le propionate existent à l'état naturel dans notre alimentation et notre environnement. L'acide acétique est l'acide du vinaigre. L'acide butyrique donne au beurre rance son odeur particulière. L'acide propionique est présent dans la sueur, les fruits du Gingko et dans les produits de distillation du bois (Bornet et al, 1993).

Cependant, l'apport alimentaire reste infime par rapport à la quantité d'AGV produite à différents niveaux du gros intestin par la flore résidente. D'ailleurs, les AGV, dont la concentration colique varie de 90 à 127 mmole/kg chez l'Homme, sont les anions dominants du colon (Cummings, Pomare et al, 1987). Ils proviennent de la fermentation anaérobie réalisée par la flore bactérienne colique (Barcroft et al, 1944). Leur production est associée à celle de gaz divers (CO₂, H₂, CH₄) et autres composés organiques non volatils (pyruvate...).

II-2-SUBSTRATS

Les substrats sont apportés par l'alimentation en général. Les aliments glucidiques et protéiques non digérés par les enzymes digestives gagnent le cæcum. Là, débute leur fermentation effectuée par les bactéries anaérobies présentes. Les principaux substrats sont les hydrates de carbone, viennent ensuite les protéines (tableau n°2).

II-2-1-EXOGENES

II-2-1-1-Glucidiques

II-2-1-1-1-Les fibres alimentaires

TABLEAU N° 2 : PRINCIPAUX SUBSTRATS FERMENTES DANS LE COLON D'HUMAINS CONSOMMANT UNE ALIMENTATION DE TYPE OCCIDENTALE (Cummings et al, 1991)

SUBSTRAT	QUANTITE (g/j)	ORIGINE
Polysaccharides non amylacés	8-18	Toutes les plantes comestibles.
Amidons résistants	8-40	Plantes amylacées.
Oligosaccharides	2-8	<u>Naturels</u> : graines de légumineuses, racines, artichauts. <u>De synthèse</u> : fructo-oligosaccharides, transgalactosides.
Sucres non absorbés	2-10	Déficit en lactase (lait).
Protéines alimentaires	3-9	Graines, Céréales.
Enzymes pancréatiques et autres sécrétions digestives	4-6	
Mucus	2-3	
Cellules épithéliales desquamées	inconnue	

- Rappels

Les fibres alimentaires représentent quantitativement la majeure partie des hydrates de carbone fermentés dans le colon.

L'expression "fibres alimentaires" ("dietary fiber") fut employée pour la première fois par Trowell en 1972 (Trowell, 1972). A l'origine, ce terme désignait les constituants polysaccharidiques de la paroi végétale résistants aux enzymes digestives. En 1974, Trowell (Trowell, 1974) étend cette définition aux composants non polysaccharidiques de la paroi végétale (lignine, cutine). Plus récemment les polysaccharides modifiés chimiquement (ex : carboxyméthylcellulose) ainsi que la fraction alimentaire de l'amidon non dégradée par les enzymes digestives ("amidons résistants") y ont été rattachés (Brillouet et al, 1983).

- Les amidons résistants

L'amidon, principale forme de réserve d'énergie des végétaux, est un polymère d'amylose (Unités D-glucose liées en α -1, 4) et d'amylopectine (unités d'amylose liées en α -1,6). Compte tenu de l'alimentation occidentale, la plus grande quantité de glucides fermentescibles gagnant le colon est représentée par les "amidons résistants". Environ 10 % de l'amidon ingéré résiste à l'attaque enzymatique, soient 8 à 40 g par jour d'amidon sont fermentés par la flore colique (Cummings et al, 1991). Trois mécanismes de résistance aux enzymes digestives ont été invoqués (Englyst et al, 1987).

- D'une part, les réserves amyloacées présentes dans les grains sont en partie inaccessibles aux enzymes.

- D'autre part, la structure de certains granules renfermant l'amidon est elle-même résistante aux enzymes.

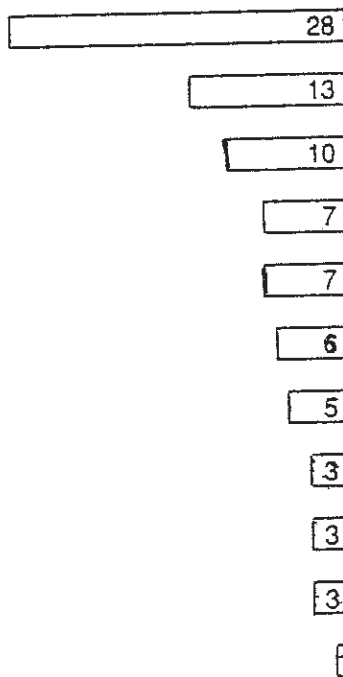
- Enfin, la cuisson rend généralement l'amidon accessible aux amylases en détruisant les granules ("gélatinisation") ; cependant, l'amidon peut ensuite rétrograder (réassociation des chaînes d'amylose).

- Les polysaccharides non amyloacés

Les fibres alimentaires fermentescibles, autres que les amidons résistants, peuvent être classées en fibres solubles (pectines, gommes) et en fibres insolubles (cellulose, hémicelluloses). Les fibres solubles sont présentes dans les légumes, certains fruits et le son d'avoine. Les fibres insolubles sont contenues dans les céréales, la teneur est maximale dans le son de blé (Tableau n° 3).











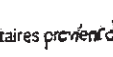
TABLEAU N° 3 : TENEUR EN FIBRES ALIMENTAIRES DE QUELQUES ALIMENTS (Dufontenioux, 1992)

TENEUR EN FIBRES ALIMENTAIRES* POUR 100 G (EN GRAMMES)

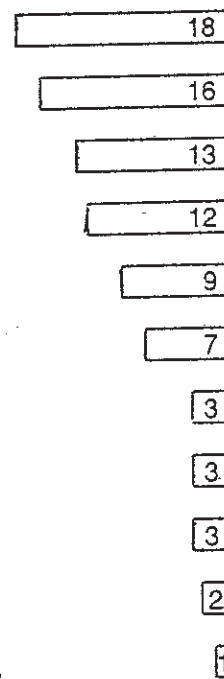


ALIMENTS SOURCES DE FIBRES INSOLUBLES












ALL-BRAN

-  ALL-BRAN
-  Amandes
-  Pain de son de blé
-  Pain complet
-  Dattes sèches
-  Petits pois cuits
-  Pois chiches cuits
-  Pain blanc
-  Haricots verts cuits
-  Lentilles cuites
-  Ananas

TENEUR EN FIBRES ALIMENTAIRES* POUR 100 G (EN GRAMMES)



ALIMENTS SOURCES DE FIBRES SOLUBLES

-  Abricots secs
-  Son d'avoine
-  Pruneaux
-  Figues sèches
-  Haricots rouges cuits
-  Flocons d'avoine
-  Choux de Bruxelles cuits
-  Mangues, bananes
-  Carottes cuites, épinards cuits
-  Oranges, poireaux, pêches, pommes
-  Pommes de terre vapeur, laitues, tomates

*Au moins 50 % de la teneur totale en fibres alimentaires provient des fibres insolubles. (Source Mc Cance - Widdowson's)

*Au moins 50 % de la teneur totale en fibres alimentaires provient des fibres solubles.

Compte tenu de l'évolution de l'alimentation, la consommation totale de fibres est passée de 30 g/j au début du siècle à seulement 15 à 25 g/j actuellement (Bagheri et al, 1990) soit 8 à 18 g de polysaccharides non amylacés (Bingham et al, 1990). La baisse est plus accentuée pour les fibres insolubles, elle est partiellement corrigée par une consommation croissante de fruits et légumes (8 à 10 g/j) (Kellogg's, 1986). Or, nous verrons ultérieurement que les fibres solubles contenues dans ces derniers aliments sont les plus fermentescibles.

Les polysaccharides non amylacés sont représentés, notamment, par les pectines. Ce sont des enchaînements linéaires d'acide α -1, 4 galacturonique entrecoupés d'unités rhamnose sur lesquelles se branchent des oses neutres et, ou, des acides. Les gommages sont des exsudats polysaccharidiques faits de glucose, galactose, mannose, arabinose et d'acides uroniques.

La cellulose est un homo-polysaccharide fait d'enchaînements d'unités glucose. Les hémicelluloses sont des polymères ramifiés de pentoses et d'hexoses neutres (mannose, galactose, glucose) ou acides (acides uroniques).

II-2-1-1-2-Autres polysaccharides et oligosaccharides

Certains sucres échappent à l'absorption digestive qui a normalement lieu au niveau de l'intestin grêle. Ce phénomène peut s'expliquer par un déficit enzymatique (excès de sucre, déficit enzymatique pathologique transitoire ou permanent) ou par une résistance des liaisons osidiques à l'attaque enzymatique.

Raffinose, stachyose et verbascose sont des oligosaccharides naturels (association de galactose, glucose, fructose) présents dans les graines de légumineuses. Ils ne sont pas hydrolysés par absence d' α -galactosidase dans l'équipement enzymatique.

Le lactose (association de β -galactosido 4-glucopyrannose) est un disaccharide naturel du lait. Dans le cas d'un déficit en lactase, pouvant être transitoire (diarrhée), physiologique (hypolactasie de l'adulte) ou congénital, le lactose arrive en grande partie intact dans le cæcum. Il est alors fermenté. La transformation chimique du lactose permet d'obtenir du lactulose, disaccharide résistant à l'hydrolyse enzymatique (Fernandes et al, 1994).

Les polyols synthétiques commercialisés en tant qu'édulcorants, dits "édulcorants de charge" ou "massiques" ne sont que très faiblement absorbés par l'intestin grêle. Par conséquent, ce sont des substrats potentiels pour la flore hôte colique (**Bornet, 1993**). Ce sont des sucres-alcools principalement représentés par des monosaccharides hydrogénés (sorbitol, mannitol, xylitol); des disaccharides hydrogénés (isomalt, maltitol, lactitol) et par des mélanges d'oligosaccharides et de polysaccharides (sirop de glucose hydrogéné).

Le polydextrose composé de 9 glucoses pour une molécule de sorbitol est également classé parmi les édulcorants de masse.

Compte tenu de l'introduction récente de ces produits sur le marché (1988 pour la France), les publications concernant leurs potentialités de fermentation colique sont encore rares. La quantité nécessaire introduite dans les produits industriels est faible (à cause de leur pouvoir sucrant), ce sont donc des substrats secondaires, très certainement.

Citons enfin, les oligosaccharides de synthèse tout récemment commercialisés en tant qu'édulcorants au Japon : les fructo-oligosaccharides entrant aussi dans la composition de produits hypocaloriques français (MILICAL*...) et les transgalactosides. Ils sont obtenus par transfert d'oses sur le lactose ou le saccharose et sont rapidement fermentés (**Hidaka et al, 1986 ; Hosoya et al, 1988**).

II-2-1-2-Protéiques

Jusqu'alors, les seuls substrats fermentescibles par les micro-organismes coliques qui étaient connus étaient les carbohydrates. Cependant, il est désormais admis que la flore bactérienne effectue, à partir des protéines, une protéolyse suivie d'une fermentation des acides aminés qui en sont issus. La fermentation produit elle aussi des AGV. Mac Farlane, estimait en 1988 qu'au total 12 grammes de protéines (endogènes et exogènes) atteignent le colon sous la forme d'une mixture de protéines et de peptides ayant résisté aux protéases digestives (**Mac Farlane, Allison, Gibson et al, 1988**). Ces 12 grammes représentent 6 à 18 grammes d'azote.

Les protéines s'avèrent donc être la deuxième source d'AGV puisque 10 à 60 grammes de carbohydrates sont généralement fermentés par jour, restant ainsi les substrats préférentiels (Cummings et al, 1991).

Chez l'Homme, 17 % des AGV cécaux et 38 % des AGV rectaux viendraient de la fermentation colique des protéines (Mac Farlane, Gibson, Beatty et al, 1992). Les protéines apportées par l'alimentation sont généralement associées aux fibres alimentaires dans la paroi végétale, ce qui les rend difficilement accessibles aux enzymes digestives. Par ailleurs, la cuisson rend résistante aux protéases une partie des protéines animales alimentaires. Les protéines exogènes constituent la grande majorité des protéines gagnant le cæcum (Chacko et al, 1988).

II-2-2-ENDOGENES

Leur participation à la fermentation colique est mineure par rapport à celle des substrats exogènes. Mais elle peut devenir importante si le régime alimentaire est déséquilibré, notamment en cas d'insuffisance d'apport en fibres alimentaires.

II-2-2-1-Sécrétions endogènes glycoprotéiques du tractus digestif haut

Les sécrétions endogènes glycoprotéiques du tractus digestif supérieur gagnent le colon par le biais de l'effluent iléal. Perman et al en 1982, ont été les premiers à mettre en évidence la fermentation, in vitro des mucopolysaccharides (mucus) par la flore bactérienne colique (Perman et al, 1982). Le mucus est constitué d'un corps protéique sur lequel se greffent des chaînes osidiques (galactose, hexosamine, fucose). La quantité fermentée est estimée à 3 à 5 g/j chez l'Homme (Cummings et al, 1991).

Les sécrétions bilio-pancréatiques (amylases, lipases, protéases, peptidases) sont également dégradées par les bactéries coliques. Environ 3 g/j de trypsine et chymotrypsine sont déversées dans le colon ainsi que 0,5 g d'élastase (Kuknal et al, 1965).

Les protéines issues de la desquamation intestinale (collagène, élastine) gagnent également le cæcum par l'effluent iléal et seront fermentées (Wolin et al, 1983).

II-2-2-2-Substrats d'origine colique

Les bactéries trouvent in situ une partie de leurs substrats. Il s'agit d'enzymes bactériennes, de corps bactériens détruits, de cellules coliques et de mucopolysaccharides sécrétés dans la lumière colique.

En résumé, les carbohydrates alimentaires sont les principaux substrats fermentés par les bactéries du gros intestin (10 à 60 g/jour). Compte tenu des apports de plus en plus réduits en fibres alimentaires dans l'alimentation occidentale, les amidons résistants et le mucus intestinal constituent les 3/4 des glucides ainsi dégradés (Bornet et al, 1993).

Le matériel fermenté se répartirait de la façon suivante chez les individus s'alimentant "à l'occidentale" (Cummings, Englyst, 1987) :

- 12 g de polysaccharides non amylacés
- 12 g de protéines (exo et endogènes)
- une quantité variable d'amidons résistants pouvant être 8 fois supérieure à la quantité de sucres non amylacés, suivant les habitudes alimentaires.

II-3-LA FLORE COLIQUE

II-3-1-DESCRIPTION

La flore intestinale totale est évaluée à 10^{14} germes/g de contenu chez l'Homme (Régnault, 1992). La densité est maximale au niveau du colon comptant 10^{11} à 10^{12} germes/g de matière, soit 35 à 50 % du poids du contenu colique (Moore et al, 1978). La croissance bactérienne est favorisée par la lenteur du transit et par le pH proche de la neutralité, et ceci, dès le cæcum.

La flore colique ne compte pas moins de 400 espèces (Moore et al, 1978) dont 1000 fois plus d'anaérobies que d'aérobies (Régnauld, 1992).

Les genres Bacteroïdes et Bifidobacterium représentent à eux seuls 90 % de la population colique chez l'Homme soit 10^{10} à 10^{11} germes (Tableaux 4 et 5). Les Eubacterium font également partie des anaérobies stricts mais sont moins nombreux (10^{10}). Parallèlement, des anaérobies facultatifs colonisent le gros intestin (Enterobactéries, Streptocoques, Lactobacilles). Tous ces germes sont saccharolytiques et donc capables de dégrader les hydrates de carbone gagnant le colon.

II-3-2-EQUIPEMENT ENZYMATIQUE

Les principaux genres bactériens retrouvés dans le colon ainsi que leur équipement enzymatique sont rassemblés dans le **Tableau n° 6** (fourni par Rémésy C.). Les enzymes varient d'un genre à l'autre et déterminent la plus ou moins grande affinité des bactéries pour tel ou tel substrat.

Remarquons que les Bacteroïdes et Bifidobacterium, germes dominants du colon, dégradent préférentiellement les fibres solubles qui sont les plus fermentescibles. Les enzymes peuvent être intra ou extra-cellulaires ou associées à la paroi bactérienne. Les enzymes produites par les Bacteroïdes ont été jusqu'alors les plus étudiées. Ces bactéries sont munies de polysaccharidases et de glucosidases intra-cellulaires. Cependant, l'activité polysaccharidasique a lieu dans le milieu colique, les enzymes sont donc sécrétées par les Bacteroïdes.

La plupart des bactéries ont également une activité protéolytique, les plus actives sont les Bacteroïdes, Streptococcus, Propionibacterium, Clostridium. Les protéases peuvent être extra-cellulaires (Streptococcus, Propionibacterium, Clostridium) ou associées aux cellules (Bacteroïdes) (Mac Farlane et al, 1993).

TABLEAU N° 4 : FLORE DU COLON (chez l'Homme)
(Régnault, 1992)

- Escherichia coli
- Streptococcus faecalis
- Peptostreptococcus
- Bacteroïdes fragilis
- Bacteroïdes oralis
- Bacteroïdes melaninogenicus
- Fusobacterium nucleatum
- Fusobacterium necrophorum
- Bifidobacterium bifidus
- Lactobacillus sp.
- Eubacterium
- Clostridium perfringens
- Klebsiella pneumoniae
- Enterobacter aerogenes
- Candida albicans.

**TABLEAU N° 5 : DENSITE DES POPULATIONS BACTERIENNES
DE LA FLORE COLIQUE (Chez l'Homme)**
(Régnault, 1992)

GENRES ET ESPECES	DENSITE
BACTEROÏDES	10^{10} - 10^{11}
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUS	10^{10} - 10^{11}
EUBACTERIUM	10^{10}
STREPTOCOCCUS FAECALIS	10^7 - 10^8
ESCHERICHIA COLI	10^6 - 10^8

**TABLEAU N° 6 : BACTERIES ET ENZYMES IMPLIQUEES DANS LA
DEGRADATION DE DIVERSES SOURCES DE
GLUCIDES FERMENTESCIBLES**

POLYOSIDES	ENZYMES	BACTERIES UTILISATRICES
MUCUS	GALACTOSIDASE GLUCOSIDASE FUCOSIDASE	<i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>
CELLULOSE	CELLULASES GLUCOSIDASE	<i>Bacteroides</i>
PECTINE	PECTINASE GLUCURONIDASE ARABINOFURANOSIDASE	<i>Bacteroides Lachnospira</i> <i>Eubacterium</i>
XYLANE	XYLANASE ARABINOFURANOSIDASE XYLOSIDASE	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i>
ARABINO- GALACTANE	ARABINOGALACTANASE ARABINOFURANOSIDASE GALACTOSIDASE	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i>
AMIDON	AMYLASE GLUCOSIDASE	<i>Bacteroides, Eubacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>
GOMME ARABIQUE	ARABINOGALACTANASE PULLULANASE GALACTOSIDASE GLUCURONIDASE	<i>Bifidobacterium</i>
GOMME GUAR	GALACTOMANNANASE MANNOSIDASE	<i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i>

La localisation des protéases des principales espèces trouvées dans le gros intestin est résumée dans le **Tableau n° 7**.

II-3-3-VARIATIONS DE LA FLORE COLIQUE

Le régime alimentaire est l'un des premiers facteurs de variation de l'équilibre de cet écosystème. La concentration d'une espèce fermentant une substance dépend de sa possibilité à entrer en compétition avec d'autres espèces pour ce substrat (Weaver et al, 1992). Ainsi, l'utilisation massive d'un type de substrat favorise la prolifération des espèces les plus adaptées. D'ailleurs, une étude effectuée chez l'Homme a montré que la consommation de fibres alimentaires augmente la déperdition en azote bactérien dans les fèces, il y a donc augmentation de la masse bactérienne colique consécutive à la prise de fibres (Stephen et al, 1987). Une étude menée chez des rats montre que, pour un même type de fibres, plus elles sont introduites précocement dans l'alimentation, plus elles seront quantitativement fermentées par la suite. Une flore spécialisée s'installe donc et persiste avec la prise du même type de fibres (Armstrong et al, 1992). L'importance de l'alimentation sur la composition de la flore peut être constatée, par ailleurs, chez les bébés nourris soit au lait de vache, soit au lait maternel (Lecler et al, 1989). Ainsi les Bifidobacterium dominent chez les nourrissons élevés au lait maternel alors que ce seront les Lactobacilles pour ceux élevés au lait artificiel ; les Enterobactéries pour ceux nourris au lait de vache.

L'âge tient également un rôle non négligeable dans la variation de la flore intestinale, puisque les Streptocoques sont dix fois plus abondants chez l'enfant que chez l'adulte (Lecler et al, 1989).

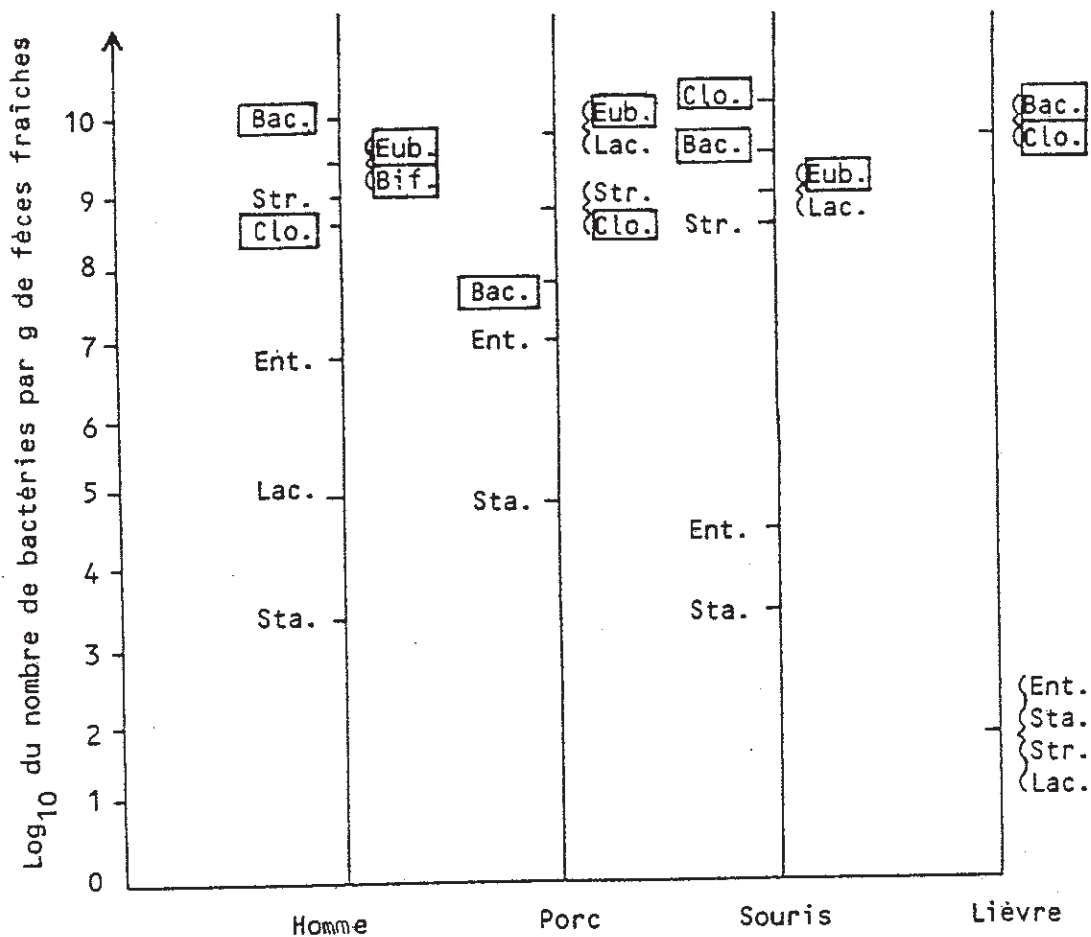
La nature et la densité bactériennes dépendent, par ailleurs, de l'espèce animale. La **figure n° 1** reprend les principaux germes des fèces de l'Homme, du porc, de la souris et du lièvre. Notons qu'il s'agit de la flore fécale, mais, il est admis qu'elle est un très bon reflet qualitatif et quantitatif de la flore colique. Les variations peuvent se résumer à ce qui suit :

**TABLEAU N° 7 : LOCALISATION DES PROTEASES BACTERIENNES
DES PRINCIPALES ESPECES TROUVEES DANS LE
GROS INTESTIN**

(Mac Farlane, Allison, Gibson et al, 1988)

Bacterium	Location of protease
<i>Bacteroides</i>	
<i>ovatus</i> B1323	Cell-bound
<i>ovatus</i> NCTC 11153	Cell-bound
<i>vulgatus</i> B1334	Cell-bound
<i>vulgatus</i> NCTC 11154	Cell-bound
<i>fragilis</i> NCDO 2217	Cell-bound
<i>fragilis</i> NCTC 10584	Cell-bound
<i>thetaiotaomicron</i> NCTC 10582	Cell-bound
<i>distasonis</i> B1338	Cell-bound
<i>ruminicola</i> NCDO 2202	Cell-bound
<i>Streptococcus</i>	
<i>faecalis</i> ST6	Extracellular
<i>Propionibacterium</i>	
<i>acnes</i> P6	Extracellular
<i>Clostridium</i>	
<i>perfringens</i> C16	Extracellular
<i>sporogenes</i> C25	Extracellular
<i>bifermentans</i> C21	Extracellular

FIGURE N° 1: CARACTERISTIQUES SCHEMATIQUES DE LA MICROFLORE FECALE DE 4 ESPECES ANIMALES A L'ÂGE ADULTE (Du Cluzeau et al, 1979)



Bac. = Bacteroides Lac. = Lactobacillus Clo. = Clostridium
Str. = Streptococcus Eub. = Eubacterium Sta. = Staphylococcus
Bif. = Bifidobacterium Ent. = entérobactéries

Les abréviations encadrées correspondent aux genres bactériens anaérobies stricts.

- les Lactobacilles prédominent chez les rongeurs (sauf lapins et cobayes), les suidés et les primates (sauf l'Homme).
- la microflore du lapin est la seule formée d'anaérobies strictes, les Enterobactéries sont rares. La flore du cobaye est une transition entre celle du lapin et des rongeurs.
- les Streptocoques et les anaérobies gram négatifs prédominent chez les carnivores.
- enfin, la microflore de l'Homme se caractérise par la prépondérance des Bifidobacterium et sa pauvreté en Lactobacilles.

Ainsi, la flore bactérienne colique est adaptée à l'alimentation de chaque espèce animale ; les espèces prépondérantes sont celles qui possèdent l'équipement enzymatique le plus adéquat aux substrats fermentescibles gagnant le colon.

II-4-LA FERMENTATION COLIQUE

La digestion microbienne colique des hydrates de carbone et des protéines se déroule en deux temps :

- l'hydrolyse,
- la fermentation.

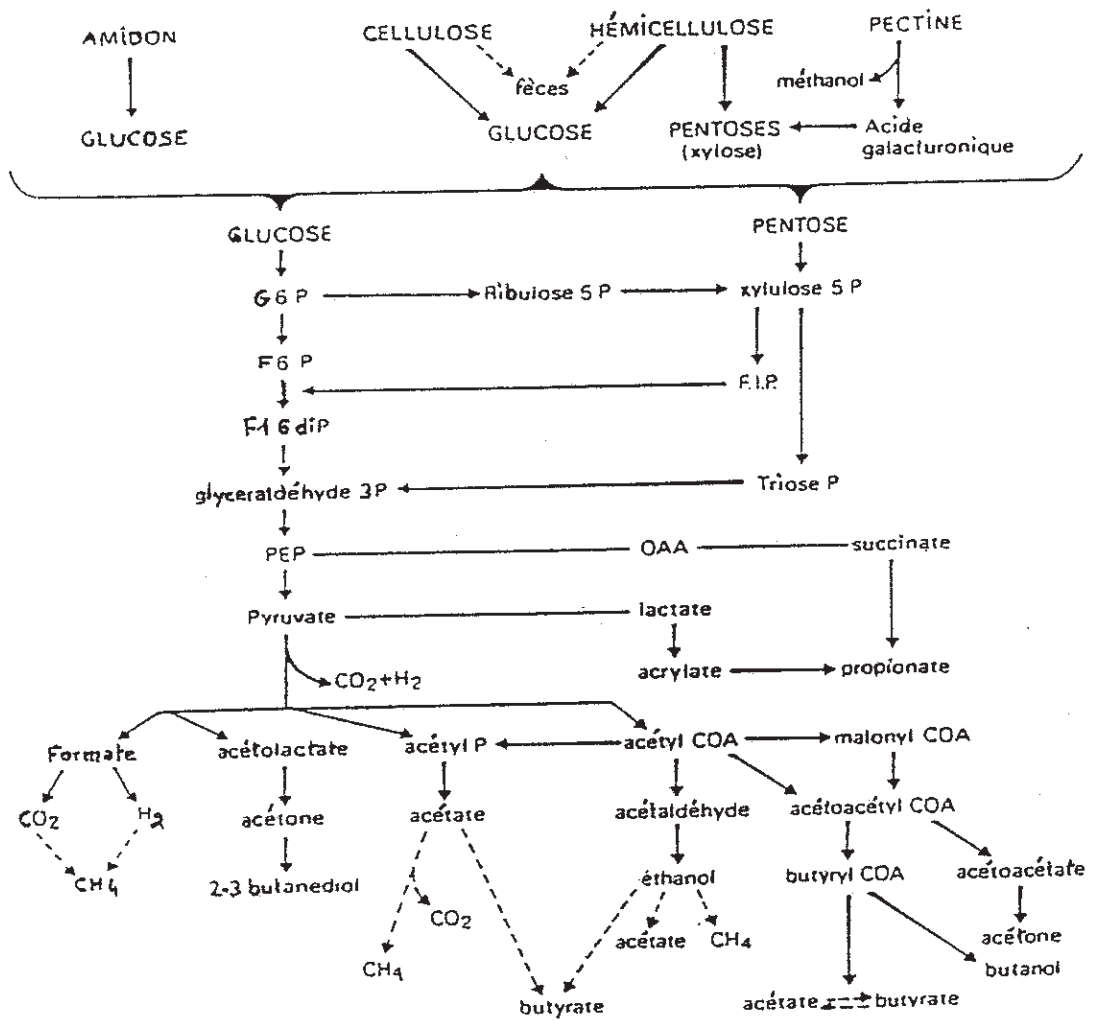
II-4-1-FERMENTATION DES POLYSACCHARIDES

II-4-1-1-hydrolyse (figure n° 2)

Les polysaccharides non digérés ni absorbés par l'intestin grêle sont tout d'abord hydrolysés en plus petites molécules par les enzymes bactériennes. En effet, ils ne peuvent pas, non hydrolysés, entrer dans les cellules bactériennes pour y être utilisés.

Le tableau n° 6 précédemment cité, montre que chaque type bactérien est muni d'un large spectre d'activité enzymatique. Les potentialités d'hydrolyse d'une flore complète sont donc très vastes.

FIGURE N° 2 : DIFFERENTES VOIES FERMENTATIVES
(IN VITRO, BACTEROÏDES)
(Flourié et al, 1988)



Les principales enzymes polysaccharidasiques sont l' α -galacturonidase, la β -galactosidase, la glycuronidase (Flourié et al, 1988).

L'hydrolyse de la cellulose en cellobiose est parfaitement connue. Elle est effectuée par un complexe enzymatique extra-cellulaire formé d'une endo β -D-glucanase, d'une exocellobio-hydrolase et d'une endo β -D-glycosidase (Volfova et al, 1982). Ce même complexe hydrolyse les liaisons β -1, 4 des hémicelluloses (Prins, 1977). Dans les deux cas, on obtient des monomères.

Les gommes sont, quant à elles, transformées en substance de haut poids moléculaire par les enzymes extra-cellulaires, l'hydrolyse en monomères s'effectue ensuite par des enzymes liées aux membranes.

Deux groupes d'enzymes interviennent dans la dégradation des pectines (Prins, 1977). La pectine méthyl estérase (pectine estérase) lyse les liaisons ester méthylique libérant ainsi du méthanol et des pectates. Ensuite, la dépolymérisation des chaînes pectiques peut se faire par hydrolyse (par la polygalacturonase) ou β -élimination des groupements galacturoniques (par la polygalacturonate lyase).

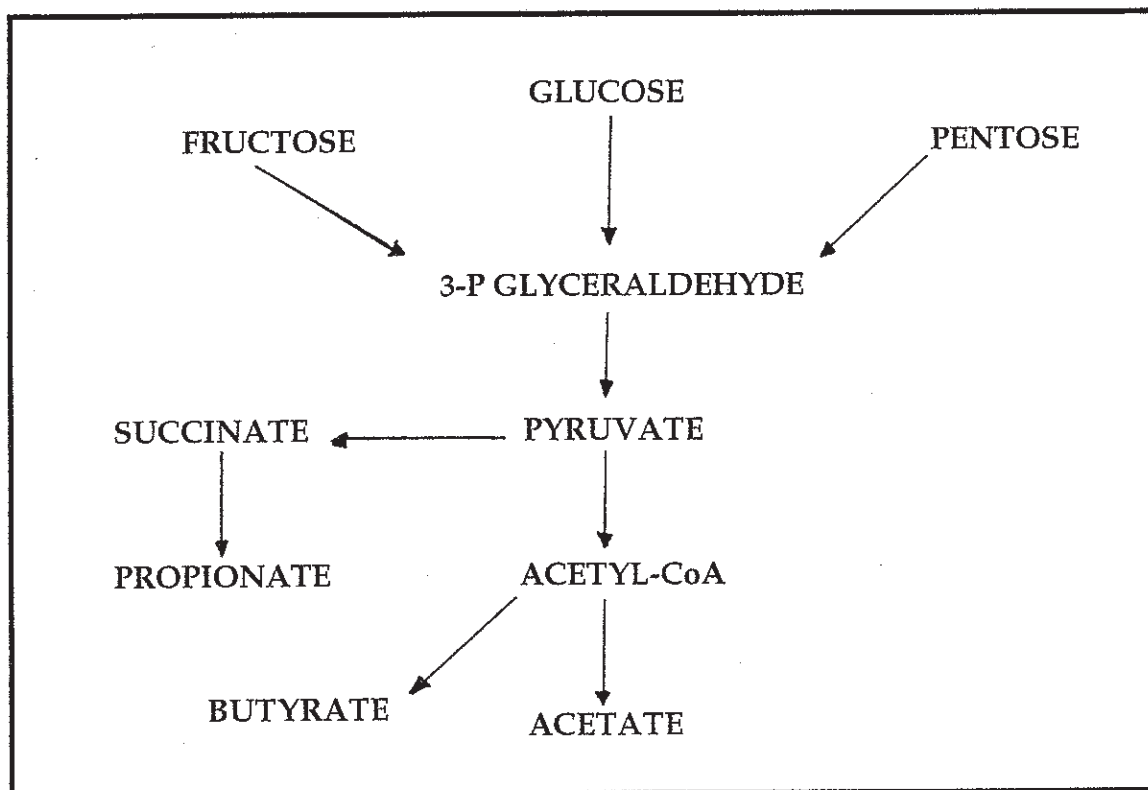
II-4-1-2-Fermentation des monomères

La fermentation est un processus anaérobie qui se déroule à l'intérieur du corps bactérien. Les monomères (hexoses ou pentoses) issus de l'hydrolyse enzymatique, sont tout d'abord convertis en pyruvate. Les hexoses sont transformés par la glycolyse anaérobie (voie d'Embden-Meyerhoff) alors que les pentoses empruntent la voie des pentoses phosphates puis rejoignent la glycolyse au niveau du glycéraldéhyde triphosphate. Les pentoses peuvent aussi servir à la synthèse des acides nucléiques, des cofacteurs et des acides aminés (Cummings, 1981).

Aussitôt formé, le pyruvate est métabolisé (figure n° 3). Les produits terminaux les plus importants sont les AGV dont notamment : l'acétate, le butyrate et le propionate, ainsi que des gaz (CO_2 , H_2 , CH_4).

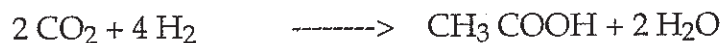
Divers composés intermédiaires, comme le lactate, peuvent subsister dans la lumière colique mais à des taux très faibles.

FIGURE N° 3 : PRODUCTION D'ACIDES GRAS VOLATILS
PAR LES BACTERIES COLIQUES
(Bornet et al, 1993)



Cependant, le taux de lactate peut atteindre 50 mmol/l de contenu colique si la glycolyse augmente (Cummins, 1981). Les faibles quantités de méthanol et d'éthanol produits sont totalement absorbées par la muqueuse colique.

L'acétate est principalement issu de l'acétyl-CoA formé par décarboxylation oxydative à partir du pyruvate. La réduction du CO₂ par H₂ produit également de l'acétate :



Cette réaction est effectuée par des bactéries coliques acétogènes. Elle a récemment été mise en évidence chez l'Homme et représenterait 17 à 26 % de l'acétogénèse totale (Lajoie et al, 1988).

Le butyrate peut être, tout comme l'acétate, issu de l'acétyl-CoA : 2 acétyl-CoA se condensent en acétoacétyl-CoA qui est ensuite réduit puis transformé en butyrate.

La principale voie de formation du propionate est celle des acides dicarboxyliques (fixation de CO₂ pour former du succinate qui est ensuite décarboxylé en propionate). Il existe une voie annexe de formation du propionate : la voie "acrylate" (l'acrylate provient du lactate).

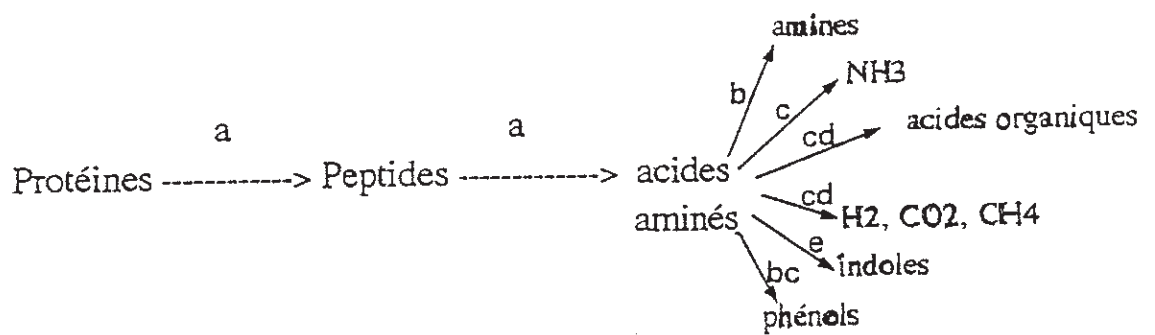
II-4-2-FERMENTATION DES PROTIDES (Figure n° 4)

II-4-2-1-hydrolyse

La protéolyse est effectuée par les protéases et peptidases de la microflore locale.

D'après des études faites sur *Clostridium perfringens*, le pH serait déterminant quant à l'activité de sa protéase qui est maximale à pH = 6 (Allison et al, 1989). En règle générale, l'activité protéasique est optimale pour un pH neutre à basique, ce qui correspond au pH de base de la lumière colique (Mac Farlane, Allison, Gibson, 1988).

FIGURE N° 4 : REACTIONS IMPLIQUEES DANS LA DEGRADATION
DES SUBSTRATS AZOTES PAR LES BACTERIES
COLIQUES
(Mac Farlane et al, 1991)



a : hydrolyse (protéases et peptidases)

b : décarboxylation

c : désamination

d : fermentation

e : α ou β élimination

Ainsi l'acidification du milieu colique observée pendant la fermentation (production d'AGV) pourrait réguler la protéolyse en agissant sur l'activité enzymatique.

II-4-2-2-Fermentation des acides aminés

Les acides aminés obtenus après protéolyse sont alors fermentés par des réactions d'oxydation et de réduction effectuées par la flore colique. Chez l'Homme, ce serait principalement par désamination oxydative (Mac Farlane et al, 1986).

La fermentation conduit à différents composés organiques dont les AGV et les gaz. Mais, à la différence de la fermentation des carbohydrates, les AGV ainsi produits sont des "AGV mineurs". Par exemple, la valine est transformée en isobutyrate, la leucine en isovalérate et l'isoleucine en 2-méthyl butyrate (Cumings, Pomare et al, 1987).

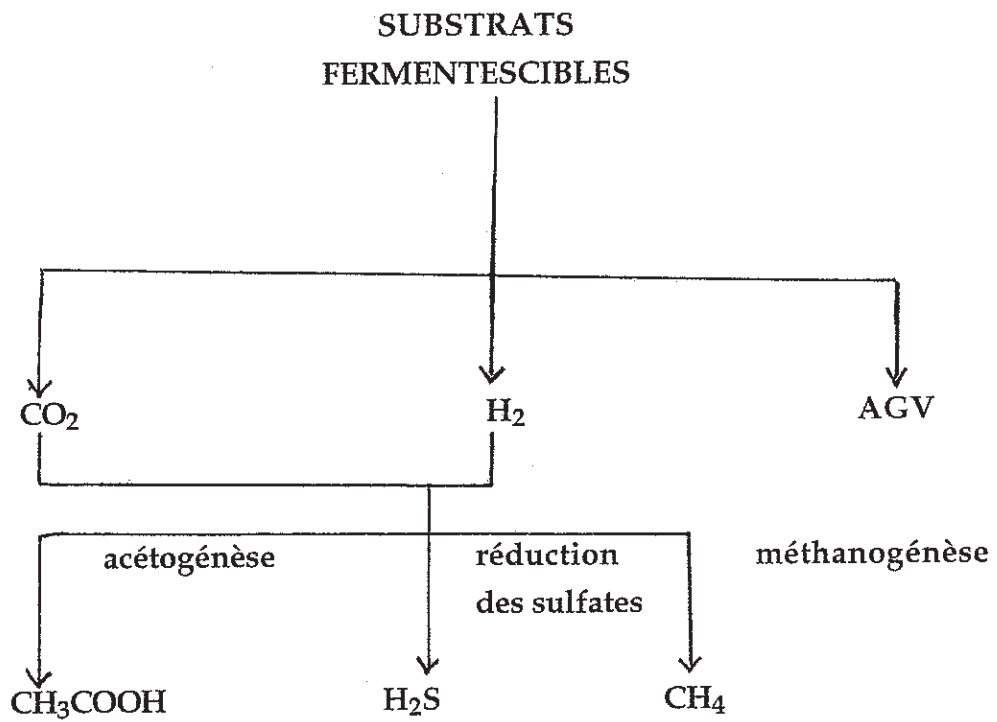
Des phénols et indols sont aussi relargués dans le milieu colique. Ces derniers sont soupçonnés d'être promoteurs de la carcinogénèse colique. Quant aux amines, elles viennent de la décarboxylation des acides aminés. Elles sont absorbées par la muqueuse colique puis détoxifiées in situ par la monoamine oxydase ; une partie est détoxifiée par désamination dans le foie. Le NH_3 vient de la désamination des acides aminés et de l'hydrolyse de l'urée. Les bactéries l'utilisent pour leur propre synthèse protéique, une partie est absorbée par la muqueuse et retransformée en urée par le foie.

En conclusion, la fermentation colique des hydrates de carbone produit principalement des "AGV majeurs" (acétate, butyrate, propionate), alors que celle des protéides aboutit à la formation des "AGV mineurs".

II-4-3-GAZ PRODUITS LORS DE LA FERMENTATION

Outre les AGV, trois gaz sont considérés comme des produits importants de la fermentation bactérienne : CO_2 , CH_4 , H_2 (Figure n° 5).

FIGURE N° 5 : **PRODUITS TERMINAUX DE LA DEGRADATION
BACTERIENNE COLIQUE DES GLUCIDES
FERMENTESCIBLES**
(Mac Farlane et al, 1991)



Le CO₂ colique ne provient pas que de la décarboxylation bactérienne du pyruvate ou de l'acide formique, mais aussi de la neutralisation des ions bicarbonates intraluminaux et de la dégradation de l'urée par les uréases bactériennes. Le CO₂ est éliminé via le sang, par les poumons. Une petite partie sert à l'acétogénèse comme nous l'avons précédemment dit, et à la méthanogénèse. Cette dernière est due à l'activité réductrice de *Methanobrevibacter smithii*. Gibson et al (Gibson et al, 1990) est en faveur de la méthanogénèse, plus probable, thermodynamiquement parlant, que l'acétogénèse. De plus, la méthanogénèse est maximale au pH colique (Gibson et al, 1990). Elle est aussi influencée par le type de fibre fermentée : la gomme guar l'augmente par rapport à l'acétogénèse (Wolever et Robb, 1992) alors que le psyllium n'a aucun impact (Wolever, Terwal et al, 1992).

L'hydrogène vient de l'oxydation du pyruvate et de l'acide formique ainsi que de la réduction des nucléotides FAD et NADH par les hydrogénases bactériennes. La production d'H₂ n'excède pas quelques ppm par heure. La majeure partie est absorbée par la muqueuse colique et excrétée dans l'air pulmonaire. La mesure du volume d'H₂ expiré est utilisée pour détecter toute malabsorption de sucres. Cette méthode repose sur le fait que l'H₂ expiré proviendrait entièrement de la fermentation des sucres non digérés (Bond et al, 1972). De même, cette mesure sert à quantifier les capacités fermentatives des différentes fibres in vivo : plus elles sont fermentées, plus l'H₂ expiré est important, plus elles sont fermentescibles, plus l'H₂ apparaît précocement dans l'air expiré. Accessoirement, l'H₂ sert à la production intraluminale de méthane et à la réduction des sulfates en H₂S (Gibson et al, 1990). Or, la fermentation des fibres augmente la production de mucus intestinal, qui, lui-même, accroît le taux de sulfates produits : la quantité d'H₂ utilisée pour réduire les sulfates augmente donc (Wolever et Robb, 1992).

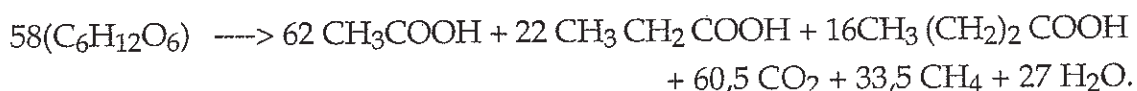
Une compétition existe entre les bactéries sulfato-réductrices et méthanogènes pour l'H₂ (Christl et al, 1992). Le taux de sulfates produits, donc la quantité de fibres fermentées, est déterminant pour la production préférentielle d'H₂S.

La mesure des volumes gazeux coliques trouve donc de nombreux intérêts dans la connaissance de l'activité bactérienne locale et donc dans la production d'AGV. Par ailleurs, notons que ces gaz sont la cause du météorisme ressenti après la fermentation colique de certains aliments.

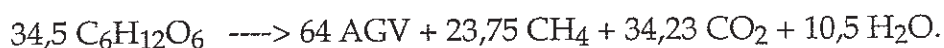
II-5-TAUX DE PRODUCTION DES AGV

II-5-1-METHODES DE QUANTIFICATION

La première quantification des AGV au cours de la fermentation a été effectuée chez les ruminants. De cette étude, il a été tiré une équation fermentative permettant de calculer le taux d'acétate, butyrate, propionate en fonction de l'apport en substrats (Hungate, 1966).



Miller et al (Miller et al, 1979), se basant sur les ratios molaires en AGV des selles et sur la connaissance de la production de CO₂ et de CH₄ a déduit de cette équation une relation valable pour tous les non ruminants :



D'après cette équation, il a été calculé que 20 g de fibres effectivement fermentées produisent 200 mmoles d'AGV (Bingham et al, 1979).

Un apport en carbohydrates de 15 à 60 g/j produirait 100 à 450 mmoles d'AGV/j en tenant compte du fait qu'environ 50 % des polysaccharides ingérés sont effectivement fermentés (Cummings et al, 1991).

Cette première méthode ne permet que d'estimer la quantité d'AGV produite. Elle a été utilisée de nombreuses années chez l'Homme pour lequel les méthodes invasives de dosages auraient été trop agressives. Elle est critiquable, puisqu'elle ne tient pas compte des apports endogènes de substrats.

Une autre méthode applicable à l'Homme, consiste à mesurer la concentration en AGV dans le sang portal. Cependant, elle ne peut s'effectuer qu'au cours d'interventions chirurgicales ou chez des patients venant juste de décéder. Ainsi, la concentration portale en AGV a été évaluée à 400 $\mu\text{mol/l}$ de sang chez des patients opérés (Cummings, Pomare et al, 1987), correspondant à 50 à 700 mmoles/jour d'AGV produits dans le colon (Cummings et al, 1989).

Une autre estimation du taux de production peut être faite à partir de la quantité de bactéries excrétées dans les selles chaque jour (Smith et al, 1979). In vitro, des études ont montré que la quantité de bactéries fécales était de 15 g/j (Southgate et al, 1978). Or, pour fabriquer 1 g de bactérie, 0,1 mole d'ATP est utilisée, soit 1,5 à 2 moles d'ATP pour compenser la perte fécale quotidienne en bactéries (Wolin, 1981). Cet ATP vient du métabolisme des hexoses (1 mole d'hexose produit 5 moles d'ATP) soit 50 à 60g d'hexoses sont nécessaires à la production de 1,5 à 2 moles d'ATP (Owens et al, 1977). D'après l'équation déterminée par Miller, les 50 à 60 g d'hexoses fourniraient 500 à 600 mmoles d'AGV.

A présent, même en traces infimes, les AGV peuvent être isolés du contenu digestif et des liquides biologiques puis identifiés et quantifiés par de nombreuses méthodes (Cochrane, 1975). La méthode la plus utilisée à présent, et la plus fiable, est la chromatographie gazeuse (Jouany, 1982). Sachant qu'environ 10 mmoles d'AGV sont perdues dans les fèces par jour (Hoverstad, 1986) la différence entre la production théorique et l'excrétion fécale permet de déterminer la quantité d'AGV absorbés.

En conclusion, la plupart des méthodes applicables à l'Homme ne permettent que d'estimer la production totale d'AGV. Le taux généralement retenu est de 200 à 300 mmoles/jour (Cummings, 1985).

II-5-2-TAUX DE PRODUCTION

Dans la population occidentale, les 200 à 300 mmoles d'AGV produits quotidiennement se répartissent en 60 % d'actétate, 20 % de propionate, 15 % de butyrate.

Les 5 autres pour cent correspondant aux AGV mineurs (Cummings, 1985). Ces ratios molaires sont relativement constants d'un auteur à l'autre.

La production d'AGV n'est pas uniforme tout au long du tractus digestif (figure n° 6). Le taux est le plus élevé dans le colon droit puis diminue progressivement jusqu'à la fin du colon. Ceci est dû au fait que les substrats arrivent au niveau du colon droit où la prolifération et l'activité bactérienne sont maximales, la quantité de substrats disponible ultérieurement est donc faible (Reilly et al, 1993). D'autres expériences sont en accord avec cette explication (Mac Farlane, Gibson, Beatty et al, 1992).

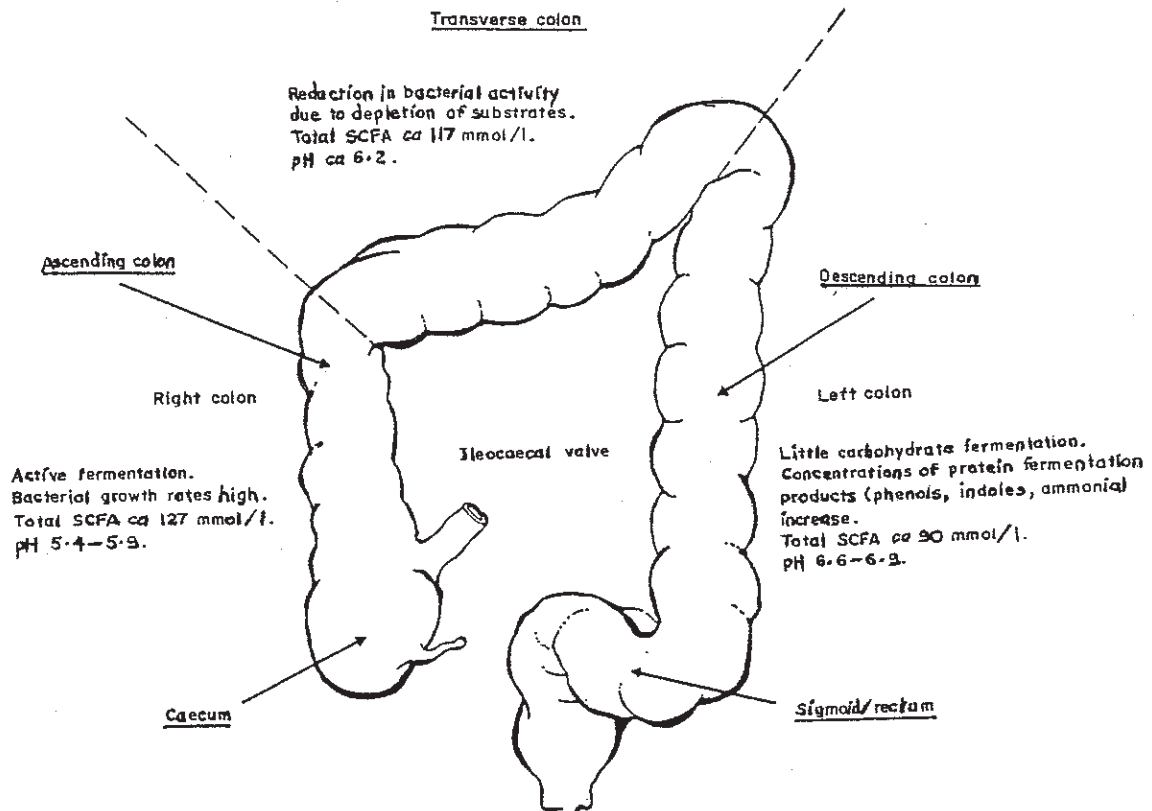
Chez l'Homme, la répartition des AGV suivant la région du gros intestin considérée serait la suivante : (Tableau n° 8).

TABLEAU N° 8 : TAUX D'AGV (en mmol/kg) PRESENTS DANS LES DIFFERENTS SEGMENTS DU GROS INTESTIN CHEZ L'HOMME
(Cummings, Pomare et al, 1987)

	colon ascendant	colon transversal	colon descendant	sigmoïde / rectum
Acétate	63,4	57,9	43,5	50,1
propionate	26,7	23,1	14,2	19,5
isobutyrate	1,8	2,6	2,3	1,9
butyrate	24,5	24,4	14,7	17,9
isovalérate	2,7	3,4	3,5	3,7
valérate	3,6	4,2	2,8	4,3
isocaproate	0,2	-	-	0,9
caproate	1,7	1,7	0,3	1,5
lactate	3,1	3,5	3,1	1,5
succinate	3,1	1,7	1,9	2,1

(- = non détectable)

FIGURE N° 6 : PRINCIPAUX SUBSTRATS FERMENTES ET
 CONCENTRATION MOYENNE EN AGV DANS
 LES DIFFERENTS SEGMENTS COLIQUES DE
 L'HOMME
 (Cummings et al, 1991)



Nous pouvons constater que, malgré la diminution des concentrations le long du colon, les ratios molaires sont conservés quel que soit le lieu : 57 : 22 : 21 dans le colon droit et 57 : 21 : 22 dans le colon gauche.

Chez l'animal, les ratios molaires sont légèrement différents, mais la hiérarchie acétate-propionate-butyrate est toujours conservée. Par exemple, voici les concentrations présentes dans le contenu digestif de différentes espèces :

	acétate	propionate	butyrate	auteurs
Homme	61	23	16	Cummings et al, 1991
rat	64	23	14	Cummings et al, 1991
porc	66	22	7	Cummings, 1981
poule	72	22	16	Savory et al, 1991

Compte tenu de ces données, l'étude de la fermentation cécale du rat semblerait être le plus proche reflet de celle de l'Homme. Cependant, la production d'AGV de cet animal n'est pas la même que celle de l'Homme suivant les segments coliques. Chez le rat, le taux est plus haut dans le cæcum et le colon distal que dans le proximal (Butler et al, 1990). Le rat possède de puissants muscles coliques faisant refluer une grande partie du digesta dans le cæcum et le restant gagne très rapidement le colon distal (Graham et al, 1982). Selon Topping et al (Topping et al, 1993), le cochon serait l'animal dont les résultats sont les plus comparables à ceux de l'Homme. Le profil de l'activité bactérienne suivant les différents segments coliques est identique.

II-5-3-VARIATIONS DE LA PRODUCTION

II-5-3-1-Suivant la quantité des substrats

La fermentation dépend de la quantité de substrats gagnant le cæcum sans avoir été digérés (Reilly et al, 1993). Or, cette valeur dépend principalement de l'apport alimentaire ; la production d'AGV est donc sous la dépendance de la quantité d'hydrates de carbone ingérés.

Une étude *in vitro* montre d'ailleurs que la quantité fécale d'AGV est linéairement corrélée à la concentration en polysaccharides de l'alimentation (Mortensen, Hove et al, 1991) (Tableau n° 9). Différentes études *in vivo* le confirment. Les concentrations d'AGV augmentent significativement si l'on suit un régime enrichi en son de blé (Elhe et al, 1982), en son d'avoine (Stroerer et al, 1983), en pectine (Illman et al, 1982 ; Stark et al, 1993), ou en soja (Levrat et al, 1991).

II-5-3-2-Suivant la qualité des substrats

Des études pratiquées *in vitro* montrent que la totalité des substrats disponibles pour la fermentation colique n'est pas dégradée (Tableau n° 10).

Les fructo-oligosaccharides sont les plus fermentescibles (Drevon et al, 1992) ainsi que les fibres solubles (pectines et gommés). Ces dernières, en dehors de la gomme Karaya, fournissent de 6,4 à 8,4 mmoles d'AGV par gramme incubé (Bornet et al, 1993).

Les fibres insolubles (cellulose, hémicelluloses) sont moins dégradées et ne produisent que 0,4 à 1,9 mmoles d'AGV par gramme (Bornet et al, 1993 ; Mortensen, Hove et al, 1991).

Cette disparité s'applique également aux protéines : Mac Farlane a notamment démontré qu'*in vitro* les protéines solubles (caséine) sont plus intensément fermentées que les insolubles (collagène) (Mac Farlane et al, 1986).

La nature des substrats influence aussi le profil des AGV produits, cependant, la hiérarchie est toujours respectée (acétate > propionate > butyrate). *In vitro*, une supplémentation du milieu en amidon augmente surtout la quantité de butyrate (Bourquin et al, 1992), la pectine privilégie la formation d'acétate et la gomme de propionate (Titgemeyer et al, 1991). *In vivo*, chez le rat, l'augmentation de l'acétate sous pectine est confirmée ; une augmentation du butyrate est observée lors de la prise de son de blé (Lupton et al, 1993) ou encore une augmentation du propionate avec le soja (Levrat et al, 1991). La pectine produit le même effet chez l'Homme qu'*in vitro* ou chez l'animal, de même que l'amidon (Venter, Vorster, Cummings, 1990). Le profil de production des AGV suivant le type de substrat est résumé dans le tableau n° 11.

TABLEAU N° 9 : TAUX DE PRODUCTION EN 24 H D'AGV IN VITRO
PAR LES BACTERIES FECALES DE L'HOMME
SELON LE TYPE ET LA QUANTITE DE SUBSTRATS
AJOUTES A UN PRELEVEMENT DE FECES
(Mortensen, Hove et al, 1991)

Substrate	SCFA	C ₂	C ₃	C ₄	iC ₄₆	C ₂	C ₃	C ₄	iC ₄₆
	mg/ml	Mmol/l				Pourcentage of SCFA			
Faecal conc.	128	90	19	14	5	70	15	11	4
Control prod.	54	31	12	7	4	57	22	13	8
Wheat bran									
2,5	21	14	3	3	1	66	15	16	3
5	31	20	4	6	1	63	14	21	3
10	48	27	6	14	1	56	13	29	2
20	82	46	9	24	3	56	11	30	3
30	125	73	13	35	4	58	11	28	3
Pectin									
2,5	26	22	3	2	0	81	10	9	-1
5	48	39	4	5	0	82	9	10	-1
10	80	64	7	9	-1	80	9	12	-1
20	153	115	13	25	0	75	9	16	0
30	172	128	12	34	-2	74	7	20	-1
Ispaghula									
2,5	14	9	5	1	0	61	32	8	-1
5	28	19	8	2	0	66	29	7	-1
10	45	26	16	4	0	58	35	8	-1
20	63	35	24	6	-1	55	37	9	-1
30	92	50	33	11	-1	54	35	11	-1
Cellulose									
2,5	6	3	1	1	0	63	24	11	1
5	5	3	1	1	0	65	19	13	3
10	5	4	1	0	0	59	24	14	3
20	11	9	2	1	0	47	25	22	6
30	23	17	4	3	0	61	19	16	4

C₂ = AcétateC₃ = PropionateC₄ = ButyrateiC₄₆ = Isobutyrate + valérate + isovalérate + hexanoate

TABLEAU N° 10 : DIGESTIBILITE ET FERMENTESCIBILITE DE
DIFFERENTS SUBSTRATS (Flourié et al, 1988)

Substrats	Digestibilité moyenne dans l'intestin grêle (%)	Quantité délivrées dans le caecum (g/j)	Digestibilité colique (%)	Quantités moyennes dégradées dans le côlon (g/j)
Alimentation occidentale				
Amidon 175 g/j	85-96	4-26	100	4-26
Fibres alimentaires 20 g/j			45	2,25
Cellulose 5			70	7
Hémicellulose } Hexose 7 Pentose 5	10	18		
Pectine 2,5			90	2,25
Lactose 20 g/j	40-100	0-12	100	0-12
Fructose } Sorbitol } Oligosaccharides }		selon apport		
Apports endogènes				
Glycoprotéines sécrétées		3,5	100	3,5
. dans le grêle		?		
. dans le côlon		?		
Enzymes				
Fractions glucido-protidiques des corps cellulaires		?		
TOTAL		26-60		19-53

TABLEAU N° 11 : PROFILS DE PRODUCTION DES AGV A PARTIR DE
DIVERS SACCHARIDES (Bornet et al, 1993)

Substances	Glucose	F.O.S.	Amidon de maïs	Amidons	Amidon résistant	Pectine ht méthylée	Pectine (pomme)	Pectine (citrus)
Qté d'AGV en mmol/g incubé (%)	7,4 (100)	8,4 (100)	7,8 (100)	7,8 (100)	4 (100)	7,9 (100)	6,9 (100)	6,4 (100)
Acétate mmol (%)	4,6 (62)	6,2 (74)	4,8 (61,4)	3,9 (50)	2,1 (52,5)	5,9 (74,7)	5,6 (82)	5,7 (90)
Propionate mmol (%)	1,2 (16)	0,9 (11)	1,2 (14,9)	1,6 (20,5)	0,9 (22,5)	1,2 (15,2)	0,8 (11)	0,5 (7)
Butyrate mmol (%)	1,6 (22)	1,3 (15)	1,7 (22,1)	2,3 (29,5)	1 (25)	0,7 (8,9)	0,5 (7)	0,2 (3)
Valérate mmol (%)	-	-	0,1 (1,6)	-	-	0,1 (1,3)	-	-
% fermenté	100	100	93	54	30	-	87,3	93
Auteur	Weaver	Ohmura	Weaver	Enqlyst	Adiotomre	Titgemeyer		

Substances	Gomme arabique	Gomme guar	Gomme karaya	Fibre de soja	Fibre de betterave	Fibre de pois	Son de blé	Fibre d'avoine
Qté d'AGV en mmol/g incubé (%)	7,3 (100)	6,9 (100)	2,1 (100)	1,9 (100)	1,2 (100)	0,8 (100)	0,6 (100)	0,4 (100)
Acétate mmol (%)	5 (68,5)	4,1 (59,4)	1,5 (71,4)	1,4 (71)	1,1 (93)	0,59 (74)	0,38 (63)	0,352 (88)
Propionate mmol (%)	1,5 (20,5)	1,9 (27,5)	0,2 (9,5)	0,4 (21)	0,08 (6,6)	0,13 (17)	0,18 (30)	0,044 (11)
Butyrate mmol (%)	0,6 (8,2)	0,6 (8,7)	0,2 (9,5)	0,1 (8)	0,009 (0,7)	0,07 (9)	0,04 (7)	0,004 (1)
Valérate mmol (%)	0,2 (2,7)	0,3 (4,3)	0,2 (9,5)	-	-	-	-	-
% fermenté	91,8	-	-	65,2	37,6	11,1	23,6	5
Auteur	Titgemeyer	Adiotomre				Titgemeyer		

II-5-3-3-Suivant la flore colique

La fermentation, et par conséquent la quantité d'AGV, est sous la dépendance des espèces bactériennes présentes et de leur proportion.

Précédemment, nous avons pu noter la compétition entre différentes espèces bactériennes pour un même substrat : la population la plus apte à fermenter la substance se multiplie le plus et augmente son efficacité à dégrader certains sucres comme le lactulose (Florent et al, 1985). Cependant, au delà d'un certain seuil de substrat, l'activité enzymatique est saturable (Saunders et al, 1981).

Les variations intra et inter-individuelles sont également à prendre en compte. L'activité de la flore colique est fortement influencée par l'état physique, la physiologie, et la structure anatomique du gros intestin (Wiggins et al, 1976). Notamment, l'activité dépend de la disponibilité en vitamines, en minéraux, en oligoéléments, et en substances azotées (Flourié et al, 1988).

Les proportions respectives des 3 "AGV majeurs" fluctuent en fonction des espèces microbiennes concernées. Les principaux facteurs sont : l'équipement enzymatique bactérien et la composition chimique des substrats (fibres solubles ou insolubles) (Cummings et al, 1991). Le tableau n° 12 donne les profils de production d'AGV suivant les espèces bactériennes impliquées (Cummings et al, 1991).

III-ABSORPTION COLIQUE DES AGV

Chez l'Homme, le taux d'AGV quotidiennement produit dans le colon est estimé à 200 à 300 mmoles (Cummings, 1985) alors que l'excrétion fécale n'excède guère 10 mmoles (Hoverstad, 1986). Par conséquent, 95 à 99 % des AGV sont absorbés par la muqueuse colique (Scheppach, 1994).

**TABLEAU N° 12 : PROFILS DE PRODUCTION D'AGV SUIVANT LES
ESPECES BACTERIENNES IMPLIQUEES
(Cummings et al, 1991)**

Bacteria	Numbers (Log ₁₀ /g dry wt. faeces)	Nutrition	Major fermentation products				
			acet- ate	propi- onate	buty- rate	lacta- -te	succi- nate
Bacteroïdes	11.3	Mainly saccharolytic, some amino acid fermenting species	+	+	-	-	+
Eubacteria	10.7	As for bacteroïdes	+	-	+	+	-
Bifidobacteria	10.2	Saccharolytic	+	-	-	+	-
Lactobacilli	9.6	Saccharolytic	-	-	-	+	-
Ruminococci	10.2	Saccharolytic	+	-	-	-	-
Peptococci	10.0	Amino acid fermenters	+	-	+	+	-
Peptostreptococci	10.1	Saccharolytic and amino acid fermenting species	+	-	-	+	-
Clostridia	9.8	As for peptostreptococci	+	+	+	+	-

III-1-MECANISMES D'ABSORPTION

Les mécanismes précis ayant trait à l'absorption colique des AGV restent encore à l'état d'hypothèse.

Avant d'être absorbés, les AGV doivent franchir la couche non agitée de la paroi du gros intestin puis diffuser à travers les microvillosités. Mais, c'est la membrane cellulaire et non la couche de mucus qui constitue l'étape limitante de leur absorption (Bugaut, 1987).

Quant aux mécanismes, deux hypothèses sont le plus souvent rapportées :

- la diffusion passive,
- le transport actif.

III-1-1-LA DIFFUSION PASSIVE

La diffusion passive d'une substance à travers la membrane cellulaire repose sur le fait que la quantité de substance pouvant passer dépend de la concentration de cette même entité de part et d'autre de la membrane. Elle doit également être soluble dans la membrane afin d'y diffuser.

Dawson et al (Dawson et al, 1964) ont été les premiers à envisager une diffusion passive des AGV. Mac Neil et al (Mac Neil et al, 1978), reproduisant in vitro les conditions physiologiques existant au niveau du colon de l'Homme (procédé du "dialyse bag") ont effectivement démontré que l'absorption des AGV dépend de leur gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. Par ailleurs, leur vitesse de diffusion augmente avec la longueur de leur chaîne carbonée, donc avec leur liposolubilité (Saunders et al, 1991), tout en sachant qu'ils sont également hydrosolubles (Bugaut, 1987).

Les conditions de concentration et de solubilité dans les membranes biologiques semblent donc réunies pour envisager l'existence d'une absorption passive des AGV. Cependant, en règle générale, seule la forme non ionisée d'une substance peut diffuser, la forme ionisée n'étant pas assez lipophile. Or, le pK des AGV est en moyenne de 4,8 ; 99 % se trouvent sous la forme ionisée dans le gros intestin où le pH est proche de 7 (Bugaut et al, 1993). Les AGV doivent alors être protonés avant de diffuser passivement à travers l'épithélium.

L'origine des ions H^+ servant à la protonation n'est pas certaine ; deux sont proposées :

- La première source de protons du lumen pourrait être fournie par l'hydratation du CO_2 (produit par la fermentation), donnant à la fois des H^+ et des ions bicarbonates (HCO_3^-). D'ailleurs, des études rapportent une diminution de la pCO_2 colique associée à une augmentation du pH lors de l'absorption des AGV chez le porc (Argenzio et al, 1979) ou l'Homme (Ruppin et al, 1980). L'augmentation des HCO_3^- a été retrouvée dans de nombreuses autres espèces animales (Engelhardt et al, 1983).

Les ions HCO_3^- sont également issus de l'activité de l'anhydrase carbonique, enzyme présente, notamment, dans les cellules intestinales et permettant la réaction suivante :

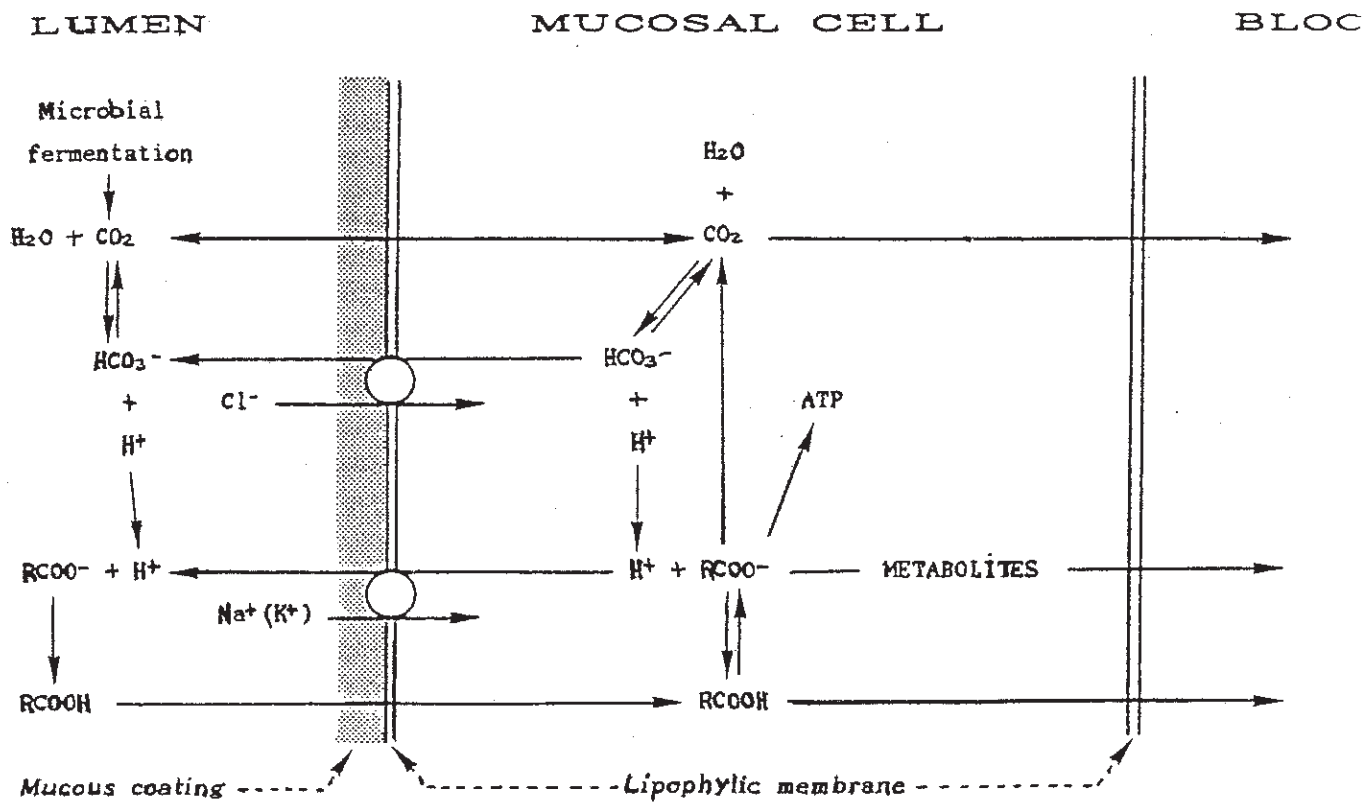


Les ions HCO_3^- sont sécrétés dans la lumière colique (en échange d'un ion Cl^-) afin de "tamponner" l'acidité due à la synthèse d'AGV et de maintenir le pH intra-colique proche de la neutralité.

- Les protons pourraient aussi être produits dans les cellules intestinales, puis gagneraient la lumière colique grâce à un échangeur Na^+/H^+ (Binder et al, 1973). Les ions H^+ viendraient à la fois de la dissociation des AGV au sein des cellules, et de l'activité de l'anhydrase carbonique. L'existence d'un système d'échange Na^+/H^+ est probable puisque chez le rat ou l'Homme, l'absorption des Na^+ est augmentée lors de l'absorption des AGV (Rémésy et al, 1984 ; Roediger et al, 1981).

Egalement, il a été noté une diminution de l'entrée du propionate dans les cellules épithéliales lors de l'adjonction, dans le milieu, d'amiloride inhibiteur de l'échangeur Na^+/H^+ . Ces constatations confirment la présence de cette pompe (Rowe et al, 1994 ; Butzner et al, 1994). Le métabolisme intracellulaire des AGV pourrait fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement de ce système. Ces différents mécanismes de protonation coexistent très probablement (Figure n° 7).

FIGURE N° 7: RELATIONS ENTRE L'ABSORPTION DES AGV (RCOOH, RCOO⁻) ET LES MOUVEMENTS D'H⁺, DE CO₂ ET DES ELECTROLYTES A TRAVERS L'EPITHELIUM DIGESTIF (Bugaut, 1987)



Un autre mécanisme pourrait expliquer la diffusion passive des AGV sous la forme non ionique. Une microcouche adjacente à la bordure en brosse maintiendrait un pH plus bas que celui du lumen à certains endroits. Cette zone a été nommée "microclimat acide" (Hogben et al, 1959). Chez le rat et l'Homme, une première microcouche acide (pH 5,5 à 6,0) se situe au niveau du jéjunum proximal, le pH y est constant et indépendant du pH intraluminal (Lucas et al, 1975). Une autre zone a été mise en évidence dans le colon distal du rat et dans le rectum de l'Homme ; le pH y est aussi constant (6,4 à 6,7) (Mac Neil et al, 1980). Ce microclimat pourrait venir d'une sécrétion de protons à l'encontre de leur gradient de concentration (Lucas et al, 1980) et elle serait protégée du contenu digestif par une couche de mucus.

III-1-2-LE TRANSPORT ACTIF

Dans le cas du transport actif, la substance se lie à un transporteur qui l'aide à traverser la membrane. Cette liaison nécessite de l'énergie et peut se faire contre le gradient de concentration. Ce type de transport se caractérise par le fait qu'il soit saturable et inhibé par d'autres substances. Or, l'absorption des AGV au niveau du grêle distal est inhibée *in vitro* par le 2,4-dinitrophénol et stimulée par l'addition d'un sucre métabolisable comme le glucose (Smyth et al, 1958). De plus, l'absorption chez l'Homme augmente de façon linéaire et proportionnelle à la concentration d'un perfusat d'acétate, butyrate et propionate jusqu'à 40 mmoles/l et est maximale à 96 mmoles/l ; cette observation suggère l'existence d'une saturation de l'absorption (Bornet et al, 1993).

D'après ces constatations, il est possible d'envisager un transport actif des AGV sous forme ionique lié à la sécrétion dans la lumière intestinale d'ions HCO_3^- (Bugaut et al, 1993).

Une étude menée chez le cochon d'Inde fait état d'une possible absorption paracellulaire des AGV sous forme ionisée et non ionisée (Engelhardt et al, 1983).

En résumé, pour l'instant, les mécanismes ayant trait à l'absorption intestinale des AGV ne sont pas élucidés. Mais il est probable que toutes les hypothèses envisagées coexistent, même si les différentes études ne permettent pas de donner la part respective de chacune d'elles.

III-2-ESTIMATION ET VARIATIONS DES TAUX D'ABSORPTION

Une estimation des taux d'AGV absorbés par la muqueuse du colon transversal, descendant et du rectum a été faite chez l'Homme. Elle serait de 6,1 à 12,6 $\mu\text{moles}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Mac Neil et al, 1978). Cette valeur se rapproche de celle du cheval : 8 $\mu\text{moles}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Argenzio et al, 1974) et du porc : 8-10 $\mu\text{moles}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Argenzio et al, 1974).

Le taux d'absorption dépend tout d'abord de la surface de la muqueuse intestinale, ainsi que de son irrigation sanguine lui permettant d'augmenter la surface d'échange et de créer un gradient de concentration favorable au passage des AGV (Bugaut, 1987). Il ne faut pas oublier les rôles tenus par la longueur de la chaîne carbonée et par le pH intraluminal qui ont été évoqués ci-dessus (Rechkemmer et al, 1981).

Citons enfin, l'importance des mouvements électrolytiques liés à l'absorption des AGV.

IV-METABOLISME DES AGV

IV-1-DEVENIR DANS LES CELLULES COLIQUES

Les quantités respectives d'acétate, butyrate et propionate métabolisées dans les cellules coliques sont inégales. Chez l'Homme, la proportion de butyrate passe de 21 % dans le colon à 8 % dans le sang portal, alors que la proportion d'acétate passe de 51 à 71 % des AGV totaux (Cummings, Pomare et al, 1987).

La majorité du butyrate absorbé est donc métabolisée in situ. Diverses expériences faites sur le colon de lapin (Marty et al, 1984) ou de rat (Mottaz et al, 1977) s'accordent sur le fait que le butyrate soit le plus métabolisé à ce niveau, vient ensuite le propionate puis l'acétate (Clausen et al, 1994).

Le butyrate fournit 75 % de l'énergie nécessaire au métabolisme des cellules coliques (Roediger, 1980a). Le butyrate est le principal combustible pour ces cellules, avant même l'acétoacétate, la glutamine ou le glucose (Settle, 1988). Rappelons que la glutamine est le substrat préférentiel de la muqueuse du grêle. In vitro, les cellules jéjunales dégradent 50 % de la glutamine, ce taux s'effondre au niveau du colon (Kight et al, 1993).

Le catabolisme du butyrate s'effectue par le cycle de Krebs, ou alors il sert à la synthèse de corps cétoniques (Figure n° 8). Quelle que soit la voie, le butyrate doit d'abord être activé en acétyl-CoA par l'acétyl-CoA synthétase. Le cycle de Krebs fournit du CO₂ et de l'énergie (ATP). Les deux corps cétoniques synthétisés sont l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate (Figure n° 9). Ils servent aussi de source d'énergie aux colonocytes. Ces deux voies cataboliques du butyrate s'effectuent en parallèle et la prépondérance de l'une sur l'autre dépend du segment colique considéré (Darcy-Vrillon et al, 1993). In vitro, la production de CO₂ à partir du butyrate est identique au niveau du colon proximal et distal, mais la production de corps cétoniques est inférieure dans le proximal par rapport au distal. Donc, le butyrate entre préférentiellement dans le cycle de Krebs au niveau du colon distal (Cummings et al, 1991).

FIGURE N° 8 : OXYDATION ET AUTRES VOIES METABOLIQUES
DES AGV DANS LES CELLULES COLIQUES
(Bornet et al, 1993)

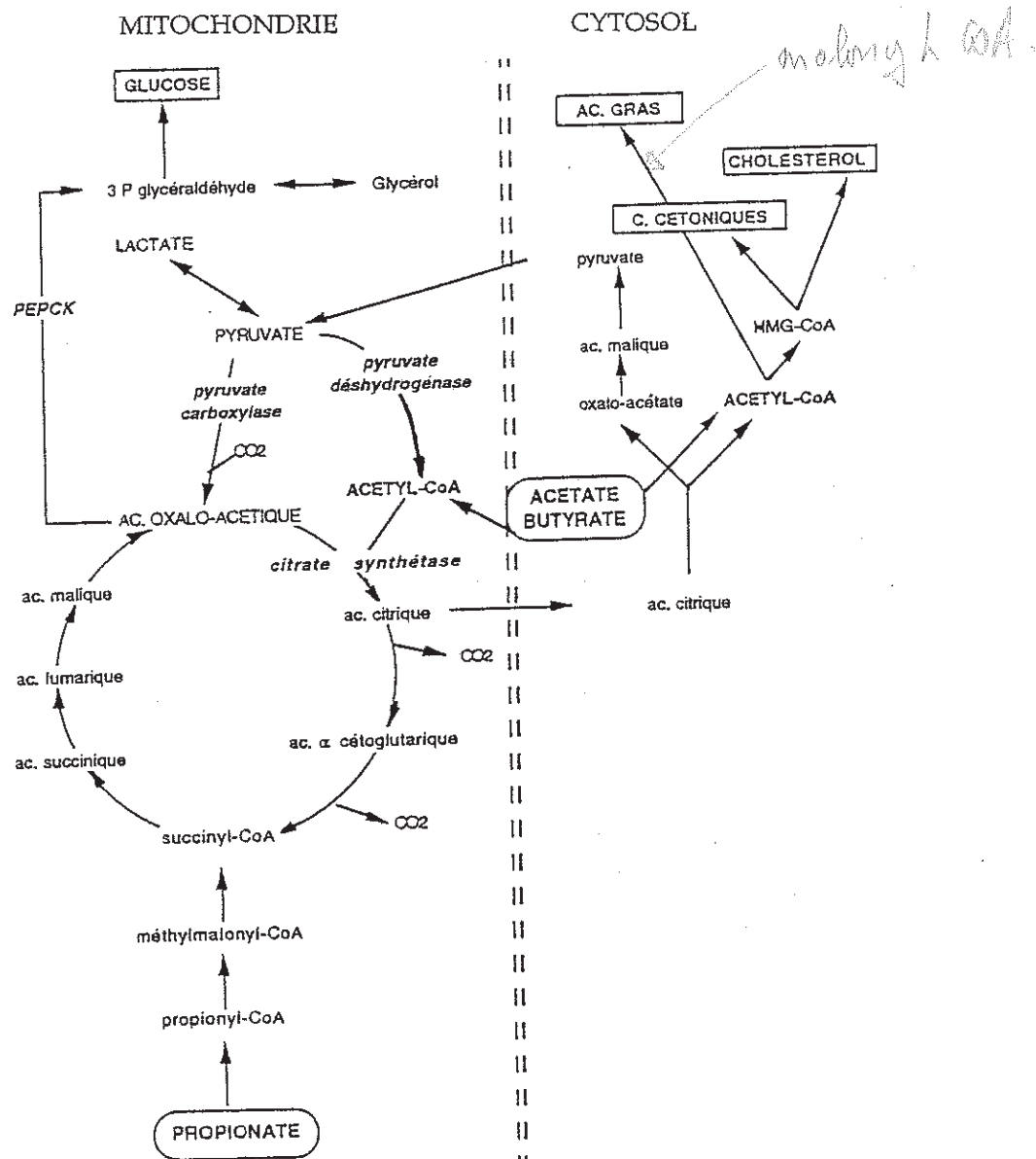
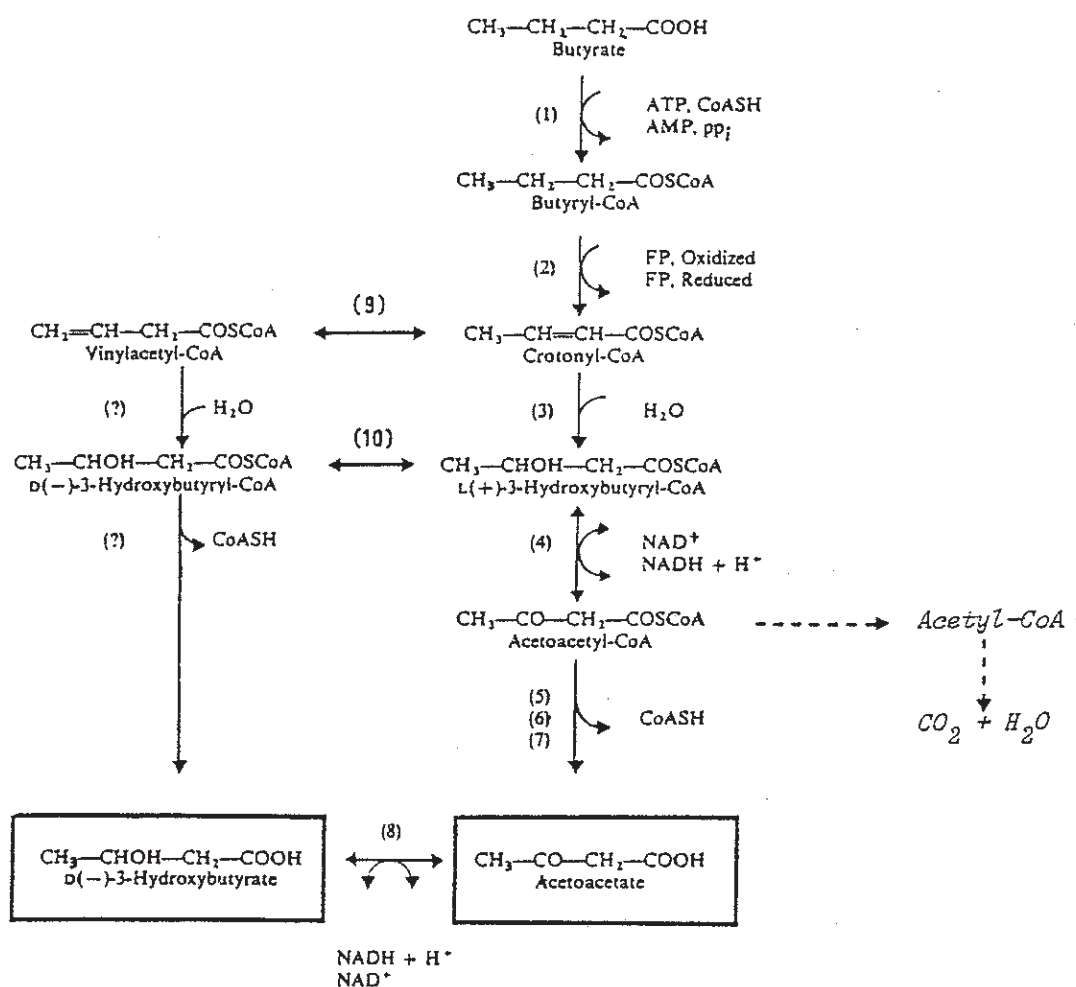


FIGURE N° 9 : SYNTHÈSE DE CORPS CÉTONIQUES À PARTIR DU BUTYRATE DANS LES COLONOCYTES (Bugaut, 1987)



Numbers in brackets

refer to: 1 = Butyryl-CoA synthetase (EC 6.2.1.2); 2 = Butyryl-CoA dehydrogenase (EC 1.3.99.2); 3 = Crotonase (EC 4.2.17); 4 = L(+)-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase (EC 1.1.1.35); 5 = Deacylase (EC 3.1.2.11); 6 = 3-Oxo acid CoA transferase (EC 2.8.3.5); 7 = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (EC 4.1.3.5) plus 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (EC 4.1.3.4); 8 = D(-)-3-Hydroxybutyrate dehydrogenase (EC 1.1.1.30); 9 = Vinylacetyl-CoA isomerase (EC 5.3.3.3); and 10 = 3-Hydroxybutyryl-CoA racemase (EC 5.1.2.3).

Chez l'Homme (Scheppach, 1994) ou le porc (Darcy-Vrillon et al, 1993), l'oxydation du butyrate n'est nullement affectée par la présence de glucose ou de glutamine, par contre, en inhibant la pyruvate deshydrogénase, le butyrate diminue l'oxydation de ces deux substances. Ceci confirme le rôle essentiel tenu par cet AGV dans le métabolisme des cellules coliques. Récemment, une limitation de l'oxydation du butyrate a été découverte sur des colonocytes murins in vitro (Kight et al, 1993), trois hypothèses ont été proposées ; il pourrait s'agir :

- 1-d'un épuisement en coenzyme A altérant l'activité de la butyryl-CoA synthétase, ou d'oxaloacétate altérant le fonctionnement du cycle de Krebs,
- 2- d'un rétrocontrôle effectué par le butyryl-CoA synthétase,
- 3-d'une prépondérance de la synthèse de corps cétoniques pour des concentrations en butyrate supérieures à 1-2 mmoles/l.

La production de corps cétoniques à partir du butyrate a d'abord été déterminée chez le rat (Worbe et al, 1970). La production de 3 hydroxybutyrate est supérieure à celle de l'acétoacétate (Roediger, 1980 a). Tout comme pour l'oxydation du butyrate, la synthèse de corps cétoniques n'est pas changée par la présence de glucose ou de glutamine (Darcy-Vrillon et al, 1993) ni par la présence d'actétate ou de propionate (Scheppach, 1994).

Acétate et butyrate peuvent aussi servir à la synthèse de lipides in situ (Roediger et al, 1992), peu d'études sont disponibles à ce sujet. Cependant, Roediger et al, ont mis en évidence une stimulation de la liposynthèse à partir du butyrate dans l'épithélium colique en présence de glucose. Parmi les trois AGV majeurs, l'acétate est le substrat préférentiel pour la lipogénèse, et surtout du cholestérol (Bugaut, 1987). Mais, in vitro, l'acétate est 5 à 50 fois plus oxydé qu'il ne sert à la synthèse de corps gras (Bugaut, 1987). Quant au propionate qui est métabolisé dans les cellules coliques, il entre en totalité dans le cycle de Krebs (Bugaut, 1987). Au total 90 % du butyrate, 50 % du propionate et 30 % de l'acétate absorbés sont métabolisés par les colonocytes (Clausen et al, 1994).

IV-2-DEVENIR DANS LE FOIE ET LES TISSUS PERIPHERIQUES

IV-2-1-INTRODUCTION

Les tableaux n° 13 et 14 confirment les hypothèses ci-dessus, à savoir que le butyrate est presque totalement métabolisé par les colonocytes : sa concentration est très faible dans la veine porte. Le butyrate sanguin arrive au foie où il est métabolisé intégralement, si bien que sa concentration est proche de 0 dans la veine hépatique. Ainsi, la quantité de butyrate gagnant les tissus périphériques est nulle.

Nous constatons aussi que le propionate est, tout comme le butyrate, entièrement métabolisé par le foie : 90 % du propionate et butyrate présents dans le sang portal ont disparu au niveau de la veine hépatique.

Quant à l'acétate, seulement 75 % auront disparu dans la veine hépatique, à la suite de son passage dans le foie. Seul l'acétate est alors capable d'atteindre les tissus périphériques en quantités notables. Sa concentration dans le sang veineux périphérique diminue considérablement par rapport à celle de la veine hépatique, ceci témoigne de la capture et de l'utilisation de l'acétate par les cellules périphériques.

IV-2-2-METABOLISME HEPATIQUE

(Figure n° 10 fournie par Rémésy C.)

Le butyrate et le propionate rejoignant le foie y sont entièrement métabolisés. L'entrée du butyrate dans le cytosol des hépatocytes pourrait être favorisée par sa liaison à une protéine spécifique (Marioka et al, 1978). Comme dans les colonocytes, après avoir été activé en butyryl-CoA, il entre dans le cycle de Krebs mitochondrial et n'est que faiblement utilisé pour la synthèse de corps cétoniques (Rémésy, Demigné et al, 1993). Il n'est pas glucoformateur car il possède un nombre pair de carbones (Bornet et al, 1993).

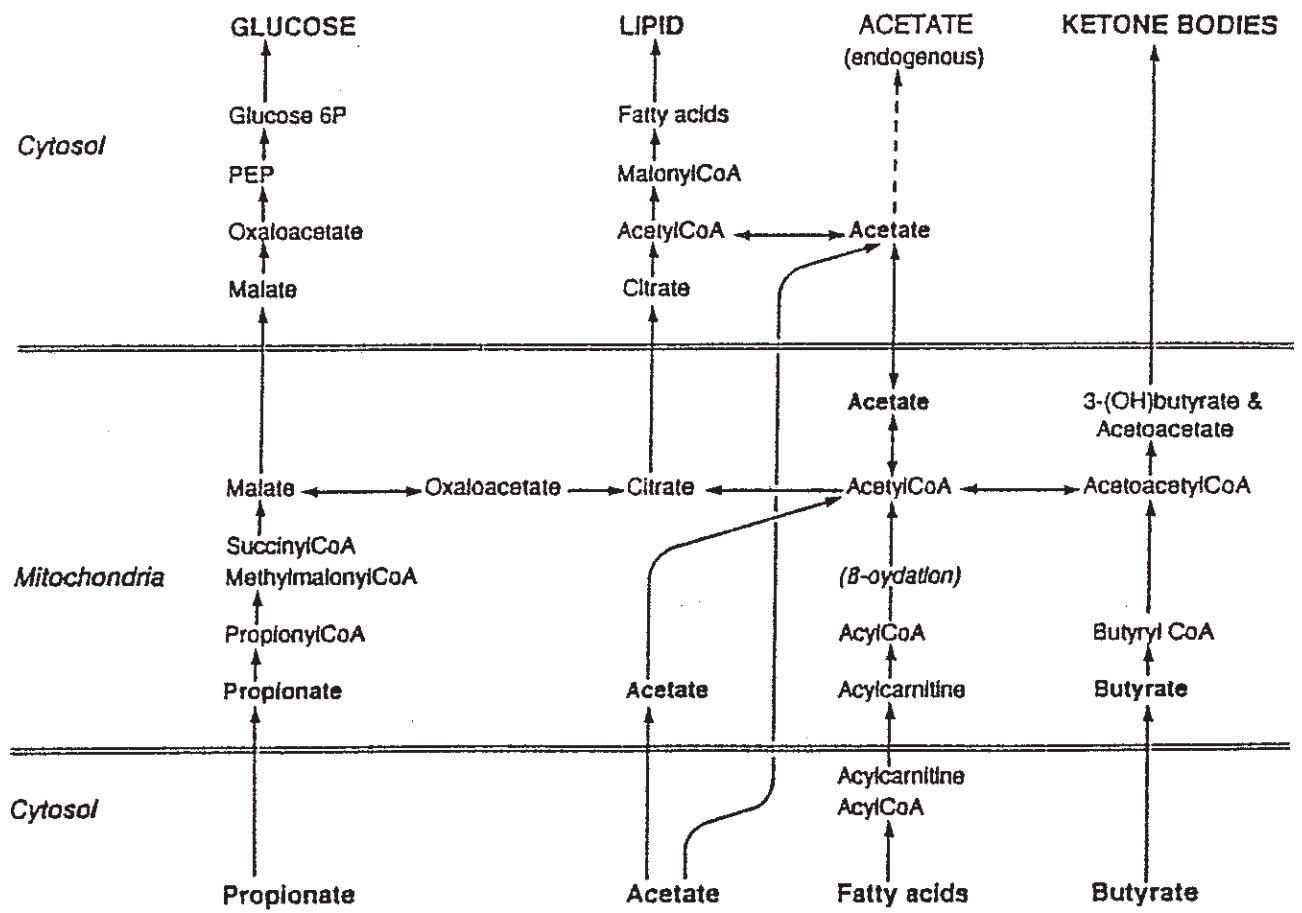
TABLEAU N° 13 : RATIOS MOLAIRES D'ACETATE, PROPIONATE, BUTYRATE DANS LE COLON ET LE SANG CHEZ DES HUMAINS DECEDES DE MORT SUBITE
 (% PAR RAPPORT A ACETATE + PROPIONATE + BUTYRATE) (Cummings, Pomare et al, 1987)

	ACETATE	PROPIONATE	BUTYRATE
COLON DROIT	57	22	21
COLON GAUCHE	57	21	22
VEINE PORTE	71	21	8
VEINE HEPATIQUE	81	12	7
VEINES PERIPHERIQUES	91	5	4

TABLEAU N° 14 : CONCENTRATIONS EN AGV ($\mu\text{mol.ml}^{-1}$) DANS LE COLON ET LE SANG CHEZ DES HUMAINS DECEDES DE MORT SUBITE
 (Cummings, Pomare et al, 1987)

	ACETATE	PROPIONATE	BUTYRATE
COLON	69,1	25,3	26,1
VEINE PORTE	0,258	0,088	0,029
VEINE HEPATIQUE	0,115	0,021	0,012
VEINES PERIPHERIQUES	0,070	0,005	0,004

FIGURE N° 10 : ASPECTS GENERAUX DU DEVENIR DES AGV DANS LE FOIE



[* PEP = phosphoenolpyruvate]

Comme le butyrate, le propionate ne peut être activé qu'à l'intérieur de la mitochondrie (**Figure n° 11**). L'existence d'une propionyl-CoA synthétase n'a pu être mise en évidence que chez le cochon (**Groot et al, 1976**). Le propionyl-CoA est ensuite transformé en méthylmalonyl-CoA puis en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase. Cette enzyme est importante car elle nécessite un cofacteur : la Vitamine B₁₂ pour être active. Une carence en Vitamine B₁₂ arrête donc le métabolisme du propionate à ce niveau d'où un défaut de synthèse de glucose et de glycogène (**Chiang et al, 1974**) qui sont des sources et réserves énergétiques de l'organisme. Un accroissement de la néoglucogénèse a d'ailleurs été prouvé sur des hépatocytes murins isolés en présence de propionate (**Bornet et al, 1993**). Le propionate sert aussi à la lipogénèse mais la proportion prise par l'une ou l'autre de ces deux voies n'a pas été déterminée.

L'acétate peut être activé en acétyl-CoA dans le cytosol ou la mitochondrie (**figure n° 12**). Selon certains auteurs, l'activation se ferait surtout par l'acétyl-CoA synthétase mitochondriale (**Crabtree et al, 1990**), pour d'autres, elle serait cytosolique (**Knudsen et al, 1992**).

La première hypothèse implique donc que l'acétate servirait à produire de l'énergie, la seconde est en faveur de la lipo et cholestérogénèse, de nouvelles recherches semblent donc nécessaires. Une chose est connue cependant avec certitude : la cholestérogénèse est supérieure à la lipogénèse (**Bugaut, 1987**).

L'hydroxycitrate inhibe la lipogénèse à partir de l'acétate (**Crabtree et al, 1990**) ainsi que certains antibiotiques (cycloheximide, Chloramphénicol) (**Mac Namara et al, 1970**).

L'acétate n'est que très faiblement cétogène chez le rat (**Rémésy et al, 1980**). Tout comme le butyrate, il n'est pas glucoformateur. Notons qu'il existe une production endogène hépatique d'acétate pendant le jeûne, correspondant à un défaut d'apport de cet acide par la fermentation colique.

FIGURE N° 11 : METABOLISME HEPATIQUE DU PROPIONATE
(Rémésy, Demigné et al, 1993)

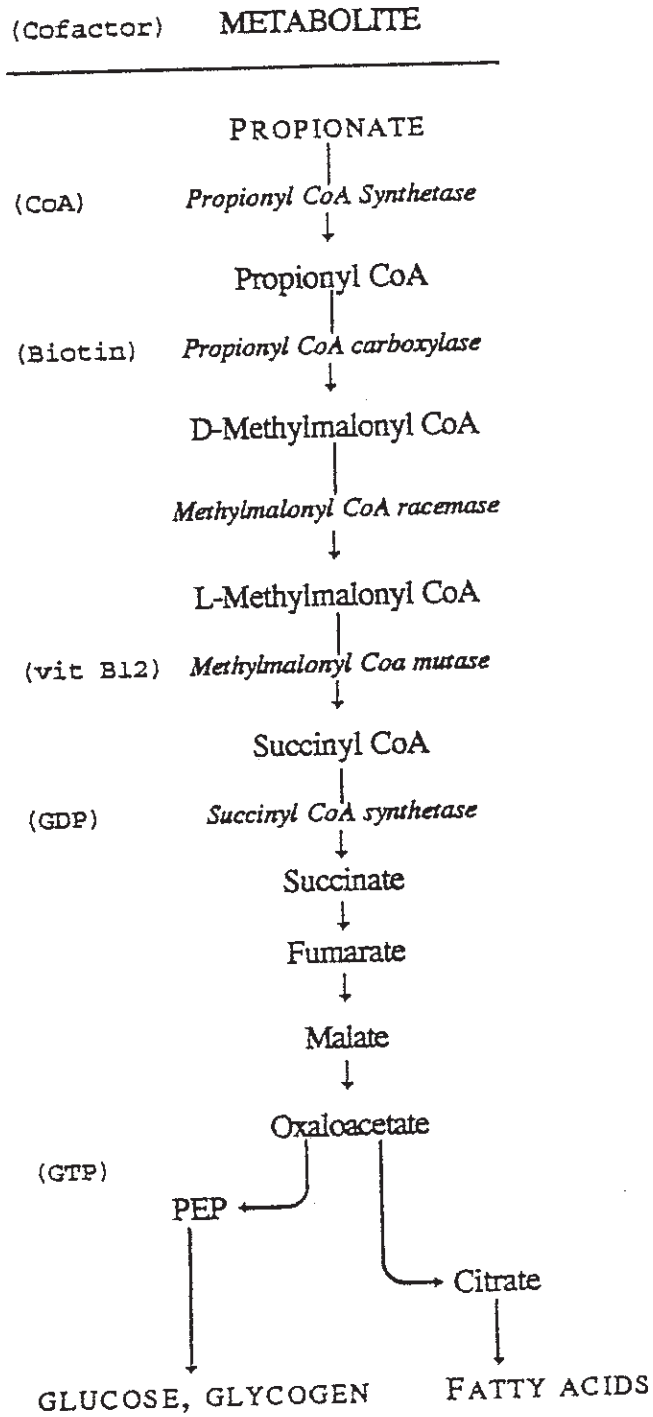
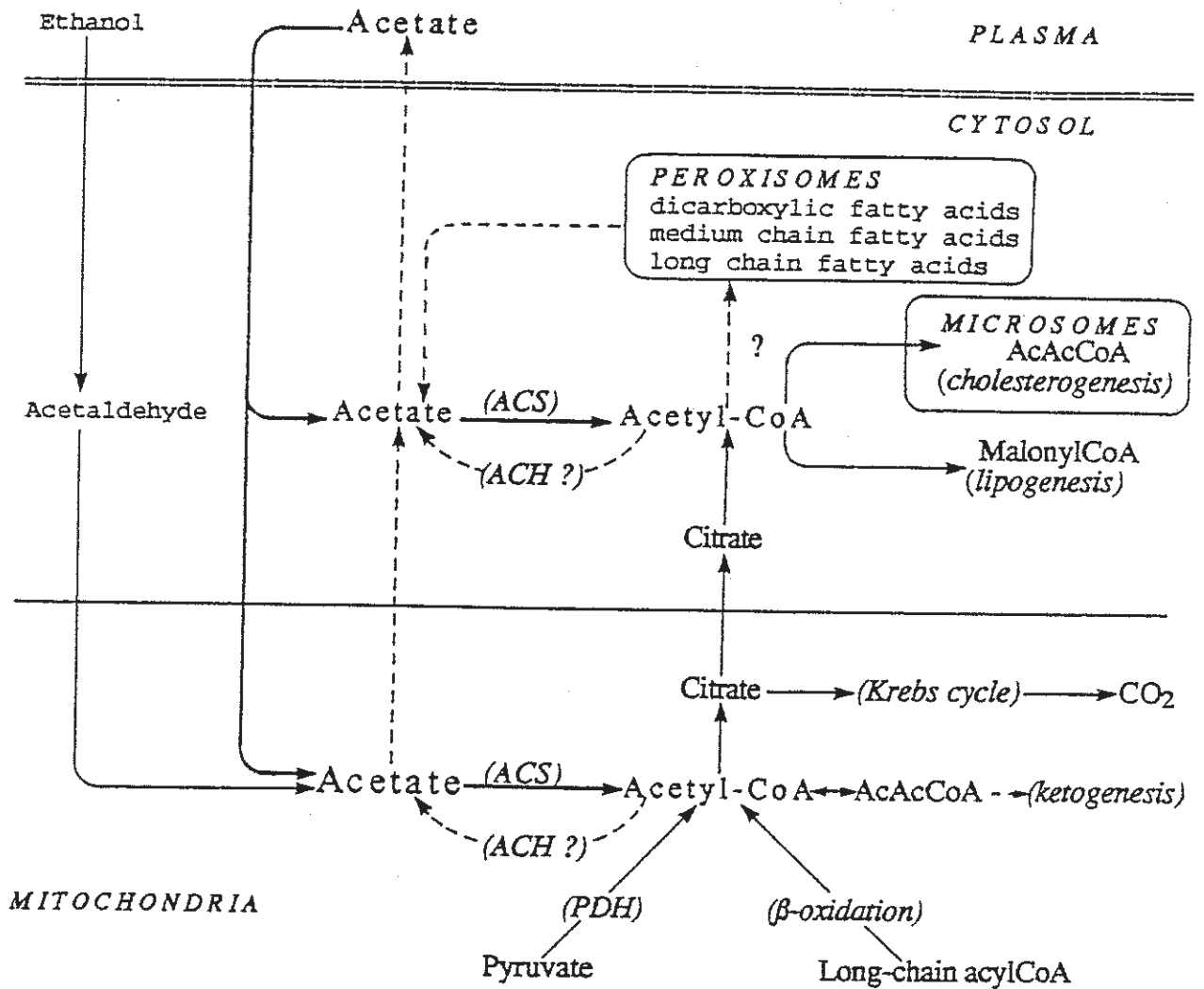


FIGURE N° 12 : METABOLISME DE L'ACETATE DANS LE FOIE
(Rémésy, Demigné et al, 1993)



Ainsi, si les taux sanguins sont inférieurs à 200-250 $\mu\text{mol/l}$ chez le rat (Buckley et al, 1977) ou à 80 $\mu\text{mol/l}$ chez l'Homme (Skutches et al, 1979), le foie relargue de l'acétate. Cette synthèse s'effectue à partir de l'acétyl-CoA hydrolysé par l'acétyl-CoA hydrolase (Scheppach et al, 1991), notamment lors du jeûne. Là encore, certains auteurs sont en faveur de l'activité de la forme cytoplasmique (Crabtree et al, 1989) et d'autres de la forme mitochondriale (Söling et al, 1985).

Au niveau de la mitochondrie, l'activité de cette enzyme serait induite par l'accumulation de l'acétyl-CoA (cas du jeûne et du diabète).

IV-2-3-METABOLISME DE L'ACETATE DANS LES TISSUS PERIPHERIQUES

Les principaux organes utilisateurs d'acétate sont les muscles squelettiques, le myocarde et le cerveau (Bornet et al, 1993). Chez le rat, l'acétate gagne aussi le cortex rénal et le tissu adipeux (Knowles et al, 1974). L'utilisation de l'acétate par le muscle dépend directement de sa concentration sanguine (Lundquist et al, 1973). Le devenir de l'acétate dans ces tissus est parfaitement connu : 90 % est immédiatement oxydé en CO_2 (Skutches et al, 1979).

Ceci explique qu'en état de jeûne, l'acétate est produit par le foie puisqu'il est un substrat énergétique essentiel pour les organes vitaux (cœur, cerveau...). Les 10 % restants de l'acétate plasmatique sont utilisés pour la lipogénèse intra-cellulaire. D'ailleurs une acétyl-CoA synthétase cytosolique a été mise en évidence dans le tissu adipeux et les glandes mammaires (tissus riches en réserves graisseuses) (Rémésy, Demigné et al, 1993). L'acétate aboutit à la synthèse de cholestérol libre et estérifié ; d'acide myristique, palmitique et stéarique (estérifiés en triacylglycérol et phospholipides).

En conclusion :

- le butyrate est un substrat énergétique majeur pour les cellules intestinales coliques ;
- le propionate sert à la néoglucogénèse et à la glycogénèse hépatiques ;
- l'acétate est le seul AGV à pouvoir gagner les tissus périphériques et à y être utilisé comme substrat énergétique.

DEUXIEME PARTIE :

RÔLES PHYSIOPATHOLOGIQUES
DES AGV

DEUXIEME PARTIE : RÔLES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES AGV

I-RÔLES DES AGV EN PHYSIOPATHOLOGIE DIGESTIVE

I-1-RÔLES PHYSIOLOGIQUES

I-1-1-APPORTS ENERGETIQUES

Les substrats fermentescibles, par le biais de leur fermentation colique (et donc la production d'AGV) peuvent contribuer à l'apport énergétique de l'organisme. La valeur énergétique des fibres est très discutée. Elle est, de toute évidence, très faible pour les fibres peu dégradées par la flore colique (fibres insolubles) et approche les deux Kcal/g pour les plus fermentées (fibres solubles) (Livesey, 1990). L'énergie des fibres alimentaires est principalement récupérée sous forme d'AGV, une petite partie est perdue lors de la production des gaz et pour le métabolisme propre des bactéries.

Les valeurs énergétiques brutes des AGV ont été estimées à :

(Bornet et al, 1993)

3,49 Kcal/g pour l'acétate

4,96 Kcal/g pour le propionate

5,92 Kcal/g pour le butyrate.

Toutefois, le rendement du métabolisme énergétique représente 84 % pour l'acétate et 87 % pour le butyrate, de l'énergie brute (Milligan, 1971). Les valeurs énergétiques moyennes des AGV sont donc comprises entre 2,93 Kcal/g pour l'acétate et 5,15 Kcal pour le butyrate. Bingham et al (Bingham et al, 1979) montrent que dans la population anglaise qui ingère environ 20 g de fibres par jour, les AGV pourraient apporter 5 % des besoins énergétiques. Cummings (Cummings, 1981) va jusqu'à 7 % (600-700 KJ/jour). Chez le porc, cette valeur peut atteindre 10 %.

Ainsi, la contribution énergétique des AGV au métabolisme n'est vraisemblablement pas à négliger et notamment au niveau des cellules du tractus digestif comme le montre le tableau n° 15.

TABLEAU N° 15 : CONTRIBUTION DES AGV AUX BESOINS
ENERGETIQUES DE DIFFERENTS SEGMENTS DU
TRACTUS DIGESTIF CHEZ DIFFERENTES ESPECES
(Bugaut, 1987)

Animal species	Bowel segment	Method	Contribution
Beaver	Large intestine	In vitro incubation of contents	19 %
Dog	Colon + Rectum	SCFA perfusion in segments in situ	7 %
Man	Large intestine	(Estimations)	7 %
Man	Large intestine	(Estimations)	6-9 %
Pig	Total digestive tract	Portal-arterial SCFA differences	15-28 %
Pig	Caecum	In vitro incubation of contents	1,9-2,7 %
Pig	Whole large intestine	In vitro incubation of contents	10-12 %
Pig	Colon + Rectum	SCFA perfusion in segments in situ	76 %
Pig	Whole large intestine	Portal-arterial SCFA differences	30 %
Pig	Total digestive tract	Portal-arterial SCFA differences	8 %
Pony	Caecum	In vivo isotope dilution	30 %
Pony	Ventral colon	SCFA perfusion in segments in situ	33 %
Porcupine	Caecum	In vitro incubation of contents	6-33 %
Rabbit	Caecum	In vivo isotope dilution	29-40 %
Rabbit	Caecum	In vitro incubation of contents	10-12 %
Rabbit	Caecum + Colon	Injection of ¹⁴ C-SCFA in segments in situ	38 %
Rat	Caecum	Injection of tracer ¹⁴ C-SCFA in segments in situ	5 %

I-1-2-IMPLICATIONS DANS LES MOUVEMENTS HYDRO-ELECTROLYTIQUES INTESTINAUX

I-1-2-1-Les bicarbonates (HCO_3^-)

Comme nous avons pu le noter dans le chapitre concernant le mécanisme d'absorption colique des AGV ; l'absorption des AGV s'accompagne d'une augmentation du taux d' HCO_3^- coliques (Argenzio et al, 1979 ; Ruppin et al, 1980 ; Engelhardt et al, 1983). Il existe d'ailleurs une corrélation linéaire entre l'accumulation de ces ions et l'absorption des AGV. Or, les bicarbonates sont un facteur majeur de la stabilisation du pH intraluminal en le maintenant entre 6 et 8. L'activité bactérienne est alors assurée ; de plus, toute baisse du pH pourrait provoquer des lésions de l'épithélium colique.

Ainsi, en provoquant l'accumulation d' HCO_3^- dans la lumière colique, les AGV peuvent être considérés comme un facteur déterminant de l'intégrité des diverses fonctions coliques.

I-1-2-2-Les ions sodium (Na^+) et potassium (K^+)

L'absorption colique des AGV s'accompagne d'une augmentation de l'absorption du sodium notamment chez le rat (Rémésy et al, 1984). Roediger et al (Roediger et al, 1981) ont montré que la perfusion d'un colon humain par du butyrate multiplie par 6 l'absorption du Na^+ .

Le même effet est constaté avec le propionate in vivo (Ruppin et al, 1980). La stimulation de l'absorption du sodium serait secondaire à l'absorption des AGV. En effet, nous avons évoqué l'existence d'une pompe Na^+/H^+ échangeant un Na^+ intraluminal contre un H^+ venant de la dissociation intra-cellulaire des AGV. Cette pompe serait activée par l'absorption des AGV sous forme non ionique. Cette hypothèse semble confirmée par l'expérience de Diener et al (Diener et al, 1993). Ils constatent une augmentation du volume des cellules coliques du rat lors de l'absorption des AGV, confirmant donc l'entrée du Na^+ dans ces dernières. Cet effet est inhibé par l'amiloride qui est un inhibiteur de la pompe.

De la même façon, l'absorption colique des AGV stimulerait l'absorption des ions K^+ . L'existence d'une pompe K^+/H^+ est là aussi mise en cause (Lucas, 1976).

I-1-2-3-Les ions calcium (Ca^{2+}) et magnésium (Mg^{2+})

Les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} existent dans la lumière colique à la fois sous forme soluble et insoluble ; seule la forme soluble est absorbable. Le Ca^{2+} est principalement présent sous la forme insoluble (mélange de $CaHPO_4$ et $Ca_3(PO_4)_2$), mais la présence d'AGV, abaissant le pH, permet d'augmenter la solubilité du calcium (amélioration de la dissociation) (Rémésy, Levrat et al, 1993). Cette solubilisation explique l'augmentation de l'absorption du Ca^{2+} observée lors d'une perfusion d'AGV chez l'Homme in vivo (Trinidad et al, 1993).

L'augmentation de la calcémie s'accompagne d'une baisse de l'acétatémie, il est probable qu'il y ait formation d'un complexe Ca^{2+} -acétate ($CaAc^+$), moins chargé que l'ion Ca^{2+} donc plus soluble et plus diffusible à travers la membrane cellulaire.

De même, Lutz et al (Lutz et Sharrer, 1991) constatent une stimulation de l'absorption calcique par le colon distal de rats lors de l'apport d'acétate (60 mmoles/l) ou de butyrate (30 mmoles/l). Les auteurs proposent là aussi l'existence d'une pompe Ca^{2+}/H^+ . Par ailleurs, ils expliquent que l'induction de cette pompe puisse se faire, dès la présence de 30 mM de butyrate, par le fait que cet acide est un donneur "plus efficace" de protons que l'acétate qui lui n'est actif qu'à partir de 60 mM. Selon la même étude, les H^+ produits par la dissociation intra-cellulaire des AGV inhibe la pompe Ca^{2+}/Na^+ échangeant les Ca^{2+} intra-cellulaires contre les Na^+ extra-cellulaires.

Quant au magnésium (Mg^{2+}) il est principalement présent sous forme soluble dans la lumière colique, donc son absorption est moins dépendante du pH et des fermentations coliques. La présence d'AGV stimule l'absorption du Mg^{2+} par le colon distal (Lutz, Würmli et al, 1991), l'existence d'un échangeur Mg^{2+}/H^+ est également supposée.

Ainsi, nous pouvons constater que les AGV stimuleraient l'absorption des électrolytes grâce à leur dissociation intra-cellulaire fournissant des ions H^+ susceptibles d'activer les différentes pompes membranaires.

I-1-3-AGV ET MOTRICITE INTESTINALE

I-1-3-1-Action sur la motricité de l'intestin grêle

Les mouvements du grêle sont de deux types : des contractions segmentaires fixes permettant un brassage du contenu luminal, et des contractions péristaltiques faisant progresser ce contenu. La régulation du transit met en jeu les plexus nerveux intrinsèques, des réflexes entériques à partir de divers récepteurs muqueux et musculaires, ainsi que le système nerveux autonome. De nombreux agents humoraux interviennent également (Fouet, 1983).

L'injection dans l'iléum humain d'une émulsion de triglycérides et d'acides gras à longue chaîne est responsable d'un ralentissement du temps de transit du grêle (Spiller et al, 1984). Brown et al (Brown et al, 1987) arrivent à la même conclusion chez le rat en perfusant des acides gras à longue chaîne (C_{14} , C_{18} , C_{22}). C'est à la suite de ces constatations qu'il a été décidé d'étudier l'effet des AGV sur cette même fonction digestive. Ainsi, l'injection iléale d'AGV in vivo chez le chien (Kamath et al, 1987) ou chez l'Homme (Kamath, Phillips, Zinsmeister, 1988 ; Cherbut, 1995) accélère le transit iléal. Cet effet se retrouve chez le rat (Richardson et al, 1991). Cette dernière étude utilise une infusion d'acétate, butyrate, hexanoate et caproate. L'effet est le plus marqué pour les concentrations les plus élevées et pour les AGV à chaîne carbonée la plus courte. L'explication d'une meilleure activité de l'acétate pourrait être due au fait que les autres acides à chaîne carbonée plus longue (donc plus lipophiles) étaient retenus dans la phase lipidique de l'émulsion utilisée. Notons que la stimulation de la motricité est obtenue avec des doses physiologiques d'AGV (20 à 100 mmoles/l de chaque). Les résultats de Kamath et Richardson sont en faveur d'une limitation de l'activité des AGV au niveau de l'iléum puisque la motricité jéjunale n'est pas modifiée.

Cependant, Sarna (Sarna, 1984) avait fait état de contractions géantes migrant tout au long du grêle lors d'une instillation de 100 ml d'une solution vinaigrée à 3 % dans l'estomac de chiens. Il a été suggéré que la réponse motrice de l'iléum aux AGV est un mécanisme physiologique permettant d'évacuer les reflux iléo-coliques à l'exemple du péristaltisme œsophagien (Richardson et al, 1991). Il semblerait qu'il s'agisse d'un réflexe entérique (via les récepteurs muqueux) stimulé par le reflux colique. D'ailleurs l'action des AGV est inhibée par les anesthésiques locaux (Kamath et Phillips, 1988). Ne pourrait-on pas envisager l'existence de récepteurs aux AGV, du moins au niveau iléal ?

I-1-3-2-Action sur la motricité colique

Le colon est également animé par deux types de mouvements : des mouvements de segmentation, non propulseurs, et des mouvements péristaltiques propulseurs (Fouet, 1983). La régulation de ces mouvements est tout aussi complexe que pour ceux du grêle. L'influence du SNA et des hormones est imparfaitement connue.

Une première étude in vitro sur des segments coliques murins a montré une stimulation de la motricité colique au contact d'AGV (Yokokura et al, 1977). La même étude est effectuée sur trois segments coliques (proximal, transversal et distal) en utilisant du butyrate, du propionate et du valérate à doses physiologiques (Yajima, 1985). La motricité des segments distaux et transversaux est accrue de façon dose dépendante pour les trois AGV ; rien ne se produit pour le proximal. Le processus ne peut être du à une action directe des AGV sur les muscles puisque leur application directe sur ceux-ci ne produit pas de réponse contractile. Par contre, les contractions obtenues semblent passer par l'acétylcholine puisqu'elles sont inhibées par l'atropine : les AGV agiraient par l'intermédiaire d'une stimulation des nerfs cholinergiques. Cependant, ces acides ne peuvent pas les stimuler directement puisqu'ils n'ont pas d'effet sur une préparation nerfs-muscles coliques. Ces constatations ajoutées au fait que la réponse est inhibée par la procaine (anesthésique local) font suggérer l'existence d'un mécanisme sensible aux AGV stimulant les nerfs cholinergiques. Il pourrait y avoir des récepteurs cellulaires dans les plexus nerveux du foie de mouton, sensibles aux AGV (Anil et al, 1980) ainsi que dans la bordure en brosse du plexus rénal (Nord et al, 1983).

Si de mêmes récepteurs existent au niveau colique, il sont dans , ou juste sous, l'épithélium puisqu'un temps de latence inférieur à 10 secondes précède la contraction. Yajima (Yajima, 1985) propose que ces récepteurs se situeraient sur des cellules, qui, une fois leurs récepteurs stimulés libèreraient un messager chimique dont l'action paracrine stimulerait les neurones moteurs coliques. L'absence de réponse du colon proximal aux AGV pourrait alors s'expliquer par une hétérogénéité de répartition des récepteurs aux AGV.

Les études relatives à cette propriété des acides gras à chaîne courte ne sont pas assez nombreuses pour affirmer que les mêmes phénomènes sont reproductibles in vivo. Mais il faut retenir cette probable existence de récepteurs aux AGV, du moins au niveau du grêle et du colon.

Cependant, toutes ces constatations ont un grand intérêt quant à la compréhension du pouvoir laxatif des fibres. Leur pouvoir hygroscopique et leur effet "Ballast" sont considérés comme les principaux responsables de l'augmentation du poids des selles et de l'accélération du transit (Frexinos et al, 1983). Mais, en considérant l'effet des AGV sur la motricité colique, il est désormais admis qu'ils représentent un des mécanismes d'action des fibres sur le transit colique.

I-1-4-MODIFICATION DU FLUX SANGUIN

Les hydrates de carbone après avoir été fermentés, ont la capacité d'augmenter le flux sanguin de la muqueuse digestive (Bergman, 1990). Cette propriété pourrait être imputée à la production d'AGV.

Une perfusion d'acétate 75 mmoles/l + propionate 30 mmoles/l + butyrate 30 mmoles/l (concentrations physiologiques) dans la lumière colique d'un colon de chien dénervé provoque une augmentation du flux sanguin de 23,5 %. L'acétate perfusé seul, augmente le flux de 18,7 %. L'acétate serait donc le plus actif (Kvietys et al, 1981).

Chez l'Homme, une étude in vitro faite sur des segments coliques a montré une baisse des résistances artérielles concentration dépendante lors de la perfusion d'AGV (0,1 à 30 mmoles/l) ; l'acétate est encore le plus efficace (Mortensen et al, 1990). L'addition de prostaglandines ne change pas cette propriété, donc les AGV n'agissent pas par l'intermédiaire des prostaglandines endothéliales. De plus, ils n'ont pas d'action spécifique sur les cellules musculaires lisses (Mortensen et al, 1990).

Le mécanisme exact d'action n'est pas connu. Trois possibilités sont invoquées dans la littérature :

- soit une activité vasodilatatrice directe des AGV sur les muscles lisses vasculaires (Fleming et al, 1986). Mais l'expérience de Mortensen et al (Mortensen et al, 1990) n'est pas en faveur de cette hypothèse.
- soit la libération d'un métabolite vasodilatateur provoquée par les AGV (Bergman, 1990).
- soit la libération d'une hormone intestinale telle la cholécystokinine (Fara et al, 1972) dont les propriétés vasodilatatrices ont été constatées au niveau de l'intestin grêle.

D'autres études sont nécessaires afin d'objectiver l'une des trois hypothèses. Compte tenu de ces études, les AGV - et surtout l'acétate - ont un rôle effectif sur la vasodilatation des vaisseaux coliques, permettant d'augmenter notamment l'afflux de substrats. Il est fort probable que cette propriété associée à l'utilisation des AGV pour le métabolisme propre des colonocytes contribue au maintien de la muqueuse colique (effet trophique). De plus, l'acétate étant présent en quantité non négligeable dans le sang périphérique, l'hypothèse d'une diminution des résistances vasculaires périphériques (et donc une augmentation du flux sanguin périphérique) ne sont pas à écarter (Scheppach, 1994).

I-1-5-AGV ET PROLIFERATION DE LA MUQUEUSE COLIQUE SAINTE

De nombreuses études , pratiquement toutes effectuées chez le rat in vivo, montrent que l'ingestion de fibres alimentaires exerce un effet trophique sur la muqueuse colique (Jacob et al, 1984 ; Lupton et al, 1988).

Les critères pris en compte sont :

- l'augmentation du poids de la muqueuse colique lié à
- l'augmentation du nombre de cellules épithéliales (critère le plus utilisé)
- le contenu en protéines de l'épithélium.

Aucune stimulation de la prolifération cellulaire du colon n'existant chez les rats axéniques nourris de fibres, le mécanisme pourrait être induit par la fermentation bactérienne et donc par les AGV (Goodlad et al, 1989). D'ailleurs, les fibres les plus efficaces semblent être les plus fermentescibles (Jacob et al, 1984 ; Lupton et al, 1988).

La perfusion d'AGV in vivo dans le colon de rats a en effet mis en évidence une augmentation du nombre de cellules coliques avec augmentation du poids de la muqueuse (Sakata, 1987 ; Kripke et al, 1989). Ainsi Kripke et al (Kripke et al, 1989) notent ce fait et constatent également un accroissement de la quantité de protéines, d'ARN et d'ADN en perfusant les trois AGV. Le même effet existe pour le butyrate seul. Sakata (Sakata, 1987) met aussi en avant la prépondérance de l'activité du butyrate sur la prolifération cellulaire ; son effet est dose-dépendant.

Une étude très complète et récente aboutit aux mêmes conclusions (Lupton et al, 1993). Elle retrouve une action proliférative plus importante d'une alimentation supplémentée en pectine (fibre très fermentescible) qu'un régime enrichi en son de blé (tableau n° 16). La multiplication cellulaire est plus significative au niveau du colon distal, lieu où les concentrations en butyrate sont les plus élevées : il existe donc une corrélation positive entre les doses de butyrate et l'apparition de nouvelles cellules, relation inexistante avec l'acétate ou le propionate.

TABLEAU N° 16 : EFFETS DE LA SUPPLEMENTATION EN FIBRES SUR LA TAILLE DU CÆCUM ET LA LONGUEUR DU GROS INTESTIN CHEZ DES RATS DONT L'ALIMENTATION EST SANS FIBRE OU SUPPLEMENTEE EN PECTINE OU SON DE BLE

(Lupton et al, 1993)

GROUPE	SURFACE DU CÆCUM mm ²	LONGUEUR DU GROS INTESTIN m m
SANS FIBRE	872,6 ± 65,2	178,4 ± 0,3
PECTINE	1282,1 ± 117,6	201,3 ± 0,6
SON DE BLE	942,2 ± 79,7	199,4 ± 0,5

Le mécanisme d'action du butyrate reste à élucider. L'effet est probablement indirect. Un mécanisme humoral mettant en jeu l'entéroglucagon, la gastrine ou le peptide $\gamma\gamma$ a été proposé (Goodlad et al, 1987) mais aucune suite n'a été donnée à cette hypothèse. L'action pourrait également passer par l'intermédiaire du système nerveux sympathique puisque l'effet du butyrate est supprimé lors de la vagotomie chirurgicale ou la sympatectomie chimique (Sakata et al, 1983). L'effet trophique des AGV pourrait être aussi en relation avec l'afflux sanguin qu'ils provoquent vers le colon (Mortensen, Hesso et al, 1991).

Cependant, d'autres expérimentations sont en contradiction avec ces résultats. Fleming et al (Fleming et al, 1992) n'ont pas pu mettre en évidence une quelconque relation entre la consommation de fibres solubles et la prolifération cellulaire, de même qu'une étude de Malville-Shipan et al (Malville-Shipan et al, 1992).

Une autre expérience, également effectuée in vivo chez des rats, avec une alimentation enrichie en soja, retient l'attention (Levrat et al, 1991). Une hypertrophie de la muqueuse cécale survient au moment où les taux de butyrate produits sont minimaux (au bout de 21 jours) alors qu'aucun effet n'avait été constaté la première semaine, période où les taux de cet acide étaient maximaux. Une médiation de l'effet trophique des fibres solubles par le butyrate est alors remis en question.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons penser que l'action trophique des fibres sur la muqueuse colique est probablement multifactorielle, l'effet des AGV ne pouvant tout expliquer. Par ailleurs, le mécanisme d'action de ces derniers, et spécialement du butyrate, reste à découvrir.

Il est indispensable de noter que ces résultats ont été obtenus in vivo sur des épithéliums coliques sains. Nous verrons ultérieurement que le butyrate inhibe au contraire la prolifération des cellules coliques cancéreuses in vivo et in vitro.

En conclusion à ce premier chapitre, il est possible d'affirmer que les AGV, et spécialement le butyrate, tiennent un rôle fondamental dans le maintien et le fonctionnement du gros intestin.

I-2-RÔLES DANS LES DIFFÉRENTES PATHOLOGIES DIGESTIVES

I-2-1-DIARRHÉES

La diarrhée se caractérise par une fuite excessive d'électrolytes dans la lumière intestinale. Le sodium en fait partie ; or, la perte de cet ion est responsable d'une fuite d'eau. La déshydratation est le risque majeur des états diarrhéiques.

En stimulant la réabsorption du Na^+ et de l'eau lors de leur propre absorption, les AGV deviennent des agents antidiarrhéiques (Butzner et al, 1994). La diarrhée est commune chez les iléo et, ou, colostomisés. Une étude montre qu'après une hémicolectomie droite, les diarrhées sont beaucoup moins fréquentes qu'après une colectomie sub-totale ou totale (Scheppach et al, 1989). L'hémicocolon gauche fonctionnel permet de maintenir une fermentation suffisante. Ainsi, la prévention d'une diarrhée est liée à la longueur du colon restant fonctionnel, donc à la population bactérienne active, soit à la quantité d'acides gras courts produits et absorbés (Reilly et al, 1993).

I-2-2-COLITES ULCÉRANTES

Le développement d'un processus inflammatoire dans la muqueuse colique est à l'origine des colites ulcérales. L'origine est encore évoquée sous forme d'hypothèse : ce pourrait être un mécanisme immunologique infectieux. La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn font partie de cette catégorie de troubles. Elles se caractérisent par des poussées inflammatoires et la présence de sang dans les selles. Dans le cas de colites, la capacité des cellules coliques à oxyder les acides gras diminue. Ceci a été observé in vitro sur des colonocytes de patients atteints d'une RCH, chez lesquels l'oxydation du butyrate de sodium était abaissée (Roediger, 1980 a ; Chapman et al, 1994) et cet état s'aggrave en phase aiguë de la maladie.

Cette baisse sensible du métabolisme du butyrate pourrait expliquer les localisations préférentielles de l'inflammation, à savoir le colon distal et le rectum, lieux plus dépendants, en terme énergétique, du butyrate (Roediger, 1980 b). L'administration intra-rectale de 2-bromo-octanoate (inhibiteur de l'oxydation des acides gras) a provoqué chez le rat sain l'apparition d'une diarrhée sanglante ainsi que tous les signes histologiques d'une RCH, ce qui confirmerait l'origine des colites ci-dessus évoquée (Roediger et al, 1986).

Quant aux mécanismes invoqués pour expliquer cette baisse de l'oxydation, ils sont au nombre de trois : (Rabassa et al, 1992) :

- une diminution de l'absorption du butyrate,
- la présence d'un inhibiteur de l'oxydation,
- une baisse du taux de coenzyme A nécessaire à l'oxydation du butyrate est aussi mise en cause (Ellestad-Sayed et al, 1976).

L'étude de Vernia et al (Vernia et al, 1988) fait état d'une augmentation du taux d'AGV présents dans les selles de patients atteints de RCH quiescente ou de faible intensité : $162,6 \pm 63,6$ mmoles/l par rapport au témoin = $147,8 \pm 63,2$ mmoles/l). Paradoxalement, les taux d'AGV diminuent lors de colites sévères ($64,7 \pm 46,9$ mmoles/l). Une autre étude retrouve au contraire une augmentation des AGV dans les colites graves (Roediger et al, 1982). Malgré des résultats divergents, l'accroissement du taux d'AGV serait en faveur des hypothèses précédemment exposées. Cependant, Vernia et al, (Vernia et al, 1988) proposent une explication concernant la baisse du taux d'AGV en cas de colites sévères : il pourrait se produire un changement dans le métabolisme des hydrates de carbone au profit de la production de lactate. En effet, dans ce cas, on note une diminution du pH qui serait défavorable à la production d'AGV, associée à une augmentation de la production de lactate.

Une tentative de traitement par une mixture d'AGV (acétate = 80 mmoles/l ; propionate = 30 mmoles/l et butyrate = 40 mmoles/l) a été effectuée chez dix patients ne répondant pas au traitement anti-inflammatoire habituel des colites ulcéraives (salazopyrine, pentasa, corticoïdes) pendant six semaines. Au terme de l'étude, l'amélioration des critères macroscopiques et histologiques était significative (Breuer et al, 1991).

I-2-3-COLITES DE DIVERSION

Les colites de diversion apparaissent au cours d'un processus inflammatoire au niveau des segments colorectaux à la suite d'une chirurgie de diversion du fluide fécal.

Les caractéristiques histologiques font état d'une ulcération de la muqueuse colique associée à une atrophie ; d'œdèmes (infiltration inflammatoire) (Komorowski, 1990). Ce type de colites survient dans 90 % des cas (3 à 36 mois après l'intervention). Elle est asymptomatique si ce n'est la possible survenue de sang dans les selles et de douleurs abdominales (Komorowski, 1990).

La pathogénie est restée longtemps inconnue. Cependant, la restauration de la continuité colon-rectum a permis de recouvrer une muqueuse normale (Korelitz et al, 1985). Une hypothèse est issue de cette constatation : la baisse du taux d'AGV absorbés, dont le butyrate (principal combustible de la muqueuse colique) menerait à court terme à une atrophie de la muqueuse suivie à plus long terme d'une colite (Agarwal et al, 1989). Une étude de Rolandelli et al (Rollandelli et al, 1988) montre que l'addition de pectines dans la nutrition entérale de rats, chez lesquels des colites avaient été chimiquement induites, diminue les caractéristiques histologiques de cette pathologie par rapport à un régime sans fibres. Sachant que la pectine est une fibre très fermentescible, son mécanisme d'action pourrait être du aux AGV.

Harig et al (Harig et al, 1989) ont testé cette hypothèse sur quatre patients atteints par cette inflammation. Ils ont tout d'abord mis en évidence la quasi-disparition des AGV au niveau du segment isolé. Ces quatre personnes ont été soumises à une irrigation colique biquotidienne d'AGV (acétate = 60 ; propionate = 30 ; butyrate = 40 mM) pendant 4 à 6 semaines ce qui a permis d'améliorer considérablement les tissus pathologiques. Au terme de l'étude, le traitement a été poursuivi une à deux fois par semaine chez un seul patient. L'amélioration s'est alors poursuivie. Pour les trois autres, les signes histologiques des colites de diversion ont réapparu dès l'arrêt des irrigations.

I-2-4-"POUCHITES"

Les "pouchites" encore appelées "iléites du réservoir" sont des inflammations de la muqueuse du réservoir iléal faisant suite à une proctocolectomie totale (dans 6 à 50 % des cas) (Rabassa et al, 1992). Les signes cliniques pathologiques sont : diarrhée, présence de sang dans les selles et fièvre.

L'étiologie des "pouchites" demeure inconnue ; de nombreuses possibilités ont été proposées (Rothenberger et al, 1993) :

- une stase du fluide intestinal dans le réservoir,
- l'existence de pathologies sous jacentes,
- une étiologie bactérienne : la flore fécale du réservoir iléal se caractérise par une prédominance des anaérobies par rapport au liquide iléal normal (Nasmyth et al, 1989),
- la présence d'acides biliaires secondaires ou de radicaux libres oxygénés supposés exercer une toxicité cellulaire directe sur les parois du réservoir,
- le PAF (platelet activating factor), médiateur pro-inflammatoire dont le taux est élevé en cas de "pouchites",
- enfin, les AGV pourraient être une autre cause de "pouchites".

Récemment on a constaté une diminution très significative du taux total d'AGV chez des patients porteurs de "pouchites" (baisse de 77 % par rapport à une population témoin) (Wischemeyer et al, 1991). La baisse est la plus marquée pour le butyrate.

D'autres investigations montrent une diminution de la concentration en AGV dans les fèces de tels malades.

L'administration de saccharides fermentescibles permet d'améliorer les concentrations, (Nordgaard-Andersen et al, 1993), ainsi que les symptômes (Clausen et al, 1992).

Sachant que le butyrate est le substrat préférentiel des cellules coliques, il est envisageable, à la lumière de ces dernières études, qu'un manque en butyrate et autres AGV (du à une flore perturbée) soit en partie responsable de cette pathologie colique.

Concernant ces maladies coliques inflammatoires, l'instillation d'AGV in situ semble être une alternative d'avenir aux traitements anti-inflammatoires habituels.

I-2-5-CANCERS COLIQUES

I-2-5-1-In vitro

Les protocoles expérimentaux effectués in vitro sur des lignées cancéreuses coliques humaines ou animales montrent une activité modificatrice de la morphologie cellulaire ; différenciatrice et antiproliférative des AGV et plus particulièrement du butyrate. Par ailleurs, le butyrate agit sur l'expression d'oncogènes par ces cellules malignes.

I-2-5-1-1-Effets sur la morphologie des cellules malignes

La présence de butyrate dans le milieu de culture modifie la morphologie des cellules malignes. Un travail réalisé sur des cellules coliques humaines modifiées par un processus néoplasique (cellules carcinomateuses HRT 18) montre que le butyrate supprime les caractéristiques morphologiques des cellules malignes. Cette lignée évolue progressivement vers une morphologie cellulaire normale (Tsao et al, 1983). L'acide butyrique a, en effet, permis de modifier les éléments du cytosquelette de la membrane cellulaire et des différents composants nucléaires (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) (Kruh, 1982).

Toujours sous l'effet du butyrate, les cellules malignes perdent leur habilité à former des colonies (Whitehead et al, 1986) ; leurs communications inter-cellulaires sont moins nombreuses, et elles sont moins adhérentes aux supports de culture in vitro (Kruh, 1982 ; Heerdt et al, 1994). Une étude datant de 1993 montre que le butyrate de sodium 2,3 et 4 millimolaire induit un détachement significatif des cellules périphériques adénomateuses coliques humaines RG/C₂, AA/C₁ et carcinomateuses PC/PW/FI des lignées étudiées (Hague, Manning, Hanlon et al, 1993). Ces cellules rendues non adhérentes par le butyrate voient également leur ADN se déstructurer.

En fait, le butyrate paraît pouvoir accélérer la mort de ces cellules en modifiant leurs structures cellulaires de base (dont l'ADN).

I-2-5-1-2-Effets sur la croissance des cellules malignes

Une des premières expériences a été réalisée sur une lignée carcinomateuse colique humaine LIM 1215 (Whitehead et al, 1986).

Les différences concernant l'inhibition de la croissance cellulaire n'étaient significatives que pour le butyrate dès une concentration de 1 mM. L'acétate n'est pas efficace même à 10 mM alors que le propionate le devient à cette même concentration (tableau n° 17).

Le butyrate 1 millimolaire permet d'élever le temps de doublement cellulaire de 26 à 72 heures et d'inhiber la synthèse d'ADN et des protéines (Prasad 1980 ; Kruh, 1982). Notons que les doses inhibitrices d'AGV in vitro sont inférieures aux concentrations fournies par les fermentations coliques ; cette action antiproliférative du butyrate et du propionate pourraient être encore plus marquées in vivo. Le butyrate reste le plus actif des trois AGV. Cependant, récemment, une activité antiproliférative a été mise en évidence avec le propionate deux millimolaire (figure n° 13) (Gamet et al, 1992).

Les travaux actuels permettent de conclure à un blocage du cycle cellulaire au début de la phase G₁ des cellules malignes. Ceci explique que l'effet antiprolifératif du butyrate et propionate s'accompagne d'une augmentation du temps de doublement et d'une inhibition de la synthèse d'ADN. Le butyrate affecte le cycle cellulaire en un point bien spécifique, immédiatement après la mitose, tout au début de la phase G₁ (Xue et al, 1981 ; Kruh, 1982). La reprise d'un cycle cellulaire normal s'effectue quelques heures après l'éviction des cellules du milieu enrichi en butyrate. In vitro, le butyrate se révèle donc être un puissant agent antiprolifératif des cellules malignes coliques ; le propionate nécessite des concentrations au moins deux fois supérieures pour agir ; l'acétate reste inactif même à 10 mmoles/l.

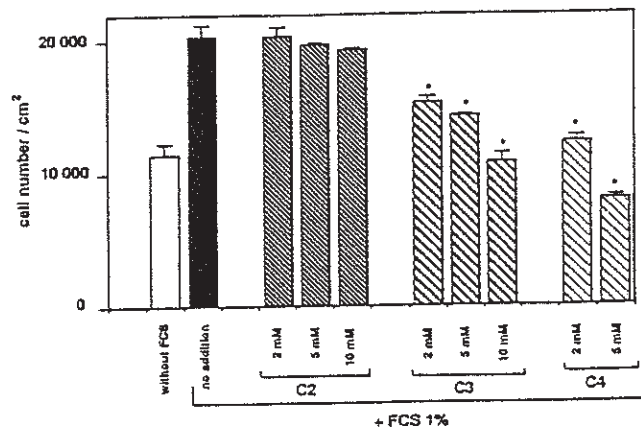
TABLEAU N° 17 : EFFET DES AGV SUR LA PROLIFERATION DES
CELLULES LIM 1215 IN VITRO
(Whitehead et al, 1986)

		Cellules par puit (x 10 ⁵)
Acétate	0,1 mmol/l	8,7 ± 0,8
	1,0 mmol/l	7,4 ± 1,1
	10,0 mmol/l	5,9 ± 0,5
Propionate	0,1 mmol/l	7,5 ± 1,3
	1,0 mmol/l	6,8 ± 0,3
	10,0 mmol/l	1,3 ± 0,2*
Butyrate	0,1 mmol/l	6,8 ± 1,4
	1,0 mmol/l	2,0 ± 0,2*
	10,0 mmol/l	1,4 ± 0,1*
Témoin		8,1 ± 1,2

Moyenne de trois cultures ± 1 déviation standard

*Diminution de la croissance significative (p < 0,05)

FIGURE N° 13 : EFFET DES AGV SUR LA PROLIFERATION DE CELLULES COLIQUES CANCEREUSES HT₂₉ APRES 48H DE CULTURE IN VITRO
(Gamet et al, 1992)



* Diminution de la croissance significative ($p < 0,01$)

FCS = milieu nutritif

C₂ = acétate

C₃ = propionate

C₄ = butyrate

I-2-5-1-3-Effets sur la différenciation des cellules malignes

L'effet antiprolifératif du butyrate pourrait secondairement mener à une différenciation des cellules malignes (Prasad 1980 ; Kruh, 1982). Le butyrate peut exercer cet effet sur des cellules néoplasiques d'origines diverses (cellules sanguines...) (Newmark et al, 1994).

La différenciation cellulaire est étudiée à partir du suivi de marqueurs cellulaires parmi lesquels on trouve :

- la dipeptidyl-aminopeptidase IV

Il s'agit d'une exopeptidase membranaire transitoirement présente dans le colon fœtal et exprimée par les lignées de cancers coliques. Son expression est augmentée lors de la mise en culture d'un adénocarcinome colique humain en présence de butyrate de sodium (Whitehead et al, 1986).

- les phosphatases alcalines (PAL) et

l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'introduction de butyrate 2 mM dans le milieu de culture de cellules adénocarcinomateuses coliques humaines HCT 28 et HCT 48 provoque une augmentation significative des PAL et de l'ACE. De plus, le poids moléculaire de l'ACE est augmenté par rapport aux cellules témoins non traitées (Whitehead et al, 1986).

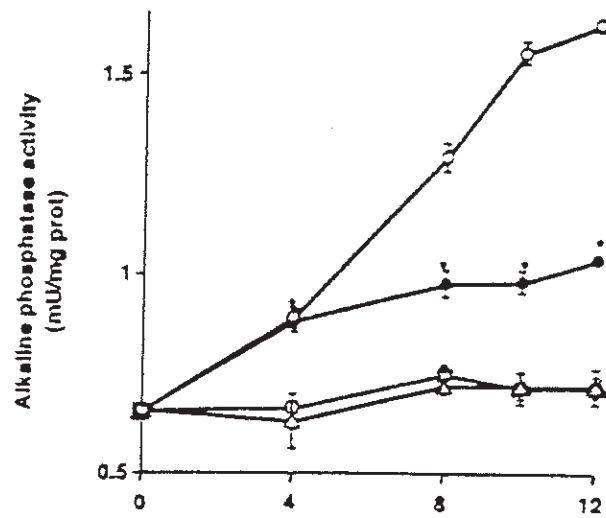
L'introduction de propionate 5 millimolaire dans une culture de cellules HT 29 permet aussi d'augmenter l'activité des PAL (Figure n° 14) (Gamet et al, 1992).

Ainsi, l'augmentation de l'expression de ces marqueurs par les cellules malignes cultivées en présence de butyrate et de propionate, est en faveur d'un effet différenciateur (maturation) de ces deux acides. Les cellules deviennent alors moins aptes à se multiplier.

I-2-5-1-4-Effets sur l'expression d'oncogènes par les cellules malignes

Depuis de nombreuses années, les chercheurs tentent de définir les facteurs associés à l'apparition des processus tumoraux. Notamment, les cancers colorectaux s'accompagnent de modifications génétiques incluant l'activation d'oncogènes (k-ras...) et une baisse de l'activité ou la mutation des gènes suppresseurs tumoraux sur le chromosome 5 (APC/MCC), 17 (p53) et 18 (DCC) (Hague, Manning, Vanderstappen et al, 1993).

FIGURE N° 14 : EVOLUTION DE L'ACTIVITE DES PHOSPHATASES
ALCALINES DES CELLULES CANCEREUSES COLIQUES
HT 29 EN PRESENCE D'AGV
(Gamet et al, 1992)



* Différence significative ($p < 0,01$) par rapport au contrôle (□)

- Milieu nutritif
- △ 10 mM acétate
- 5 mM propionate
- ◊ 2 mM butyrate.

L'expression de l'oncogène c - myc d'un adénocarcinome rectal humain SW837 est abaissée de façon dose dépendante en présence de butyrate (Herold et al, 1988). Cet effet pourrait venir d'une modification de cet oncogène, expliquant la diminution concomitante de son ARN messenger (ARNm). D'autres oncogènes tels que pp60^{csrc}, p56^{lck} sont affectés par la présence de butyrate dans le milieu de culture.

I-2-5-1-5-Mécanisme d'action des AGV

Jusqu'à présent, le butyrate a été considéré comme le seul AGV actif sur les cellules coliques malignes ; son mécanisme d'action reste encore mal connu.

L'explication la plus souvent évoquée concerne l'hyperacétylation des histones qu'il pourrait induire (Prasad, 1980 ; Kruh, 1982). D'ailleurs, l'hyperacétylation croît de façon dose dépendante avec la concentration de butyrate (Tableau n° 18) (Boffa et al, 1992).

TABLEAU N° 18 : CORRELATION ENTRE LE TAUX DE BUTYRATE PRESENT DANS LES CELLULES EPITHELIALES COLIQUES DE RATS ET L'ACETYLATION DES HISTONES H₄
(Boffa et al, 1992)

BUTYRATE μM/g	ACETYLATION
1,15 ± 0,15	73,8 ± 0,8
6,23 ± 0,81	132,5 ± 0,9
7,28 ± 0,86	137,4 ± 0,8
9,53 ± 1,18	144,5 ± 0,9

Les histones H_{2b}, H_{2a}, H₃ et H₄ sont des constituants du nucléosome ; les nucléosomes représentent la structure de base des fibres de chromatine. Les histones, lors de la division cellulaire, peuvent être modifiés par acétylation, phosphorylation ou méthylation.

Ces changements structuraux intéressent l'organisation chromatinienne contrôlant l'expression génétique et la croissance cellulaire. Les expériences réalisées sur différentes lignées cellulaires en présence de butyrate de sodium ont démontré une altération de la structure chromatinienne au niveau des nucléosomes en relation probable avec le mécanisme d'acétylation des histones (Vidali et al, 1978). Notamment, il y aurait une acétylation des groupements aminés des restes lysine des histones H₃ et H₄ due à une inhibition de l'histone desacétylase (enzyme qui hydrolyse les groupes acétyls des histones) (Hendzel et al, 1991). Une action du butyrate sur l'acétyl transférase est exclue.

L'hyperacétylation a des effets considérables sur les propriétés physiques de la chromatine provoquant, entre autre, une diminution des liaisons histone-DNA (Vidali et al, 1978). La structure de l'ADN étant modifiée par l'hyperacétylation, sa transcription l'est aussi (Hague, Manning, Hanlon et al, 1993), par conséquent l'expression des gènes est également bouleversée (Kruh, 1982).

Enfin, d'autres observations établissent une corrélation entre l'hyperacétylation des histones et le niveau supérieur de la transcription de l'A.R.N. Il y aurait, notamment, une variation de la traduction de l'A.R.N.m (au niveau traductionnel et post-traductionnel) (Gum et al, 1987).

Aucune étude n'est jusqu'alors disponible concernant le mécanisme d'action du propionate sur les cellules malignes in vitro.

I-2-5-2-In vivo

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'effet négatif d'une alimentation riche en lipides et calories, et pauvre en fibres (Trock et al, 1988).

En effet, il existe une corrélation négative entre le taux de fibres dans la ration et la survenue de cancers digestifs (Cummings et Bingham, 1987). Plusieurs hypothèses sont proposées quant à leur mode d'action.

Il s'agirait :

- d'une diminution du temps de transit associée à un effet d'encombrement digestif (effet "Ballast") (Hill, 1974). La surface et le temps de contact de la muqueuse digestive avec les agents carcinogènes sont alors réduits.

- d'une modification de la flore colique menant à une baisse de la transformation des acides biliaires primaires en secondaires (ces derniers sont de puissants carcinogènes) et d'une altération du métabolisme d'autres agents pro-carcinogènes (ex : ammoniac) (Jacobs, 1986).

- d'un emprisonnement des toxiques dans leur structure ressemblant à un réseau de mailles (Reddy et al, 1980).

- d'une action du butyrate (voire du propionate) compte tenu des ses différentes propriétés sur les lignées cancéreuses coliques in vitro. Il a été suggéré qu'in vivo l'action des AGV pourrait venir de la baisse du pH qu'ils provoquent lors de leur formation, permettant ainsi de limiter la genèse de carcinogènes (Thornton, 1981). Notamment, l'augmentation (de 35 %) du taux d'AGV fécaux lors de la consommation d'amidon de maïs est corrélée positivement, chez l'Homme, à la baisse de l'excrétion fécale (de 50 %) des acides biliaires secondaires, substances fortement carcinogènes (Van Munster et al, 1994). Cependant, une étude datant de 1991 (Clausen et al, 1991) ne retrouve pas de différence significative de pH ni même du taux d'AGV totaux entre le contenu colique d'individus sains et d'individus atteints d'adénomes ou carcinomes du gros intestin. Mais, il a été mis en évidence qu'un taux plus faible de butyrate par rapport aux AGV totaux existait chez les personnes malades (Weaver et al, 1988).

Différentes recherches chez les rats ont été faites afin de déterminer la part d'activité des AGV (surtout du butyrate) dans l'action anti-cancéreuse des fibres (Mac Intyre et al, 1993 ; Young et al, 1991). Il en ressort que les fibres les moins fermentescibles sont les plus efficaces pour empêcher le développement de cancers coliques de rats traités par le 1,2 diméthylhydrazine (DMH), substance utilisée pour induire les cancers coliques. La supplémentation de fibres insolubles permet de diminuer le nombre et la grosseur des cancers induits par la DMH.

La gomme de guar, très fermentescible (85% de fibres solubles), est moins protectrice que le son d'avoine (51 % de fibres solubles) lui même moins efficace que le son de blé (25 % de fibres solubles) (Mac Intyre et al, 1993 ; Young et al, 1991). Une telle constatation remet en cause une possible intervention du butyrate dans le mécanisme d'action des fibres à l'égard des processus tumoraux. Cependant, il faut savoir que les cancers coliques se situent préférentiellement au niveau distal (Freeman et al, 1978). Or, les fibres les plus fermentescibles sont très rapidement dégradées dans les premiers segments du colon.

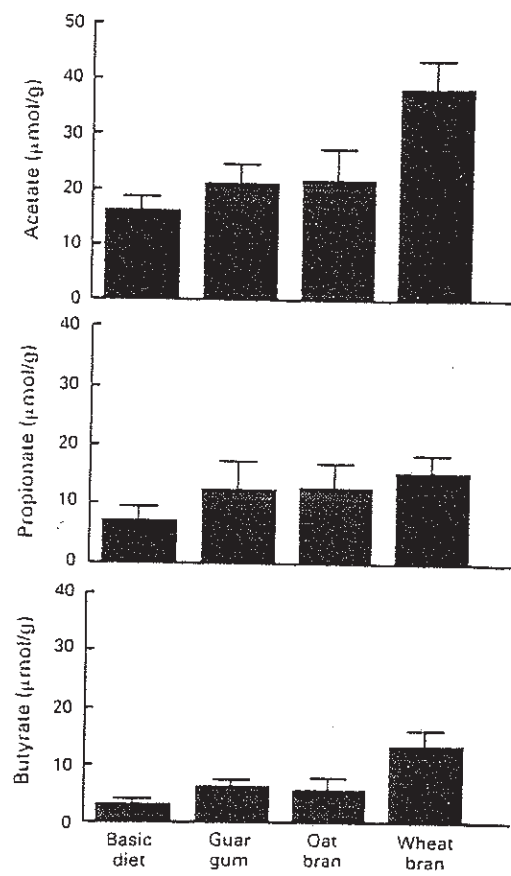
Une quantité infime de fibres est alors disponible pour la fermentation bactérienne distale. C'est l'inverse avec les fibres les moins solubles, leur disponibilité au niveau du colon distal permet alors d'obtenir des taux de butyrate plus importants. La figure n° 15 le confirme (le taux fécal représenté reflète les taux distaux) (Mac Intyre et al, 1993).

En conclusion, l'effet protecteur des fibres sur la génèse et le développement de cancers coliques pourrait, en partie, s'expliquer par l'action du butyrate. Par ailleurs, certains auteurs sont contre cette hypothèse (Freeman, 1986 ; Deschner et al, 1990). Freeman (Freeman, 1986) ne met pas en évidence d'action protectrice du butyrate à l'encontre de cancers induits par DMH chez des rats ; au contraire, il constate deux fois plus de tumeurs.

Ainsi, les observations effectuées in vivo seraient plutôt en faveur d'une action antiproliférative du butyrate sur les cellules coliques malignes et d'une stimulation de la prolifération des cellules saines. In vitro, le butyrate exerce une action antiproliférative sur les cellules cancéreuses. Par ailleurs, le propionate ne semble pas dénué d'intérêt. Cependant, les mécanismes d'action de ces deux acides restent à déterminer, d'autant plus qu'ils diffèrent selon le type de cellules traitées et certains facteurs physiologiques interfèrent probablement in vivo.

Par ailleurs, les fibres les plus solubles (les plus fermentables) sont les plus favorables au développement de la muqueuse colique saine alors que les fibres insolubles permettraient d'obtenir une meilleure prévention vis à vis des cancers coliques. Il paraîtrait donc souhaitable de n'omettre aucun de ces types de fibres de notre alimentation afin de conserver l'intégrité des fonctions de la muqueuse colique.

FIGURE N° 15 : EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN FIBRES SUR
LES AGV FECAUX DE RATS
(Mac Intyre et al, 1993)

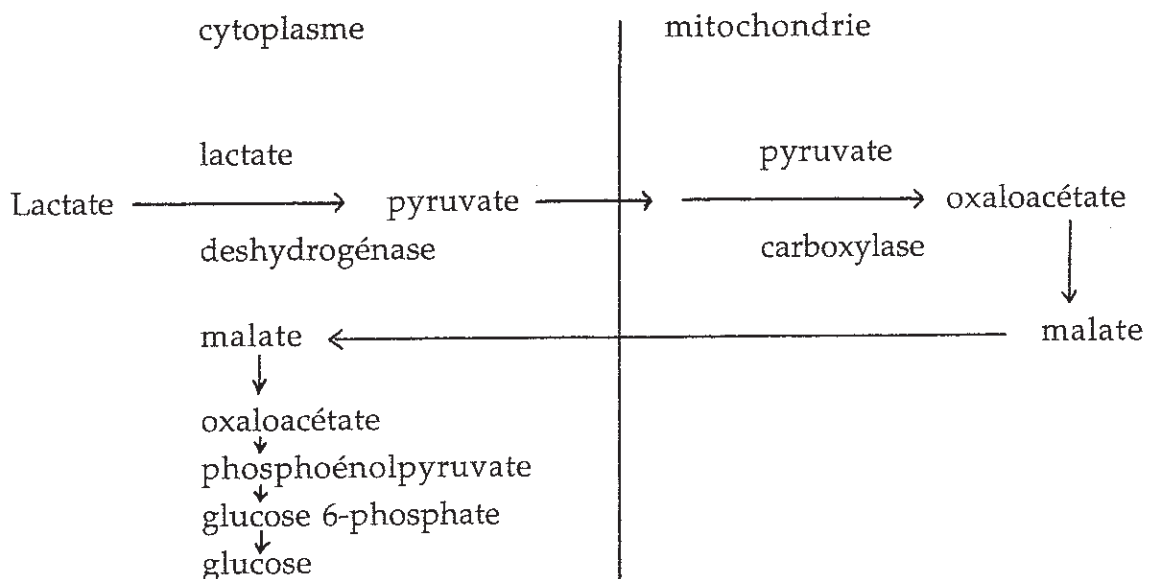


II-AGV ET METABOLISME GLUCIDIQUE

II-1-INTRODUCTION (Martin et al, 1985)

La régulation du métabolisme glucidique est un processus physiologique très complexe. Citons, entre autre, deux hormones : l'insuline, sécrétée par les cellules B du pancréas à la suite d'une élévation de la glycémie (hormone hypoglycémiante) ; et son antagoniste, le glucagon (hormone hyperglycémiante) synthétisée par les cellules A du pancréas. L'insuline permet l'entrée du glucose dans les cellules périphériques où il est utilisé en tant que source d'énergie. Parallèlement, elle active les enzymes permettant la synthèse de glycogène (glycogénogénèse) à partir de l'excès de glucose. Les stocks de glucose sous forme de glycogène se constituent principalement au niveau du foie et des muscles squelettiques. Loin des repas, si les stocks de glucose sont épuisés, il y a synthèse de glucose à partir d'autres oses (fructose, mannose, galactose) ou à partir de composés non glucidiques. Dans ce dernier cas, la synthèse de glucose est appelée néoglucogénèse.

Nous avons pu noter précédemment que le propionate a un métabolisme essentiellement hépatique et qu'il est un substrat potentiel pour la néoglucogénèse hépatique, alors qu'acétate et butyrate ne sont pas glucoformateurs. Citons également le lactate en tant qu'autre composé glucoformateur. L'acide lactique doit subir quelques modifications avant de pouvoir aboutir au glucose :



II-2-RÔLES DU PROPIONATE

II-2-1-IN VITRO

Le métabolisme hépatique du propionate peut conduire à la production du glucose comme l'avons évoqué auparavant (**figure n° 11**). Ses capacités néoglucoformatrices ont été constatées sur des hépatocytes murins *in vitro* : 5 mM de propionate produisent $2,2 \pm 0,3$ μ moles de glucose/30 mn/ g d'hépatocyte. (**Anderson et al, 1984**).

Sur le même matériel expérimental, l'utilisation simultanée de lactate et propionate ne produit pas une quantité de glucose proportionnelle à la quantité des deux substrats introduits (**Blair et al, 1973**). En fait, le propionate diminue la néoglucogénèse à partir du lactate. Le suivi de l'incorporation de ($U^{14}C$) lactate dans la synthèse du glucose montre que le propionate 5 mM diminue cette synthèse de 67 % et va jusqu'à 76 % à une concentration de 10 mM (**Anderson et al, 1984**). Lorsque la quantité de propionate est importante, le méthylmalonyl-CoA et le succinyl-CoA s'accumulent. Or, ces deux produits sont des inhibiteurs spécifiques de la pyruvate carboxylase, enzyme limitant la néoglucogénèse à partir du lactate (**Chan et al, 1972**).

Parallèlement, le propionate augmente la dégradation du glucose par la voie de la glycolyse dans les cellules hépatiques de rats : à une concentration de 5 mM, la production de lactate (issu de la glycolyse) est augmentée de 25 % par rapport à celle d'un milieu dépourvu de propionate (**Anderson et al, 1984**). La glycolyse est régulée par l'activité d'une enzyme : la phosphofructokinase. Or, le taux de citrate, qui est un inhibiteur de cette enzyme, est abaissé en présence des métabolites du propionate (**Chan et al, 1976**) ; ce qui expliquerait l'influence de cet AGV sur la glycolyse (**Anderson et al, 1984**).

En conclusion, le propionate inhibe donc la conversion du lactate en glucose et augmente la glycolyse. Bien que néoglucoformateur *per se*, sa transformation en glucose *in vitro* semble limitée (**Anderson et al, 1984**). Le propionate aurait donc plutôt tendance à diminuer le taux hépatique de glucose *in vitro*.

II-2-2-IN VIVO

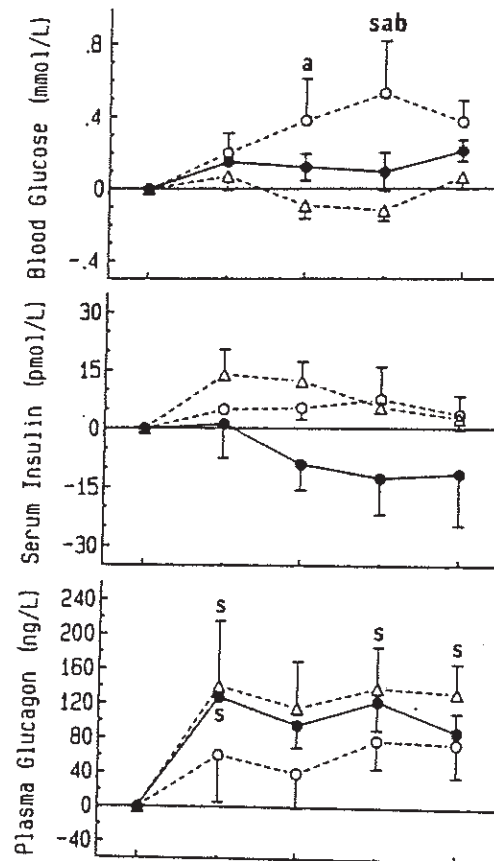
Chez l'Homme, la quantité de glucose générée directement à partir du propionate n'est pas connue à l'heure actuelle. Une étude a été réalisée afin d'étudier l'effet de trois solutions intrarectales d'acétate 180 mM, de propionate 180 mM et d'acétate 180 mM + propionate 60 mM, sur la glycémie par rapport à une solution saline témoin (Wolever et al, 1991). Seule l'injection de propionate provoque une augmentation proportionnelle et significative de la glycémie (figure n° 16). Le glucagon plasmatique augmente aussi, laissant supposer un rôle de cet AGV sur la sécrétion pancréatique de cette hormone hyperglycémiante, parallèlement à ses capacités néoglucogènes. Cependant, l'injection de propionate dans la veine porte de moutons n'a pas d'effet sur la libération du glucagon (Brockman, 1982). Par contre chez ces moutons, l'augmentation de la glycémie s'accompagne comme il semblerait plus logique d'une sécrétion accrue d'insuline. Quelles est donc l'action du propionate sur ces deux hormones impliquées dans le métabolisme des glucides ?

Chez le rat, il a été noté lors de la phase digestive une glycogénèse plus importante que celle pouvant provenir des entrées effectives du glucose d'origine alimentaire dans les cellules hépatiques (Morand et al, 1992). Une partie du glucose mise en réserve en glycogène proviendrait, selon cette étude, du propionate, d'autant plus que la contribution du propionate à la néoglucogénèse est supérieure à celle du lactate à ce moment là (Rémésy et al, 1983).

In vivo, le propionate, tout comme in vitro, diminue la transformation du lactate en glucose dans le foie du rat pendant la digestion (Rémésy et al, 1993) tout comme lors du jeûne (Rémésy, Demigné et al, 1993). Cet effet s'explique toujours par l'inhibition de la pyruvate carboxylase.

Le propionate par voie orale au long cours a permis de constater une amélioration de la tolérance au glucose chez l'Homme. Citons l'étude réalisée par Venter et al (Venter, Vorster et Cummings, 1990). L'alimentation de 20 personnes a été supplémentée par 7,5 g de propionate de sodium pendant 7 semaines.

FIGURE N° 16: EFFET DE TROIS SOLUTIONS D'AGV SUR LA GLYCEMIE, L'INSULINE ET LE GLUCAGON PLASMATIQUE CHEZ L'HOMME (Wolever et al, 1991)



- Δ = acétate 180 mM
- = propionate 180 mM
- = acétate 180 mM + propionate 60 mM

Les lettres indiquent des différences significatives ($p < 0,05$) par rapport à la solution saline (S), d'acétate (a), ou d'acétate + propionate (b).

A la fin de l'expérimentation les auteurs notent une baisse des réponses glycémiques et insuliniques à jeûn, à un test de charge au glucose. Il en a été conclu que le propionate augmenterait la sensibilité des cellules à l'insuline. En fait, l'action serait indirecte puisqu'il diminuerait les acides gras libres circulants, ces derniers diminuent la sensibilité à l'insuline des cellules de l'organisme, diminuant donc l'entrée de glucose dans celles-ci. Venter et al constatent aussi un rétrécissement de l'aire sous la courbe glycémique chez des babouins mangeant 5,7 g de propionate par jour (lors d'un test de tolérance au glucose) (Venter, Vorster et Van der Nest, 1990). Une diminution de la glycémie à jeûn a également été retrouvée chez six hommes ayant consommé du pain au propionate (9,9 g de propionate de sodium/jour) pendant sept jours seulement (Todesco et al, 1991).

Chez le rat, une supplémentation de l'alimentation par 7,8 % de propionate pendant 3 semaines mène aussi à une réduction de la glycémie à jeûn (Bornet et al, 1993). Cependant, il n'y a pas d'amélioration de la sensibilité des cellules à l'insuline.

Il serait intéressant d'effectuer des recherches à long terme chez les diabétiques non encore insulino-dépendants (ayant donc une sécrétion basale d'insuline) afin de savoir si le rajout de propionate dans la nourriture peut effectivement améliorer la tolérance au glucose et donc retarder l'évolution vers un diabète insulino-dépendant. Cependant, une étude récente réalisée sur des rats rendus diabétiques par la streptozocine ne met pas en évidence d'effet du propionate oral sur la glycémie ou l'insulinémie (Cameron-Smith et al, 1994).

II-3-RÔLES DE L'ACETATE ET DU BUTYRATE

II-3-1-IN VITRO

L'acétate et le butyrate ne sont pas directement néoglucoformateurs. Mais, sur des hépatocytes murins isolés, ils stimulent la néogluco-génèse à partir du lactate. Ainsi, l'incorporation de ($U^{14}C$) lactate dans le glucose est augmentée de 55 % en présence d'acétate 5 mM et de 80 % avec le butyrate 5 mM (Anderson et al, 1984).

Par ailleurs, ces deux acides réduisent la glycolyse : la production de lactate est diminuée de 12 % avec l'acétate 5 mM et de 15 % avec le butyrate 5 mM (Anderson et al, 1984).

Ainsi, globalement, la capacité d'action de l'acétate sur le métabolisme glucidique est inférieure à celle du butyrate. Cependant, in vivo, rappelons que la quantité de butyrate gagnant le foie est extrêmement faible, son activité est alors limitée. De plus, on note un antagonisme entre le propionate et l'acétate - butyrate quant au métabolisme du lactate.

II-3-2-IN VIVO

Le métabolisme du butyrate étant essentiellement localisé dans la muqueuse colique, son rôle dans la régulation glycémique est pratiquement nul in vivo. C'est la raison pour laquelle l'acétate est le plus étudié de ces deux AGV. Les résultats sont assez divergents selon l'espèce animale et le protocole d'administration de l'acétate.

Chez le porc, un apport chronique oral d'acétate représentant 5 à 10 % de l'énergie métabolisable quotidienne, provoque une baisse de la glycémie post-prandiale. Celle-ci s'expliquerait en partie par une glycogénogénèse accrue : le contenu hépatique en glycogène de ces porcs est augmenté (Imoto et al, 1983).

Chez le rat, l'injection d'acétate accroît la sécrétion d'insuline lors d'une charge en glucose ainsi que la tolérance au glucose (Shah et al, 1977).

Quant à l'Homme, la prise orale de 135 mM d'acétate ne modifie pas le turn over du glucose mesuré à partir de ($U^{13}C$) glucose (Scheppach, Wiggings et al, 1988). Pas de changement non plus de la sécrétion d'insuline ou de glucagon. Cependant, la dose d'acétate utilisée n'était peut être pas suffisante puisqu'elle ne correspondait qu'à la moitié de la quantité absorbée normalement par le colon par jour. Une seconde étude est pratiquée avec 195 mM d'acétate absorbé en trois heures, ce qui équivaut au total à la quantité d'acétate produite quotidiennement par la fermentation colique.

Là encore, la tolérance au glucose n'est pas modifiée après un test de charge au glucose ni les courbes de glycémie et d'insulinémie (Scheppach, Cummings et al, 1988).

L'injection rectale de 180 mM d'acétate de sodium n'est pas actif sur la tolérance au glucose chez l'Homme (Wolever et al, 1991) : pas de changement de la glycémie ni de l'insulinémie à jeûn. Paradoxalement, cette expérience montre une augmentation importante de la sécrétion de glucagon ; ce résultat surprenant et inexplicable avait déjà été rapporté auparavant (Stephen et al, 1989). L'absorption d'acétate (Scheppach, Wiggings et al, 1988) ou la perfusion rectale d'acétate (Wolever et al, 1991) freine la production d'acides gras libres lors du jeûne.

Une autre expérimentation concluait même à une baisse de 25 % de ces acides 20 minutes après l'absorption de 214 mg d'acétate de sodium/kg (Crouse et al, 1968). Ceci s'expliquerait par une action directe de l'acétate sur le tissu adipeux : il a un effet antilipolytique dose dépendant sur des adipocytes de rats in vitro (Nilsson et al, 1978). Cependant, lors de ces expériences, malgré la baisse du taux circulant d'acides gras libres, l'insulinosensibilité des cellules n'est pas modifiée. En règle générale, les résultats s'accordent donc sur le fait que l'acétate n'influence pas le métabolisme du glucose de l'Homme sain. Mais le métabolisme de l'acétate est changé chez le diabétique . L'acétatémie à jeûn de ces personnes est plus élevée que celle d'un sujet sain (respectivement $220 \mu\text{moles/l} \pm 12$ et $170 \mu\text{moles/l} \pm 7$) (Bornet et al, 1993). Chez le diabétique, l'acétatémie à jeûn est corrélée positivement et significativement à la glycémie (Akanji et al, 1989). La clairance métabolique de l'acétate est plus élevée chez des sujets normaux que chez des diabétiques non insulino-dépendants (Akanji et al, 1990).

En conclusion, l'intervention de l'acétate dans la régulation du métabolisme glucidique de l'Homme sain ou diabétique est encore très discutable. En revanche, le propionate est un néoglucoformateur reconnu, reste à définir plus précisément son impact sur les facteurs régulant la glycémie.

III-AGV ET HYPERCHOLESTEROLEMIE : RÔLES DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

En France, la fréquence annuelle des infarctus du myocarde est estimée à 120 000 cas dont 1/3 sont mortels. Cependant, l'incidence des accidents coronariens est nettement inférieure à celle observée dans tous les pays industrialisés (sauf le Japon).

III-1-DEVELOPPEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE

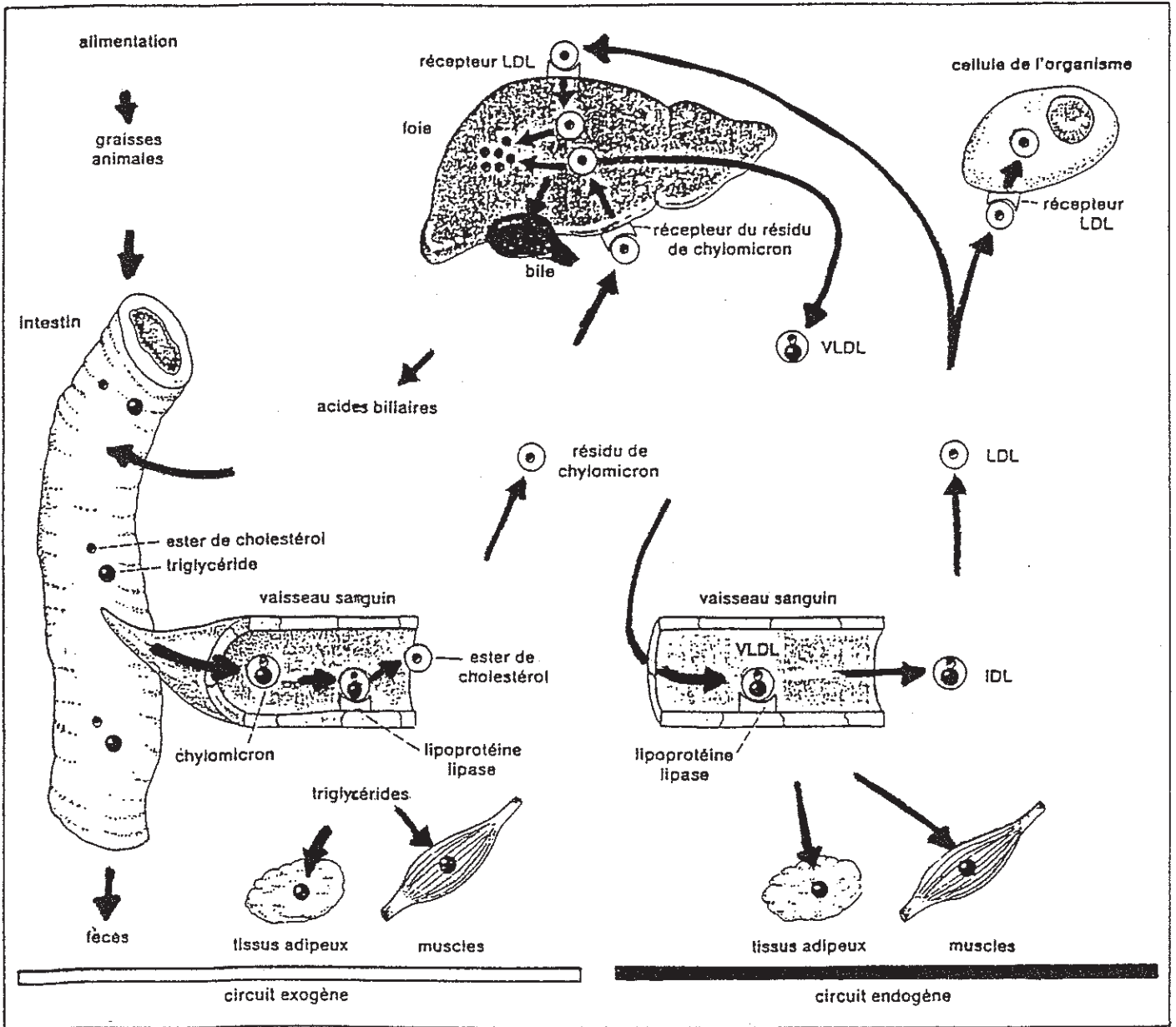
De nombreuses études ont été réalisées afin d'établir les principaux facteurs de risques impliqués dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Ils sont multiples : les facteurs nutritionnels, la cholestérolémie, les facteurs génétiques, le tabac, l'obésité, l'hypertension, le diabète, l'âge, etc... Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'hypercholestérolémie. En effet, un taux élevé de cholestérol sanguin est corrélé avec le développement de l'athérosclérose (Kovanen, 1985). Afin de comprendre cette corrélation, rappelons, tout d'abord le métabolisme du cholestérol.

III-1-1-METABOLISME DU CHOLESTEROL (Figure n° 17)

Le cholestérol est intégré à deux circuits distincts dans l'organisme. L'un dépend de l'alimentation : c'est le pool exogène. Le cholestérol exogène arrive dans l'intestin intégré aux graisses animales alimentaires. Les cellules intestinales absorbent les triglycérides et esters de cholestérol, et en présence de certaines protéines synthétisent des lipoprotéines appelées chylomicrons. Ceux-ci partent dans la circulation sanguine d'où ils délivrent leurs triglycérides aux muscles et tissus adipeux jusqu'à ce qu'il ne reste plus que des résidus riches en esters de cholestérol. Ils sont captés par le foie ; de là, le cholestérol est soit évacué dans l'intestin sous forme d'acides biliaires ou de cholestérol libre, soit mis en circulation dans le circuit endogène.

Ce second circuit commence par la sécrétion par les hépatocytes de particules : les VLDL, qui sont, comme les chylomicrons, des lipoprotéines riches en triglycérides et esters de cholestérol.

FIGURE N° 17 : CIRCULATION DU CHOLESTEROL
DANS L'ORGANISME
(Kovanen, 1985)



Les VLDL se déchargent de leurs triglycérides dans les muscles et tissus adipeux, se transformant ainsi en IDL. Les IDL se débarrassent des triglycérides restants pour donner des LDL ne contenant plus que des esters de cholestérol. 75% des LDL sont captés par les hépatocytes, le reste l'est par n'importe quelle cellule de l'organisme grâce à des récepteurs spécifiques aux LDL.

L'organisme synthétise la plus grande partie du cholestérol qu'il contient : 1 g/j alors que l'apport alimentaire n'est que d'environ 0,3 g/j. Ainsi, on considère que seul le cholestérol endogène (et spécialement celui véhiculé par les LDL) est le plus influent sur le développement de l'athérosclérose (Kovanen, 1985). Deux types de cholestérol ont été individualisés : le "bon cholestérol" contenu dans les lipoprotéines qui le ramènent au foie pour y être épuré (HDL) et le cholestérol potentiellement athérogène transporté par les LDL (Steinberg et al, 1989). La synthèse endogène se situe principalement au niveau du foie, de l'intestin, de la peau, mais presque toutes les cellules peuvent le faire. Cette synthèse est finement régulée. Lorsque du cholestérol entre dans les cellules, il y a inhibition de l'activité de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), enzyme limitante de la synthèse du cholestérol, ainsi qu'une diminution du nombre de récepteurs et inversement en cas d'une baisse d'apport en cholestérol (Brown et al, 1974). Dans certains cas pathologiques, telles les hypercholestérolémies familiales génétiques, les cellules ne peuvent pas prélever le cholestérol circulant si bien qu'elles continuent à en produire malgré l'hypercholestérolémie et diminuent leur nombre de récepteurs LDL si bien que les LDL s'accumulent dans le sang. Cette notion s'applique également aux sujets normaux suralimentés en graisses animales : il y aurait une diminution de la synthèse des récepteurs LDL à la suite d'un changement dans le cycle des récepteurs au niveau des hépatocytes, responsable d'une hypercholestérolémie à dominance LDL (Kovanen, 1985).

III-1-2-RELATION ENTRE HYPERCHOLESTEROLEMIE ET ATHEROSCLEROSE

L'athérosclérose est une maladie se traduisant par l'épaississement et la déformation de la paroi des artères avec dépôt de plaque d'athérome. Le diamètre des vaisseaux diminue alors progressivement.

En outre, les parois déformées par la plaque d'athérome sont susceptibles de s'ulcérer, provoquant la formation de caillots sanguins capables d'obstruer l'artère : c'est l'infarctus du myocarde.

Le point de départ est une petite lésion au niveau du revêtement interne de la paroi artérielle (l'endothélium). Les plaquettes sanguines essaient alors de colmater les brèches ; elles sécrètent des substances, dont le PDGF (platelet derived growth factor) qui font se multiplier les cellules musculaires lisses qui migrent vers la zone endommagée. Des macrophages sont aussi attirés vers la lésion et s'y chargent d'esters de cholestérol en captant les LDL qui s'y accumulent aussi. Tous ces éléments entrent dans la constitution de la plaque d'athérome. Des études ont montré que le développement de l'athérosclérose était lié, en partie, à la production de lipoprotéines oxydées (Gey et al, 1991). Brown et Goldstein (Brown et al, 1983) ont montré que le ralentissement de l'épuration des LDL sanguins, favorise leur oxydation et détourne leur catabolisme vers une autre voie : celle des "scavengers cells". En effet, les macrophages sont les seules cellules capables d'internaliser ces LDL modifiées présentes au niveau de la paroi endothéliale. Les macrophages se transforment alors en "cellules de surcharge" par accumulation d'esters de cholestérol ; il n'existe pas de rétrorégulation des récepteurs scavengers par le cholestérol. Ces macrophages dits "mousseux" contribuent activement à l'épaississement de la plaque d'athérome (Mazière et al, 1987).

III-2-AGV ET CHOLESTEROLEMIE

III-2-1-INTRODUCTION

Il est désormais clairement établi que les fibres solubles ont la capacité de réduire la cholestérolémie de l'Homme ou de l'animal. Certaines fibres insolubles telles la cellulose peuvent être hypocholestérolémiantes, mais leur action est nettement inférieure à celle des fibres solubles (Tableau n° 19). Les plus efficaces sont les pectines (Lajoie, 1988) suivies des gommes (Jenkins et al, 1975 ; Khan et al, 1981). Ainsi, les fibres les plus fermentescibles peuvent abaisser la concentration hépatique en cholestérol de différentes espèces animales (Mazur et al, 1992 ; Fernandez et al, 1990) et augmentent le nombre de récepteurs LDL des cellules (Fernandez et al, 1990).

**TABLEAU N° 19 : ACTION DE DIFFERENTES FIBRES ALIMENTAIRES
SUR LE METABOLISME DU CHOLESTEROL ET DES
ACIDES BILIAIRES : INFLUENCE SUR LA CHOLESTE-
ROLEMIE
(Rautureau et al, 1983)**

TYPE DE FIBRES	ABSORPTION DU CHOLESTEROL	FIXATION OU ELIMINATION DES ACIDES BILIAIRES	TEMPS DE TRANSIT	EXCRETION DU CHOLESTEROL	EFFET SUR LA CHOLESTE-ROLEMIE
Alfalfa-pectine /lignine	↓ ++	++	0	↑	variable souvent 0
Son, Hemi-cellulose	↓ +	±	↓ ++	↑	0
Cellulose	↑ ++	0	↓ ++	↑	0 + à forte dose
Pectine	↓ +	+	↓ +	↑	↓ +

Plusieurs mécanismes d'action sont proposés :

- Elles affectent le cycle entérohépatique du cholestérol et des sels biliaires : elles augmentent l'excrétion des acides biliaires dans les fèces (Illman et al, 1985) en les absorbant ou en les piégeant dans les mailles du réseau qu'elles forment dans le tractus digestif. L'excrétion fécale des sels biliaires facilite alors la conversion du cholestérol hépatique en sels biliaires (Heaton, 1972). Ce mécanisme dépendrait donc principalement de la viscosité des fibres. Cependant, Evans et al, (Evans et al, 1992) trouvent, chez le rat, une corrélation négative entre leur viscosité et leurs capacités hypocholestérolémiantes : l'inhibition de la réabsorption des acides biliaires et du cholestérol n'est donc pas le seul facteur.

- Les fibres ont aussi la possibilité d'inhiber l'absorption du cholestérol et des lipides alimentaires, ainsi que la réabsorption du cholestérol excrété (Ebihara et al, 1989 ; Rautureau et al, 1983). Le mécanisme d'action est incertain : elles pourraient par leur effet "ballast" faire écran entre le cholestérol et la muqueuse digestive ou simplement remplacer l'absorption des lipides par celle des sucres complexes et des protéines issus des végétaux (Rautureau et al, 1983).

- Anderson et Bridges (Anderson et al, 1981) ont montré, qu'in vitro, l'addition de 15 à 30 mM de propionate dans la culture d'hépatocytes murins inhibe la synthèse du cholestérol. Seul le propionate est crédité de cette propriété. Les fibres solubles étant les plus fermentescibles, il est probable qu'elles puissent agir de cette façon (Chen et al, 1986).

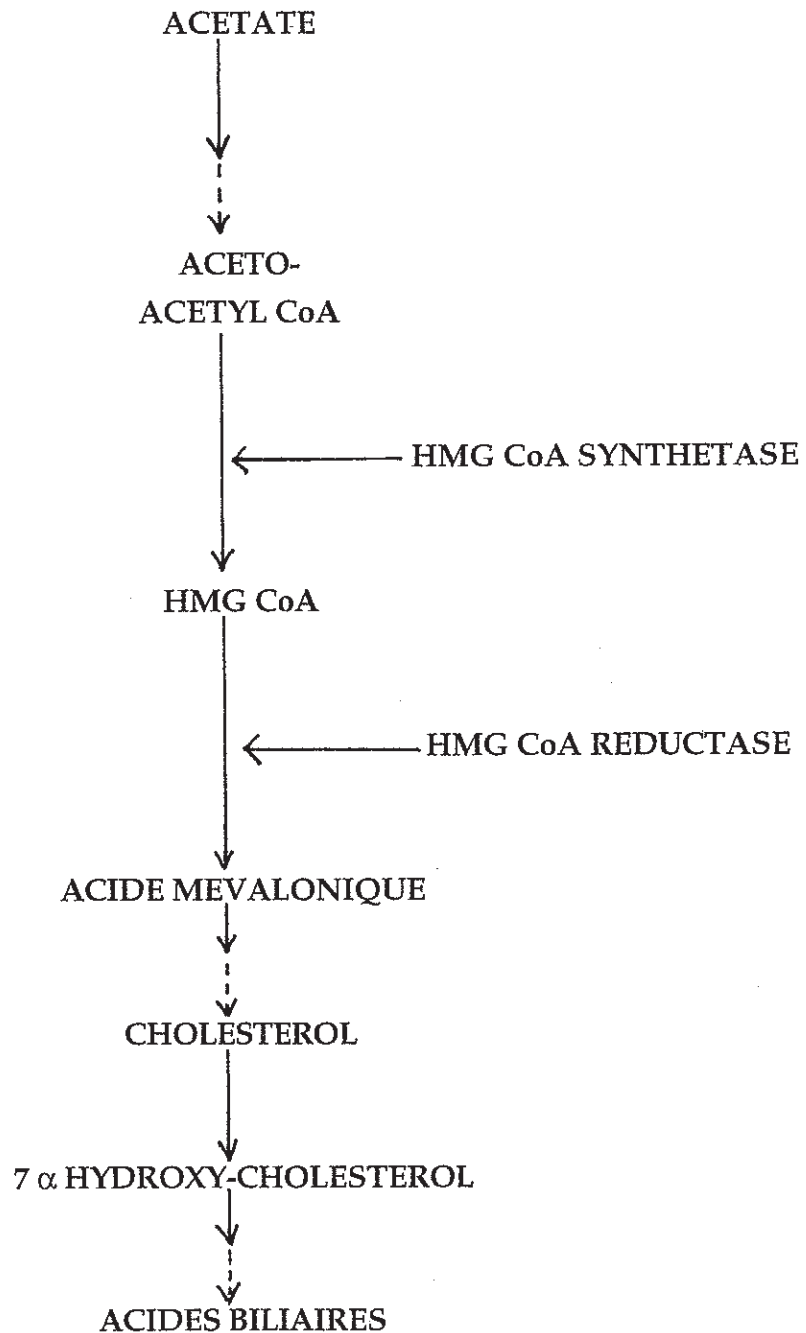
III-2-2-PROPIONATE ET SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL

Pratiquement tous les tissus possédant des cellules nucléées peuvent synthétiser le cholestérol et plus particulièrement le foie. Cette synthèse se fait dans la partie microsomique de la cellule (figure n°18).

III-2-2-1-In vitro

L'idée que le propionate est susceptible d'inhiber la biosynthèse hépatique du cholestérol repose sur l'expérience originelle de Bush et Milligan (Bush et al, 1971).

FIGURE N° 18 : REACTIONS CLE DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTEROL
ET DES ACIDES BILIAIRES
(Bugaut et al, 1993 ; Martin et al, 1985)



HMG CoA = 3-hydroxy-3 méthylglutaryl CoA

Ils ont constaté une inhibition de l'HMG CoA réductase d'hépatocytes bovins *in vitro* lors du rajout de 15 mM de propionate : l'inhibition est de 30 %, elle passe à 58 % avec 30 mM du même acide. L'HMG CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Plus tard, une étude a mis en évidence une inhibition de cette enzyme par les acides gras à chaîne courte alors que ceux à chaîne longue semblent plutôt la stimuler : le propionate inhibe la cholestérogénèse *in vivo* comme *in vitro* (Ide et al, 1978).

Lors d'une étude (Illman et al, 1988) l'incorporation d'eau tritiée dans le cholestérol hépatique de rats perfusés par des solutions de propionate 1 et 18 mM a été mesurée. Il en ressort une diminution significative de la synthèse à partir d'une concentration en acide égale à 18 mM ($0,11 \mu\text{mol/g/h}$ contre $0,16 \pm 0,01 \mu\text{mol/g/h}$ pour le témoin). Un travail également pratiqué sur des hépatocytes murins retrouve une inhibition de la cholestérogénèse dès 1 mM de propionate en mesurant l'incorporation de $(1-^{14}\text{C})$ acétate 5 mM, de $(1-^{14}\text{C})$ mévalonate 1 mM et d'eau tritiée dans le cholestérol. Dès 1 mM, le propionate réduit significativement l'incorporation de l'acétate (tableaux n°20, 21 et 22) (Wright et al, 1990). Sachant que la concentration en propionate issue de la fermentation bactérienne n'excède pas 0,8 mmole/l chez le rat *in vivo* (Illamn et al, 1988) et compte tenu que l'inhibition *in vitro* n'apparaît qu'à partir de 1 mmole/l, est-il possible d'obtenir une réelle efficacité du propionate *in vivo* ?

III-2-2-2-In vivo

Les résultats obtenus sur différentes espèces animales sont beaucoup plus controversés que ceux obtenus *in vitro*.

III-2-2-2-1-Administration orale de propionate

- Chez les animaux

Chez les rats, le rajout de 0,5 % de propionate de sodium dans l'alimentation contenant en plus 0,3 % de cholestérol diminue significativement la cholestérolémie (Chen et al, 1984). Cependant, il n'est pas actif si la nourriture n'est pas supplémentée en cholestérol, mais l'auteur conclut tout de même à une inhibition de l'HMG CoA réductase puisque non seulement la cholestérolémie baisse mais aussi la quantité de cholestérol présente dans le foie.

TABLEAU N° 20 : INFLUENCE DU PROPIONATE SUR LA SYNTHÈSE
HEPATIQUE DE CHOLESTEROL A PARTIR DU (1-¹⁴C)
ACETATE

(Wright et al, 1990)

Propionate concentration (mM)	Cholesterol biosynthesis
	(nmol/g liver/hr)
0 (control)	101.4 ± 12.1 (9)
	% of Control
0.1	97.3 ± 1.3 (6)
0.25	97.3 ± 0.9 (9)
0.5	96.1 ± 1.6 (9)
1.0	84.4 ± 3.5 (5) ^b
2.5	56.8 ± 6.8 (5) ^b
5.0	47.2 ± 4.5 (5) ^b
10.0	43.0 ± 5.5 (3) ^b
25.0	42.0 ± 2.1 (3) ^b

TABLEAU N° 21 : INFLUENCE DU PROPIONATE SUR LA SYNTHÈSE
HEPATIQUE DE CHOLESTEROL A PARTIR DU (1-¹⁴C)
MEVALONATE

(Wright et al, 1990)

Propionate concentration (mM)	Cholesterol biosynthesis
	(nmol/g liver/hr)
0 (control)	295.15 ± 81.9 (6)
	% of Control
0.25	99.1 ± 2.5 (4)
0.50	101.4 ± 2.6 (6)
1.0	94.4 ± 2.5 (6)
2.5	79.5 ± 4.0 (6) ^b
5.0	68.3 ± 5.0 (6) ^b
10.0	64.5 ± 3.8 (6) ^b
25.0	59.8 ± 5.1 (3) ^b

TABLEAU N° 22 : INFLUENCE DU PROPIONATE SUR LA SYNTHÈSE
HEPATIQUE DE CHOLESTEROL A PARTIR DE ³H₂O

(Wright et al, 1990)

Propionate concentration (mM)	Cholesterol biosynthesis
	(nmol/g liver/hr)
0 (control)	210 ± 80 (3)
	% of Control
0.25	83.5 ± 7.5 (2)
0.5	87.7 ± 0.9 (3)
1.0	86.3 ± 4.1 (3)
2.5	67.0 ± 4.9 (3) ^b
5.0	61.0 ± 2.3 (3) ^b
10.0	58.0 ± 4.9 (3) ^b
25.0	38.5 ± 9.5 (2) ^b

^b $P \leq 0.05$.

Chez les porcs, la supplémentation orale par 5 % de propionate d'un régime témoin (orge, blé, tourteau de soja) a été réalisée avec ou sans rajout de cholestérol (10 % de suif renfermant 5,9 mg de cholestérol/g) (Thacker et al, 1981). Le porc est un "matériel" d'étude idéal car l'hypercholestérolémie provoque, comme chez l'Homme, l'apparition d'athérosclérose. Le propionate diminue significativement la cholestérolémie au bout de 10 semaines (76 mg/100 ml contre 87 g/100 ml pour le régime témoin). De même, le propionate permet de prévenir l'élévation de la cholestérolémie normalement induite par le cholestérol alimentaire (témoin + 10 % de suif + 5 % de propionate : 89 mg/100 ml contre témoin + 10 % de suif : 98 mg/100 ml). Une estimation des pools tissulaires de cholestérol a été faite au niveau du foie, des reins, des muscles, du lard dorsal, en fonction des différents régimes. Il en ressort une augmentation du taux de cholestérol présent dans le lard dorsal lors de l'addition de 5 % de propionate au régime de base (214 mg/ 100 g contre 175 mg/100 g). L'auteur de cette étude, Thacker, propose que la réduction de la cholestérolémie induite par le propionate oral serait due au passage du cholestérol sanguin vers le pool tissulaire associé à une réduction de son transport de la périphérie vers le foie (diminution des HDL).

Une étude faite sur des rats dont le régime comprenait 5 % de propionate de sodium fait état d'une diminution de la cholestérolémie de 15 à 20 % (Illman et al, 1988). L'incorporation de l'eau tritiée dans le cholestérol n'est pas modifiée par la présence de propionate, ce qui n'est pas étonnant, puisque le taux de propionate est inférieur à 1 mM, concentration minimale inhibitrice de la synthèse du cholestérol in vitro. L'inhibition de l'HMG CoA réductase ne peut pas être responsable de l'effet hypocholestérolémiant ; la redistribution tissulaire du cholestérol pourrait par contre en être responsable, puisque notamment, le taux de cholestérol hépatique est augmenté. Ainsi, ces deux études suggèrent que le propionate oral puisse agir sur les taux sanguins de cholestérol en altérant son transport et en favorisant sa redistribution dans tout le corps.

Par contre, d'autres études ne retrouvent pas de changement de la cholestérolémie (Levrat et al, 1994 ; Venter, Vorster et Van der Nest, 1990). C'est le cas de l'une d'entre elles faite sur des singes dont le régime alimentaire type "occidental" a été supplémente par 2 % de propionate pendant 9 semaines.

Par contre, une augmentation significative des HDL est notée ainsi qu'une diminution du cholestérol hépatique de 31 % (Venter, Vorster et Van der Nest, 1990).

- Chez l'Homme

Les résultats obtenus grâce au propionate oral sont bien moins positifs chez l'Homme : en général, aucun effet bénéfique sur la cholestérolémie n'est relevé.

La prise de 7,5 g de propionate de sodium oralement pendant 7 semaines n'affecte pas la cholestérolémie (Venter, Vorster et Cummings, 1990). Cependant, le taux de LDL du sang ("mauvais cholestérol") est diminué alors que le taux des HDL ("bon cholestérol") est augmenté. De même, l'incorporation de 3,3 g de propionate dans du pain renfermant 50 g de carbohydrates et ce pendant une semaine, n'a pas d'effet non plus sur le taux sanguin de cholestérol (Todesco et al, 1991). Mais, là encore, les LDL sont abaissées par contre chez 5 des 6 personnes étudiées, le taux de HDL l'est aussi.

Ainsi, le propionate de sodium oral ne pourrait vraisemblablement pas affecter positivement la cholestérolémie chez l'Homme. Quant aux animaux, il n'est pas toujours efficace. S'il l'est, ce serait probablement plus par l'intermédiaire d'une redistribution du cholestérol dans l'organisme que par une inhibition de sa synthèse. Cependant, l'utilisation orale du propionate à des fins expérimentales est très critiquée. En effet, le propionate de l'alimentation est très vite absorbé dans la partie supérieure du tube digestif (au niveau de l'estomac) alors que le propionate issu de la fermentation bactérienne est absorbé au niveau du caecum et du colon ; les effets métaboliques de cette substance sont donc différents (Illman et al, 1988).

C'est la raison pour laquelle, depuis peu, de nouvelles études sont effectuées à partir de l'administration cécale ou rectale de propionate ; méthode permettant de retrouver les conditions physiologiques pour une activité éventuelle du propionate issu de la fermentation bactérienne.

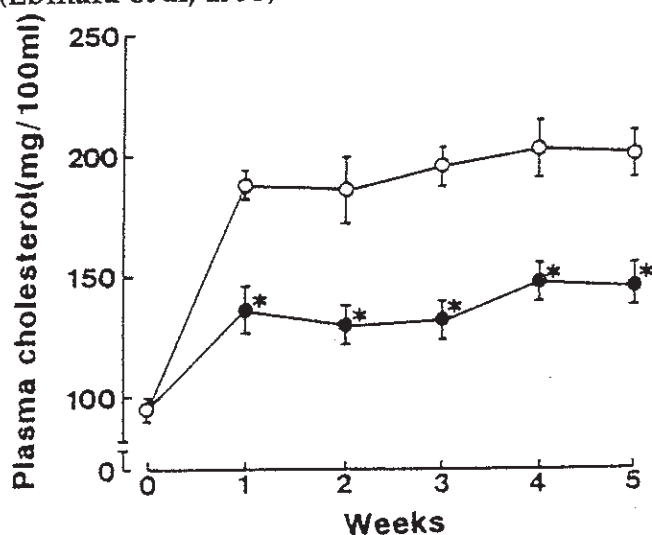
III-2-2-2-Administration rectale ou cécale de propionate

Le nombre d'études utilisant le propionate par voie cécale ou rectale n'est pas encore assez fourni afin d'élucider le rôle tenu par le propionate colique dans le contrôle de la cholestérolémie.

Chez le porc, la perfusion cécale de propionate (36 mM/kg/j) pendant 16 jours a pour effet d'augmenter le cholestérol total sérique de 15 % ainsi que les LDL dans les mêmes proportions (Beaulieu et al, 1992).

Il a été montré que la caséine a la capacité d'accroître le cholestérol circulant chez les rats dont le régime alimentaire était dépourvu de cholestérol (Nagata et al, 1980). L'injection cécale de 0,5 ml de propionate 100 mM, trois fois par jour pendant cinq semaines à un tel groupe de rats permet de ralentir significativement l'augmentation de la cholestérolémie par rapport à un groupe perfusé par du NaCl 150 mM (figure n° 19) (Ebihara et al, 1993).

FIGURE N° 19 : EFFETS DE L'INJECTION CECALE DE PROPIONATE SUR LA CHOLESTEROLEMIE DE RATS NOURRIS AD LIBITUM D'UN REGIME ENRICHI EN CASEINE (Ebihara et al, 1993)



○ : NaCl

● : propionate

* : différence significative ($p < 0,01$).

L'auteur teste également la possibilité d'une augmentation du catabolisme du cholestérol induite par le propionate, tout comme les fibres peuvent le faire. Effectivement, l'excrétion des acides biliaires dans les fèces est augmentée au bout de la cinquième semaine. Cependant, la baisse significative de la cholestérolémie est constatée dès la deuxième semaine, date à laquelle il n'y a pas de variation des acides biliaires fécaux. Le propionate ne peut donc pas agir par cet intermédiaire là.

Une étude utilisant l'injection rectale de propionate 180 mM, d'acétate 180 mM ou d'acétate 180 mM + propionate 60 mM a été effectuée chez l'Homme (Wolever et al, 1991). L'acétate injecté seul augmente significativement le cholestérol sérique, cet effet est du à une stimulation de la synthèse des lipides induite par une biodisponibilité accrue en substrat (acétate) bien que la contribution exacte de l'acétate ne soit pas quantifiable. Le propionate n'affecte pas la cholestérolémie par rapport au groupe témoin. Cependant, l'administration concomitante d'acétate et propionate ne fait pas varier la cholestérolémie. Le propionate 180 mM bien qu'inactif seul, permettrait d'éviter l'élévation normalement induite par l'acétate (propionate 60 mM).

En conclusion, l'injection cécale ou rectale de propionate à des concentrations physiologiques ne paraît pas pouvoir abaisser le taux de cholestérol sérique de l'Homme ou de l'animal. Par contre, il pourrait inhiber l'élévation du cholestérol induite par la caséine (Ebihara et al, 1993) ou l'acétate (Wolever et al, 1991). Il faudra attendre d'autres résultats utilisant ces mêmes méthodes d'injection in situ avant de pouvoir conclure à une activité hypocholestérolémiant du propionate. Si tel est le cas, deux hypothèses pourraient expliquer son mode d'action : une inhibition de la synthèse (inhibition de l'HMG CoA réductase) ou une redistribution du cholestérol dans l'organisme.

III-2-2-3-Conclusion

Les résultats obtenus in vitro s'accordent tous sur le fait que le propionate est un inhibiteur de l'HMG CoA réductase mais à des concentrations supraphysiologiques.

L'effet hypocholestérolémiant du propionate donné par voie orale s'expliquerait par une redistribution du cholestérol dans l'organisme. Il s'agit là du mécanisme d'action du propionate absorbé au niveau de l'estomac. Quant à l'activité du propionate colique sur la cholestérolémie, elle n'a pas pu être mise en évidence.

Est-il alors possible que l'action hypocholestérolémiante de certaines fibres alimentaires soit due au propionate qu'elles génèrent en étant fermentées ? Il est vrai que les pectines sont les plus hypocholestérolémiantes et qu'elles sont les plus fermentescibles donc les plus susceptibles de produire des AGV (Jenkins et al, 1975 ; Khan et al, 1981). Cependant, la supplémentation de l'alimentation de rats par 15 % de pectine, parallèlement à son effet hypocholestérolémiant, triple la synthèse endogène de cholestérol par rapport à un groupe test (Stark et al, 1993), l'effet des pectines ne peut donc s'expliquer par une inhibition de l'HMG CoA réductase. Par contre l'élimination des sels biliaires dans les fèces est accrue, ceci expliquerait tout d'abord la synthèse accrue de cholestérol afin de compenser cette perte et ensuite, serait en faveur d'une augmentation du turn over du cholestérol en tant que *primum movens* de leur effet hypocholestérolémiant. Une autre étude menée chez des rats retrouve un effet hypocholestérolémiant des pectines alors que la concentration maximale en propionate n'est que de 1 $\mu\text{mol/l}$ dans la veine porte, donc bien inférieure aux concentrations inhibitrices de l'HMG CoA réductase *in vitro* (Arjmandi et al, 1992). Par ailleurs, la pectine augmente significativement l'élimination des stérols neutres fécaux. Cette observation est également en faveur d'une action des pectines sur le turn over du cholestérol.

Evans et al (Evans et al, 1992) montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de fermentation de trois galactomannanes et leur propriété hypocholestérolémiante. C'est en effet le moins fermentescible (le plus visqueux) qui est le plus actif. Donc, le mécanisme physiologique le plus intéressant concernant les fibres alimentaires est leur capacité à augmenter l'élimination des sels biliaires et du cholestérol (Levrat et al, 1994).

CONCLUSION

De nombreuses propriétés physiologiques et métaboliques sont imputables aux AGV, principaux produits terminaux du métabolisme des hydrates de carbone au niveau colique. Ainsi, la plupart des effets bénéfiques des fibres alimentaires sur les fonctions organiques s'expliquent en partie, par l'activité de leurs produits de fermentation.

Les AGV sont des facteurs très importants pour la survenue et le maintien de nombreux événements se déroulant dans le tube digestif. Ils sont tout d'abord des combustibles vitaux pour la muqueuse digestive. Ce rôle est principalement attribué au butyrate, première source d'énergie des cellules de la muqueuse colique. Les différents événements accompagnant l'absorption des AGV interviennent dans la régulation des mouvements hydro-électrolytiques intestinaux (flux de Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} ...). Notamment, leur absorption permet le maintien du pH colique entre 6 et 8, pH nécessaire à une activité normale de la flore hôte. La stimulation de la motricité du grêle et du colon qu'ils induisent a permis, pour la première fois, d'envisager l'existence de récepteurs spécifiques aux AGV, du moins dans ces parties du tube digestif.

A côté de ces propriétés physiologiques, des rôles thérapeutiques des AGV commencent à être entrevus avec le plus grand intérêt.

Ainsi, le butyrate est un agent thérapeutique potentiel dans le traitement de différentes pathologies inflammatoires digestives telles les colites ulcérales, colites de diversion et "pouchites", pouvant venir d'un déficit initial de la muqueuse digestive en combustible (butyrate).

Mais, "l'indication thérapeutique" du butyrate la plus fondamentale est probablement la carcinogénèse colique. In vitro, le rôle antiprolifératif du butyrate à l'égard des cellules malignes n'est plus à prouver.

Les résultats sont plus controversés in vivo, mais, s'ils se confirment dans l'avenir, une commercialisation du butyrate en tant que principe actif médicamenteux serait alors envisageable et bienvenue.

Les AGV interviennent également dans la régulation de la néoglucogénèse. In vitro, le propionate est un substrat néoglucogène essentiel pour le foie, alors qu'acétate et butyrate ne sont qu'indirectement et accessoirement néoglucogènes. In vivo, le propionate montre une aptitude à diminuer la glycémie (amélioration de la tolérance au glucose) ; c'est un fait qui permet d'espérer un effet bénéfique de cet acide chez les diabétiques dans l'attente de la mise en route de telles études.

Quant à l'action des AGV sur la lipémie, le rôle du propionate en tant qu'agent hypocholestérolémiant a été établi in vitro (par inhibition de l'HMG CoA réductase). Par contre, cet effet est difficilement retrouvé in vivo. Lorsqu'il est observé il peut alors s'expliquer par une inhibition de l'HMG CoA réductase ou plus probablement par une redistribution du cholestérol sanguin dans différents tissus de l'organisme.

Dans tous les cas, le mécanisme d'action des AGV reste inconnu, mais, compte tenu de leur avenir prometteur, ne serai-ce qu'en terme de thérapeutique, de nouvelles études vont probablement être réalisées et combler ces lacunes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ARGAWAL VP, SCHIMMEL EM.

Diversion colitis : a nutritional deficiency syndrome ? NUT REV 1989, 47, 257-261.

AKANJI AO, HOCKADAY TDR.

Acetate tolerance and the kinetics of acetate utilization in diabetic and non diabetic subjects. AM J CLIN NUTR 1990, 51, 112-118.

AKANJI AO, PETERSON DB, HUMPHREYS S, HOCKADAY TDR.

Change in plasma acetate levels in diabetic subjects on mixed high fiber diets. AM J GASTROENTEROL 1989, 84, 1365-1370.

ALLISON C, MAC FARLANE GT.

Protease production by *Clostridium perfringens* in batch and continuous culture. LETTS APPL MICROBIOL 1989, 9, 45-48.

ANDERSON JW, BRIDGES SR.

Plant-fiber metabolites alter hepatic glucose and lipid metabolism. DIABETES 1981, 30 A (suppl. 1), 133.

ANDERSON JW, BRIDGES SR.

Short chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes (41958). PROC SOC EXP MED 1984, 177, 372-376.

ANIL MH, FORBES JM.

Feeding in sheep intraportal infusions of short chain fatty acids and the effect of liver denervation. J PHYSIOL 1980, 298, 407-414.

ARGENZIO RA, SOUTHWORTH M.

Sites of organic acid production and absorption in gastrointestinal tract of the pig. AM J PHYSIOL 1974, 228, 454-460.

ARGENZIO RA, SOUTHWORTH M, LOWE JE, STEVENS CE.

Inter-relationship of Na^+ , HCO_3^- and volatile fatty acid transport by equine large intestine. AM J PHYSIOL 1977, 233, E469-E478.

ARGENZIO RA, WHIPP SC.

Inter-relationship of sodium, chloride, bicarbonate and acetate transport by the colon of the pig. J PHYSIOL 1979, 295, 365-381.

ARJMANDI BH, AHN J, NATHANI S, REEVES RD.

Dietary soluble fiber and cholesterol affect serum cholesterol concentration, hepatic portal venous short chain fatty acid concentrations and fecal sterol excretion in rats. J NUTR 1992, 122, 246-253.

ARMSTRONG EF, EASTWOOD MA, EDWARDS CA, BRYDON WG, MAC INTYRE C.

The effect of weaning diet on the subsequent colonic metabolism of dietary fiber in the adult rat. BR J NUTR 1992, 68, 741-751.

BAGHERI SM, DEBRY G.

Estimation de la consommation moyenne de fibres alimentaires en France. ANN NUTR METAB 1990, 34, 69-75.

BARCROFT T, MAC NALLY RA, PHILLIPSON AT.

Absorption of volatile fatty acids from the alimentary tract of the sheep and other animals. J EXP BIOL 1944, 20, 120-129.

BEAULIEU K, MAC BURNEY M.

Changes in pig serum lipids, nutrient digestibility and sterol excretion during cecal infusion of propionate. J NUTR 1992, 122, 241-245.

BERGAM EN.

Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. PHYSIOL REV 1990, 70, 567-590.

BINDER HJ, RAWLINS CL.

Electrolyte transport across isolated large intestinal mucosa. AM J PHYSIOL 1973, 225, 1232-1239.

BINGHAM S, CUMMINGS JH, MAC NEIL NI.

Intakes and sources of dietary fiber in the British population. AM J CLIN NUTR 1979, 32, 1313-1319.

BINGHAM SA, PETT S, DAY KC.

NSP intake of representative sample of British adults. J HUM NUTR DIET 1990, 3, 339-344.

BLAIR JB, COOK DE, LARDY HA.

Interaction of propionate and lactate in the perfused rat liver. J BIOL CHEM 1973, 248, 3608-3614.

BOFFA LC, LUPTON JR, MARIANI MR, CEPPI M, NEWMARK HL, SCALMATI A, LIPKIN M.

Modulation of colonic epithelial cell proliferation, histone acetylation and luminal short chain fatty acids by variation of dietary fiber (wheat bran) in rats. CANCER RES 1992, 52, 5906-5912.

BOND JH, LEVITT D.

Use of pulmonary hydrogen measurements to quantitate carbohydrate absorption. J CLIN INVEST 1972, 51, 1219-1225.

BORNET FRJ.

Low-calorie bulk sweeteners : nutrition and metabolism in : Low-calories foods and foods ingredients, Khan R eds, New-York, Blackie academic and professional 1993, 36-52.

BORNET FRJ, ALAMOWITCH C, SLAMA G.

Acides gras volatils : influence sur les métabolimes glucidique et lipidique de l'homme. CAH NUTR DIET 1993, 28, 300-308.

BOURQUIN LD, TITGEMEYER EC, GARLEB KA, FAHEY GC.

Short chain fatty acid production and fiber degradation by human colonic bacteria : effects of substrate and cell wall fractionation procedures. J NUTR 1992, 122, 1508-1520.

BREUER RI, BUTO SK, CHRIST ML, BEAN J, VERNIA P, PAOLUZI P, DIPAULO MC, CAPRILL R.

Rectal irrigation with short chain fatty acids for distal ulcerative colitis. DIG DIS SCI 1991, 2, 185-187.

BRILLOUET JM, MERCIER C.

Fibres alimentaires en nutrition humaine. CAH NUTR DIET 1983, 18, 65-69.

BROCKMAN PP.

Insulin and glucagon responses in plasma to intraportal infusions of propionate and butyrate in sheep (*Ovis Aries*). COMP BIOCHEM PHYSIOL 1982, 73 A, 237-238.

BROWN MS, DANA SE, GOLDSTEIN JL.

Regulation of 3HMG CoA reductase activity in cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J BIOL CHEM 1974, 249, 789-796.

BROWN MS, GOLDSTEIN JL.

Lipoprotein metabolism in the macrophage : implication for cholesterol deposition in atherosclerosis. ANN REV BIOCH 1983, 52, 223-263.

BROWN NJ, RICHARDSON A.

Effect of ileal infusion of fatty acids varying in chain length and saturation on stomach to caecum transit time (SCTT) in the rat. J PHYSIOL 1987, 396, 20.

BUCKLEY BM, WILLIAMSON DH.

Origin of blood acetate in the rat. BIOCHEM J 1977, 166, 539-545.

BUGAUT M.

Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals. COMP BIOCHEM PHYSIOL 1987, 86 B, 439-472.

BUGAUT M, BENTEJAC M.

Biological effects of short chain fatty acids in non ruminant mammals. ANNU REV NUTR 1993, 13, 217-241.

BUSH RS, MILLIGAN LP.

Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. CAN J ANIM SCI 1971, 51, 121-127.

BUTLER RN, TOPPING DL, ILLMAN RJ, GOLAND GJ, LAWSON MJ, ROBERTS-THOMPSON IC.

Effects of starvation-refeeding on volatile fatty acid distribution in the large bowel of the rat. NUTR RES 1990, 10, 91-98.

BUTZNER JD, MEDDINGS JB, DALAL V.

Inhibition of short chain fatty acid absorption and Na⁺ absorption during acute colitis in the rabbit. GASTROENTEROLOGY 1994, 106, 1190-1198.

CAMERON-SMITH D, COLLIER GR, O'DEA K.

Effect of propionate on in vivo carbohydrate metabolism in streptozocin-induced diabetic rats. METAB CLIN EXP 1994, 43, 728-734.

CHACKO A, CUMMINGS JH.

Nitrogen losses from the human small bowel : obligatory losses and the effect of physical form of food. GUT 1988, 29, 809-815.

CHAN TM, FREEDLAND RA.

The effect of propionate on the metabolism of pyruvate and lactate in the perfused rat liver. BIOCHEM J 1972, 127, 539-543.

CHAN TM, FREEDLAND RA.

Effects of glucagon on gluconeogenesis from lactate and propionate in the perfused rat liver. PROC SOC EXP BIOL MED 1976, 151, 372-375.

CHAPMAN MA, GRAHN MF, BOYLE MA, HUTTON M, ROGERS J, WILLIAMS NS.

Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. GUT 1994, 35, 73-76.

CHEN WJL, ANDERSON JW.

Hypercholesterolemic effects of soluble fiber, in : Basic and clinical aspects of dietary fiber, Vahouny GV and Kritchevsky D eds, New-York, Plenum press 1986, 275-286.

CHEN WJL, ANDERSON JW, JENNINGS D.

Propionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibers in cholesterol-fed rats (41791). PROC SOC EXP BIOL MED 1984, 40, 1146-1155.

CHERBUT C.

Effects of short chain fatty acids on gastrointestinal motility, in : Physiological and clinical aspects of short chain fatty acid metabolism, Cummings JH, Sakata T and Rombeau JL eds, Cambridge, Cambridge university press 1995, 191-207.

CHIANG GS, MISTRY SP.

Activities of pyruvate carboxylase and propionyl-CoA carboxylase in rat tissues during biotin deficiency and restoration of the activities after biotin administration. PROC SOC EXP BIOL MED 1974, 146, 21-24.

CHRISTL SV, MURGATROYD PR, GIBSON GR, CUMMINGS JH.

Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. GASTROENTEROLOGY 1992, 102, 1269-1277.

CLAUSEN MR, BONNEN H, MORTENSEN PB.

Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer. GUT 1991, 32, 923-928.

CLAUSEN MR, MORTENSEN PB.

Kinetic studies on the metabolism of short chain fatty acids and glucose by isolated rat colonocytes. GASTROENTEROLOGY 1994, 106, 423-432.

CLAUSEN MR, TVEDE M, MORTENSEN PB.

Short chain fatty acids in pouch contents from patients with and without pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. GASTROENTEROLOGY 1992, 103, 1144-1153.

COCHRANE GC.

A review of the analysis of free fatty acids (C₂-C₆). J CHROM SCI 1975, 13, 440-447.

CRABTREE B, GORDON MJ, CHRISTIE SL.

Measurement of the rates of acetyl-CoA hydrolysis and synthesis from acetate in rat hepatocytes and the role of these fluxes in substrate cycling. BIOCHEM J 1990, 270, 219-225.

CRABTREE B, SOUTER MJ, ANDERSON SE.

Evidence that the production of acetate in rat hepatocytes is a predominantly cytoplasmic process. BIOCHEM J 1989, 257, 673-678.

CROUSE JR, GERSON CD, DECARLI LM, LIEBER CS.

Role of acetate in the reduction of plasma free fatty acids produced by ethanol in man. J LIP RES 1968, 9, 509-512.

CUMMINGS JH.

Short chain fatty acids in the human colon. GUT 1981, 22, 763-779.

CUMMINGS JH.

Diet and short chain fatty acids in the gut, in : Food and the gut, Hunter JO and Jones VA eds, London, Balliere Tindall 1985, 78-93.

CUMMINGS JH, BINGHAM SA.

Dietary fibre, fermentation and large bowel cancer. CANCER SURVEYS 1987, 6, 601-621.

CUMMINGS JH, ENGLYST HN.

Fermentation in the human large intestine and the available substrates. AM J CLIN NUTR 1987, 45, 1243-1255.

CUMMINGS JH, GIBSON GR, MAC FARLANE GT.

Quantitative estimate of fermentation in the hind gut of man. ACTA VET SCAND 1989, 86 (Suppl.), 76-82.

CUMMINGS JH, MAC FARLANE GT.

The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. J APPL BACTERIOL 1991, 70, 443-459.

CUMMINGS JH, POMARE EW, BRANCH WJ, NAYLOR CPE, MAC FARLANE GT.

Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. GUT 1987, 28, 1221-1227.

DARCY-VRILLON B, MOREL MT, CHERBUY C, BERNARD F, POSHO L, BLACHIER F, MESLIN JC, DUEE PH.

Metabolic characteristics of pig colonocytes after adaptation to a high fiber diet. J NUTR 1993, 123, 234-243.

DAWSON AM, HOLDSWORTH CD, WEBB J.

Absorption of short chain fatty acids in man. PROC SOC EXP BIOL MED 1964, 117, 97-100.

DESCHNER EE, RUPERTO JF, LUPTON JR, NEWMARK HL.

Dietary butyrate (tributyryne) does not enhance AOM - induced colon tumorigenesis. CANCER LETT 1990, 52, 79-82.

DIENER M, HELMLE-KOLB C, MURRER H, SCHARRER E.

Effect of short chain fatty acids on cell volume and intra-cellular pH in rat distal colon. PFLÜGERS ARCH 1993, 424, 216-223.

DREVON T, BORNET F.

Les fructo-oligosaccharides actilight*, in : Le sucre, les sucres, les édulcorants et les glucides de charges dans les IAA, Multon JL eds, Paris, Tech et doc Lavoisier 1992, 314-330.

DU CLUZEAU R, RAIBAUD P.

Ecologie microbienne du tube digestif. Paris, Masson 1979. 94p.

DU FONTENIOUX C.

Définition. Les fibres alimentaires. IMPACT MEDECIN 1992, 172, 6-7.

EBIHARA K, MIYADA T, NAKAJIMA A.

Hypocholesterolemic effect of cecally infused propionic acid in rats fed a cholesterol-free casein diet. *NUTR RES* 1993, 13, 209-217.

EBIHARA K, SCHNEEMAN BO.

Interaction of bile acids, phospholipids, cholesterol and triglyceride with dietary fibers in the small intestine of rats. *J NUTR* 1989, 119, 1100-1106.

ELHE FR, JERACI JL, ROBERTON JB, VON SOEST PJ.

The influence of dietary fiber on digestibility, rate of passage and gastrointestinal fermentation in pigs. *J ANIM SCI* 1982, 55, 1071-1081.

ELLESTAD-SAYED JJ, NELSON RA, ADSON MA, MARTIN A, PALMER M, SOULE E.

Panhotenic acid coenzyme A and human chronic ulcerative and granulomatous colitis. *AM J CLIN NUTR* 1976, 29, 1333-1338.

ENGELHARDT WV, RECHKEMMER G.

Absorption of inorganic ions and short chain fatty acids in the colon of mammals, in : *Intestinal transport : Fundamental and comparative aspects*, Gilles-Baillien M and Gilles R eds, Berlin, Springer-Verlag 1983, 26-45.

ENGLYST HN, CUMMINGS JH.

Resistant starch, a "new" food component : a classification of starch for nutritional purposes, in : *Cereals in a European context*, Morton ID eds, Chichester, Ellis Horwood 1987, 221-233.

EVANS AJ, HOOD RL, OAKENFULL DG, SIDHU GS.

Relationship between structure and function of dietary fibre : a comparative study of the effects of three galactomannans on cholesterol metabolism in the rat. *BR J NUTR* 1992, 68, 217-229.

FARA JW, RUBINSTEIN EH, SONNENSHEIN RR.

Intestinal hormones in mesenteric vasodilatation after intraduodenal agents. *AM J PHYSIOL* 1972, 233, 1058-1067.

FERNANDES J, MORALI G, WOLEVER TMS, BLENDIS LM, KOO M, JENKINS DJA, RAO AV.

Effect of acute lactulose administration on serum acetate levels in cirrhosis. CLIN INVEST MED 1994, 17, 218-225.

FERNANDEZ ML, TREJO A, MAC NAMARA DJ.

Pectin isolated from prichlypear (*Opuntia* sp) modifies low density lipoprotein metabolism in cholesterol-fed guinea pigs. J NUTR 1990, 120, 1283-1290.

FLEMING SE, ARCE DS.

Volatile fatty acids : their production, absorption, utilization and role in the human health. CLIN GASTROENTEROL 1986, 15, 787-814.

FLEMING SE, FITCH MD, DE VRIES S.

The influence of dietary fiber on proliferation of intestinal cells in miniature swine may not be mediated primarily by fermentation. J NUTR 1992, 122, 906-916.

FLORENT CH, FLOURIE B, LEBLOND A, RAUTUREAU M, BERNIER JJ, RAMBAUD JC.

Influence of chronic lactulose ingestion on the colonic metabolism of lactulose in man (an in vivo study). J CLIN INVEST 1985, 75, 608-613.

FLOURIE B, FLORENT C, ETANCHAUD F. Fonction digestive du cæcum chez l'homme normal. CAH NUTR DIET 1988, 23, 111-115.

FOUET P. Abrégés de gastro-entérologie. 2ème édition. Paris, Masson 1983. 335p.

FREEMAN HJ. Effects of differing concentrations of sodium butyrate on 1,2 - dimethylhydrazine - induced rat intestinal neoplasia. GASTRO-ENTEROLOGY 1986, 91, 596-602.

FREEMAN HJ, SPILLER GA, KIM YS.

A double-blind study on the effect of purified cellulose dietary fiber on 1,2-dimethyl hydrazine-induced rat colonic neoplasia. CANCER RES 1978, 38, 2912-2917.

FREXINOS J, BUENO L.

Fibres et motricité colique. *CAH NUTR DIET* 1983, 18, 71-76.

GAMET L, DAVIAUD D, DENIS-POUXVIEL, REMESY C, MURAT JC.

Effects of short chain fatty acids on growth and differentiation of the human colon cancer cell line HT 29. *INT J CANCER* 1992, 52, 286-289.

GEY KF, PUSHA P, JORDON P, MOSER UK.

Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *AM J CLIN NUTR* 1991, 53, 3265-3345.

GIBSON GR, CUMMINGS JH, MAC FARLANE CT.

Alternative pathways for hydrogen disposal during fermentation in the human colon. *GUT* 1990, 31, 679-683.

GOODLAD RA, LENTON W, GHATEI MA, ADRIAN TE, BLOOM SR, WRIGHT NA.

Effects of an elemental diet, inert bulk and different types of dietary fibre on the response of the intestinal epithelium to refeeding in the rat and relationship to plasma gastrin, enteroglucagon, and PYY concentrations. *GUT* 1987, 28, 171-180.

GOODLAD RA, RATCLIFFE B, FORDHAM JP, WRIGHT NA.

Does dietary fibre stimulate intestinal epithelial cell proliferation in germ free rat ? . *GUT* 1989, 30, 820-825.

GRAHAM H, AMAN P.

The pig as a model in dietary fibre digestion studies. *SCAND J GASTRO-ENTEROL* 1982, 22 (Suppl. 129), 55-61.

GROOT PH, SCHEEK LM.

Acyl-CoA synthetase in guinea-pig liver mitochondria. Purification and characterization of distinct propionyl-CoA synthetase. *BIOCH BIOPHYS ACTA* 1976, 441, 260-267.

GUM JR, KAM WK, BYRD JC, HICKS JW, SLEISENGER MH, KIM YS.

Effects of sodium butyrate on human colonic adenocarcinoma cells.

J BIOL CHEM 1987, 3, 1092-1097.

HAGUE A, MANNING AM, HANLON KA, HUSCHTSCHA LI, HART D, PARASKEVA C.

Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway : implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large bowel cancer. INT J CANCER 1993, 55, 498-505.

HAGUE A, MANNING AM, VAN DER STAPPEN JWJ, PARASKEVA C.

Escape from negative regulation of growth by transforming growth factor β and from the induction of apoptosis by the dietary agent sodium butyrate may be important in colorectal carcinogenesis. CANCER MET REV 1993, 12, 227-237.

HARIG JM, SOERGEL KH, KOMOROWSKI RA, WOOD CM.

Treatment of diversion colitis with short chain fatty acid irrigation. N ENGL J MED 1989, 320, 23-28.

HEATON KW.

Bile salts in health and disease. Edinburg, Churchill-Livingstone 1972, 256 p.

HEERDT BG, HOUSTON MA, AUGENLICHT LH.

Potentiation by specific short chain fatty acids of differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cell lines. CANCER RES 1994, 54, 3288-3294.

HENDZEL MJ, DELCUVE GP, DAVIE JR.

Histone deacetylase is a component of the internal nuclear matrix. J BIOL CHEM 1991, 266, 21936-21942.

HEROLD KM, ROTHBERG PG.

Evidence for a labile intermediate in the butyrate induced reduction of the level of c - myc RNA in SW 837 rectal carcinoma cells. ONCOGENE 1988, 3, 423-428.

HIDAKA H, EIDA T, TAKIZAWA T, TOKUNAGA T, TASHIRO Y.

Effects of fructo-oligosaccharides on intestinal flora and human health.
BIFIDOBACTERIA MICROFLORA 1986, 5, 37-50.

HILL MJ.

Colon cancer : disease of fiber depletion or dietary excess. DIGESTION 1974,
11, 289-306.

HOGBEN CAM, TOCCO DJ, BRODIE BB, SCHANKER LS.

On the mechanism of intestinal absorption of drugs. J PHARMACOL EXP
THER 1959, 125, 275-282.

HOSOYA N, DHORRANINTRA B, HIDAKA H.

Utilization of (U^{14} -C) fructo-oligosaccharides in man as energy resources. J
CLIN BIOCHEM NUTR 1988, 5, 67-74.

HOVERSTAD T.

Studies of short chain fatty acid absorption in man. SCAND GASTRO-
ENTEROL 1986, 21, 257-260.

HUNGATE RE.

The rumen and its microbes. New-York, Academic press 1966, 322 p.

IDE T, OKAMATSU H, SUGANO M.

Regulation by dietary fats of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
reductase in rat liver. J NUTR 1978, 108, 601-612.

ILLMAN RJ, TOPPING DL.

Effects of dietary oat bran on faecal steroid excretion, plasma volatile fatty
acids and lipid synthesis in rat. NUTR RES 1985, 5, 839-846.

**ILLMAN RJ, TOPPING DL, MAC INTOSCH GH, TRIMBLE RP, STORER GB,
TAYLOR MN, CHENG BQ.**

Hypocholesterolaemic effects of dietary propionate : studies in whole
animals and perfused rat liver. ANN NUTR METAB 1988, 32, 97-107.

ILLMAN RJ, TRIMBLE RP, SNOSWELL AM, TAPPING DL.

Daily variation in the concentrations of volatile fatty acids in the splanchnic blood vessels of rats fed diets in pectin and bran. *NUTR REP INTERNAT* 1982, 26, 437-446.

IMOTO S, NAMIOKA S.

Acetate-glucose relationship in growing pigs. *J ANIM SCI* 1983, 56, 867-875.

JACOBS LR.

Relationship between dietary fibre and cancer : metabolic, physiologic and cellular mechanisms. *PROC SOC EXP BIOL MED* 1986, 183, 299-310.

JACOBS LR, LUPTON JR.

Effect of dietary fibers on rat large bowel mucosal growth and cell proliferation. *AM J PHYSIOL* 1984, 246, G 378-G385.

JENKINS DJA, LEEDS AR, NEWTON C, CUMMINGS JH.

Effects of pectin, guar gum and wheat fibre on serum cholesterol. *LANCET* 1975, 1, 1116-1118.

JOUANY JP.

Volatile fatty acid and alcohol determination in digestive contents, silage juices, bacterial cultures and anaerobic fermentor contents. *SCI ALIMENTS* 1982, 2, 131-134.

KAMATH PS, HOEPFNER MT, PHILLIPS SF.

Short chain fatty acids stimulate motility of the canine ileum. *AM J PHYSIOL* 1987, 253, G 427-G 433.

KAMATH PS, PHILLIPS SF.

Initiation of motility in canine ileum by short chain fatty acids and inhibition by pharmacological agents. *GUT* 1988, 29, 941-948.

KAMATH PS, PHILLIPS SF, ZINSMEISTER AR.

Short chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *GASTRO-ENTEROLOGY* 1988, 85, 1496-1502.

KELLOGG'S.

Flash fibres. 1986, 32 p.

KHAN AR, KHAN GY, MITCHEL A, QADEER M.

Effect of guar gum on blood lipids. AM J CLIN NUTR 1981, 3, 2446-2449.

KIGHT CE, FLEMING SE.

Nutrient oxidation by rat intestinal epithelial cells is concentration dependent. J NUTR 1993, 123, 876-882.

KNOWLES SE, JARRETT IG, FILSELL OH, BALLARD FJ.

Production and utilization of acetate in mammals. BIOCHEM J 1974, 142, 401-411.

KNUDSEN CT, IMMERDAL L, GRUNNET N, QUISTORFF B.

Periportal zonation of the cytosolic acetyl-CoA synthetase of male rat liver. EUR J BIOCHEM 1992, 204, 359-362.

KOMOROWSKI RA.

Histologic spectrum of diversion colitis. AM J SURG PATH 1990, 14, 548-554.

KORELITZ BI, CHESKIN LJ, SOHN N, SOMMERS SC.

The fate of the rectal segment after diversion of the fecal stream in chrohn's disease : it's implications for surgical management. J CLIN GASTRO-ENTEROL 1985, 7, 37-43.

KOVANEN T.

Le contrôle du cholestérol. LA RECHERCHE 1985, 172, 1742-1480.

KRIPKE SA, FOX AD, BERMAN JM, SETTLE GR, ROMBEAU JL.

Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short chain fatty acids. J PARENTER ENTER NUTR 1989, 13, 109-116.

KRUH J.

Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. MOL CELL BIOCHEM 1982, 42, 65-82.

KUKNAL J, ADAMS A, PRESTON F.

Protein producing capacity of the human exocrine pancreas. SURGERY 1965, 162, 67-73.

KVIETYS PR, GRANGER DN.

Effect of volatile fatty acids on blood flow and oxygen uptake by the dog colon. GASTROENTEROLOGY 1981, 80, 962-969.

LAJOIE ML.

Influence des pectines de pomme sur le métabolisme lipidique .
Th. Univ. Pharm. Limoges, 1988, n° 319. 131 p.

LAJOIE SF, BANK S, MILLER TL, WOLLIN MJ.

Acetate production from hydrogen and (13C) carbon dioxide by the microflora of human feces. APPL ENVIRON MICROBIOL 1988, 54, 2723-2727.

LECLER CH, MOSSEL DAA.

Microbiologie. Le tube digestif, l'eau et les aliments. Paris, Doin 1989, 529 p.

LEVRAT MA, BEHR SR, REMESY C, DEMIGNE C.

Effects of soybean fiber on cecal digestion in rats previously adapted to a fiber-free diet. J NUTR 1991, 121, 672-678.

LEVRAT MA, FAVIER ML, MOUNDRAS C, REMESY C, DEMIGNE C, MORAND C.

Role of dietary propionic acid and bile acid excretion in the hypocholesterolemic effects of oligosaccharides in rats. J NUTR 1994, 124, 531-538.

LIVESEY G.

Energy value of unavailable carbohydrate and diets : an inquiry and analysis. AM J CLIN NUTR 1990, 51, 617-637.

LUCAS ML.

The association between acidification and electrogenic events in the rat proximal jejunum. J PHYSIOL (LOND) 1976, 257, 645-662.

LUCAS ML, BLAIR JA, COOPER B, MATTY AJ.

Further investigations with pH microelectrodes into the jejunal microclimate in rat and man. GUT 1975, 16, 844.

LUCAS ML, LEI FH, BLAIR JA.

The influence of buffer pH, glucose and sodium ion concentration on the acid microclimate in rat proximal jejunum in vitro. PFLÜGERS ARCH GES PHYSIOL 1980, 385, 137-142.

LUNDQUIST F, SESTOFT L, DAMGAARD SF, CLAUSEN JP, TRAP-JENSEN J.

Utilization of acetate in the human forearm during exercise after ethanol ingestion. J CLIN INVEST 1973, 52, 3231-3235.

LUPTON JR, CODER DM, JACOBS LR.

Long-term effects of fermentable fibers on rat colonic pH and epithelial cell cycle. J NUTR 1988, 18, 840-845.

LUPTON JR, KURTZ PP.

Relationship of colonic luminal short chain fatty acids and pH to in vivo cell proliferation in rats. J NUTR 1993, 123, 1522-1530.

LUTZ T, SCHARRER E.

Effect of short chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. EXP PHYSIOL 1991, 76, 615-618.

LUTZ T, WÜRMLI R, SCHARRER E.

Short chain fatty acids stimulate magnesium absorption by the colon, in : Magnesium. A relevant ion, Lasserre B and Durlach J eds, London, John Libbey 1991, 131-137.

MAC FARLANE GT, ALLISON C.

Utilisation of protein by human gut bacteria. FEMS MICROBIOL ECOL 1986, 38, 19-24.

MAC FARLANE GT, ALLISON C, GIBSON GR.

Effect of pH on protease activities in the large intestine. *LETTS APPL MICROBIOL* 1988, 7, 161-164.

MAC FARLANE GT, ALLISON C, GIBSON SAW, CUMMINGS JH.

Contribution of the microflora to proteolysis in the human large intestine. *J APPL BACTERIOL* 1988, 64, 37-46.

MAC FARLANE GT, CUMMINGS JH.

The large intestine : physiology, pathophysiology and disease. New-York, Mayo foundation Raven press ltd 1991, 220 p.

MAC FARLANE GT, GIBSON GR.

Characteristics of protease synthesis in *Bacteroides splanchnicus* NCTC 10825. *APPL MICROBIOL BIOTECHNOL* 1993, 39, 506-511.

MAC FARLANE GT, GIBSON GR, BEATTY E, CUMMINGS JH.

Estimation of short chain fatty acid production from protein by human intestinal bacteria based on branched chain fatty acid measurements. *FEMS MICROBIOL ECOL* 1992, 101, 81-88.

MAC FARLANE GT, GIBSON GR, CUMMINGS JH.

Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. *J APPL BACTERIOL* 1992, 72, 57-64.

MAC INTYRE A, GIBSON PR, YOUNG GP.

Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *GUT* 1993, 34, 386-391.

MAC NAMARA DJ, QUACKENBUSH FW, RODWELL VW.

Cycloheximide and chloramphenicol : effect on rat liver acetate metabolism. *LIPIDS* 1970, 5, 146-148.

MAC NEIL NI, CUMMINGS JH, JAMES WPT.

Short chain fatty acid absorption by the human large intestine. *GUT* 1978, 19, 819-822.

MAC NEIL NI, LING KLE.

The mucosal surface pH of the large intestine. *GASTROENTEROLOGY* 1980, 78, 1220.

MALVILLE-SHIPAN K, FLEMING SE.

Wheat bran and corn oil do not influence proliferation in the colon of healthy rats when energy intakes are equivalent. *J NUTR* 1992, 122, 37-45.

MARIOKA K, ONO T.

Butyrate-binding protein from rat and mouse liver. *J BIOCHEM* 1978, 83, 349-356.

MARTIN DW, MAYES PA, RODWELL VW.

Précis de Biochimie de Harper. 6ème édition. Paris, ESKA 1985. 733 p.

MARTY J, VERNAY M.

Absorption and metabolism of the volatile fatty acids in the hind-gut of the rabbit. *BR J NUTR* 1984, 51, 265-277.

MAZIERE JC, MAZIERE C, GARDETTE J, SALMON S, POLONOVSKI J.

Le catabolisme des lipoprotéines de basse densité et son implication dans l'athérosclérose. *CAH NUTR DIET* 1987, 22, 287-292.

MAZUR A, GUEUX E, FELGINES C, BAYLE D, NASSIR F, DEMIGNE C, REMESY C.

Effects of dietary fermentable fiber on short chain fatty acids synthesis and triglycerids secretion in rats fed fructose-based diet : studies with sugar-beet fiber. *EXP BIOL MED* 1992, 199, 345-350.

MILLER TL, WOLIN MJ.

Fermentations by saccharolytic intestinal bacteria. *AM J CLIN NUTR* 1979, 32, 164-172.

MILLIGAN LP.

Energy efficiency and metabolic transformations. *FED PROC* 1971, 30, 1454-1465.

MOORE WEC, CATO EP, HOLDEMAN LV.

Some current concepts in intestinal bacteriology. AM J CLIN NUTR 1978, 31, 533-542.

MORAND C, REMESY C, LEVRAT MA, DEMIGNE C.

Replacement of digestible wheat starch by resistant cornstarch alters splanchnic metabolism in rats. J NUTR 1992, 122, 345-354.

MORTENSEN FV, HESOV I, BIRKE H, HORSGAARD N, NIELSEN H.

Microcirculatory and trophic effects of short chain fatty acids in the human rectum after Hartmann's procedure. BR J SURG 1991, 78, 1208-1211.

MORTENSEN FV, NIELSEN H, MULVANY MJ, HESOV I.

Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries. GUT 1990, 31, 1391-1394.

MORTENSEN PB, HOVE H, CLAUSEN MR, HOLTUG K.

Fermentation to short chain fatty acids and lactate in human faecal batch cultures. Intra and inter-individual variations versus variations caused by changes in fermented saccharides. SCAND J GASTROENTEROL 1991, 26, 1285-1294.

MOTTAZ P, WORBE JF.

Transfert des acides gras volatils dans la paroi du caecum isolé de rat. C R SOC BIOL 1977, 171, 375-380.

NAGATA Y, IMAIZUMI K, SUGANO M.

Effects of soybean protein and casein on serum cholesterol levels in rats. BR J NUTR 1980, 44, 113-121.

NASMYTH DG, GODWIN FR, DIXON MF, WILLIAMS NS, JOHNSTON D.

Ileal ecology after pouch-anal anastomosis or ileostomy. GASTRO-ENTEROLOGY 1989, 96, 817-824.

NEWMARK HL, LUPTON JR, YOUNG CW.

Butyrate as a differentiating agent : pharmacokinetics, analogues and current status. CANCER LETT 1994, 78, 1-5.

NILSSON NO, BELFRAGE P.

Effects of acetate acetaldehyde and ethanol on lipolysis in isolated rat adipocytes. J LIP RES 1978, 19, 737-741.

NORD EP, WRIGHT SH, KIPPEN I, WRIGHT EM.

Specificity of Na dependent monocarboxylic acid transport in rabbit renal brush border membranes. J MEMBRANE BIOL 1983, 72, 213-221.

NORDGAARD-ANDERSEN I, CLAUSEN MR, MORTENSEN PB.

Short chain fatty acids, lactate and ammonia in ileorectal and ileal pouch contents : a model of cecal fermentation. J PARENTER ENTERAL NUTR 1993, 17, 324-331.

OWENS FN, ISSACSON HR.

Ruminal microbial yields : factors influencing synthesis and by pass. FED PROC 1977, 36, 198-202.

PERMAN JR, MODLER S.

Hydrogen (H₂) and methane (CH₄) are products of glycoprotein catabolism by colonic flora. GASTROENTEROLOGY 1982, 83, 388-393.

PRASAD K.

N-butyric acid : a small fatty acid with diverse biological functions. LIFE SCI 1980, 23, 1351,1358.

PRINS RA.

Biochemical activities of gut microorganisms, in : The normal flora of the gut, Clarke RTJ and Bauchop T eds, London, New-York, Academic press 1977, 73-183.

RABASSA AO, ROGERS AI.

The role of short chain fatty acid metabolism in colonic disorders. AM J GASTROENTEROL 1992, 87, 419-423.

RAUTUREAU J, COSTE T, KARSENTI P.

Effets des fibres alimentaires sur le métabolisme du cholestérol. CAH NUTR DIET 1983, 18, 84-88.

RECHKEMMER G, ERNST H, ENGELHARDT WV.

Absorption of solutes and water from the proximal and the distal colon of guinea-pig and rat. *GASTROENTEROL CLIN BIOL* 1981, 5, 123.

REDDY BS, WATANABE K.

Effects of dietary wheat bran alfalfa, pectin and carrageenan on plasma cholesterol and fecal bile acid and neutral sterol in rats. *J NUTR* 1980, 110, 1247-1254.

REGNAULT JP.

Agression et défense du corps humain. Paris, Vigot, 1992 449 p.

REILLY KJ, ROMBEAU JL.

Metabolism and potential clinical applications of short chain fatty acids. *CLIN NUTR* 1993, 12 (Suppl. 1), 97-105.

REMESY C, DEMIGNE C.

Changes in availability of glucogenic and ketogenic substrates and liver metabolism in fed or starved rats. *ANN NUTR MET* 1983, 27, 57-70.

REMESY C, DEMIGNE C, CHARTIER F.

Origin and utilization of volatile fatty acids in the rat. *REPROD NUTR DEV* 1980, 20, 1339-1349.

REMESY C, DEMIGNE C, MORAND C, LEVRAT MA.

Metabolism of short chain fatty acids in the liver, in : physiological and clinical aspects of short chain fatty acid metabolism, Cummings JH and Rombeau JL and Sakata T eds, Cambridge, Cambridge university press 1994, sous presse.

REMESY C, KALIGIS D, DEMIGNE C.

Influence de l'acétate sur l'absorption d'eau et de solutés au niveau de l'intestin grêle et du caecum chez le rat. *REPROD NUTR DEV* 1984, 24, 800.

REMESY C, LEVRAT M, GAMET L, DEMIGNE C.

Cecal fermentations in rat fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. *AM J PHYSIOL* 1993, 264, G855- G862.

RICHARDSON A, DELBRIDGE AT, BROWN NJ, RUMSEY RDE, READ NW.

Short chain fatty acids in the terminal ileum accelerate stomach to caecum transit time in the rat. GUT 1991, 32, 266-269.

ROEDIGER WEW.

Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. GUT 1980 a, 21, 793-798.

ROEDIGER WEW.

The colonic epithelium in ulcerative colitis : an energy deficiency disease ? . LANCET 1980 b, 2, 712-715.

ROEDIGER WEW, HEYWORTH M, WILLOUGHBY P, PIRIS J, MOORE A, TRUELOVE SC.

Luminal ions and SCFA as a marker of functional activity of the mucosa in ulcerative colitis. J CLIN PATHOL 1982, 35, 323-326.

ROEDIGER WEW, KAPANIRIS O, MILLARD S.

Lipogenesis from n-butyrate in colonocytes. Action of reducing agent and 5-amino-salicylic acid with relevance to ulcerative colitis. MOL CELL BIOCHEM 1992, 118, 113-118.

ROEDIGER WEW, MOORE A.

Effect of short chain fatty acid on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. DIG DIS SCI 1981, 26, 100-105.

ROEDIGER WEW, NANCE S.

Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. BR J EXP PATH 1986, 67, 773-782.

ROLANDELLI RH, SAUL SH, SETTLE RG.

Comparison of parenteral nutrition and enteral feeding with pectin in experimental colitis in the rat. AM J CLIN NUTR 1988, 47, 715-721.

ROTHENBERGER DA, WILTZ O.

Etiologie des "pouchites". ANN CHIR 1993, 47, 1043-1046.

ROWE WA, LESHO MJ, MONTROSE MH.

Polarized Na⁺/H⁺ exchange function is pliable in response to transepithelial gradients of propionate. PROC NATL ACAD SCI USA 1994, 91, 6166-6170.

RUBINSTEIN R, HOWARD AV, WRONG OM.

In vivo dialysis of faeces as a method of tool analysis IV. The organic anion component. CLIN SCI LOND 1969, 37, 549-564.

RUPPIN H, BAR-MEIR S, SOERGEL KH, WOOD CM, SCHMITT MG jr.

Absorption of short chain fatty acids by the colon. GASTROENTEROLOGY 1980, 78, 1500-1507.

SAKATA T.

Stimulatory effect of short chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine : a possible explanation for trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic factors. BR J NUTR 1987, 58, 95-103.

SAKATA T, ENGELHARDT WC.

Stimulatory effect of short chain fatty acids on the epithelial cell proliferation in rat large intestine. COMP BIOCHEM PHYSIOL 1983, 74, 459-462.

SARNA SK.

ECA independant "giant migrating contractions" of small intestine. GASTROENTEROLOGY 1984, 86, 1232.

SAUNDERS DR.

Absorption of short chain fatty acids in human stomach and rectum. NUTR RES 1991, 11, 841-847.

SAUNDERS DR, WIGGINGS HS.

Conservation of mannitol, lactulose and raffinose by the human colon. AM J PHYSIOL 1981, 241, G 397-G 402.

SAVORY CJ, KNOX AI.

Chemical composition of caecal contents in the fowl in relation to dietary fibre level and time of day. *COMP BIOCHEM PHYSIOL* 1991, 100, 739-743.

SCHEPPACH W.

Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *GUT* 1994, 35 (Suppl. 1), 35-38.

SCHEPPACH W, CUMMINGS JH, BRANCH WJ, SCHREZENMEIR J.

Effect of gut-derived acetate on oral glucose tolerance in man. *CLIN SCI* 1988, 75, 355-361.

SCHEPPACH W, POMARE EW, ELIA M, CUMMINGS JH.

The contribution of the large intestine to blood acetate in man. *CLIN SCI* 1991, 80, 177-182.

SCHEPPACH W, SACKS M, BARTRAM P, KASPER H.

Faecal short chain fatty acids after colonic surgery. *EUR J CLIN NUTR* 1989, 43, 21-25.

SCHEPPACH W, SOMMER H, KRICHNER T.

Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *GASTROENTEROLOGY* 1992, 103, 51-56.

SCHEPPACH W, WIGGINS HS, HALLIDAY D, SELF R, HOWARD J, BRANCH WJ, SCHREZENMEIR J, CUMMINGS JH.

Effect of gut-derived acetate on glucose turnover in man. *CLIN SCI* 1988, 75, 363-370.

SETTLE RG.

Invited comment : short chain fatty acids and their potential role in nutritional support. *JPEN* 1988, 12 (Suppl.), 104-107.

SHAH JH, WONSURAWAT N, ARAN PP.

Effect of ethanol on stimulus-induced insulin secretion and glucose tolerance. *DIABETES* 1977, 26, 271-277.

SKUTCHES CL, HOLROYDE CP, MYERS RN, PAUL P, REICHARD GA.

Plasma acetate turnover and oxidation. *J CLIN INVEST* 1979, 64, 708-713.

SMITH CJ, BRYANT MP.

Introduction to metabolic activities of intestinal bacteria. *AM J CLIN NUTR* 1979, 32, 149-157.

SMYTH DH, TAYLOR CB.

Intestinal transfer of short chain fatty acids in vitro. *J PHYSIOL (LOND)* 1958, 141, 73-80.

SÖLING HD, RESCHER C.

On the regulation of cold-labile cytosolic and mitochondrial acetyl-CoA hydrolase in rat liver. *EUR J BIOCHEM* 1985, 147, 111-117.

SOUTHGATE DAT, BINGHAM S, ROBERTON J.

Dietary fibre in the british diet. *NATURE* 1978, 274, 51-52.

SPILLER RC, TROTMAN RF, HIGGINS BE.

The ileal brake-inhibition of jejunal motility after ileal perfusion in man. *GUT* 1984, 25, 265-274.

STARK AH, MADAR Z.

In vitro production of short chain fatty acids by bacterial fermentation of dietary fiber compared with effects of those fibers on hepatic sterol synthesis in rats. *J NUTR* 1993, 123, 2166-2173.

STEINBERG D, PARTHASARATHY S, CAREW TE, KHOO JC, WITZTUM J.

Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N ENGL J MED* 1989, 320, 915-924.

STEPHEN A, BAGBY B, HOPPEL C, BANWELL J.

Effect of colonic infusion of short chain fatty acids on human glucose and fatty acid metabolism. *FASEB* 1989, 3 A, 942.

STEPHEN AM, WIGGINS HS, CUMMINGS JH.

Effect of changing transit time on colonic microbial metabolism in man. AM J CLIN NUTR 1987, 46, 61-65.

STORER GB, TRIMBLE RP, ILLMAN RJ, SNOSWELL AM, TAPPING DL.

Effects of dietary oat bran and diabetes on plasma and cecal volatile fatty acids in rat. NUTR RES 1983, 3, 519-526.

THACKER PA, BOWLAND JP, FENTON M.

Influence of propionic acid on the cholesterol metabolism of pigs fed hypercholesterolemic diets. CAN J ANIM SCI 1981, 61, 969-975.

THORNTON JR.

High colonic pH promotes colorectal cancer. LANCET 1981, 16, 1081-1082.

TITGEMEYER EC, BOURQUIN LD, FAHEY GC, GARLEB KA.

Fermentability of various fiber sources by human fecal bacteria in vitro. AM J CLIN NUTR 1991, 53, 1418-1424.

TODESCO T, RAO AV, BOSELLO O, JENKINS DJA.

Propionate lowers blood glucose and alters lipid metabolism in healthy subjects. AM J CLIN NUTR 1991, 54, 860-865.

TOPPING DL, ILLMAN RJ, CLARKE JM, TRIMBLE RP, JACKSON KA, MARSONO Y.

Dietary fat and fiber alter large bowel and portal venous volatile fatty acids and plasma cholesterol but not biliary steroids in pigs. J NUTR 1993, 123, 133-143.

TRINIDAD TP, WOLEVER TMS, THOMPSON LU.

Interactive effects of calcium and short chain fatty acids on absorption in the distal colon of man. NUTR RES 1993, 13, 417-425.

TROCK B, LANZA E, GREENWALD P.

Dietary fiber, vegetables and colon cancer : critical review and meta-analysis of the epidemiologic evidence. JNCI 1988, 82, 650-661.

TROWELL HC.

Ischemic heart disease and dietary fiber. AM J CLIN NUTR 1972, 25, 926.

TROWELL HC.

Definitions of fiber. LANCET 1974, 1, 503.

TSAO D, WONG ZR, KIM YS.

Effect of sodium butyrate on carcinoembryonic antigen production by human colonic adeno-carcinoma cells in culture. CANCER RES 1983, 43, 1217-1222.

VAN MUNSTER IP, TANGERMAN A, NAGENGAST FM.

Effect of resistant starch on colonic fermentation, bile acid metabolism, and mucosal proliferation. DIG DIS SCI 1994, 39, 834-842.

VENTER CS, VORSTER HH, CUMMINGS JH.

Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. AM J GASTROENTEROL 1990, 85, 549-553.

VENTER CS, VORSTER HH, VAN DER NEST DG.

Comparison between physiological effects of Konjac-glucomannan and propionate in baboons fed "western" diets. J NUTR 1990, 120, 1046-1053.

VERNIA P, CAPRILLI R, LAPELLA G, BARBETTI F, MAGLIOCCA FM, CITTADINI M.

Fecal lactate and ulcerative colitis. GASTROENTEROLOGY 1988, 95, 1564-1568.

VIDALI G, BOFFA LC, BRADBURY EM, ALLFREY VG.

Butyrate suppression of histone deacetylation leads to accumulation of multiacetylated forms of histone H₃ and H₄ and increased DNase I sensitivity of the associated DNA sequences. PROC NAT SCI USA 1978, 75, 2239-2243.

VOLFOVA O, SUCHARDOVA O, KRUPHANZL V.

Anaerobic degradation of cellulose and formation of methane. FOLIA MICROBIOL 1982, 27, 354-362.

WEAVER GA, KRAUSE JA, MILLER TL, WOLIN MJ.

Short chain fatty acid distributions of enema samples from a sigmoidoscopy population : an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer. GUT 1988, 29, 1539-1543.

WEAVER GA, KRAUSE JA, MILLER TL, WOLIN MJ.

Cornstarch fermentation by the colonic microbial community yields more butyrate than does cabbage fiber fermentation ; cornstarch fermentation rates correlate negatively with methanogenesis. AM J CLIN NUTR 1992, 55, 70-77.

WHITEHEAD RH, YOUNG GP, BHATHAL PS.

Effects of short chain fatty acids on a new human colon carcinoma cell line (LIM 1215). GUT 1986, 27, 1457-1463.

WIGGINS HS, CUMMINGS JH.

Evidence for the mixing of residue in the human gut. GUT 1976, 17, 1007-1011.

WISCHMEYER PE, TREMAINE AC, HADDAD AC, AMBROZE WL, PEMBERTON JH, PHILLIPS SF.

Fecal short chain fatty acids in patients with pouchitis after ileal pouch anal anastomosis. GASTROENTEROLOGY 1991, 100 A, 848.

WOLEVER TMS, ROBB P.

Effect of guar, pectin, psyllium, soy polysaccharide, and cellulose on breath hydrogen and methane in healthy subjects. AM J GASTROENTEROL 1992, 87, 305-310.

WOLEVER TMS, SPADAFORA P, ESHUIS H.

Interaction between colonic acetate and propionate in humans. AM J CLIN NUTR 1991, 53, 681-687.

WOLEVER TMS, TERWAL P, SPADAFORA P, ROBB PA.

Guar but not psyllium increases breath methane and serum acetate concentration in human subjects. AM J CLIN NUTR 1992, 55, 719-722.

WOLIN MJ.

Fermentation in the rumen and the large intestine. *SCIENCE* 1981, 213, 1463-1468.

WOLIN MJ, MILLER TL.

Carbohydrate fermentation, in : *Intestinal microflora in health and disease*, Hentges DJ eds, New-York, academic press 1983, 147-165.

WORBE JF, MOTTAZ P.

Métabolisme et absorption de l'acide butyrique par le caecum de rat. *J PHYSIOL (Paris)* 1970, 62 (Suppl. 3), 465-466.

WRIGHT RS, ANDERSON JW, BRIDGES SR.

Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis (43113). *PSEBM* 1990, 195, 26-29.

XUE S, RAO PN.

Sodium butyrate blocks HELA cells preferentially in early G1 phase of the cell cycle. *J CELL SCI* 1981, 51, 163-171.

YAJIMA T.

Contractile effect of short chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J PHYSIOL* 1985, 368, 667-678.

YOKOKURA T, YAJIMA T, HASHIMOTO S.

Effect of organic acid on gastrointestinal motility of rat in vitro. *LIFE SCI* 1977, 21, 59-62.

YOUNG GP, MAC INTYRE A, TARANTO T, WARD P, GIBSON PR.

Butyrate production from dietary fiber protects against large bowel cancer in a rat model. *GASTROENTEROLOGY* 1991, 100 A, 411.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE : PRODUCTION, ABSORPTION ET METABOLISME DES AGV.....	12
I-STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES AGV.....	13
II-PRODUCTION DES AGV.....	15
II-1-INTRODUCTION.....	15
II-2-SUBSTRATS.....	15
II-2-1-Exogènes.....	15
II-2-1-1-Glucidiques.....	15
II-2-1-1-1-Les fibres alimentaires.....	15
II-2-1-1-2-Autres polysaccharides et oligosaccharides.....	19
II-2-1-2-Protéiques.....	20
II-2-2-Endogènes.....	21
II-2-2-1-Sécrétions endogènes glycoprotéiques du tractus digestif haut.....	21
II-2-2-2-Substrats d'origine colique.....	22
II-3-LA FLORE COLIQUE.....	22
II-3-1-Description.....	22
II-3-2-Equipement enzymatique.....	23
II-3-3-Variations de la flore colique.....	26
II-4-LA FERMENTATION COLIQUE.....	29
II-4-1-Fermentation des polysaccharides.....	29
II-4-1-1-hydrolyse.....	29
II-4-1-2-Fermentation des monomères.....	31

II-4-2-Fermentation des protides.....	33
II-4-2-1-hydrolyse.....	33
II-4-2-2-Fermentation des acides aminés	35
II-4-3-Gaz produits lors de la fermentation.....	35
II-5-TAUX DE PRODUCTION DES AGV.....	38
II-5-1-Méthodes de quantification	38
II-5-2-Taux de production.....	39
II-5-3-Variations de la production.....	42
II-5-3-1-Suivant la quantité des substrats.....	42
II-5-3-2-Suivant la qualité des substrats.....	43
II-5-3-3-Suivant la flore colique	46
III-ABSORPTION COLIQUE DES AGV	46
III-1-MECANISMES D'ABSORPTION.....	48
III-1-1-La diffusion passive.....	48
III-1-2-Le transport actif.....	51
III-2-ESTIMATION ET VARIATIONS DES TAUX D'ABSORPTION	52
IV-METABOLISME DES AGV.....	53
IV-1-DEVENIR DANS LES CELLULES COLIQUES.....	53
IV-2-DEVENIR DANS LE FOIE ET LES TISSUS PERIPHERIQUES.....	57
IV-2-1-Introduction.....	57
IV-2-2-Métabolisme hépatique.....	57
IV-2-3-Métabolisme de l'acétate dans les tissus périphériques	63
DEUXIEME PARTIE : RÔLES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES AGV	65
I-RÔLES DES AGV EN PHYSIOPATHOLOGIE DIGESTIVE.....	66
I-1-RÔLES PHYSIOLOGIQUES	66
I-1-1-Appports énergétiques.....	66
I-1-2-Implications dans les mouvements hydro- électrolytiques intestinaux	68

I-1-2-1-Les bicarbonates (HCO_3^-).....	68
I-1-2-2-Les ions sodium (Na^+) et potassium (K^+).....	68
I-1-2-3-Les ions calcium (Ca^{2+}) et magnésium (Mg^{2+}).....	69
I-1-3-AGV et motricité intestinale.....	70
I-1-3-1-Action sur la motricité de l'intestin grêle.....	70
I-1-3-2-Action sur la motricité colique.....	71
I-1-4-Modification du flux sanguin.....	72
I-1-5-AGV et prolifération de la muqueuse colique saine.....	73
I-2-RÔLES DANS LES DIFFERENTES PATHOLOGIES	
DIGESTIVES.....	76
I-2-1-Diarrhées.....	76
I-2-2-Colites ulcérautes.....	76
I-2-3-Colites de diversion.....	78
I-2-4-"Pouchites".....	79
I-2-5-Cancers coliques.....	80
I-2-5-1-In vitro.....	80
I-2-5-1-1-Effets sur la morphologie des cellules malignes.....	80
I-2-5-1-2-Effets sur la croissance des cellules malignes.....	81
I-2-5-1-3-Effets sur la différenciation des cellules malignes.....	84
I-2-5-1-4-Effets sur l'expression d'oncogènes par les cellules malignes.....	84
I-2-5-1-5-Mécanisme d'action des AGV.....	86
I-2-5-2-In vivo.....	87
II-AGV ET METABOLISME GLUCIDIQUE.....	91
II-1-INTRODUCTION.....	91
II-2-RÔLES DU PROPIONATE.....	92
II-2-1-In vitro.....	92
II-2-2-In vivo.....	93
II-3-RÔLES DE L'ACETATE ET DU BUTYRATE.....	95
II-3-1-In vitro.....	95
II-3-2-In vivo.....	96

III-AGV ET HYPERCHOLESTEROLEMIE : RÔLES DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	98
III-1-DEVELOPPEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE.....	98
III-1-1-Métabolisme du cholestérol.....	98
III-1-2-Relation entre hypercholestérolémie et atherosclérose	100
III-2-AGV ET CHOLESTEROLEMIE	101
III-2-1-Introduction	101
III-2-2-Propionate et synthèse du cholestérol	103
III-2-2-1-In vitro.....	103
III-2-2-2-In vivo	105
III-2-2-2-1-Administration orale de propionate.....	105
III-2-2-2-2-Administration rectale ou cécale de propionate.....	109
III-2-2-3-Conclusion.....	110
 CONCLUSION	112
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	114



MICHEL (Mireille). — Les Acides Gras Volatils : origine et métabolisme. Rôle en physiopathologie digestive, dans le métabolisme glucidique et dans la prévention des maladies cardiovasculaires. — 147 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1995).

RESUME :

Les acides gras volatils (AGV) et notamment l'acétate, le propionate et le butyrate, sont les principaux anions du gros intestin. Ils proviennent de la fermentation bactérienne colique des hydrates de carbone, en particulier des fibres alimentaires. L'absorption de ces acides favorise le maintien du pH colique et l'absorption de l'eau et des électrolytes. Les AGV sont presque entièrement métabolisés par la muqueuse intestinale et représentent des substrats énergétiques majeurs. La fraction restante est métabolisée par le foie.

Ils stimuleraient la motricité de l'intestin grêle et du colon et augmenteraient le flux sanguin de la muqueuse digestive. Un faible taux colique d'AGV pourrait être à l'origine de diarrhées ainsi que de certaines pathologies inflammatoires du gros intestin (colites ulcérales, colites de diversion, « pouchites »). Ces AGV tiennent aussi un rôle dans le développement des processus tumoraux coliques. Grâce à leurs effets sur la prolifération et la différenciation cellulaire, ils favoriseraient le développement des cellules épithéliales saines alors qu'ils inhiberaient celui des cellules malignes. Le butyrate serait le plus efficace de ces acides.

Les AGV interviennent dans le métabolisme glucidique, notamment le propionate, qui, administré oralement, améliorerait la tolérance au glucose chez l'Homme. Le propionate aurait également un impact sur la cholestérolémie. Il agirait par inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol et, ou, favoriserait sa redistribution tissulaire.

Ainsi, certaines propriétés physiologiques des fibres alimentaires seraient, en partie, attribuables aux AGV, leurs produits de fermentation colique ; mais les mécanismes d'action de ces derniers restent, de manière générale, à préciser.

MOTS-CLES :

- Acétate.
- Acides gras volatils.
- Butyrate.
- Cholestérolémie.
- Fibres végétales.
- Glycémie.
- Propionate.

JURY : Président : Monsieur le Professeur BENEYTOU.
Juges : Madame DESMAISON, Maître de Conférences.
Madame DURUPT-FAYETTE, Pharmacien.
