

Les acides gras volatils présents dans l'iléon inhibent la motricité gastrique par voie humorale

Gaëlle CUCHE, C. H. MALBERT, J. P. LAPLACE

*Institut National de la Recherche Agronomique
Station de Recherches Porcines - 35590 Saint-Gilles*

avec la collaboration technique de Sylvie GUÉRIN et A. CHAUVIN

Les acides gras volatils présents dans l'iléon inhibent la motricité gastrique par voie humorale

La vidange et la motricité de l'estomac sont inhibées par la présence d'acides gras volatils (AGV) dans l'iléon terminal chez le porc. Le but de ce travail était de préciser les voies de transmission de cette inhibition de l'iléon vers l'estomac. Les effets d'une perfusion iléale d'AGV sur la motricité de l'estomac ont été testés sur 3 lots de porcs (3*4): lot 1 (témoin); lot 2 (animaux porteurs d'une anse iléale isolée innervée); lot 3 (animaux porteurs d'une anse iléale isolée dénervée). Une perfusion de sérum physiologique servait de témoin. Dans le lot 1, la perfusion iléale d'AGV inhibe la motricité de l'estomac, en réduisant l'amplitude des contractions ($40 \pm 1,5$ vs $63 \pm 2,5$ %) et en augmentant leur fréquence ($1,6 \pm 0,12$ vs $1,0 \pm 0,09$ contr.min⁻¹). Dans les lots 2 et 3, la perfusion iléale d'AGV a des effets identiques sur la mécanique gastrique (amplitude: $35 \pm 1,0$ vs $44 \pm 1,1$ % & $34 \pm 0,7$ vs $41 \pm 1,1$ %; fréquence: $1,3 \pm 0,07$ vs $1,1 \pm 0,06$ & $1,7 \pm 0,06$ vs $1,0 \pm 0,05$ contr.min⁻¹). Une perfusion intraveineuse d'AGV est sans effet sur la motricité gastrique (amplitude: $46 \pm 1,5$ vs $42 \pm 1,4$ %; fréquence: $1,4 \pm 0,08$ vs $1,3 \pm 0,08$ contr.min⁻¹). En conclusion, l'inhibition de la mécanique gastrique par les AGV iléaux n'emprunte pas une voie nerveuse; l'hypothèse d'une voie humorale, non directement médiée par les AGV, est alors probable.

Short chain fatty acids inhibit gastric motility via an humoral pathway

Short Chain Fatty Acids (SCFA) infused into the terminal ileum inhibit gastric motility and emptying in pig. The aim of this study was to specify the neurohumoral pathways involved in this inhibition. The effects of ileal-infused SCFA were compared in 3 experimental groups (3*4): group 1 (control); group 2 (innervated isolated ileal loops), group 3 (denervated isolated ileal loops). An ileal infusion of Saline (0,9%) was used as a control. In the group 1, the gastric motility was inhibited by the ileal infusion of SCFA, with a reduced amplitude ($40 \pm 1,5$ vs $63 \pm 2,5$ %) and increased frequency ($1,6 \pm 0,12$ vs $1,0 \pm 0,09$) of gastric contractions. In the groups 2 and 3, the ileal SCFA infusion had similar effects on gastric motility (amplitude: $44 \pm 1,1$ vs $35 \pm 1,0$ % & $41 \pm 1,1$ vs $34 \pm 0,7$ %; frequency: $1,3 \pm 0,07$ vs $1,1 \pm 0,06$ & $1,7 \pm 0,06$ vs $1,0 \pm 0,05$ contr.min⁻¹). The intravenous perfusion of SCFA was ineffective to inhibit gastric motility (amplitude: $46 \pm 1,5$ vs $42 \pm 1,4$ %; frequency: $1,4 \pm 0,08$ vs $1,3 \pm 0,08$ contr.min⁻¹). In conclusion, a neural pathway was not involved in this inhibition. An humoral pathway, but not directly mediated by SCFA, could be implicated.

INTRODUCTION

La digestion et les métabolismes participent, sous le contrôle du système nerveux central, à la régulation de la prise d'aliment. Pour un génotype donné, cette régulation s'effectue à long terme selon divers paramètres (température, poids vif, taille du groupe, etc...) de façon à satisfaire les besoins métaboliques de l'animal (QUINIOU et al, 1997; LABROUE et al, 1994). Le tube digestif joue ici un rôle non négligeable en tant qu'interface de conversion des aliments en nutriments utilisables, et par la multiplicité des interactions fonctionnelles entre fonctions digestives et métabolisme. Cependant, cette régulation à long terme de l'ingestion est modulée, à l'échelle de la journée, par des ajustements qui constituent la régulation dite à court terme. Celle-ci exploite divers signaux qui traduisent les caractéristiques physiques et chimiques régnant dans le tractus digestif.

Les stimuli d'ordre mécanique, liés à la réplétion de l'estomac, sont relativement bien documentés. Ainsi, la distension de l'estomac diminue la prise d'aliment chez le Porc (LEPIONKA et al, 1995) comme chez le Chien (SHARE et al, 1952) ou le Rat (GELIBTER et al, 1986).

Des stimuli chimiques sont également à l'origine de signaux en provenance du tube digestif. Ils participent au contrôle des fonctions digestives et secondairement de l'ingestion. Mais tous ne proviennent pas de la zone gastroduodénale. Le bon déroulement du transit digestif fait aussi appel à une coordination basée sur le contrôle des segments proximaux (tel l'estomac) par des segments plus distaux (intestin grêle distal, côlon) dans lesquels peuvent s'exercer les effets d'ordre chimique des produits de la digestion. Ainsi, la stimulation de l'iléon terminal par des résidus de la digestion réduit la prise d'aliment chez l'Homme (WELCH et al, 1985) et chez le Rat (KOOPS-MANS, 1990). La perfusion de nutriments (glucides, lipides) dans l'iléon terminal inhibe non seulement la prise d'aliment mais également le transit dans l'intestin grêle ainsi que la vidange et la motricité de l'estomac chez l'Homme (WELCH et al, 1988) et chez le Rat (THONO et al, 1995). Ce phénomène est connu sous le nom de **frein iléal**.

Chez le Porc, nous avons montré l'existence d'un frein iléal, déclenché par les acides gras volatils (AGV): la perfusion d'AGV dans l'iléon terminal inhibe la vidange (MALBERT et al, 1994) et la motricité de l'estomac (CUCHE et al, 1995). Les concentrations efficaces pour déclencher cette inhibition de la fonction gastrique correspondent à celles trouvées dans le caeco-côlon chez le Porc (ÉTIENNE, 1969). Or, nous avons établi, chez cette espèce, que le reflux de contenu caeco-colique vers l'iléon terminal est un phénomène fréquent et physiologique (CUCHE et MALBERT, 1996). Par conséquent, les AGV produits dans le gros intestin par la digestion microbienne des polysaccharides non amylacés (fibres) pourraient agir, à la faveur des reflux caeco-coliques, comme un **stimulus physiologique** du frein iléal et, par cette voie, influencer la prise d'aliment chez le porc.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux voies de transmission de ce frein iléal jusqu'à l'estomac. La transmission peut être soit directe, impliquant un effet des AGV absorbés eux-mêmes, soit indirecte, mettant en jeu des relais nerveux ou humoraux.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Afin de répondre à ces questions, nous avons mis en place une première expérience visant à explorer la possibilité d'une transmission directe du frein iléal. Nous avons pour cela évalué l'effet d'une perfusion intraveineuse d'AGV sur la motricité gastrique. Les résultats obtenus nous ont conduits à envisager une transmission par voie indirecte. Cette seconde expérience repose sur l'utilisation d'un modèle chirurgical particulier: une anse iléale isolée innervée ou dénervée.

1.1. Animaux

Cette étude a été réalisée sur 16 porcs femelles Large White (3 mois, 35 kg), provenant de l'Unité Expérimentale INRA de la Station de Recherches Porcines, à Saint-Gilles.

1.2. Chirurgie générale

Tous les animaux ont subi une intervention chirurgicale, sous anesthésie générale à l'halothane. Après laparotomie médiane, 3 jauges de contrainte ont été suturées sur la surface de l'estomac, 2, 5 et 8 cm en amont du sphincter pylorique (respectivement au niveau de l'antrum proximal AP, distal AD et terminal AT). Ces jauges de contrainte permettent de quantifier la motricité de l'estomac au cours des perfusions iléales.

Dans la première expérience, une des deux veines jugulaires était cathétérisée chez les 4 porcs, afin d'avoir un accès veineux permanent.

Dans la seconde expérience, 4 porcs témoins ont été munis d'un cathéter de perfusion en silicone, implanté 15 cm en amont du sphincter iléo-caecal. Le modèle anse iléale isolée a été appliqué aux 8 autres porcs. L'expérimentation a débuté une semaine après l'intervention chirurgicale.

1.3. Expérience 1: Recherche d'un effet direct des AGV sur l'estomac (N = 4).

Les animaux n'ont pas reçu de repas durant les 16 heures précédant l'expérience. Pendant les mesures, les porcs n'avaient pas d'accès à l'eau.

La perfusion intraveineuse était effectuée par l'intermédiaire du cathéter de silicone implanté dans la veine jugulaire. Elle débutait à la fin d'une période d'activité de l'antrum gastrique et durait 1 heure. Le débit de perfusion était de 1 ml.min⁻¹. Les effets de 2 solutions stériles ont ainsi été testés de façon aléatoire, en respectant un inter-

valle de 2 jours entre chaque expérience :

- du sérum physiologique (solution témoin);
- une solution d'acétate à une concentration telle que l'on perfuse $100 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ d'acétate, débit équivalent à celui réalisé dans l'iléon au cours de l'expérience 2. Cette solution ne contient que de l'acétate puisque, parmi les trois AGV testés, c'est le seul qui soit retrouvé en quantité significative dans la circulation périphérique après absorption et métabolisme par les cellules épithéliales de l'intestin (IMOTO et NAMIOKA, 1978).

1.4. Expérience 2 : Recherche des voies de transmission du frein iléal (N = 12)

1.4.1. Le modèle d'anse isolée, innervée ou dénervée.

Le modèle chirurgical mis en oeuvre (figure 1) vise à déterminer laquelle (ou lesquelles) des trois hypothèses énumérées ci-dessous est (sont) en cause dans la transmission du frein iléal :

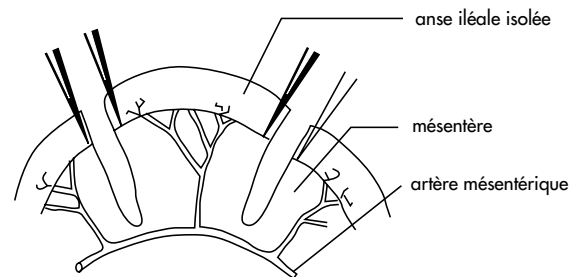
- le frein iléal pourrait s'exercer sur l'estomac par le biais d'une transmission au sein des plexus nerveux qui forment, dans la paroi du tube digestif, le système nerveux dit intrinsèque (SNI). Ce dernier est le support de réflexes courts permettant une adaptation (sécrétoire ou motrice) du tube digestif aux changements de conditions physiques ou chimiques au sein de sa lumière ;
- il pourrait aussi s'exercer par l'intermédiaire d'un réflexe plus ou moins long empruntant les voies du système nerveux extrinsèque (SNE), sympathique ou parasympathique, courant le long des vaisseaux sanguins au niveau mésentérique ;
- il pourrait encore s'exercer par l'influence humorale d'un médiateur libéré dans la circulation sanguine, soit par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal en contact direct avec les AGV luminaux, soit par les cellules endocrines non épithéliales dont la sécrétion est conditionnée par l'activité du SNI.

Dans cette perspective, une anse iléale de 15 cm est prélevée en amont du ligament iléo-caecal; la continuité digestive est restaurée et le mésentère suturé (figure 1 a). L'anse iléale isolée est placée en position extra-péritonéale, dans une poche pratiquée entre la peau et les couches musculaires. Le pédicule vasculo-nerveux est soigneusement préservé. Les deux extrémités de l'anse sont ensuite abouchées à la peau selon le principe de la fistule de Thiry Vella (figure 1 b). Dans cette position, la continuité du SNI entre l'anse iléale et l'estomac est abolie mais l'anse isolée reste en contact avec le reste de l'organisme par le SNE et par la voie humorale. Elle est alors dite «innervée».

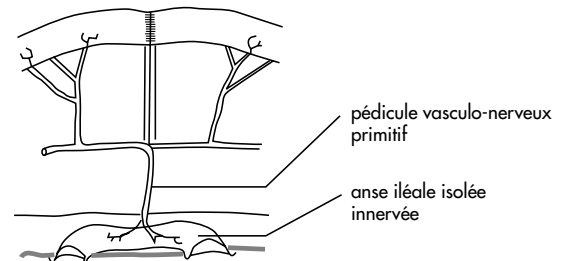
Dans un second temps (figure 1 c), la section chirurgicale du pédicule vasculo-nerveux primitif élimine de façon totale et fiable tout contact de type nerveux entre l'anse isolée et le

Figure 1 - Représentation schématique des différentes opérations conduisant à la réalisation d'anses iléales isolées. (Les étapes a) et b) se déroulent au cours de la première intervention chirurgicale, c) au cours de la seconde).

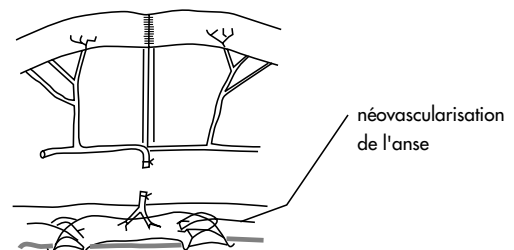
a) isolement de l'anse iléale



b) réalisation de l'anse iléale isolée innervée, en position sous-cutanée



c) dénervation de l'anse iléale isolée



reste de l'organisme. Seul subsiste un contact de type humoral. On obtient ainsi une anse iléale dite «dénervée». Cette seconde intervention chirurgicale est réalisée 1 mois après la première afin de permettre la mise en place d'une néovascularisation suffisante de l'anse isolée. Cette néovascularisation conditionne en effet la survie post-opératoire des tissus constituant l'anse.

Ce montage chirurgical a été pratiqué sur 8 animaux. Au total, nous disposons donc de 3 lots d'animaux:

- Lot 1: iléon terminal intact (N = 4)
- Lot 2: anse iléale isolée innervée (N = 4)
- Lot 3: anse iléale isolée dénervée (N = 4)

1.4.2. Protocole expérimental

Cette étude a été menée sur les animaux à jeun depuis

16 heures. Au cours de l'expérience, les porcs n'avaient pas d'accès à l'eau.

La perfusion était effectuée soit dans l'iléon terminal intact (Lot 1), soit directement dans l'anse iléale (Lots 2 & 3). Elle débutait à la fin d'une période d'activité de l'antré gastrique et durait 1 heure, à un débit de $2,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Les effets de 2 solutions ont ainsi été testés de façon aléatoire, en respectant un intervalle de 2 jours entre chaque expérience:

- du sérum physiologique (solution témoin afin de contrôler un éventuel effet de la perfusion, lié purement à une distension créée par la perfusion elle-même) ;
- un mélange d'AGV (60 % acide acétique, 30 % acide propionique, 10 % acide butyrique; $1,4 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $1690 \text{ kJ} \cdot \text{l}^{-1}$), ajusté à pH 6,5. Les proportions et le pH du mélange d'AGV correspondent à ceux trouvés au niveau caeco-colique chez le porc (ÉTIENNE, 1969).

En fin de session d'expérimentation, les animaux étaient sacrifiés et le segment iléal perfusé prélevé, en vue d'une

analyse anatomopathologique.

1.5 Paramètres évalués

L'analyse a posteriori des enregistrements réalisés à partir des jauges de contrainte est conduite à l'aide d'un logiciel dédié à l'évaluation de la motricité gastrointestinale (MAD). Il permet d'obtenir l'amplitude relative, la durée ainsi que la fréquence des contractions de l'estomac. L'amplitude relative des contractions est exprimée en pourcentage de l'amplitude maximale observée au cours d'une période de référence précédant la perfusion. La durée est exprimée en secondes, la fréquence en nombre de contractions par minute.

2. RÉSULTATS

2.1. Effet de la perfusion intraveineuse d'AGV sur la motricité gastrique

La perfusion intraveineuse d'acétate est sans effet sur la motricité de l'estomac (figure 2), puisque l'amplitude et la fréquence des contractions antrales sont inchangées (figure 3).

Figure 2 - Effet d'une perfusion intraveineuse de sérum physiologique ou d'acétate sur la motricité antrale. (La motricité de l'estomac n'est pas perturbée par ces perfusions)

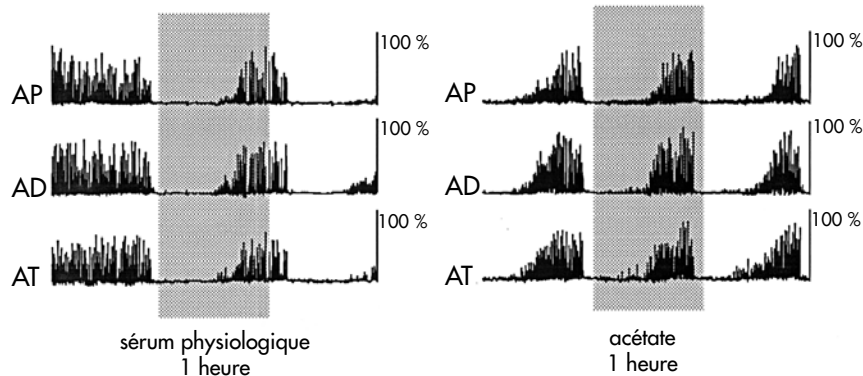
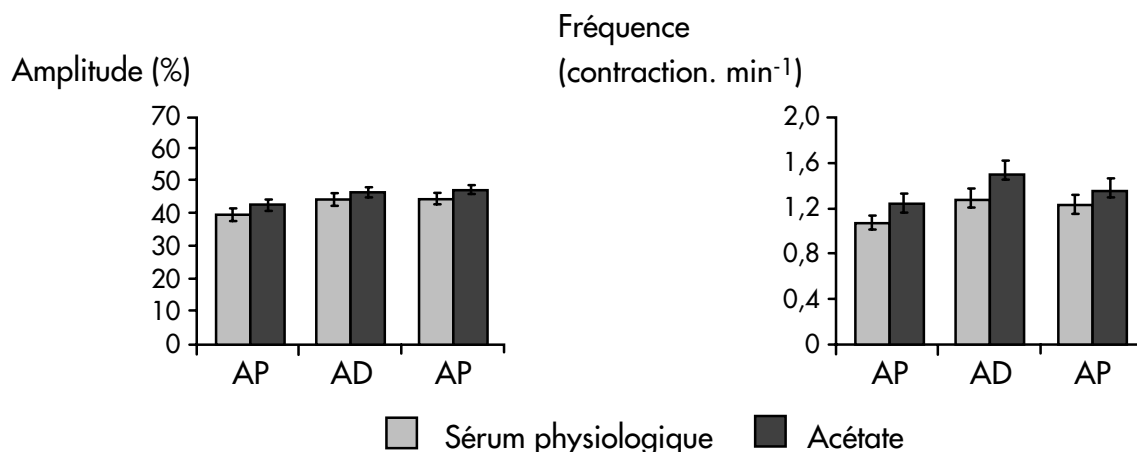


Figure 3 - Paramètres individuels des contractions antrales au cours des perfusions intraveineuses de sérum physiologique ou d'acétate. (Ni l'amplitude ni la fréquence des contractions ne sont affectées par la perfusion intraveineuse d'acétate)



2.2. Analyse anatomopathologique des anses iléales isolées

Cette analyse a montré, pour les 3 lots concernés, la présence d'une muqueuse iléale normale, quoique légèrement atrophiée chez les animaux des lots 2 et 3 mais dont les caractéristiques restent dans les limites physiologiques. Aucune modification tissulaire notable n'est à souligner.

2.3 Frein iléal et innervation du segment perfusé

Quel que soit le site de perfusion considéré, la motricité de l'estomac est inhibée par la perfusion iléale d'AGV (figure 4). L'analyse des paramètres individuels des contractions antrales révèle, dans le lot 1, une réduction de l'amplitude des contractions associée à une augmentation de leur fréquence (figure 5). L'amplitude et la fréquence des contractions de l'estomac sont modifiées dans des proportions similaires dans les 2 autres lots (figure 5, p 232).

Figure 4 - Effet sur la motricité antrale d'une perfusion de sérum physiologique ou d'AGV dans a) l'iléon terminal intact, b) l'anse iléale isolée innervée ou c) l'anse iléale isolée dénervée
(Dans ces trois cas, la motricité de l'estomac est inhibée par la présence d'AGV dans l'iléon terminal)

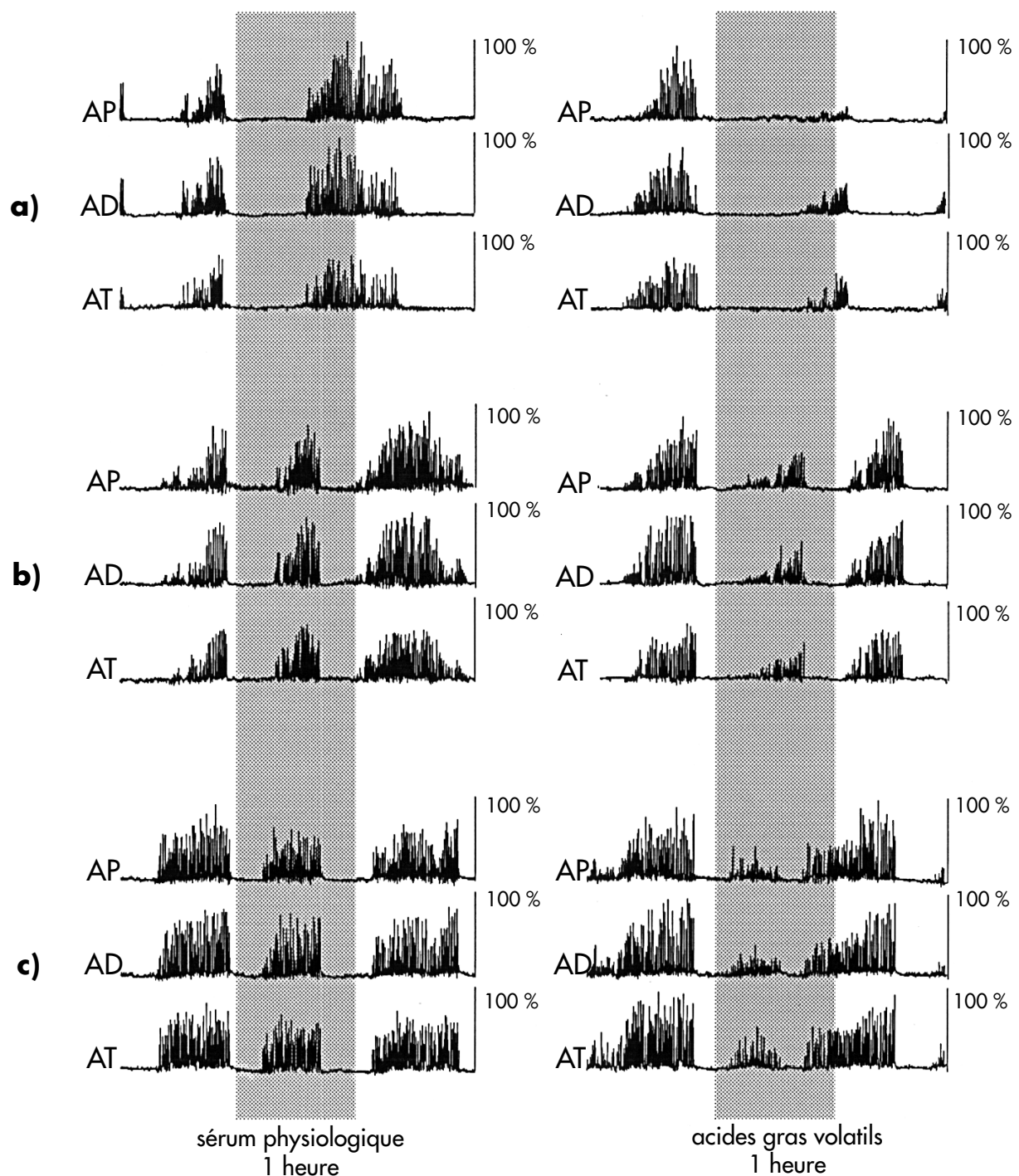
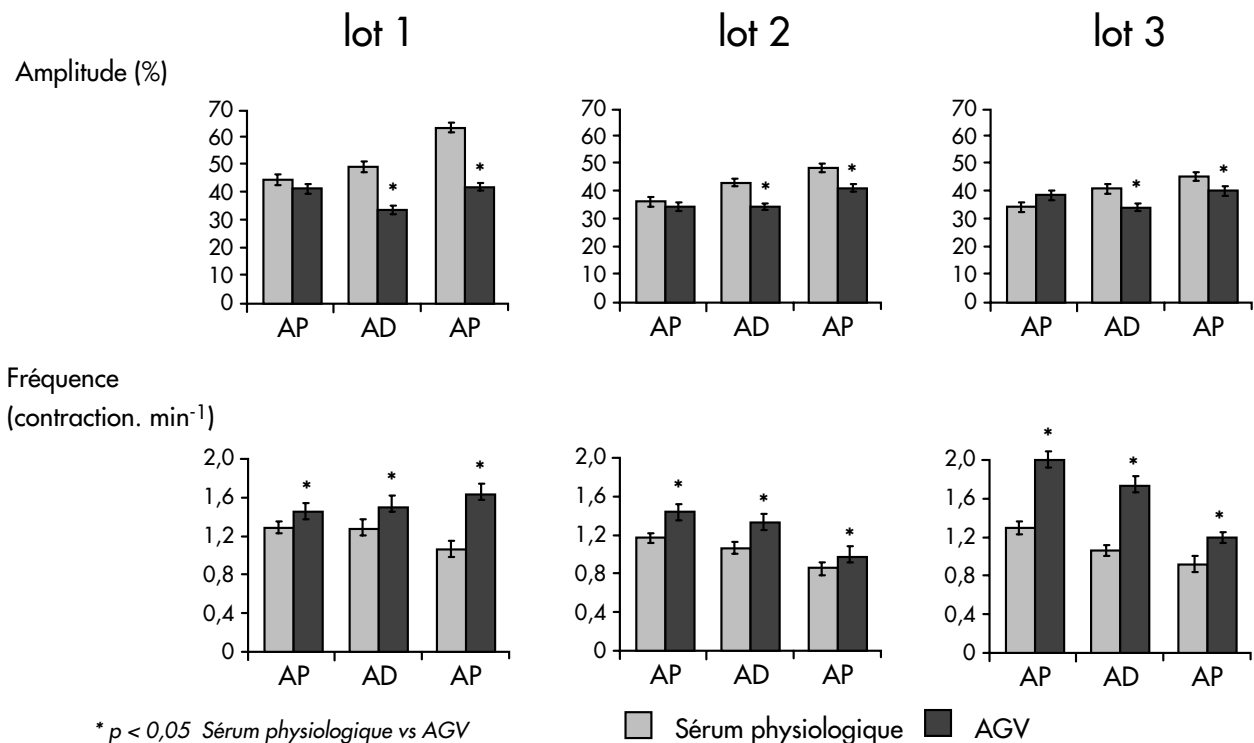


Figure 5 - Paramètres individuels des contractions antrales au cours des deux types de perfusion iléale, dans les trois groupes expérimentaux.

(Quel que soit le lot considéré, la perfusion iléale d'AGV diminue l'amplitude des contractions et augmente leur fréquence)



3. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Ce travail confirme l'existence d'un frein iléal de la fonction gastrique, mis en jeu par la présence d'AGV dans la lumière iléale. L'importance d'un tel phénomène justifie que l'on s'y arrête, d'une part en relation avec le taux de fibres dans la ration qui constitue la source de production d'AGV par le gros intestin, d'autre part en relation avec le fonctionnement digestif et les méthodes d'évaluation de la digestion.

Les concentrations caeco-coliques en AGV (et donc indirectement les quantités d'AGV présentes dans l'iléon à la suite d'un reflux) sont dépendantes de la teneur de la ration en glucides fermentescibles au niveau caecal. Ainsi chez le Porc (GIUSI, 1986) ou chez le Rat (MORISHITA et KONISHI, 1994), l'addition de fibres à la ration augmente la concentration en AGV dans le caecum. Or l'intensité du frein iléal induit par les AGV augmente avec la quantité d'AGV perfusée dans l'iléon terminal (CUCHE et al, 1995). Par conséquent, les reflux étant un phénomène physiologique, le frein iléal déclenché par la présence d'AGV dans l'iléon terminal peut être considéré comme l'un des contrôles «normaux» de la fonction gastrique à partir de segments distaux. Ce contrôle aurait «l'avantage» d'être aisément modulable par manipulation du taux de fibres de la ration. On conçoit l'intérêt potentiel de cette observation, par exemple chez la truie. En effet, l'augmentation du taux de fibres dans la ration s'est avérée utile chez la truie gestante pour limiter les comportements de stéréotypies interprétés comme un signe

d'inconfort (ROBERT et al, 1992). L'origine de cet effet bénéfique a été recherchée à plusieurs niveaux du tractus digestif: au niveau du carrefour bucco-pharyngé (augmentation de la mastication d'aliments plus fibreux au détriment du mâchonnement à vide ou du mordillement des barres) et au niveau du tube digestif proximal (rassasiement par un encombrement plus important au niveau gastrique (ROBERT et al, 1992). Les éléments dont nous disposons désormais suggèrent que l'élévation de la concentration des AGV dans le gros intestin, qui accompagne l'augmentation du taux de fibres dans la ration, pourrait aussi rendre compte d'un ralentissement de l'évacuation gastrique, contribuant ainsi à modifier les comportements alimentaires. Dès lors, le choix judicieux des fibres en fonction de leur fermentescibilité pourrait constituer un moyen de contrôle de ces comportements.

Le fait que le frein iléal existe physiologiquement chez le porc doit également être pris en compte dans l'évaluation de la digestion dans l'intestin grêle. Il s'agit en effet d'un mécanisme physiologique de contrôle de l'évacuation gastrique, fonction de l'intensité de la digestion dans le gros intestin au travers de la concentration en AGV dans les digesta refluant vers l'iléon distal. Lorsque l'utilisation de l'anastomose iléo-rectale a été proposée pour mesurer la digestibilité iléale et évaluer la disponibilité des acides aminés (LAPLACE et al, 1985), la question a été posée des conséquences de la suppression de la jonction iléo-caecale et de la fonction du côlon court-circuité.

Une accélération du transit dans l'intestin grêle a été suspectée du fait de l'absence de sphincter iléo-caecal, conçu comme un frein à l'écoulement proximo-distal. Mais nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet particulier de la préservation de la jonction iléo-caeco-colique (LAPLACE et al, 1994). Il apparaît en fait que l'absence fonctionnelle de gros intestin après anastomose iléo-rectale supprime les reflux normaux vers l'iléon, que le sphincter soit ou non préservé.

L'anastomose iléo-rectale a été développée avec l'intention de s'affranchir de l'interférence de la flore caeco-colique dans la digestion, en particulier pour apprécier l'utilisation des acides aminés d'origine alimentaire. Mais l'envahissement rétrograde de l'iléon par une flore caeco-colique, interprété comme un défaut des fistulations iléo-caecales, est en fait un processus normal dont la suppression ferait perdre à l'animal le bénéfice de la récupération d'acides aminés d'origine microbienne (TORRALLARDONA et al, 1994).

Enfin, la question était posée d'une influence de la suppression de la fonction caeco-colique. Ceci faisait principalement référence au manque d'apport énergétique des AGV dans l'économie métabolique des animaux soumis à anastomose iléo-rectale. Mais il apparaît maintenant que l'absence de gros intestin fonctionnel supprime également le stimulus physiologique à la base du frein iléal, modifiant ainsi la cinétique de passage des aliments dans l'intestin. L'impact exact de cette modification sur la digestion des aliments dans l'intestin grêle reste à préciser.

En ce qui concerne les mécanismes sur lesquels repose le frein iléal, l'absence d'effet inhibiteur de la perfusion intra-veineuse d'AGV sur la motricité gastrique permet d'écarter la possibilité d'un effet direct des AGV sur la motricité de l'estomac chez le Porc, à l'inverse de ce qui a été observé

chez des ruminants tels la Chèvre (LE BARS et al, 1954) ou le Mouton (McLEAY et PASS, 1996).

Les résultats de l'expérience 2 permettent d'écarter la possibilité d'une transmission par voie nerveuse. En effet, quel que soit l'état d'innervation du segment iléal, l'inhibition de la motricité de l'estomac par les AGV perfusés persiste, dans des proportions identiques. Les résultats obtenus sur le lot 2 montrent que le SNI n'est pas impliqué en tant que voie de transmission de l'inhibition. La persistance de l'inhibition dans le lot 3 montre que le SNE n'intervient pas non plus dans la transmission. Il apparaît donc que la transmission du frein iléal déclenché par les AGV emprunte une voie humorale.

Cependant, la nature des substances impliquées reste encore à déterminer. Nos hypothèses se tournent vers l'intervention de substances qui seraient sécrétées par les cellules endocrines de l'iléon terminal lors de la stimulation par les AGV. Quelques substances sont suspectées d'être à l'origine de l'inhibition observée. Ainsi, l'entéroglucagon, la neurotensine et le peptide YY sont connus pour être sécrétés par les cellules endocrines L présentes dans l'iléon lors de la perfusion de nutriments dans l'intestin grêle distal. De plus, ces substances sont capables d'inhiber la vidange et la motricité de l'estomac. Il faudra donc maintenant vérifier si une perfusion d'AGV dans l'iléon est capable d'induire leur sécrétion. Des prélèvements sanguins, effectués parallèlement aux mesures de motricité, apporteront une première réponse à cette question.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur CABANIÉ (Service d'histopathologie, ENV Toulouse), qui a gracieusement effectué les analyses anatomopathologiques des prélèvements de tissus iléaux.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CUCHE G., GUÉRIN S., MALBERT C. H., 1995. *Neurogastroenterology and Motility*, 7, 253.
- CUCHE G., MALBERT C. H., 1996. *Reprod. Nutr. Dev.*, sous presse.
- ÉTIENNE M., 1969. *Journées Rech. Porcine en France* 1, 131-136.
- GELIEBTER A., WESTREICH S., GAGE D., HASHIM S. A., 1986. *Am. J. Physiol.*, 251, R794-R797.
- GIUSI A., 1986. Influence du niveau alimentaire et de la composition du régime sur la production intestinale et l'absorption des acides gras volatils chez le porc éveillé. Université Paris VI «Nutrition». 120 p.
- IMOTO S., NAMIOKA S., 1978. *J. Anim. Sci.*, 47, 479-487.
- KOOPSMANS H. S., 1990. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 68, 650-655.
- LABROUE F., GUÉBLEZ R., MEUNIER-SALAÜN M. C., SELLIER P., 1994. *Journées Rech. Porcine en France*, 26, 293-304.
- LAPLACE J. P., DARCY-VRILLON B., PICARD M., 1985. *Journées Rech. Porcine en France*, 17, 353-370.
- LAPLACE J. P., SOUFFRANT W. B., HENNIG U., CHABEAUT E., FÉVRIER C., 1994. *Livest. Prod. Sci.*, 40, 313-328.
- LEPIONKA L., GUÉRIN S., LAPLACE J. P., MALBERT C. H., 1995. *Neurogastroenterology and Motility*, 7, 269.
- LE BARS H., LEBRUMENT J., NITESCU R., SIMONNET H., 1954. *Bul. Acad. Vet.*, XXVII, 53-67.
- McLEAY L. M., PASS M. A., 1996. *Comp. Biochem. Physiol.* 115A, 63-71.
- MALBERT C. H., MONTFORT I., MATHIS C., GUÉRIN S., LAPLACE J. P., 1994. *Neurogastroenterology and Motility*, 6, 157.
- MORISHITA Y., KONISHI Y., 1994. *Letters in Applied Microbiology*, 19, 433-435.
- QUINIOU N., NOBLET J., LE DIVIDICH J., DUBOIS S., LABROUE F., 1997. *Journées Rech. Porcine en France*, 29, 135-140.
- ROBERT S., MATTE J. J., GIRARD C., FARMER C., MARTINEAU G. P., 1992. *Journées Rech. Porcine en France*, 24, 201-206.
- TOHNO H., SARR M. G., DIMAGNO E. P. 1995. *Gastroenterology*, 109, 1977-1985.

- TORRALLARDONA D., HARRIS C. I., MILNE E., FULLER M. F., 1994. Proceedings 6th Int. Symp. Dig. Physiol. in Pigs, EAAP n°80, vol II, 245-248.
- WELCH I., SAUNDERS K., READ N. W., 1985. *Gastroenterology*, 89, 1293-1297.
- WELCH I., CUNNINGHAM K. M., READ N. W., 1988. *Gastroenterology*, 94, 401-404.
- SHARE I., MARTYNIUK E., GROSSMAN M. I., 1952. *Am. J. Physiol.*, 169, 229-235.