

# DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES : INTÉRÊT DE LA LIPASE GASTRIQUE HUMAINE ?

Gaëlle Favé, Jacques Peyrot, Margit Hamosh, Martine Armand

► **To cite this version:**

Gaëlle Favé, Jacques Peyrot, Margit Hamosh, Martine Armand. DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES : INTÉRÊT DE LA LIPASE GASTRIQUE HUMAINE ?. Cahiers de Nutrition et de Diététique, Elsevier Masson, 2007, 42 (4), pp.183-190. 10.1016/S0007-9960(07)91874-X . inserm-00689612

**HAL Id: inserm-00689612**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00689612>**

Submitted on 19 Apr 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES:  
INTÉRÊT DE LA LIPASE GASTRIQUE HUMAINE ?\***

**DIETARY FAT DIGESTION :  
INTEREST OF HUMAN GASTRIC LIPASE ?**

**Gaëlle FAVÉ<sup>1</sup>, J. PEYROT<sup>2</sup>, Margit HAMOSH<sup>3</sup> et Martine ARMAND<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> INSERM, U 476 «Nutrition Humaine et lipides», 27 Bd Jean Moulin, Marseille, F-13385, France ;  
INRA, 1260, 27 Bd Jean Moulin, Marseille, F-13385, France ; Université de la Méditerranée Aix-  
Marseille 2, Faculté de Médecine, IPHM-IFR 125, Marseille, F-13385 France.

<sup>2</sup> CHU Nord, Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle, chemin  
des Bourrelly, 13915 Marseille cedex 20.

<sup>3</sup> Georgetown University, Children's Medical Center, Laboratory of Biology and Developmental  
Nutrition, Washington DC, USA.

\* Conférence présentée en partie au 2<sup>nd</sup> congrès de la SFN en Novembre 2005 à Marseille : Digestion  
des lipides dans l'estomac : Intérêt de la lipase gastrique humaine ?

Correspondance :

Martine ARMAND, UMR INSERM 476 / INRA 1260, Faculté de médecine de la Timone, 27 bd Jean  
Moulin, 13385, Marseille cedex 05.

Notre alimentation apporte quotidiennement différents lipides et nutriments liposolubles, soit 60 à 150 g de triglycérides, 2 à 8 g de phospholipides (majoritairement des lécithines), 0,2 à 0,8 g de cholestérol libre ou estérifié, et des vitamines liposolubles A, D, E et K (1 mg, 0,01 mg, 15 mg, 350 µg, respectivement) [1]. Ces lipides sont rendus biodisponibles par un processus complexe impliquant une série d'étapes physico-chimiques et enzymatiques : 1) l'émulsification des lipides, c'est-à-dire leur dispersion sous forme de gouttelettes dans le système digestif aqueux, 2) l'hydrolyse des lipides à l'interface lipides/eau par des lipases dans l'estomac et dans le duodénum, 3) la solubilisation des produits de lipolyse sous forme de micelles mixtes de sels biliaires et de vésicules pour favoriser l'absorption par l'entérocyte, et 4) le transport des nutriments lipidiques vers les différentes cellules utilisatrices de l'organisme via le sang sous forme de lipoprotéines [2].

Il a longtemps été considéré que l'hydrolyse des triglycérides se déroulait seulement dans l'intestin et était catalysée entièrement par la lipase pancréatique. Les premiers travaux rapportant une activité lipolytique au niveau de l'estomac chez l'homme datent de 1946 [3] et ont été réalisés à partir de suc gastrique prélevé chez l'enfant et l'adulte. Toutefois, la démonstration que cette activité était bien le fait d'une véritable lipase gastrique, et n'était pas due à une lipase linguale comme chez le rat, ou à la lipase pancréatique suite à un reflux duodéno-gastrique, n'est intervenue qu'une quarantaine d'années plus tard avec les études de Salzman-mann et de DeNigris. En effet, ces auteurs ont bien mis en évidence la présence d'une lipase gastrique chez des enfants présentant une atrésie de l'œsophage (interruption de l'œsophage entre la cavité buccale et l'estomac) [4] et dans des glandes gastriques isolées à partir d'estomacs humains [5]. Aujourd'hui, l'existence de la lipase gastrique n'est plus contestée. L'importance de son rôle dans la biodisponibilité des lipides est discutée ici.

## **Les principales caractéristiques de la lipase gastrique humaine**

La lipase gastrique humaine est synthétisée par les cellules principales de l'estomac, et sa sécrétion est stimulée par la gastrine et son équivalent synthétique la pentagastrine, sans modification de sa concentration dans le suc gastrique [6, 7]. Cette lipase est sécrétée sous forme directement active, à la concentration moyenne d'environ 80 à 100 µg par millilitre de suc gastrique dans les conditions physiologiques normales basales [8]. Pendant la digestion d'un repas, la quantité totale de lipase gastrique sécrétée chez le sujet adulte sain varie de 20 à 25 mg [8]. La lipase gastrique est dite «acide» du fait de sa grande stabilité en milieu acide, et reste stable pour des pH compris entre 2 et 8 [6,7]. Elle résiste à l'action de la pepsine, mais est sensible à l'action des protéases pancréatiques comme la

trypsine et la chymotrypsine [7]. Cette lipase est active dans une large gamme de pH allant de 3 à 6, avec un pH optimum d'action compris entre 4,5 et 6, en fonction du substrat utilisé pour mesurer son activité et de la présence éventuelle de sels biliaires ou d'albumine [5-7]. Elle hydrolyse préférentiellement la liaison ester en position sn-3 des triglycérides [7]. L'activité de la lipase gastrique mesurée sur tributyrine (substrat non physiologique) à pH 5,4-6, à partir d'échantillons de suc gastrique prélevés chez des adultes sains, est d'environ 70 unités par mL (une unité représente une  $\mu$ mole d'acide gras libérée par minute), mais peut varier très largement entre 6 et 239 U/mL [6, 8-12]. Son activité spécifique, mesurée à partir de lipase gastrique purifiée, est comprise entre 540 et 1300 U/mg sur tributyrine à pH 5,4-6 [6, 13, 14], entre 300 et 600 U/mg sur Intralipid™ à pH 4,5-5,5 [6], et entre 32 ou 34 U/mg sur un repas complexe solide ou liquide [13]. D'un point de vue structural enfin, la lipase gastrique humaine est une protéine globulaire d'environ 50kDa, constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 379 acides aminés [7, 15]. Elle possède une importante partie polysaccharidique (12 à 15 % de la masse totale de la protéine), un seul pont disulfure (entre les cystéines 227 et 236) et la triade catalytique classique des hydrolases à sérine (constituée par la sérine 153, l'histidine 353 et l'aspartate 324) [7, 15].

### **Le rôle de la lipase gastrique dans la digestion des lipides chez le sujet sain**

Dans les conditions physiologiques normales, l'activité lipolytique trouvée dans la muqueuse fundique de l'estomac varie entre 100 000 et 300 000 unités, ce qui représente 10 à 30 % de l'activité lipolytique totale du pancréas [6]. Les contributions relatives des lipases gastrique et pancréatique durant la digestion des triglycérides alimentaires ont été estimées, respectivement, à 5-37% et 40-73% [8, 10, 11]. Ces données quantitatives ne reflètent cependant pas l'importance qualitative de la lipolyse gastrique. En effet, dans les conditions physiologiques normales, la lipolyse gastrique permet trois phénomènes très importants de la digestion des lipides:

1) Elle génère des produits tensioactifs (acides gras et monoglycérides), qui soit favorisent le processus gastrique d'émulsification des lipides [9, 10], soit sont responsables du réarrangement des globules issus d'émulsions préformées [11] (*tableau I*). Elle joue donc un rôle primordial dans la mise en place de l'interface lipides/eau, essentielle pour l'hydrolyse des triglycérides.

2) Elle apporte une source d'énergie rapidement utilisable lorsqu'elle libère des acides gras à chaîne courte et moyenne: ces acides gras sont hydrophiles, qu'ils soient ionisés ou non [1], et sont donc capables de quitter la surface des globules lipidiques pour être directement absorbés par diffusion

passive à travers la muqueuse gastrique [16] ou très rapidement au niveau de la muqueuse duodénale [17].

3) Elle conditionne l'activité ultérieure de la lipase pancréatique. En effet :

- les globules lipidiques, formés ou réarrangés dans l'estomac, y acquièrent une granulométrie qui se stabilise entre 2 à 20  $\mu\text{m}$ . Cette granulométrie est conservée une fois arrivés dans le duodénum car l'émulsification des lipides ne se poursuit pas dans l'intestin; [10, 11] (*tableau I*);

- les acides gras générés dans l'estomac stimulent la sécrétion de cholécystokinine lorsqu'ils se retrouvent au contact de la muqueuse duodénale, ce qui ralentit la vidange gastrique et active la sécrétion des enzymes pancréatiques [7];

- les acides gras libérés au cours de la lipolyse gastrique réduisent la durée de la période de latence qui précède l'activation du complexe lipase-colipase pancréatique; adsorbés à l'interface lipidique, ils agissent soit en favorisant l'adsorption de la colipase et de la lipase à l'interface [6, 7, 18], soit en interagissant directement avec l'enzyme au niveau d'un site de liaison spécifique, entraînant un changement conformationnel de la lipase pancréatique [19]; l'effet des acides gras sur cette période de latence dépend de leur nature : les acides laurique, caprique, oléique, linoléique et les acides gras à longues chaînes *cis*-insaturés la réduisent, alors que les acides butyrique et caproïque sont sans effet, et les acides gras saturés à 14 atomes de carbone et plus la rallongent [7].

- les diglycérides, formés sous l'action de la lipase gastrique, sont plus facilement et plus rapidement hydrolysés par la lipase pancréatique [7]; en effet, ils sont davantage localisés à la surface des globules lipidiques que les triglycérides [14].

On notera de plus que l'activité spécifique de la lipase gastrique est supérieure à celle de la lipase pancréatique au cours d'un repas complexe solide (repas mixé) (*tableau II*) [13]. La lipase gastrique joue donc un rôle significatif dans la digestion des lipides chez le sujet sain, et nous allons voir que son action prend une place déterminante chez le sujet insuffisant pancréatique.

## **Le rôle de la lipase gastrique dans la digestion des lipides chez le sujet insuffisant pancréatique**

### **Les principaux cas d'insuffisance pancréatique**

Il existe des insuffisances pancréatiques liées à la physiologie au cours de la vie. Le nouveau-né prématuré ou né à terme présente une immaturité pancréatique et hépatique entraînant transitoirement un défaut de sécrétion de lipase pancréatique et de sels biliaires, qui conduit à une moins bonne

efficacité de l'étape intestinale, en termes de digestion et d'absorption [7]. Chez la personne âgée, s'installe progressivement une altération de la sécrétion pancréatique exocrine, avec une diminution du volume de la sécrétion et une diminution de la quantité d'ions bicarbonate et d'enzymes sécrétée [20]. Il existe d'autre part des pathologies qui induisent des insuffisances pancréatiques irréversibles. C'est le cas de la mucoviscidose, maladie génétique fréquente dans la population caucasienne avec une incidence de 1/2500, qui est liée à une mutation de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Factor). Cette protéine est responsable, entre autres, du transport des ions chlore au niveau de toutes les cellules de l'organisme. Dans la mucoviscidose, les glandes produisent une quantité anormale d'un mucus visqueux, ce qui provoque notamment une atteinte pulmonaire et, chez 85 % des sujets mucoviscidosiques, une insuffisance du pancréas exocrine [21]. La seconde cause pathologique principale d'insuffisance pancréatique est la pancréatite chronique [12, 22] liée majoritairement à la consommation d'alcool (80 à 90 % des cas), qui peut survenir pour une consommation prolongée même de doses faibles. La dégénérescence des cellules acineuses du pancréas qui s'ensuit évolue en insuffisance pancréatique exocrine (stéatorrhée) voire endocrine (diabète).

### **Digestion des lipides chez les insuffisants pancréatiques**

Lorsque la sécrétion de lipase pancréatique et des ions bicarbonate est altérée, la digestion des lipides est assurée presque exclusivement par la lipase gastrique. L'activité de cette dernière sur tributyrine varie de 10 à 150 U/mL de suc gastrique dans les cas de pancréatite chronique [12, 22]. Des études réalisées chez le nouveau-né prématuré et chez le sujet mucoviscidosique indiquent des activités mesurées sur trioléine (substrat plus physiologique) de 10 et 17 à 22 U/mL de suc gastrique, respectivement [23, 24] (*fig. 1*). Chez le sujet âgé, il existe peu de données, mais il semble que l'activité lipasique gastrique diminue [6]. En effet, une étude réalisée à partir de muqueuse gastrique évalue l'activité sur tributyrine de la lipase à 700 U/mg de tissu frais chez des sujets de plus de 60 ans, soit une activité environ 7 fois inférieure à celle des sujets de moins de 50 ans [6]. Il est cependant difficile de connaître l'activité réelle de la lipase gastrique, étant donné que ni l'activité mesurée sur tributyrine ni le niveau d'activité tissulaire de l'estomac ne sont garants du taux de lipolyse finalement obtenu *in situ*. Néanmoins, le rôle de la lipase gastrique est primordial dans ces situations d'insuffisance pancréatique, parce qu'elle dispose alors de conditions d'activité optimales. En effet, l'absence de sécrétion d'ions bicarbonate par le pancréas rend le pH intra-duodéal compatible avec son activité (pH <5,5) [25] et le défaut de sécrétion de trypsine évite sa dégradation. En outre, son

activité est normale [25], voire augmentée [24], probablement grâce à un phénomène d'adaptation nutritionnelle qui a été mis en évidence chez le sujet sain [26] comme chez le sujet insuffisant pancréatique (*fig. 1*) [24]. En effet, il a été montré chez l'homme sain, qu'un régime riche en lipides augmentait l'activité de la lipase dans le suc gastrique de 74% dans les conditions basales et de 44 % après stimulation à la pentagastrine, respectivement (*tableau III*) [26]. Cette augmentation ne serait pas liée au pourcentage énergétique représenté par les lipides mais à leur quantité consommée en grammes par kilogramme de poids corporel et par jour (*fig. 1*) [26]. Ainsi, même lorsque la lipase pancréatique est complètement absente, les lipides alimentaires sont tout de même absorbés à des taux variant de 26 à 81 % chez des enfants souffrant de mucoviscidose [25]. L'excrétion fécale des lipides est d'ailleurs corrélée négativement au niveau de lipase gastrique chez ces sujets [25]. On observe aussi une absorption des lipides de 85 à 94 % chez les nouveaux-nés prématurés [23] et d'environ 60 % chez les sujets atteints de pancréatite chronique ne recevant pas de supplément enzymatique [27].

Dans le cas de l'insuffisance pancréatique temporaire du nouveau-né, la biodisponibilité des nutriments lipidiques est aussi assurée par la lipase apportée par le lait maternel lorsque l'enfant est allaité (BSSL, lipase stimulée par les sels biliaires) [7]. Cependant, l'initiation de l'activité de la lipase stimulée par les sels biliaires [28] est soumise à l'action préalable de la lipase gastrique, qui permet de rendre les molécules de substrat plus accessibles (*fig. 2*). En effet, l'enveloppe des globules de lait, constituée d'une triple couche de phospholipides et de protéines spécifiques, empêche l'hydrolyse des triglycérides par la BSSL (comme par la lipase pancréatique), même en présence de sels biliaires [28]. Dans ce cas particulier du nouveau-né allaité, la lipolyse gastrique est primordiale pour une seconde raison: les acides gras à chaîne moyenne des triglycérides du lait maternel (acides octanoïque et décanoïque), directement absorbables par la muqueuse gastrique, sont estérifiés en position sn-3 sur la molécule de glycérol, c'est-à-dire au niveau du site d'action spécifique de la lipase gastrique [7].

Dans les cas d'insuffisance pancréatique pathologique, la phase intestinale de la digestion des lipides peut aussi être assurée en partie par des enzymes pancréatiques exogènes, apportées sous forme de suppléments. Cependant leur efficacité est très variable voire limitée, parce qu'elle dépend de leur libération dans la lumière intestinale et de leur stabilité dans un environnement acide défavorable [25, 29]. Les extraits pancréatiques habituellement utilisés sont d'origine animale, principalement de porc, et l'administration de 4000 unités de lipase pancréatique par gramme de lipides consommés ou au maximum de 10 000 unités par kilogramme de poids corporel et par jour est recommandée chez l'enfant comme chez l'adulte afin d'obtenir une activité enzymatique suffisante [21, 29]. Lorsque le

traitement ne s'avère pas efficace, la prise d'extraits pancréatiques peut être doublée, voire triplée [21, 29], ou associée à des anti-acides [21]. En effet, il a été observé que l'absorption des lipides est améliorée par la prise d'inhibiteurs de pompe à protons chez des sujets pour lesquels une forte dose de suppléments enzymatiques pancréatiques n'était pas suffisante pour contrôler la stéatorrhée [21]. Ce type de médicament ne diminue pas [30] ou réduit d'un facteur deux la sécrétion de lipase gastrique [12] sans entraîner de changement au niveau du taux de lipolyse gastrique. De nouveaux types de suppléments enzymatiques, soit à base de poudre de pancréas de porc gastroprotégée et associée à des ions bicarbonates, pancrelipase, (Pancrecarb, Digestive Care, Bethlehem, PA, USA), soit à base de lipase microbienne (Altu-135, Altus Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA) ou de lipase gastrique d'origine canine recombinante (Merispase, Meristem, Clermont-Ferrand, France), ont été très récemment testés chez des sujets atteints de mucoviscidose [12]. La pancrelipase est plus bioactive (comparativement à une lipase pancréatique uniquement gastro-protégée) du fait de la libération d'ions bicarbonate dans un microenvironnement proche de l'enzyme une fois dans le duodénum et diminue la stéathorrhée d'environ un tiers [12]. La lipase microbienne permet d'augmenter l'absorption des lipides de + 21 à + 33 % suite à l'administration de 25 000 à 100 000 unités par repas [12]. L'administration de lipase gastrique recombinante seule (600mg/j) permet d'augmenter le taux d'absorption des lipides, qui passe alors de 28% sans supplément à 50% ; ce taux d'absorption est augmenté seulement de +17% quand la lipase gastrique recombinante est administrée en association avec des extraits pancréatiques, ce qui peut être lié au fait que la lipase gastrique est très sensible à l'action des protéases pancréatiques [7]; d'autre part des résultats positifs ne sont observés que chez 7 des 11 patients étudiés [12]. Les résultats obtenus sont très variables du fait des grandes différences physiologiques interindividuelles. La posologie et le type de supplément efficaces à prescrire, pour améliorer l'absorption des lipides chez les insuffisants pancréatiques, ne peuvent être déterminés qu'en connaissant les réels besoins des patients.

### **Problème spécifique dans l'action de la lipase gastrique : l'inhibition par les acides gras à chaînes longues protonés**

Il a longtemps été considéré que la lipase gastrique avait un faible impact quantitatif dans la digestion des lipides car son action est plus efficace sur les triglycérides composés d'acides gras à chaînes courtes et moyennes [7], ne libérant que très peu d'acides gras à chaînes longues et très longues, dont font partie les acides gras essentiels. En fait, les capacités d'hydrolyse de ces derniers par la lipase



gastrique sont étroitement liées aux propriétés de l'interface lipidique disponible. Ainsi, cette lipase hydrolyse les triglycérides à chaînes longues ingérés au niveau de l'estomac à des taux très variables (5 à 40 %) [9, 11, 24], en fonction des propriétés physico-chimiques de l'interface lipides/eau [2]. Parmi ces propriétés, on peut citer la composition de l'interface (type de lipides et de protéines présents) et sa superficie, directement liée à la granulométrie des globules lipidiques. En ce qui concerne ce dernier aspect, il a été montré que des globules lipidiques de petite taille (inférieure au micromètre), offrant une interface lipidique plus étendue (20,3 m<sup>2</sup>/g de lipides) que des globules de plus grande taille (10 à 50 µm, 1,4 à 0,7 m<sup>2</sup>/g de lipides), favorisaient l'activité de la lipase gastrique *in vivo* (fig. 3) [2, 10, 11]. La lipase gastrique est d'autant plus sensible à la superficie de l'interface lipides/eau qu'elle est «inhibée» par les acides gras à longue chaîne qu'elle génère. Ces derniers se trouvent sous forme protonée à pH acide et forment à la surface des globules des protubérances, qui entrappent l'enzyme et l'empêchent d'agir (fig. 4) [14]. Ce phénomène d'inhibition se produit dès une concentration d'acides gras libres de l'ordre de 120 à 170 µmoles /m<sup>2</sup> d'interface lipidique [11, 14, 24]. Ces données mettent l'accent sur l'intérêt de développer des produits alimentaires ou des émulsions à usage entéral dans lesquels les lipides sont sous forme de globules de petite taille, et conservent cette taille dans le tube digestif, afin de favoriser la digestion et donc la biodisponibilité des lipides chez une population présentant des désordres digestifs.

## Conclusion

L'existence de la lipase gastrique n'a été admise que récemment, et l'importance de son rôle dans la digestion des lipides alimentaires a été très longtemps sous-estimée. Pourtant, les connaissances actuelles permettent de conclure sans controverse, que la lipase gastrique joue un rôle primordial dans la biodisponibilité des lipides. En effet, chez le sujet sain, son action permet la digestion d'une partie des triglycérides ingérés, et est impliquée dans le processus gastrique d'émulsification des lipides ce qui conditionne l'activité ultérieure de la lipase pancréatique dans le duodénum. Chez le sujet présentant une diminution de la sécrétion pancréatique (personnes âgées) voire souffrant d'une insuffisance pancréatique temporaire (nouveau-nés à terme ou prématurés) ou pathologique (mucoviscidose, pancréatite chronique), la lipase gastrique devient la principale enzyme lipolytique présente *in situ* et active. Elle bénéficie dans ces situations de conditions environnementales favorables à son activité dans le duodénum (notamment un pH acide et peu ou pas de protéases pancréatiques) et peut assurer seule la digestion de plus de la moitié des triglycérides ingérés. Sa grande stabilité aux pH

acides et l'étendue de son pH d'action font de la lipase gastrique un candidat particulièrement adapté pour une utilisation en enzymothérapie de substitution, et différentes études sont en cours pour optimiser la production de lipase gastrique recombinante et la forme galénique d'administration. La sensibilité de la lipase gastrique aux propriétés de l'interface lipidique ouvre des perspectives intéressantes exploitables dans le domaine de la nutrition clinique avec pour objectif d'augmenter la biodisponibilité des acides gras, notamment essentiels, dans les cas d'insuffisances pancréatiques.

## Résumé

La biodisponibilité des nutriments lipidiques dépend d'un processus complexe: la digestion par les lipases dans l'estomac puis dans l'intestin, l'absorption par les entérocytes et le transport vers les cellules utilisatrices. L'importance du rôle joué par la lipase gastrique dans ce processus a longtemps été sous-estimée. Pourtant, chez le sujet sain, son action permet l'émulsification des lipides, qui crée une interface lipides/eau indispensable à l'hydrolyse des triglycérides, et la digestion d'une partie des triglycérides ingérés ce qui libère des acides gras. Ces derniers stimulent la sécrétion des enzymes pancréatiques et permettent l'activation du complexe lipase-colipase pancréatique. Chez le sujet présentant une diminution de la sécrétion pancréatique (personne âgée) voire une insuffisance pancréatique temporaire (nouveau-né) ou pathologique (mucoviscidose, pancréatite chronique), la lipase gastrique joue aussi un rôle efficace dans le duodénum, où elle bénéficie de conditions favorables. De plus, l'action de la lipase gastrique est modulée par les propriétés de l'interface lipidique ce qui est exploitable en nutrition clinique pour développer des produits favorisant la biodisponibilité des acides gras chez l'insuffisant pancréatique.

**Mots-clés** : lipase gastrique humaine, digestion des lipides, insuffisance pancréatique, nutrition clinique

## Abstract

The bioavailability of lipid nutrients depends on a complex process: digestion by lipases in the stomach then in the intestine, uptake by the enterocytes and transport to the different cells of the body. The importance of the role played by the gastric lipase in this process was underestimated for a long time. However, its action in healthy subjects allows lipid emulsification, which creates a lipid/water interface essential for the hydrolysis of triglycerides, and digestion of a part of the ingested triglycerides that releases fatty acids, which stimulate the secretion of pancreatic enzymes and allow activation of

pancreatic colipase-dependant lipase. In subjects having a decrease in pancreatic secretion (elderly people) or suffering from temporary (newborn infants) or pathological (cystic fibrosis, chronic pancreatitis) pancreatic insufficiency, gastric lipase plays also an efficient role in the duodenum, where it benefits from favourable conditions. Moreover, the action of gastric lipase is modulated by the properties of the lipid interface that is exploitable in clinical nutrition to produce formulas designed to improve the fatty acid bioavailability in subjects suffering from pancreatic insufficiency.

**Key-words** : human gastric lipase, lipid digestion, pancreatic insufficiency, clinical nutrition

## Bibliographie

- [1] Carey M.C., Small D.M., Bliss C.M. - Lipid digestion and absorption. *Ann. Rev. Physiol.*, 1983, **45**, 651-677.
- [2] Favé G., Coste T.C., Armand M. - Physicochemical properties of lipids: new strategies to manage fatty acid bioavailability. *Cell. Mol. Biol.*, 2004, **50**, 815-831.
- [3] Schonheyder F., Volqvartz K. - The gastric lipase in man. *Acta. Physiol. Scand.*, 1946, **11**, 349.
- [4] Salzman-Mann C., Hamosh M., Sivasubramanian K.N. *et al.* - Congenital esophageal atresia: lipase activity is present in the esophageal pouch and stomach. *Dig. Dis. Sci.*, 1982, **27**, 124-128.
- [5] DeNigris S.J., Hamosh M., Kasbekar D.K., Fink C.S., Lee T.C., Hamosh P. - Secretion of human gastric lipase from dispersed gastric glands. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, **836**, 67-72.
- [6] Gargouri Y., Moreau H., Verger R. - Gastric lipases : biochemical and physiological studies. *Biochim. Biophys. Acta*, 1989, **1006**, 255-271.
- [7] Hamosh M. - Lingual and gastric lipases : their role in fat digestion. *CRC Press*, Boca Raton, FL, 1990.
- [8] Carrière F., Barrowman J.A., Verger R., Laugier R. - Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology*, 1993, **105**, 876-888.
- [9] Armand M., Borel P., Dubois C. *et al.* - Characterization of emulsions and lipolysis of dietary lipids in the human stomach. *Am. J. Physiol.*, 1994, **266**, G372-381.
- [10] Armand M., Borel P., Pasquier B. *et al.* - Physicochemical characteristics of emulsions during fat digestion in human stomach and duodenum. *Am. J. Physiol.*, 1996, **271**, G172-183.
- [11] Armand M., Pasquier B., André M. *et al.* - Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, **70**, 1096-1106.

- [12] Armand M. Lipases and lipolysis in the human digestive tract: where do we stand? *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*, 2007, **10**, 156-164.
- [13] Carriere F., Renou C., Lopez V. *et al.* - The specific activities of human digestive lipases measured from the in vivo and in vitro lipolysis of test meals. *Gastroenterology*, 2000, **19**, 949-960.
- [14] Pafumi Y., Lairon D., de la Porte P.L. *et al.* - Mechanisms of inhibition of triacylglycerol hydrolysis by human gastric lipase. *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 28070-28079.
- [15] Roussel A., Canaan S., Egloff M.P. *et al.* - Crystal structure of human gastric lipase and model of lysosomal acid lipase, two lipolytic enzymes of medical interest. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 16995-7002.
- [16] Hamosh M., Bitman J., Liao T.H. *et al.* - Gastric lipolysis and fat absorption in preterm infants: effect of medium-chain triglyceride or long-chain triglyceride-containing formulas. *Pediatrics*, 1989, **83**, 86-92.
- [17] Mu H., Hoy C.E. - Effects of different medium-chain fatty acids on intestinal absorption of structured triacylglycerols. *Lipids*, 2000, **35**, 83-89.
- [18] Borel P., Armand M., Ythier P. *et al.* - Hydrolysis of emulsions with different triglycerides and droplet sizes by gastric lipase in vitro Effect on pancreatic lipase activity. *J. Nutr. Biochem.*, 1994, **5**, 124-133.
- [19] Van Kuiken B.A., Behnke W.D. - The activation of porcine pancreatic lipase by cis-unsaturated fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, **1214**, 148-160.
- [20] Laugier R., Bernard J.P., Berthezene P., Dupuy P. - Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion*, 1991, **50**, 202-211.
- [21] Littlewood J.M., Wolfe S.P., Conway S.P. - Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2006, **41**, 35-49.
- [22] Carrière F., Grandval P., Renou C., *et al.* - Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, **3**, 28-38.
- [23] Armand M., Hamosh M., Mehta N.R. *et al.* - Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. *Pediatr. Res.*, 1996, **40**, 429-437.
- [24] Armand M., Hamosh M., Philpott J.R. *et al.* - Gastric function in children with cystic fibrosis: effect of diet on gastric lipase levels and fat digestion. *Pediatr. Res.*, 2004, **55**, 457-465.

- [25] Abrams C.K., Hamosh M., Van Hubbard S., Dutta S.K., Hamosh P. - Lingual lipase in cystic fibrosis ; quantification of enzyme activity in the upper small intestine of patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Clin. Invest.*, 1984, **73**, 374-382.
- [26] Armand M., Hamosh M., DiPalma J.S. *et al.* - Dietary fat modulates gastric lipase activity in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, **62**, 74-80.
- [27] Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. - Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, **99**, 1350-1354.
- [28] Bernbäck S., Bläckberg L., Hernell O. - The complete digestion of human milk triacylglycerol in vitro requires gastric lipase, pancreatic colipase-dependent lipase, and bile salt-stimulated lipase. *J. Clin. Invest.*, 1990, **85**, 1221-1226.
- [29] Keller J., Layer P. - Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, **6**, 369-374.
- [30] Renou C., Carrière F., Ville E. *et al.* - Effects of lansoprazole on human gastric lipase secretion and intragastric lipolysis in healthy human volunteers. *Digestion* 2001, **63**, 2007-213.

## Légendes des tableaux et figures

**Tableau I.** Évolution de la granulométrie de trois émulsions lipidiques différentes au bout d'une heure de digestion intragastrique puis intraduodénale chez le sujet sain (d'après Armand *et al.* [10, 11]).

Type d'émulsions	Granulométrie Initiale ( $\mu\text{m}$ )	Granulométrie dans l'estomac ( $\mu\text{m}$ )	Granulométrie dans le duodenum ( $\mu\text{m}$ )
[10] Très grossière	56,5 $\pm$ 7,2	17,2 $\pm$ 5,1	19,6 $\pm$ 4,5
[11] Grossière	10,1 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 1,9	9,8 $\pm$ 1,9
[11] Fine	0,7 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 1,7	2,1 $\pm$ 0,7

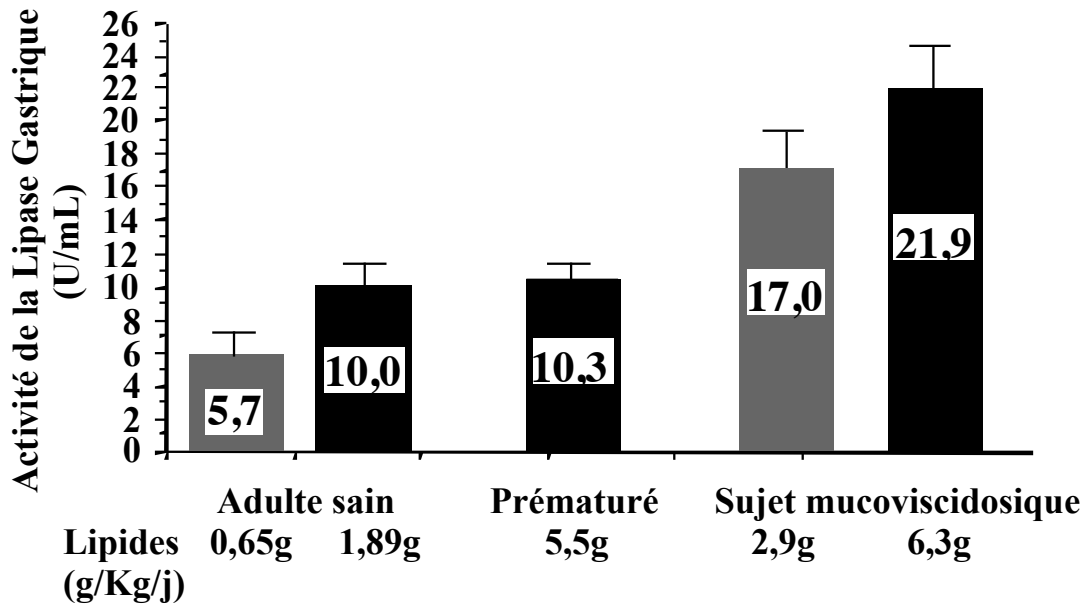
L'évolution de la granulométrie de trois émulsions lipido-glucido-protéique de taille initiale très différente a été suivie au cours de la digestion gastrique et duodénale chez des sujets sains (n= 7 [10] et n= 8 [11]).

**Tableau II.** Comparaison des activités spécifiques des lipases gastrique et pancréatique humaines sur tributyrine et sur repas complexe (Carrière *et al.* [13]).

Substrat	Suc Gastrique	Lipase gastrique purifiée	Suc pancréatique	Lipase pancréatique purifiée
Tributyrine		1000		8000
Repas complexe liquide	32	34	47	43
Repas complexe solide	33	32	12	15

L'activité spécifique est exprimée en Unités par mg de lipase. Une unité correspond à 1  $\mu\text{mole}$  d'acide gras libérée par minute.

**Figure 1.** Activité de la lipase gastrique chez l'adulte sain, le nouveau-né prématuré et le sujet atteint de mucoviscidose (d'après Armand *et al.* [26, 23, 24]).



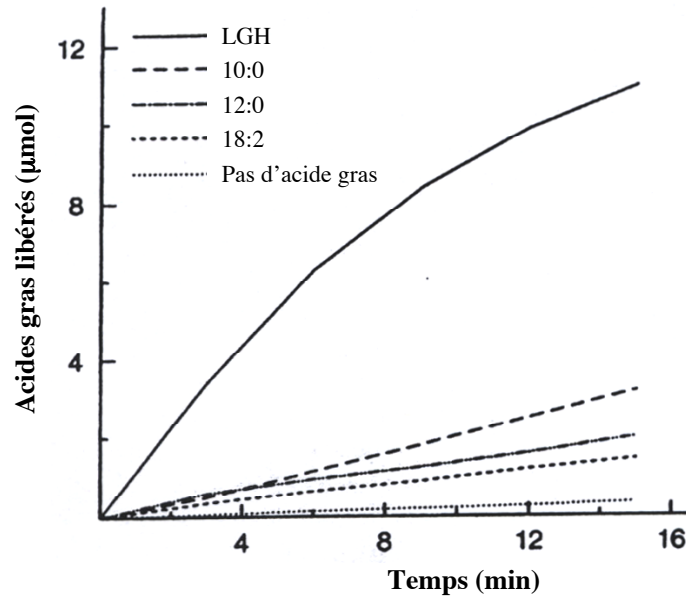
Les activités lipases ont toutes été mesurées suivant le même protocole à l'aide d'une émulsion de trioléine radiomarquée à pH 5,4 et 37°C et sont exprimées en Unités/mL de contenu gastrique. La sécrétion de suc gastrique chez l'adulte sain a été stimulée par la pentagastrine [26] ; La sécrétion gastrique chez le prématuré [23] et le sujet mucoviscidosique [24] est stimulée par la prise d'un repas liquide (lait maternel et émulsions entérales, respectivement). Les valeurs indiquées sous les histogrammes représentent les quantités de lipides ingérées par kg de poids corporel et par jour par les différents sujets.

**Tableau III.** Adaptation nutritionnelle du taux de lipase gastrique sécrétée chez l'homme sain (Armand *et al.* [26]).

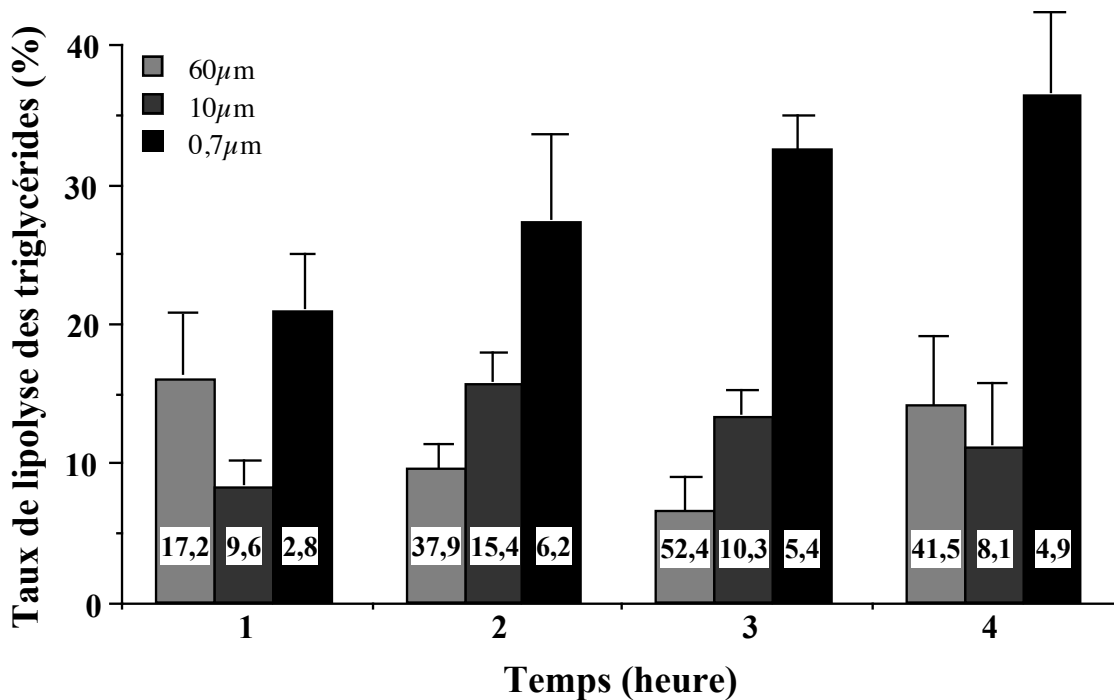
	Régime pauvre en lipides (25 % de l'AET)		Régime riche en lipides (50 % de l'AET)	
	Basal	Stimulation	Basal	Stimulation
Volume sécrété (mL)	81,5 ± 15,6	193,3 ± 21,9	81,8 ± 16,2	197,0 ± 25,0
Débit acide (mmol/h)	2,5 ± 0,8	17,8 ± 2,2	2,2 ± 0,7	17,3 ± 3,2
Concentration de lipase (U/L)	5700 ± 500	5200 ± 1300	9900 ± 1500*	7500 ± 1500
Débit de lipase (U/h)	446 ± 119	875 ± 85	745 ± 166	1323 ± 119*

AET: Apport Énergétique Total. \*Significativement différent du régime pauvre en lipides (P < 0,05). La stimulation de sécrétion du suc gastrique a été réalisée par utilisation de pentagastrine. La quantité de lipides consommés exprimée en grammes par jour était de 40 ± 2 ou de 116 ± 13 dans le cadre du régime pauvre ou riche en lipides, respectivement, ce qui représentait une ingestion de 0,65g ou 1,89 g de lipides par Kg de poids corporel par jour.

**Figure 2.** Effet de 10 minutes de préincubation avec de la lipase gastrique (LGH) ou avec différents acides gras libres, sur l'hydrolyse des triglycérides du lait humain par la lipase stimulée par les sels biliaries (Bernbäck *et al.* [28]).



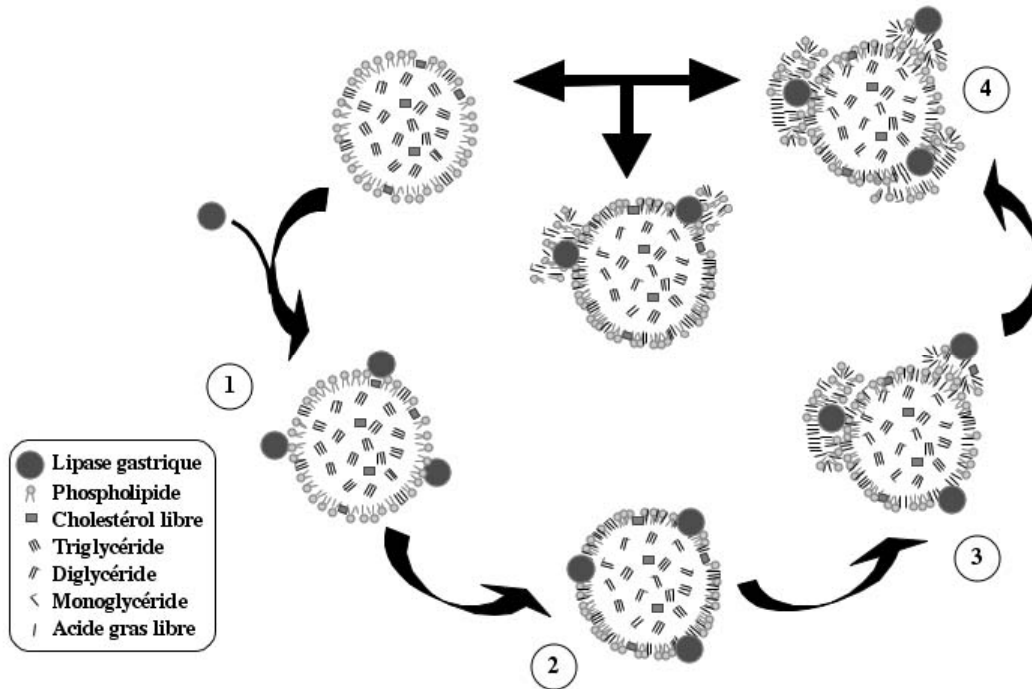
**Figure 3.** Rendement de lipolyse gastrique des triglycérides de trois émulsions de granulométrie initiale différentes (60, 10 et 0,7 μm) chez l'homme sain (Favé *et al.* [2]).



L'évolution du diamètre médian (en μm) des globules lipidiques au cours de 4 heures de digestion par la lipase gastrique dans l'estomac est représentée par les valeurs indiquées dans les histogrammes.



**Figure 4.** Représentation schématisque des processus physico-chimiques impliqués dans l'inhibition de la lipolyse gastrique (adapté de Pafumi *et al.* [14]).



**1:** La lipase gastrique se fixe à la surface du globule lipidique. A  $t_0$ , la surface du globule est composée de phospholipides, de cholestérol libre et de quelques molécules de triglycérides. **2:** La lipolyse commence, générant principalement des acides gras et des diglycérides, ainsi qu'une faible quantité de monoglycérides. Ces produits de lipolyse se répartissent entre la surface et le cœur du globule lipidique en fonction de leur propriétés physico-chimiques (balance hydrophile/hydrophobe), c'est-à-dire qu'une plus grande proportion d'acides gras et de monoglycéride se localise dans la surface, alors que les diglycérides sont majoritairement présents dans le cœur. La surface s'enrichit en acides gras tandis que la lipolyse se poursuit. **3:** Au cours du temps, la pression de surface augmente et les zones de surface présentant un excès d'acides gras libres se réorganisent en particules périphériques, qui entrappent la lipase gastrique au fur et à mesure de leur formation. **4:** La lipase gastrique entrappée, bien que toujours présente à la surface du globule lipidique, a un accès diminué aux triglycérides. Le processus d'inhibition n'est total qu'au bout de 60 minutes parce que la lipase gastrique, même entrappée dans les particules, semble capable de se déplacer sur une surface dépourvue de particules d'un nouveau globule lipidique.