

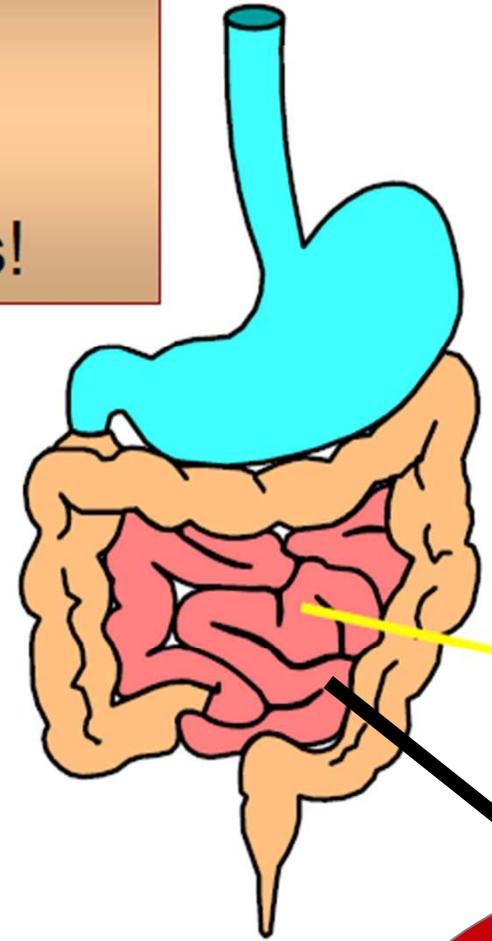
Le tube digestif

Un nouvel organe endocrine ?



Digestion et assimilation
des aliments

Premier organe
immunitaire
60 à 70% de nos
cellules immunitaires!



Microbiote intestinal
100 000 milliards
de bactéries !

Deuxième cerveau
100 millions de
neurones!

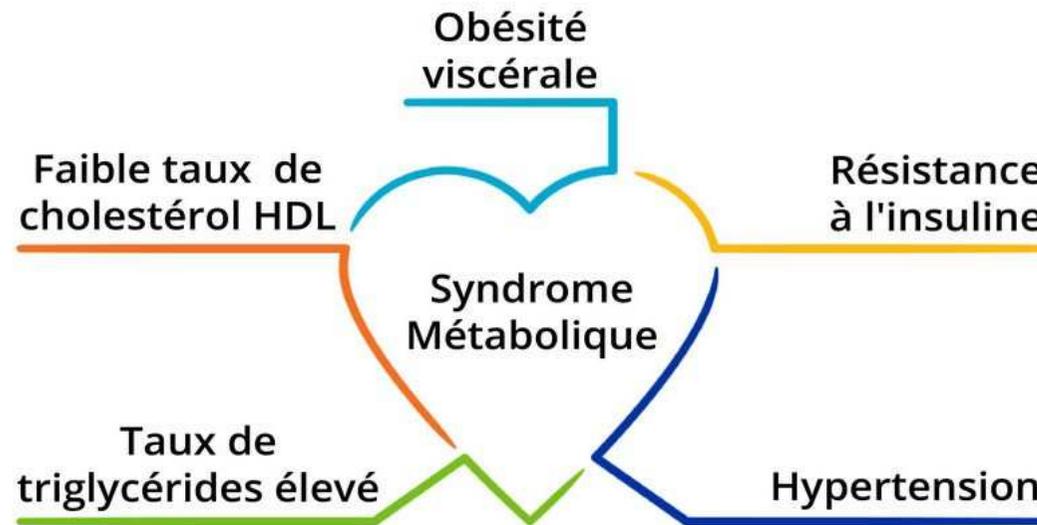
10x plus de bactéries
dans l'intestin que de
cellules dans le corps
humain !!!!!!!

Grande Surface 400m2 !!!
X2



Tube digestif et syndrome métabolique

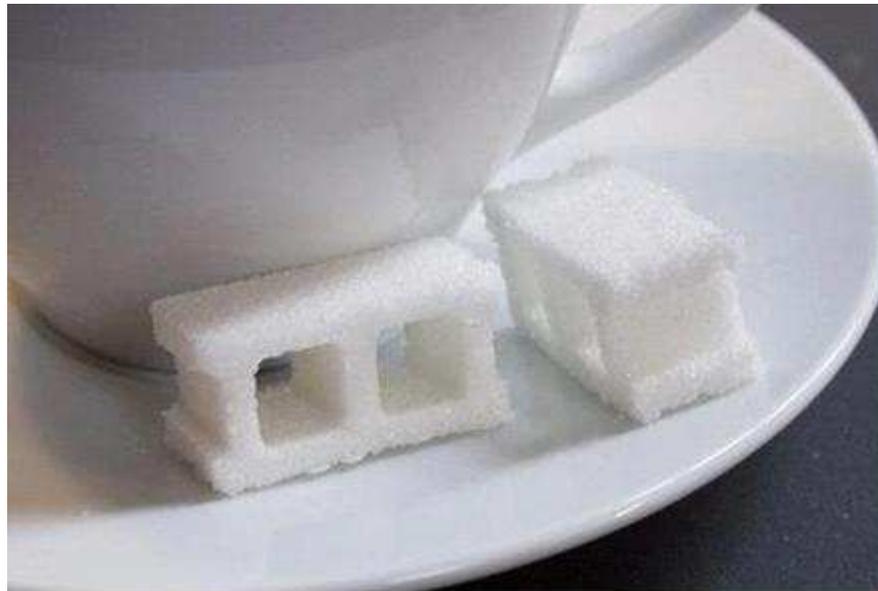
Une liaison dangereuse ?



Le tube digestif en lien avec ces paramètres :

- Absorption intestinale du glucose
- Insulinorésistance et inflammation
- Modulation de l'appétit

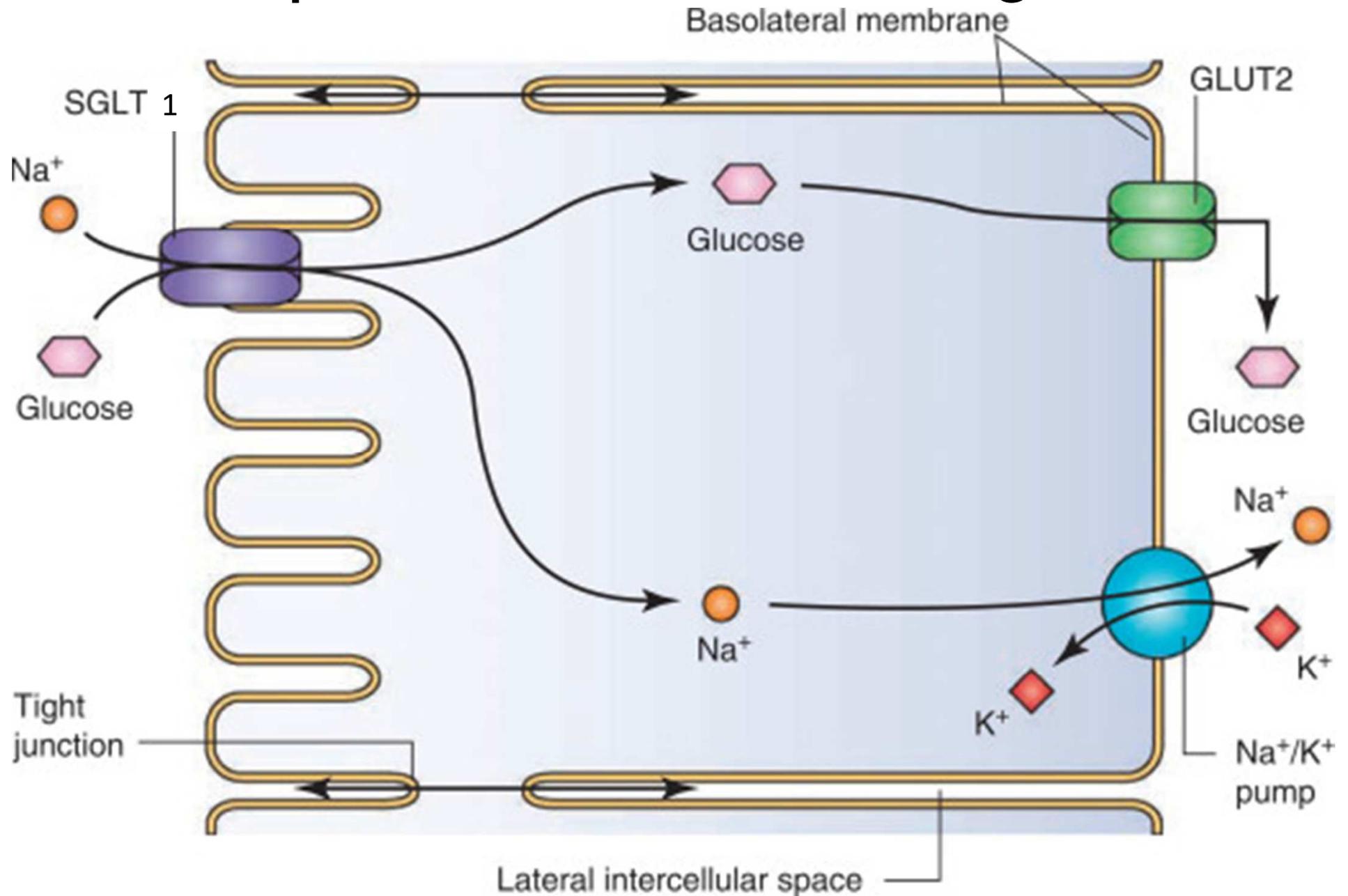
Absorption intestinale du glucose



TD et absorption du glucose

- Intestin grêle : zone absorption majoritaire du glucose de l'organisme
- Surtout via transporteur SGLT1 (Sodium Glucose cotransporteur)
- Transporteur présent : intestin, parotide, glande sous mandibulaire, foie, muscle, poumon, cellules alpha pancréatiques et cerveau

Absorption intestinale du glucose



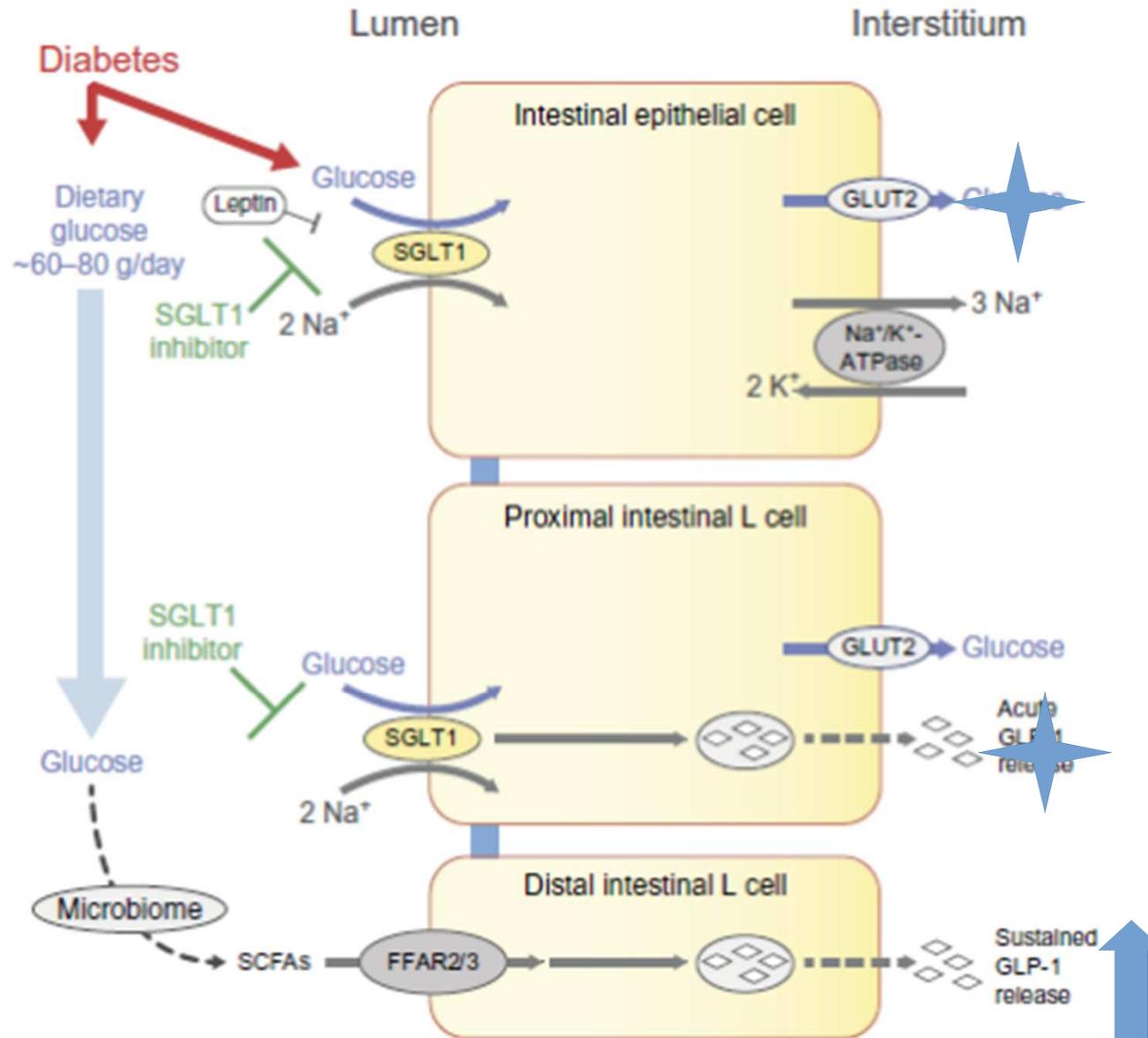
Absorption intestinale du glucose

- Chez les patients diabétiques :
 - Augmentation de l'expression du SGLT1
 - Hyper absorption du glucose notamment post prandiale



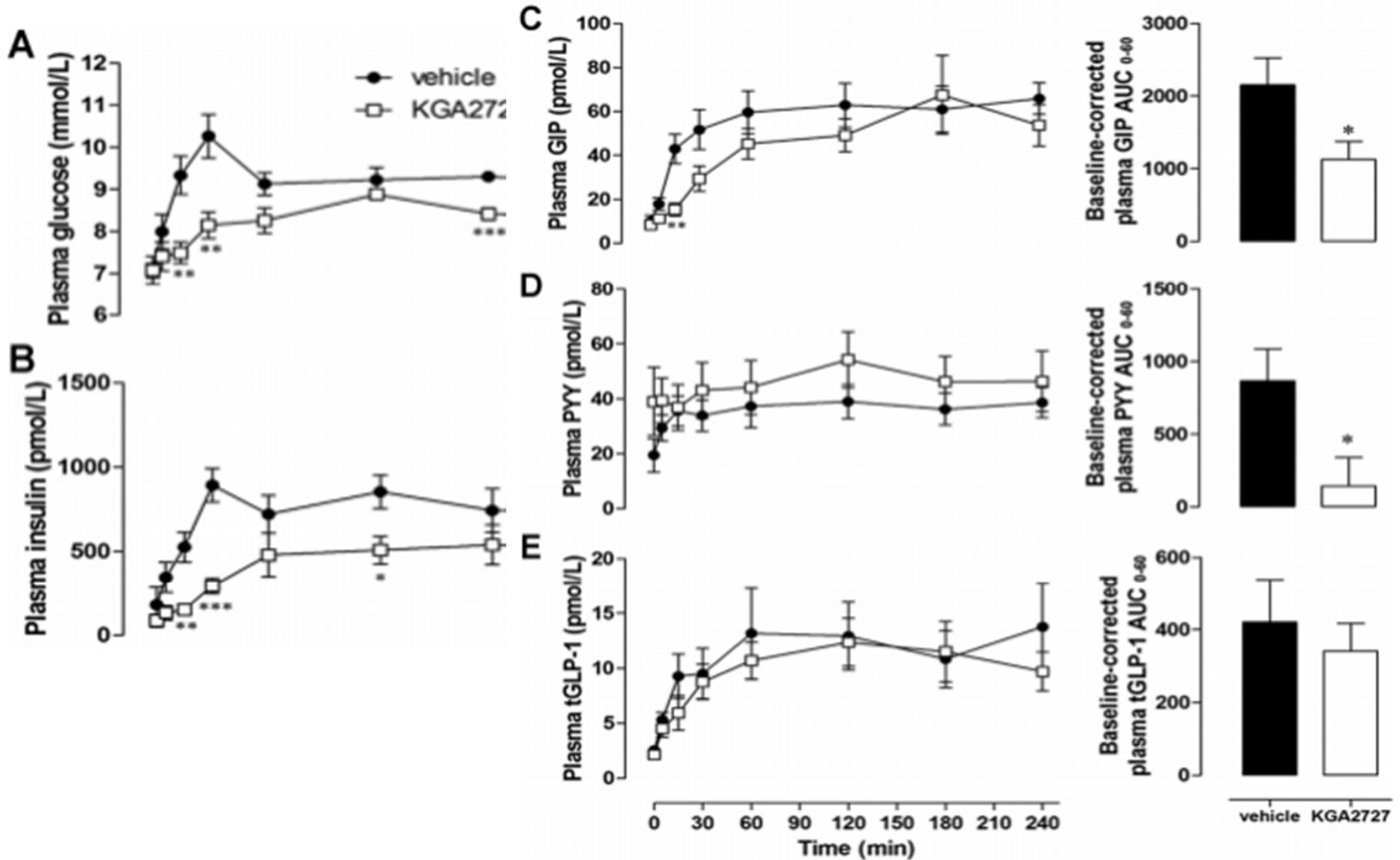
En thérapeutique

Inhibiteur du SGLT1



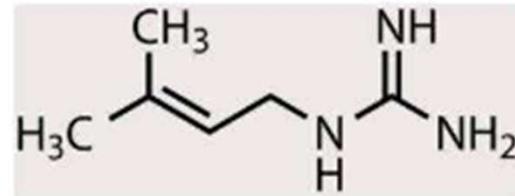
En thérapeutique

Inhibiteur du SGLT1

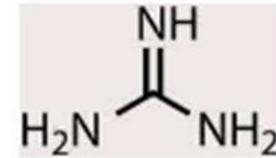


En thérapeutique

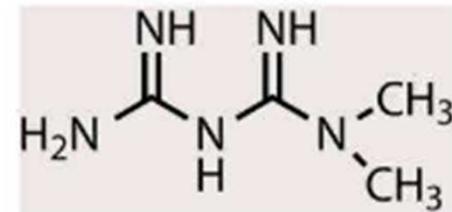
Du nouveau sur la metformine?



Galéguine



Guanidine



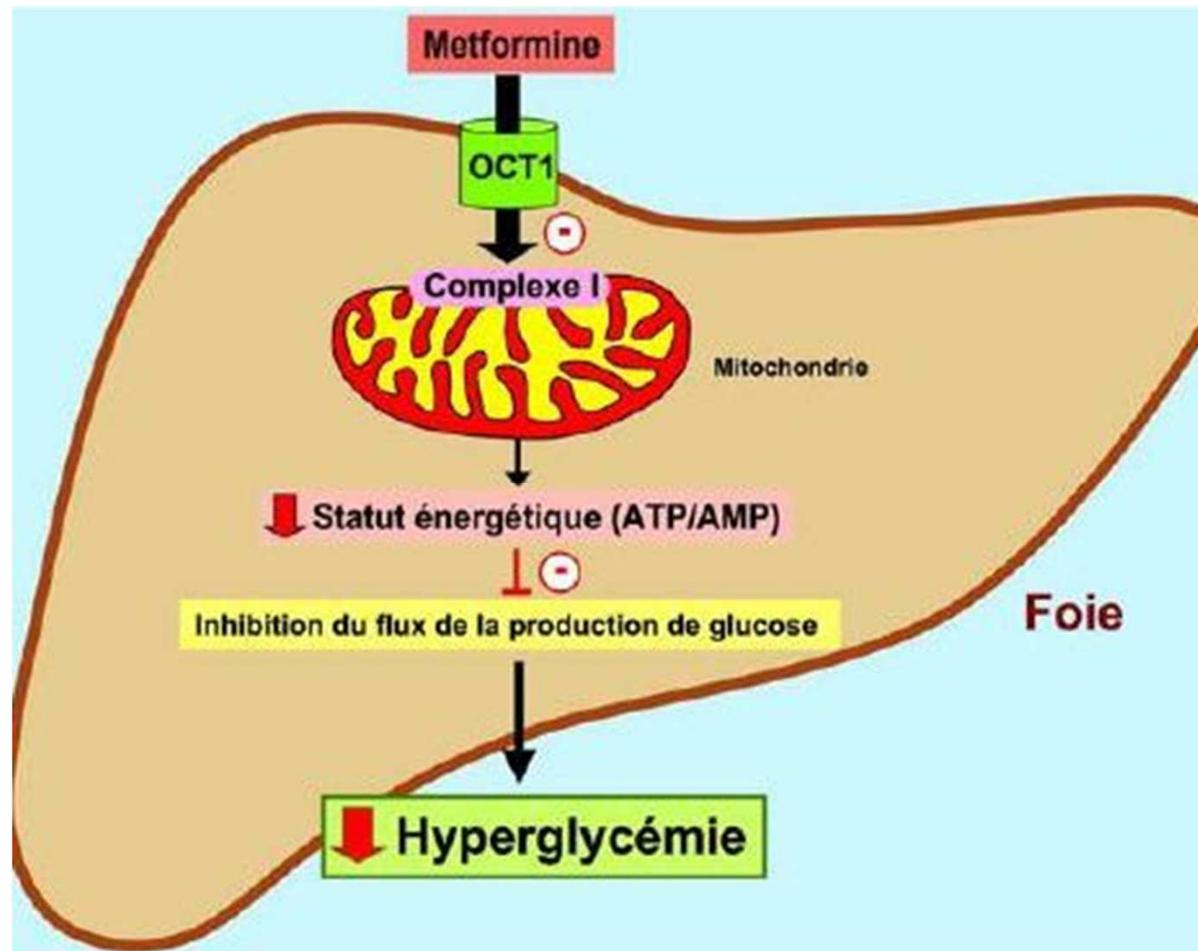
Metformine
(1,1-diméthylbiguanide)

La metformine

- .Dérivé d'une plante médicinale : Galega officinalis
- .Galéguine: testée comme hypoglycémiant chez l'homme en 1920 mais considérée comme trop toxique
- .2 dérivés seront alors testés : la metformine et la phenformine mais utilisées qu'à partir de 1950
- .Contrairement aux médicaments modernes, la metformine est avant tout le dérivé d'un produit naturel
 - ➔ Utilisée avant de connaître le mode d'action

La metformine

Effet hypoglycémiant via l'inhibition de la production hépatique de glucose maintenant largement connu

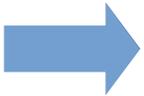


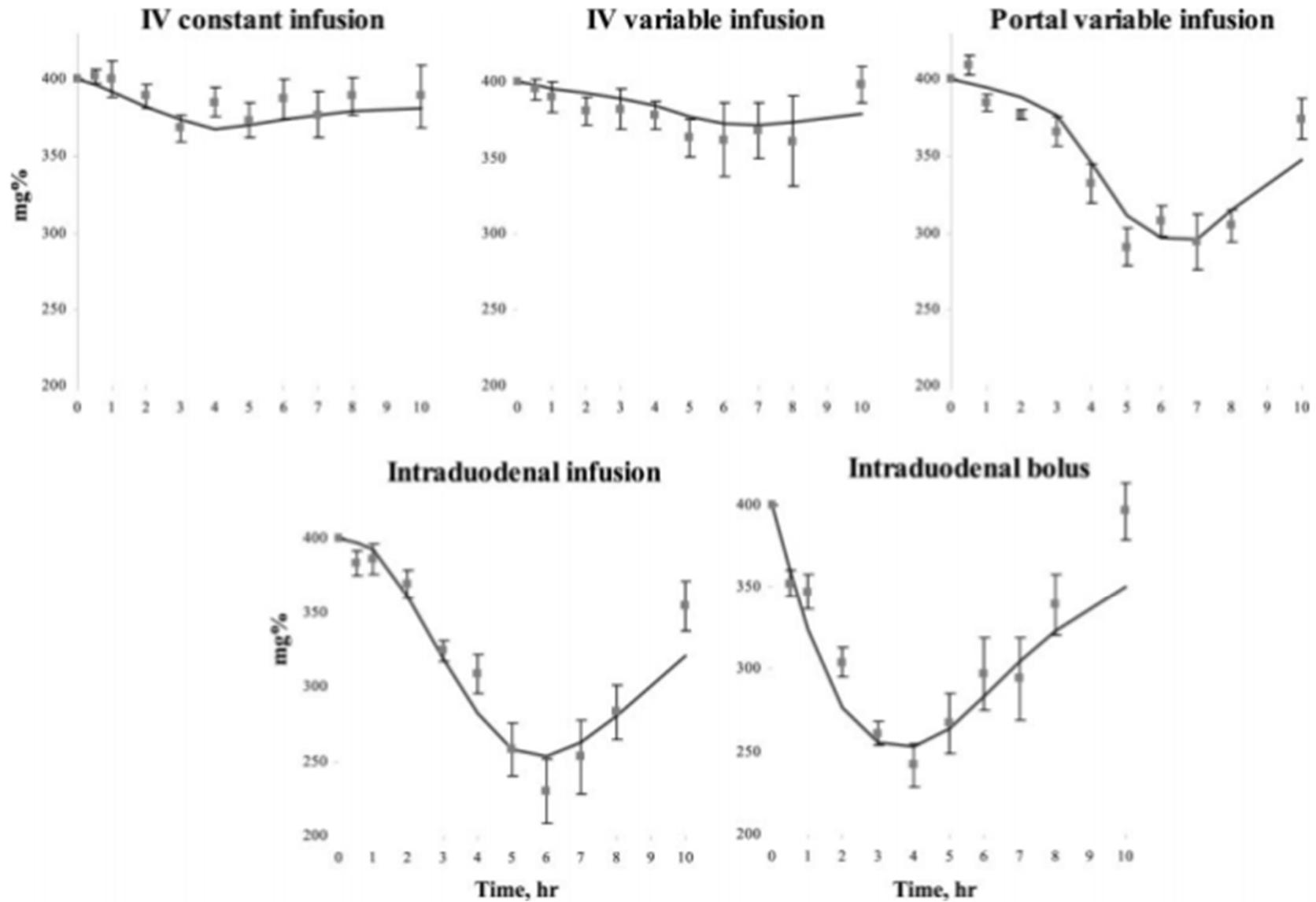
En thérapeutique

Du nouveau sur la metformine?

- Après prise orale de metformine :
 - Seulement 50-70 % est absorbée par l'intestin (puis excrétion à 90 % par voie urinaire)
 - Accumulation dans l'intestin grêle:

Etude récente avec un PETscan à la metformine marquée
la metformine orale est retrouvée en grande quantité dans l'intestin, le foie, le rein, mais peu dans les muscles

 Effet hypoglycémiant intestinal ?

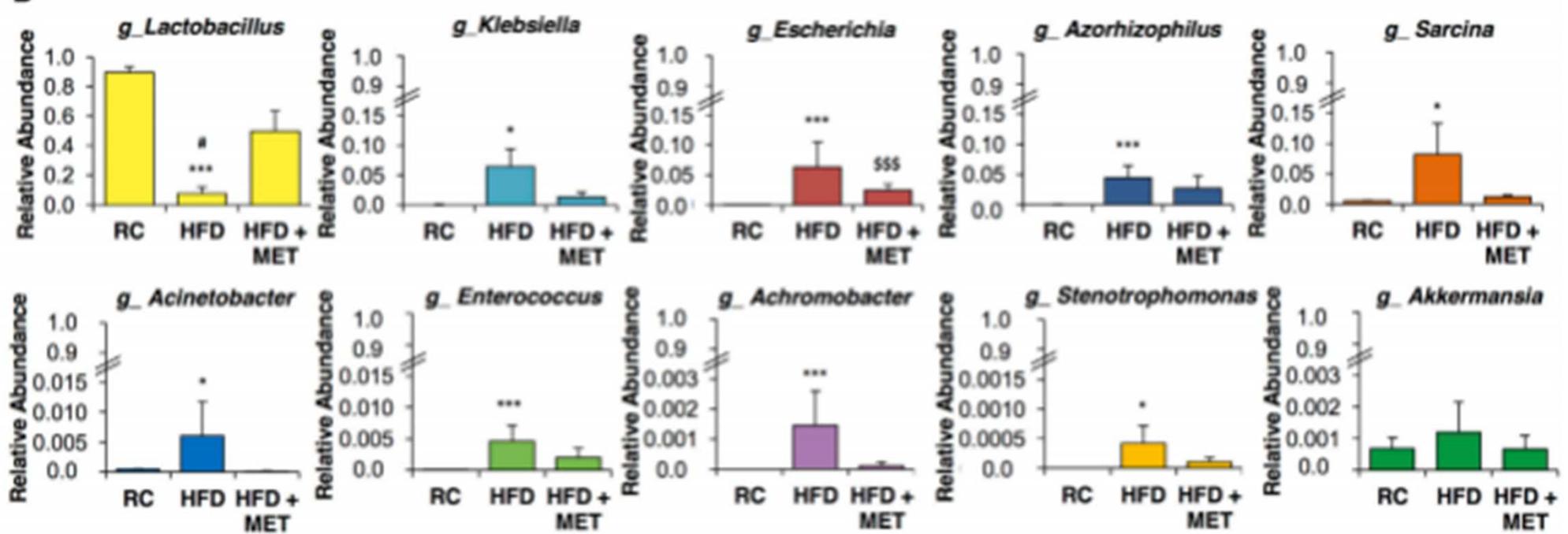


Effet hypoglycémiant plus important de la metformine si administrée par voie orale

En thérapeutique

Du nouveau sur la metformine

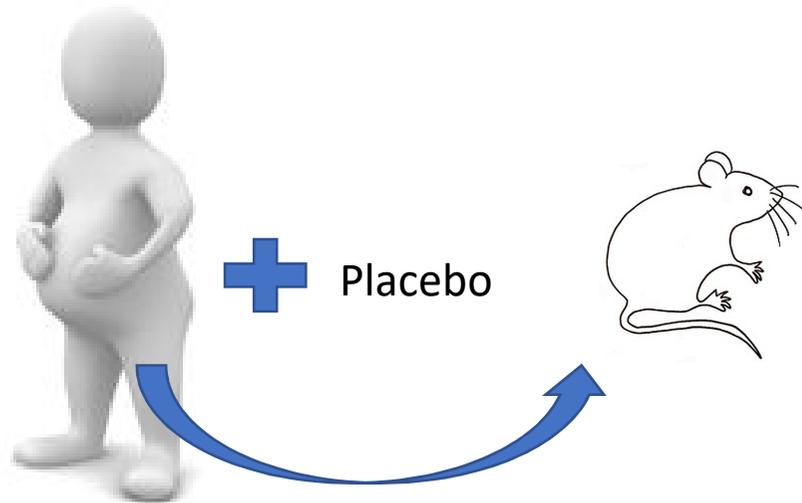
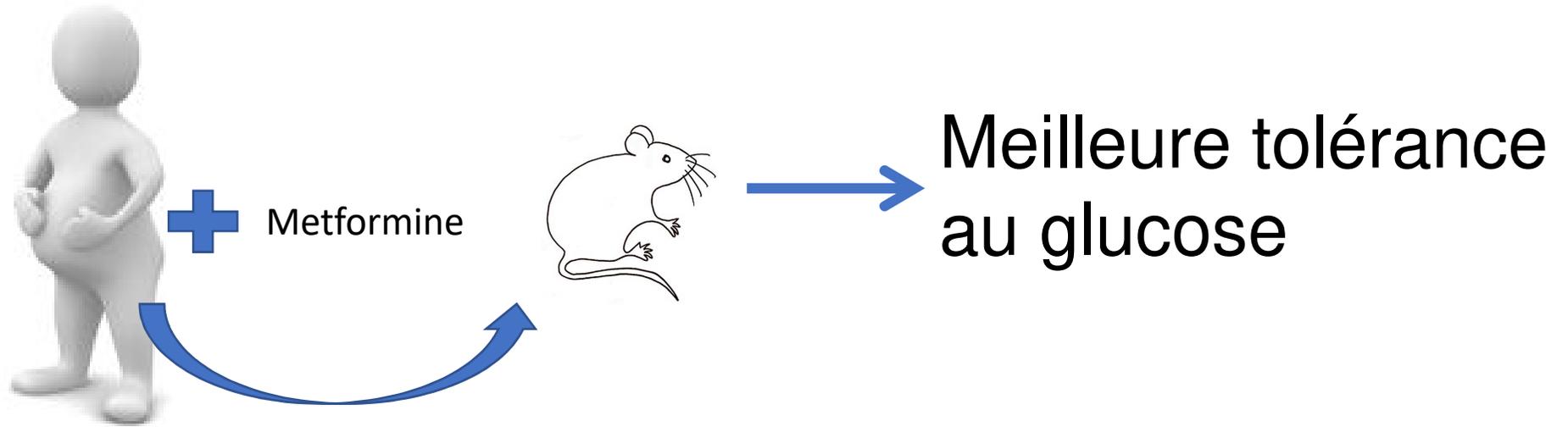
- Stimule la production de GLP1
- Modifie la composition du microbiote intestinal



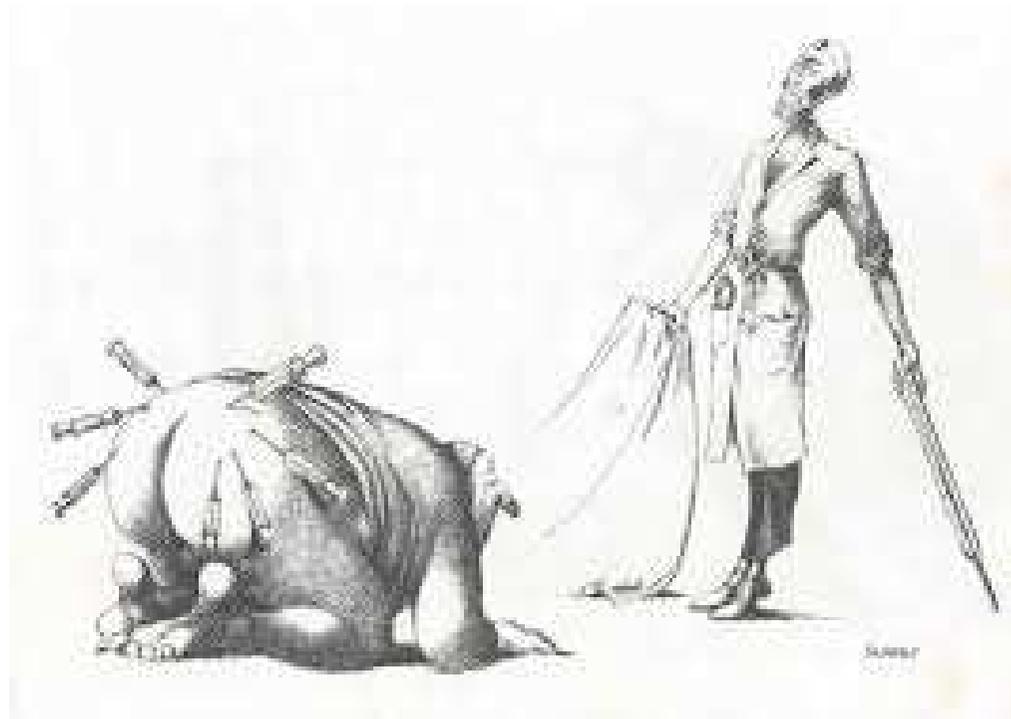
Augmentation des lactobacillus
chez les souris richement
nourries prenant de la
metformine



La metformine modifie le microbiote



Tube digestif et insulinorésistance

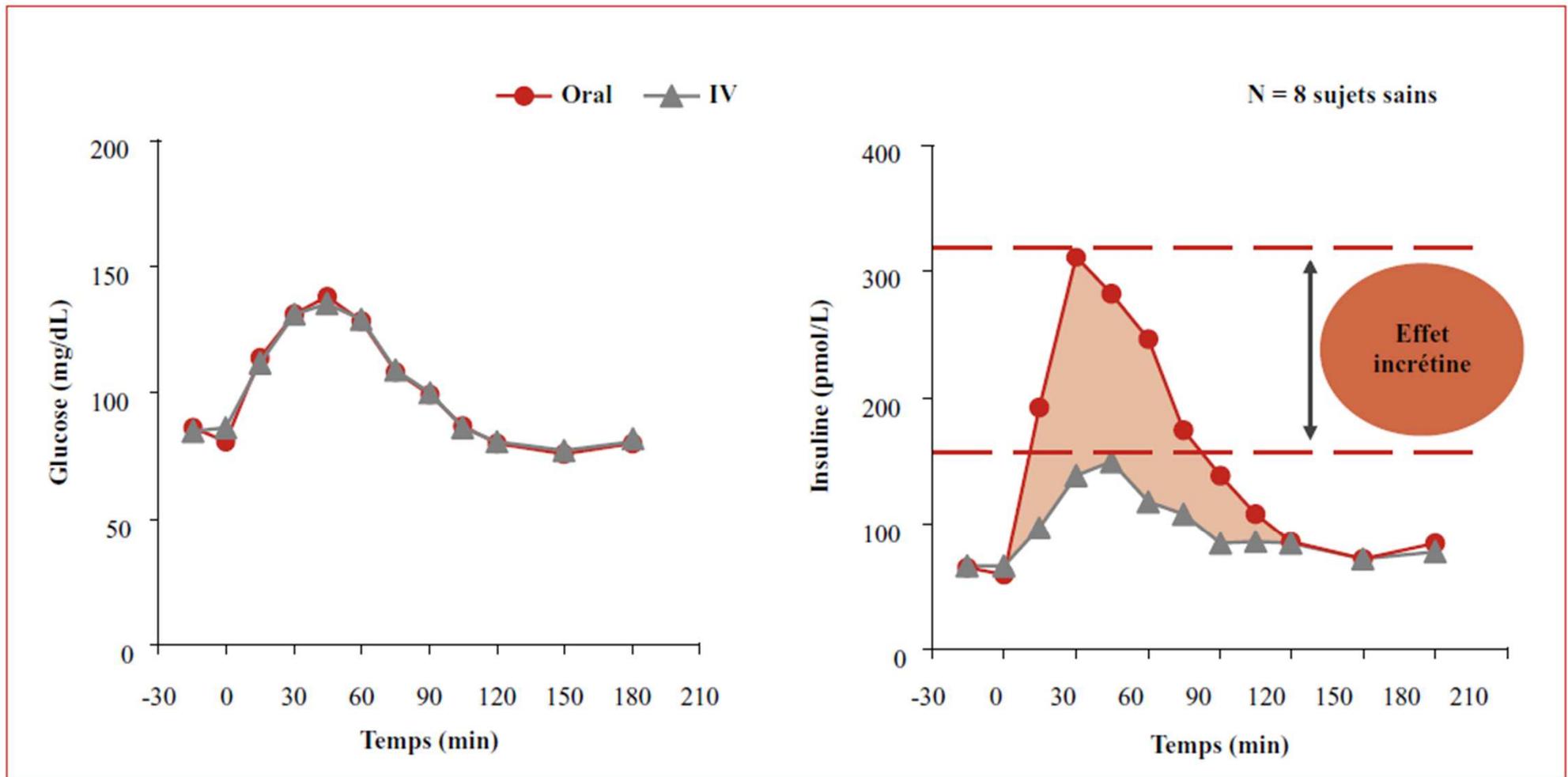


Tube digestif et insulino-résistance

Modulation de l'insulino-résistance:

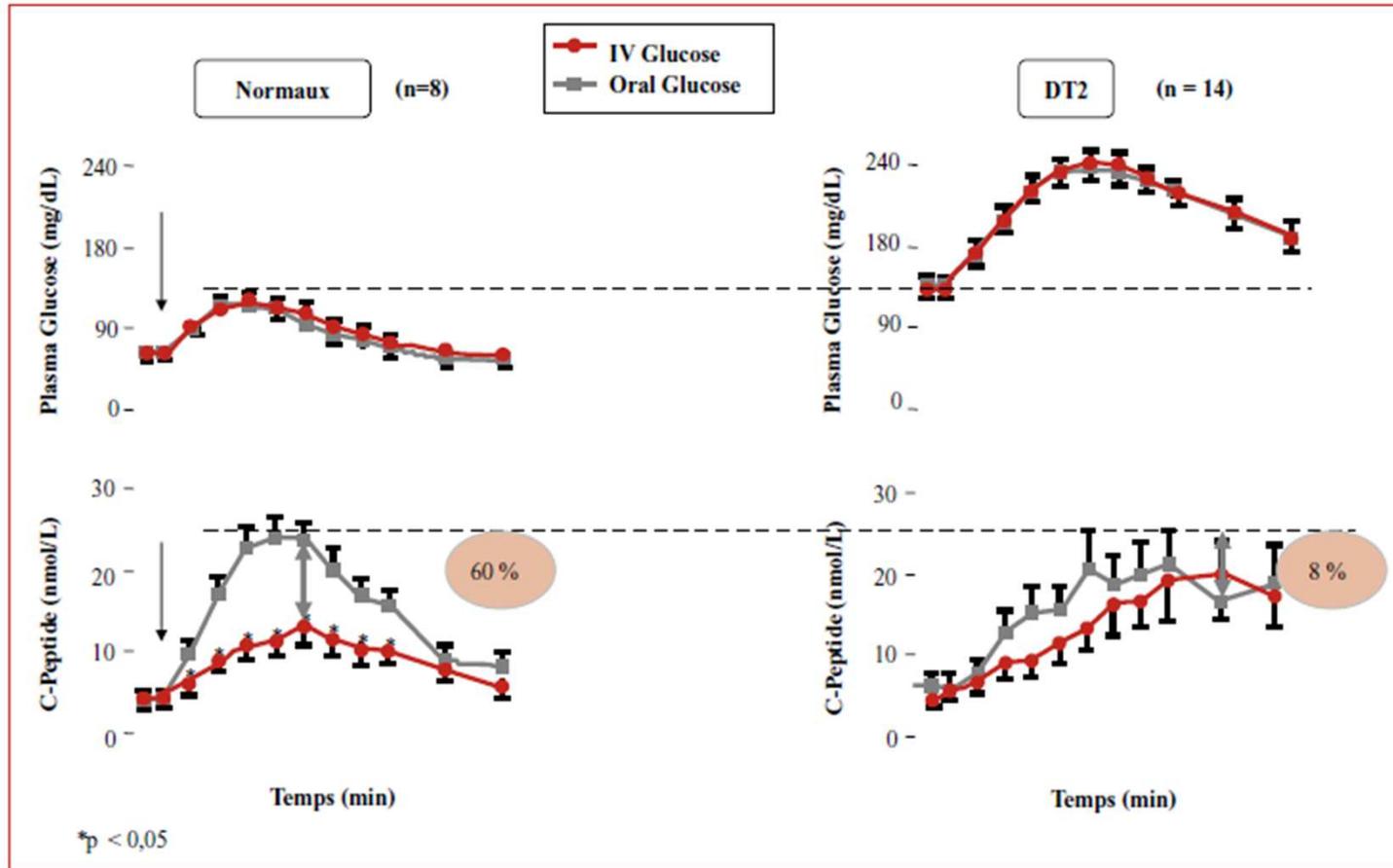
- Via les incrétines++
- Et également via le microbiote avec son rôle dans l'inflammation

L'effet INCRÉTINE



Sécrétions d'hormones stimulant l'insulino-sécrétion par l'intestin: les incrétines

L'EFFET INCRÉTINE DANS LE DT2



Dans le diabète de type 2: effet incrétine insuffisant

Les incrétines:

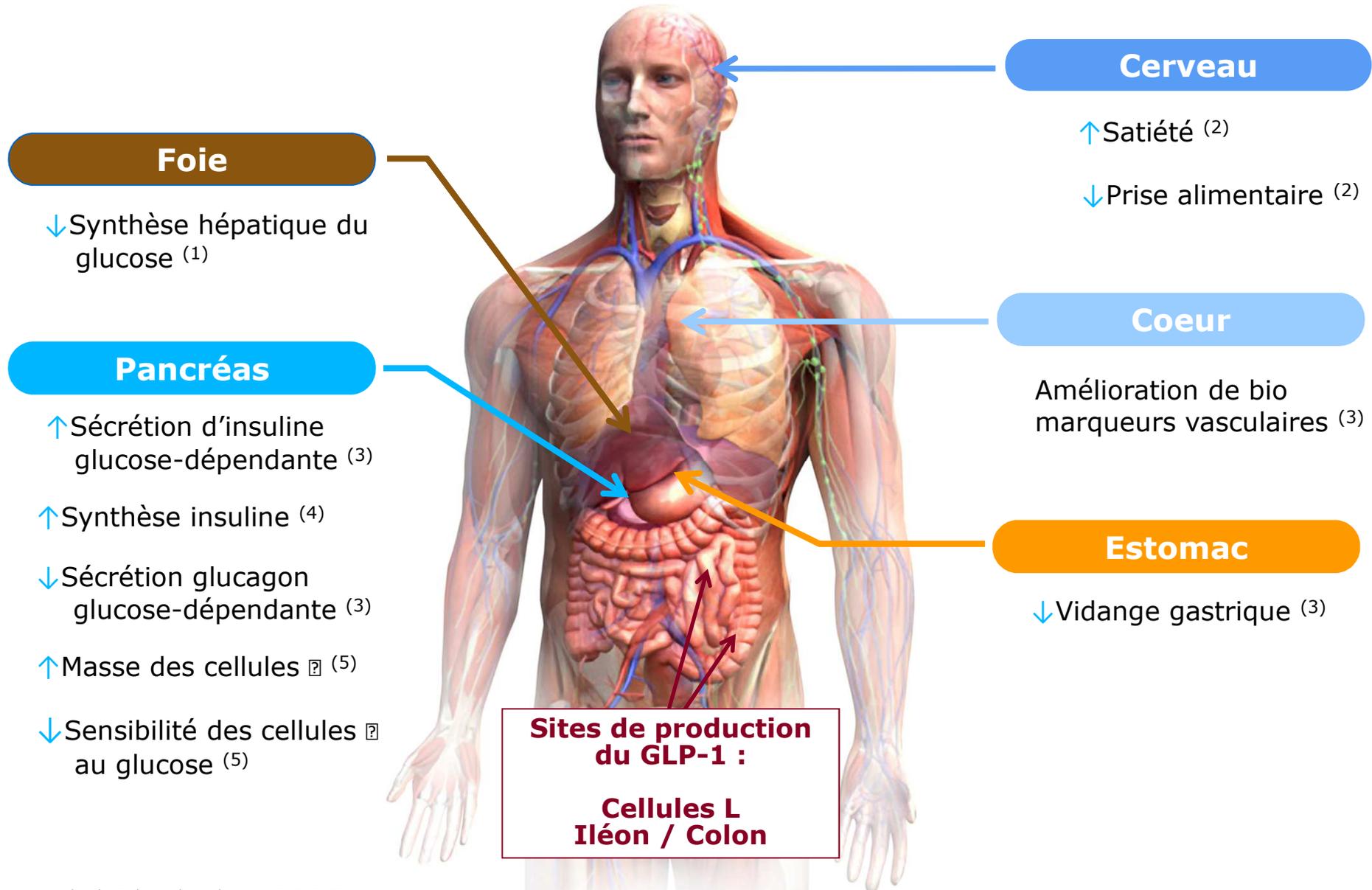
Physiologie

2 peptides identifiés:

- Le GLP-1 (=Glucagon-like peptide 1):
 - Sécrété par les cellules L de l'iléon
 - Sites d'action: cellules alpha et bêta pancréatiques, système digestif, SNC, myocarde, artère mésentérique
- Le GIP (= Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
 - Sécrété par les cellules K du jéjunum
 - Sites d'action: les cellules bêta pancréatique, SNC et les adipocytes

Autres entérohormones: PYY, ghréline...

Les effets du GLP-1



1. Toft-Nielsen MB. et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3717-3723.

2. Flint A. et al. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.

3. Nystrom T. et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209-1215.

4. Kieffer TJ. et al. Endocr Rev. 1999; 20(6):876-913.

5. Farilla L. et al. Endocrinology 2003;144(12):5149-58.

Les incrétines

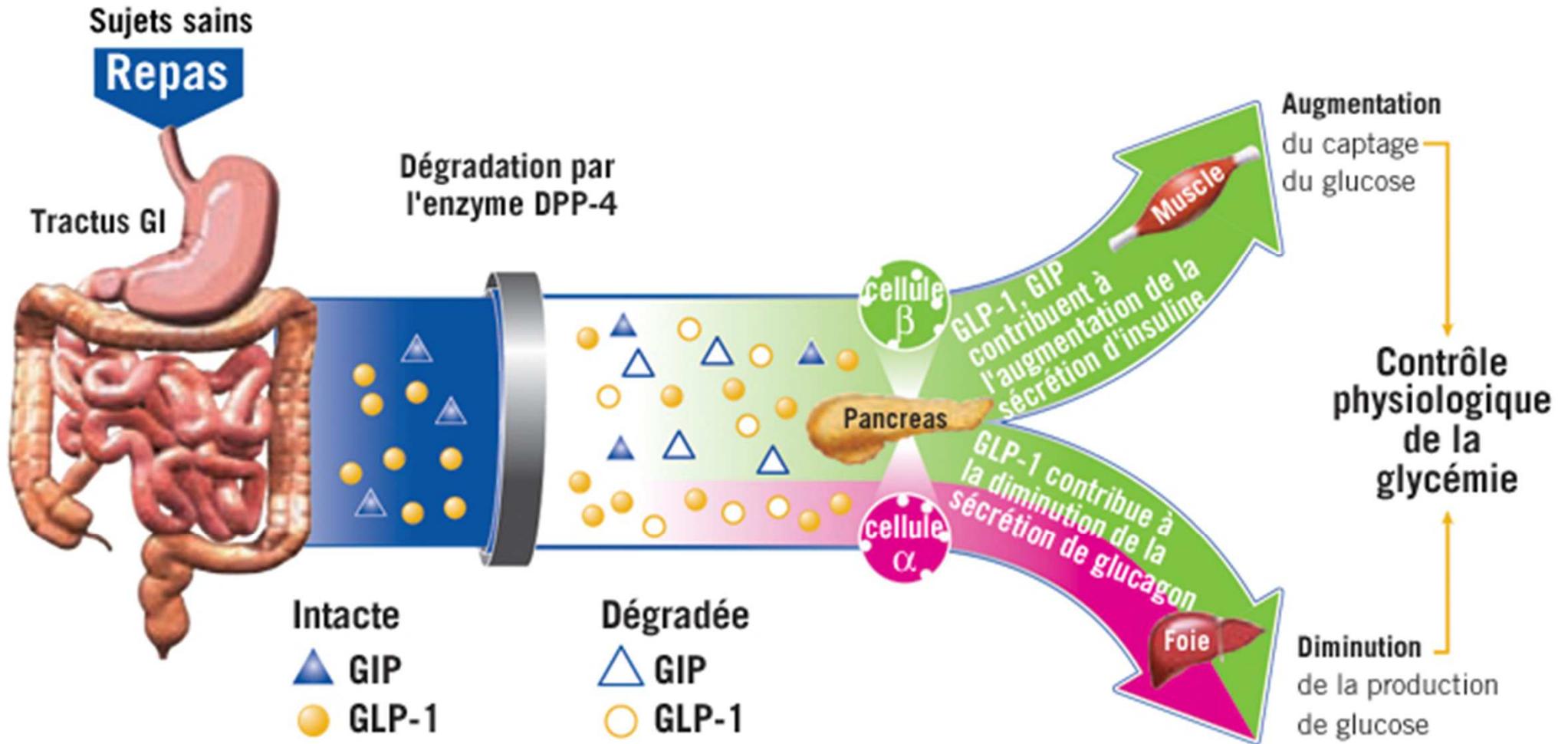


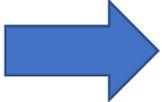
Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques.

En thérapeutique

Les incrétines

- Analogues du GLP1

- Inhibiteurs de la DPP4

 Sitagliptine, Saxagliptine, Vildagliptine
Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide...

- Prometteur: Co-analogue GLP1-GIP

En thérapeutique: Le By pass

.Effets métaboliques précoces indépendamment de la perte de poids.

.Effet « BRAVE » :

-Modification du cycle biliaire

-Diminution de la poche gastrique

-Action vagale

-Modification des hormones digestives :

•Modification de GLP1, PYY anorexigènes

•Diminution de Ghréline orexigène

-Modification du microbiote : ↓ingestion de lipides

-↓ inflammation chronique de bas grade

-↑ sensibilité à insuline

En thérapeutique

Le By pass



Cerveau (1)

↳ Satiété (↗ GLP1)
↳ apports alimentaires
Changement du goûts
↳ apport lipidique
>> changement de la composition microbienne

Petite poche gastrique (2)

↳ pH
Pullulation microbienne +
changement de la
composition microbienne
microbiota composition

Production biliaire (3)

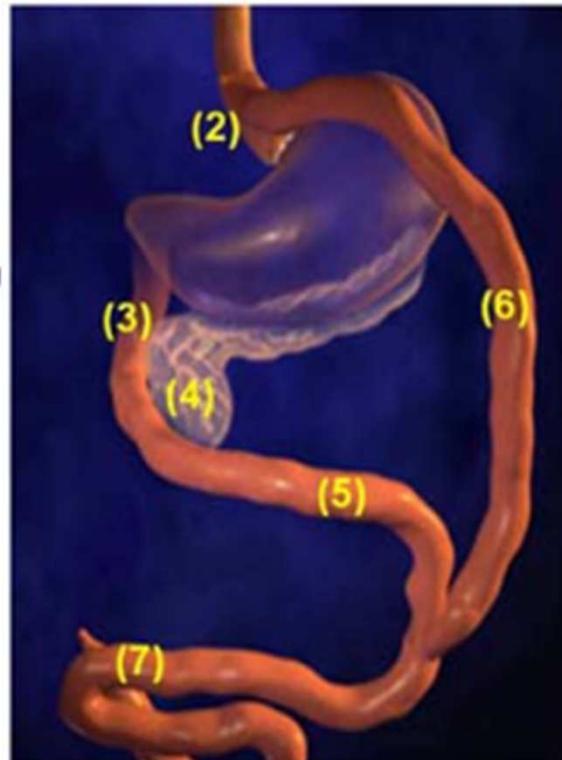
↳ acides biliaires primaires via
↳ apports lipidiques alimentaires

Pancreas (4)

↗ sécrétion d'insuline
via ↗ production du GLP1

Jejunum proximal (5)

Anse exclue >>>pullulation
bactérienne
↗ déconjugaison des acides
biliaires primaires



Anse commune (6)

↗ transit

Intestin distal (7)

↗ GLP1
↗ acides biliaires secondaires
Toxicité bactérienne
>> changement de la
composition microbienne

Tube digestif et appétit



Tube digestif et modulation de l'appétit

Rôle +++ du microbiote intestinal

- Plus de 500 espèces
- Surtout des bactéries
- 3 familles principales : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria
- 50-100 X plus de gènes que l'hôte
- Réservoir de capacité enzymatique non disponible chez l'hôte

FLORE COLIQUE

3 grands groupes phylogéniques Phyla :

- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Actinobacteria

70% totalité du microbiote humain

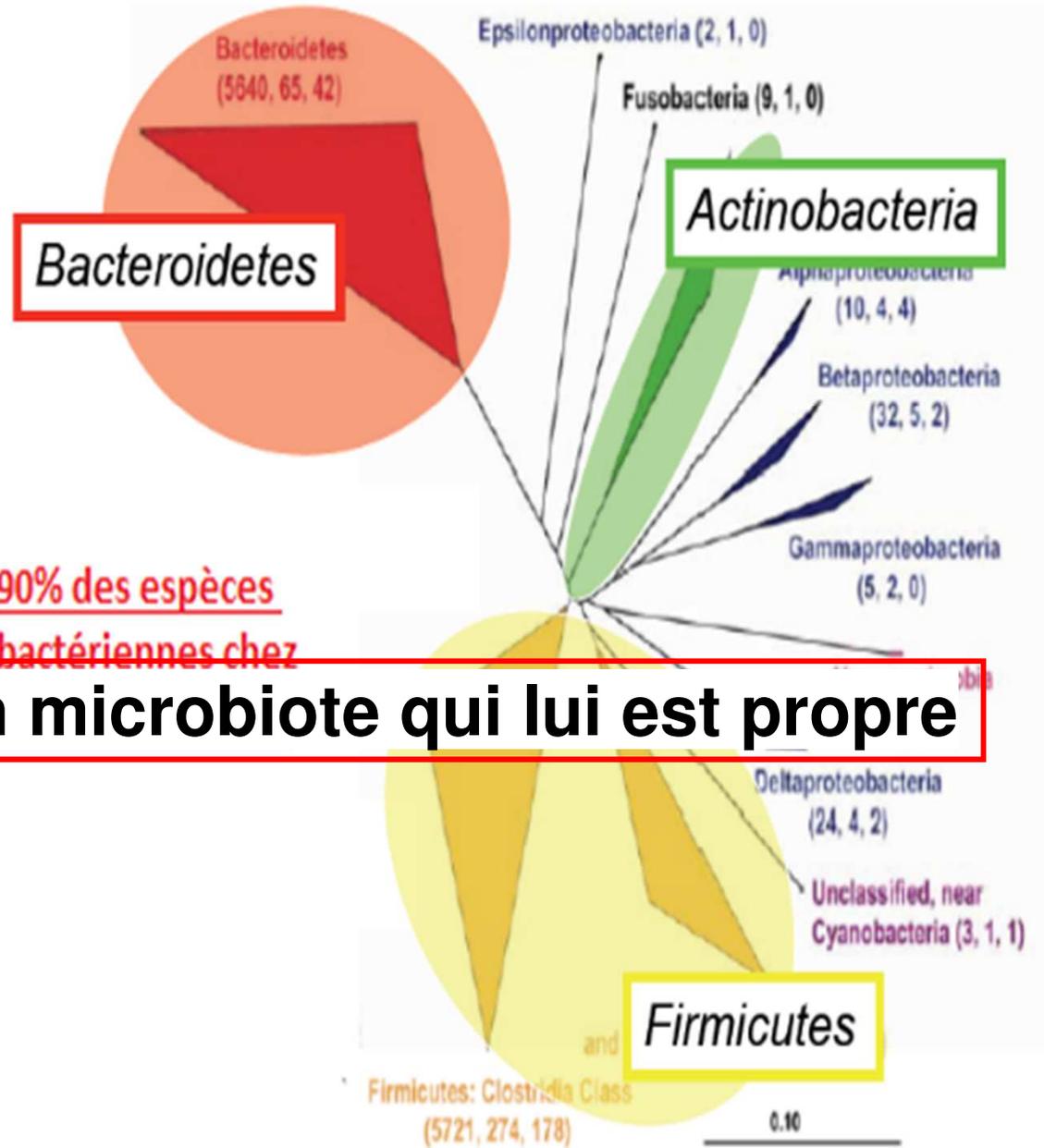
+

6 genres bactériens

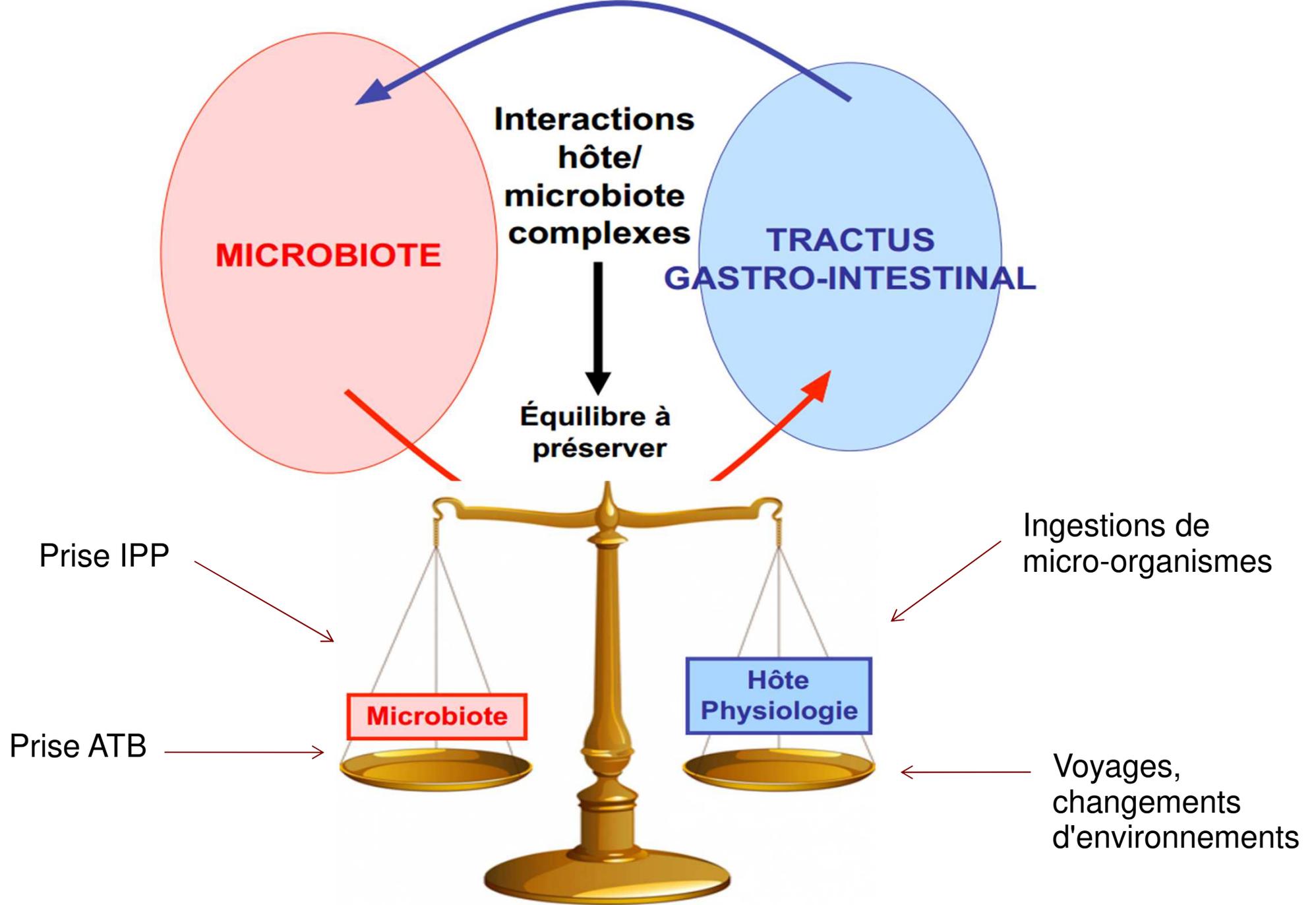
- Ba
- Eubacterium
- Costridium
- Enterococcus
- Bifidobacterium
- Lactobacillus

90% des espèces bactériennes chez

Chaque personne a un microbiote qui lui est propre

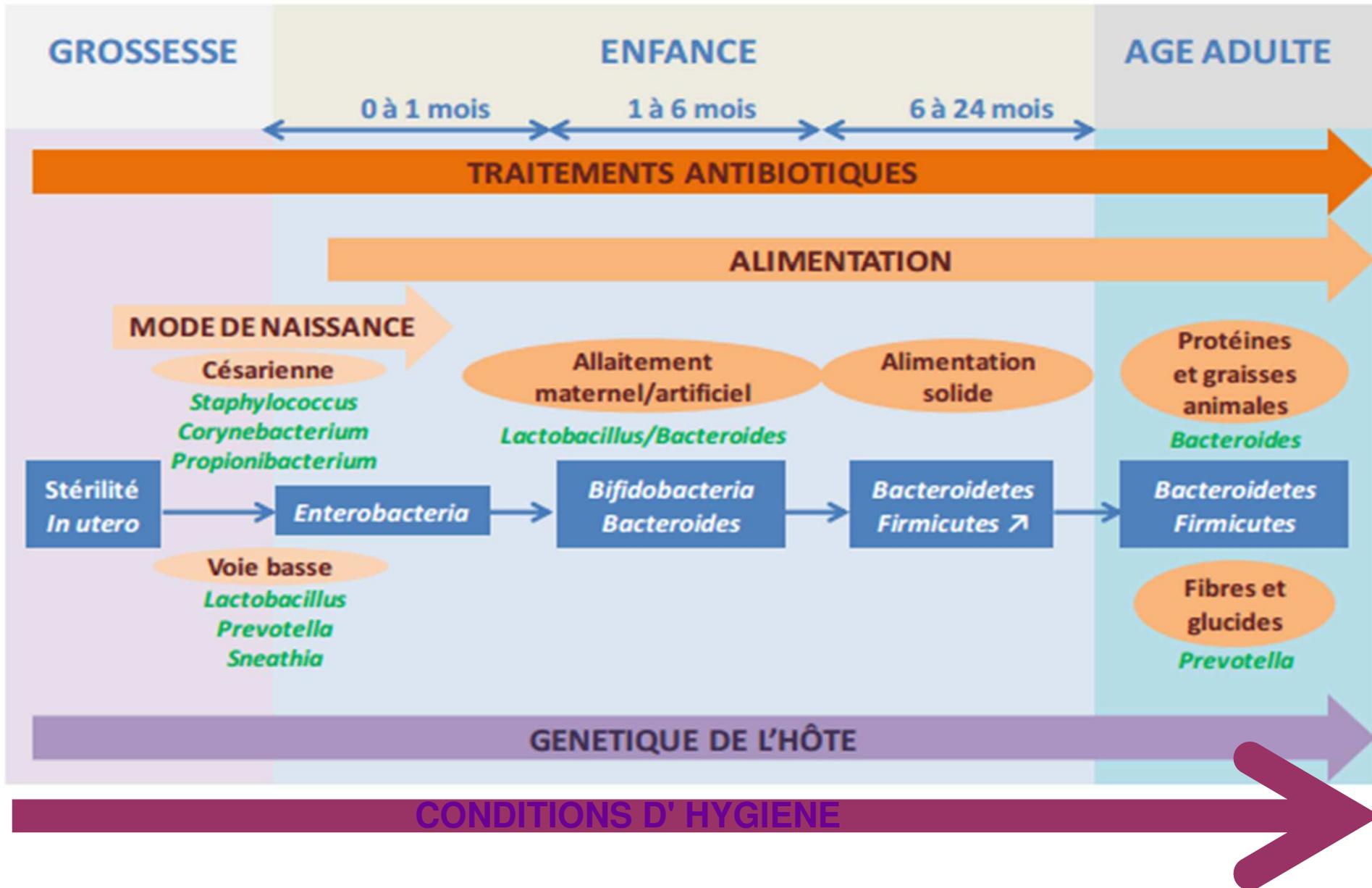


Eckburg et al. 2005

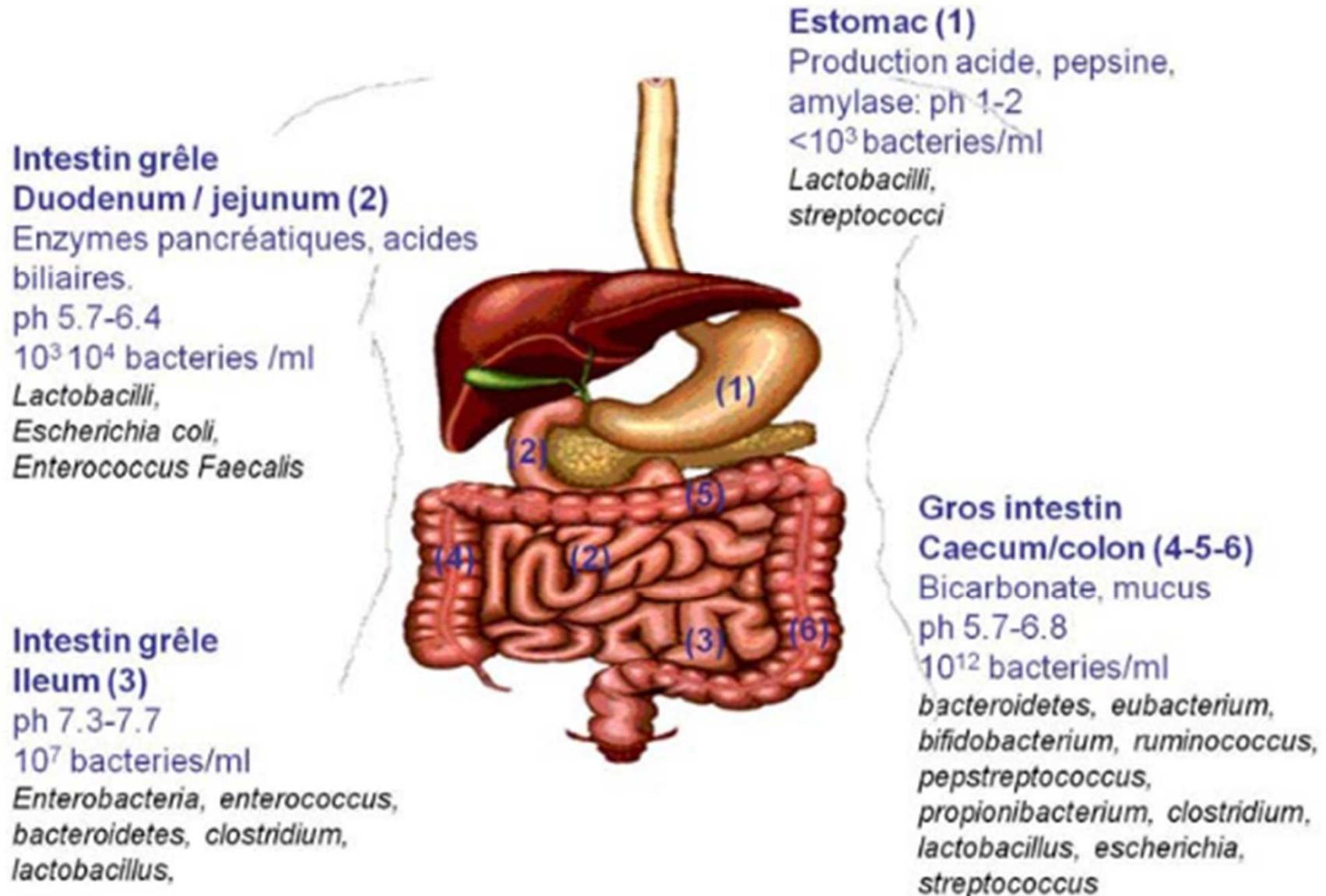


DYSBIOSE = état de déséquilibre

Facteurs influençant le microbiote intestinal



Composition du microbiote le long du tube digestif normal



Multiples fonctions du microbiote

• Sur la digestion :

- Fermentation des glucides
- Métabolisme lipidique et protéique
- Production vitaminique (B5 et B12)
- Co-métabolisme des acides biliaires

• Barrière protectrice et fonction immunologique

• Action trophique sur les cellules intestinales

• Action sur le système nerveux: SNC et système nerveux intestinal (axe intestin-cerveau)

Microbiote intestinal



- Étude récente par séquençage génétique
- Études actuelles grâce à des souris axéniques et des transplantations fécales
- Encore bcp d'inconnu...

Le microbiote: une étude progressive et laborieuse...

Cons

- Le le
- Le sc



asse que

s que les

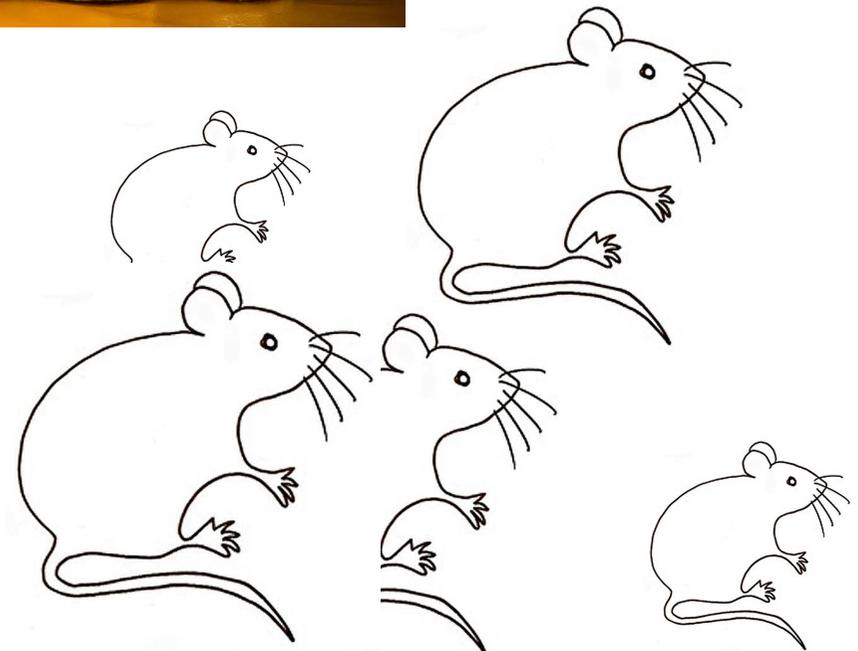
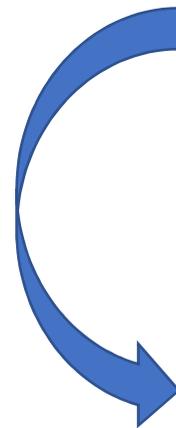
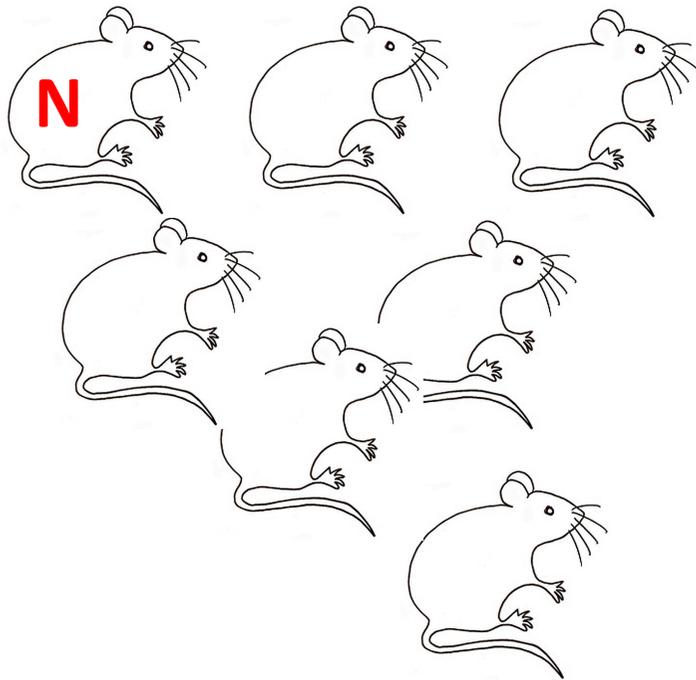
Le microbiote: une étude progressive et laborieuse...



➔ les souris transplantées augmentent de 60% leur masse grasse

Cette prise de poids s'accompagne d'une augmentation de la glycémie, des AGL, des TG et du CT sanguins

Le microbiote: une étude progressive et laborieuse...



une



Et chez l'homme ?



Patients Obèses :

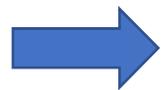


firmicutes et



bactéroidetes

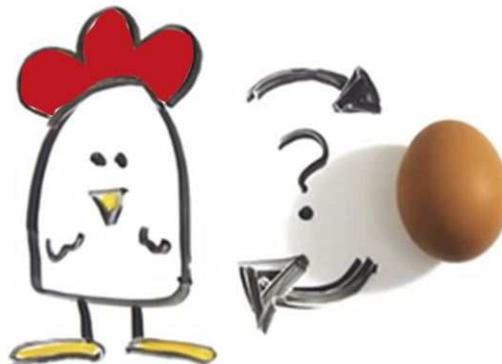
Régime hypocalorique



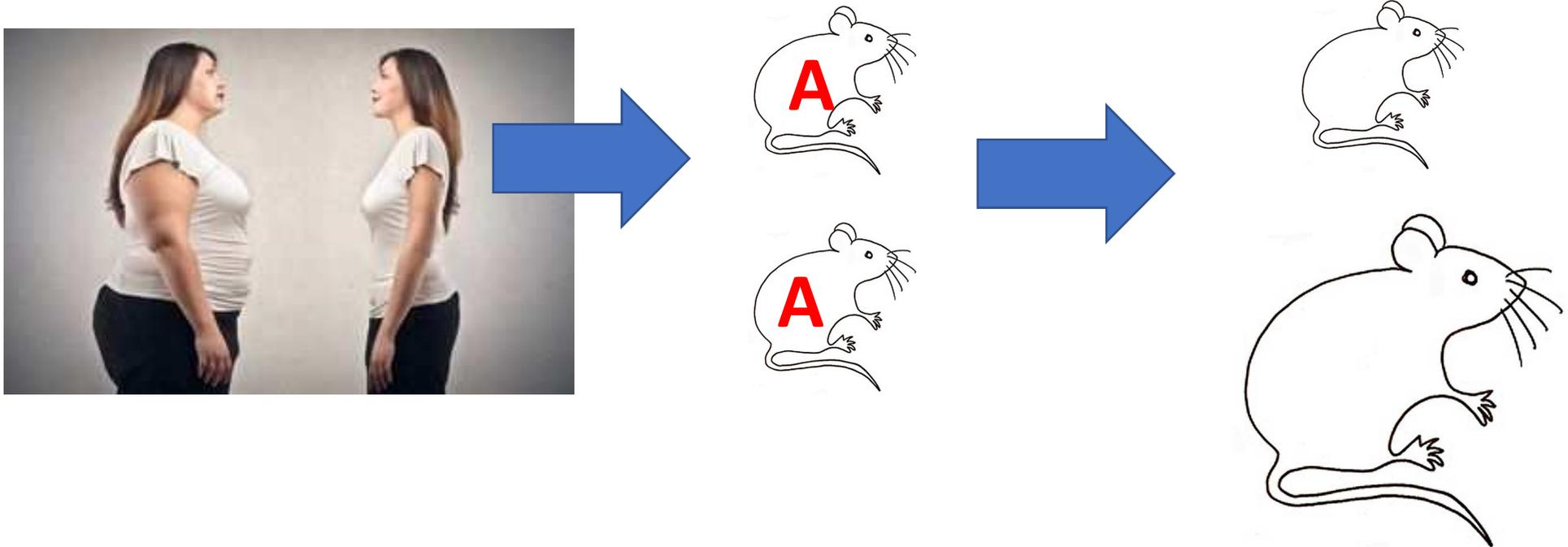
retour à un profil similaire aux sujets minces

Mais études discordantes

Modification du microbiote: cause ou la conséquence de l'obésité ?



Et chez l'homme ?



Traitement de l'obésité = Transplantation fécale?

Pour le moment non réalisée (indication uniquement dans la colite à *C. difficile* résistante)

Le microbiote et métabolisme

Fabrication des acides gras à chaîne courte
(SCFAs)

Effets des SCFAs:

- Énergétique: 5-10% des ressources énergétiques du corps
- Synthèse du cholestérol
- Favorisent les Bacteroidetes au détriment des Firmicutes
- Stimulent la sécrétion de GLP1

En thérapeutique agir sur la flore intestinale

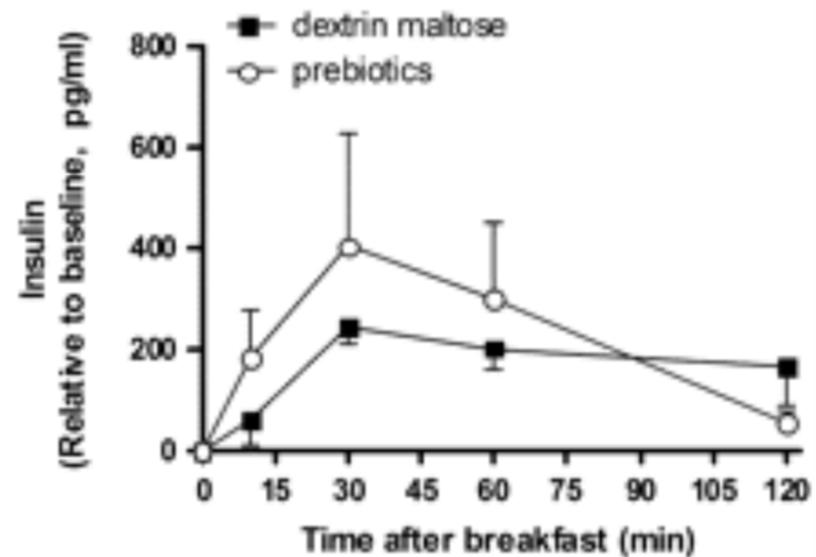
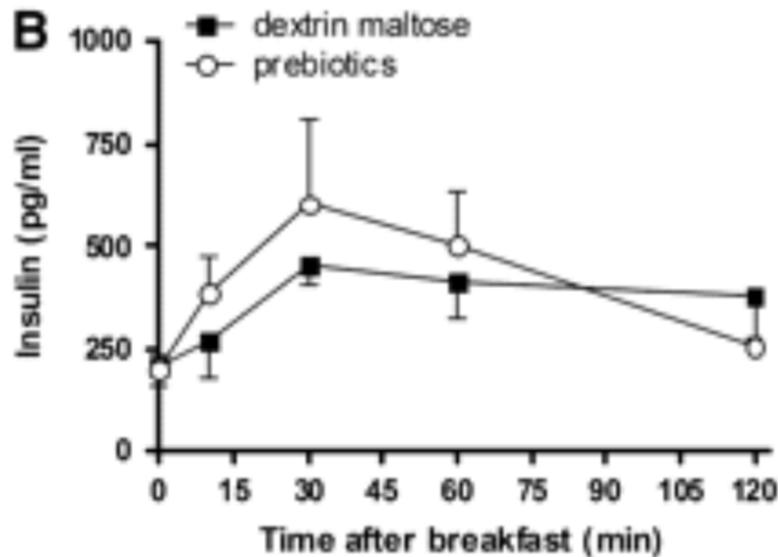
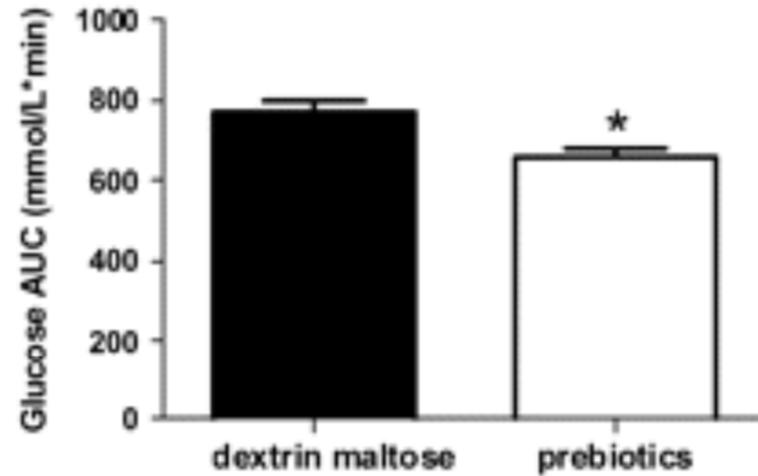
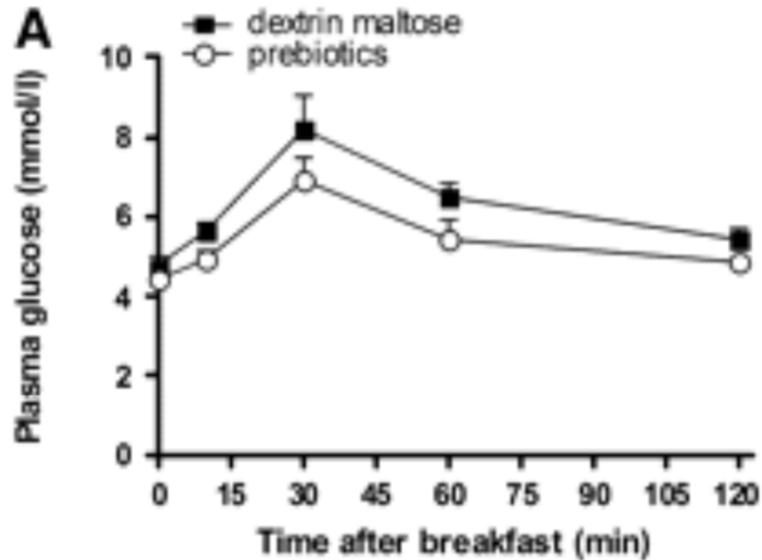
Prébiotiques: composants naturels ou artificiels (souvent glucides complexes) naturellement non digérables, mais fermentés par les bactéries intestinales. Ils favorisent la multiplication de certaines bactéries bénéfiques pour la santé. (bifidobactéries, lactobacilles)

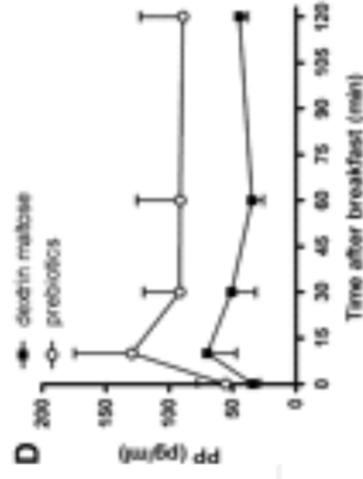
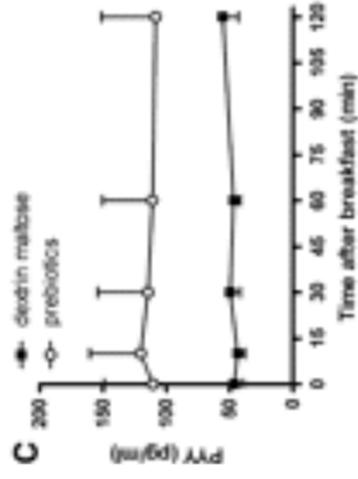
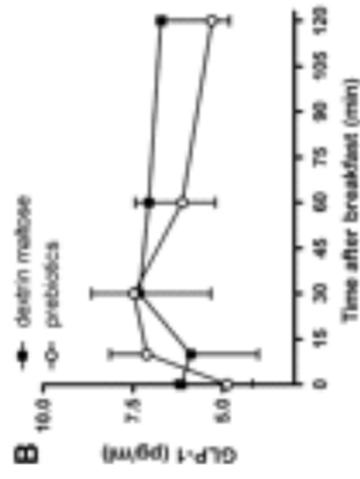
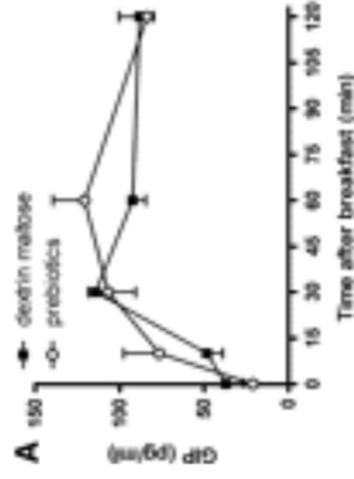
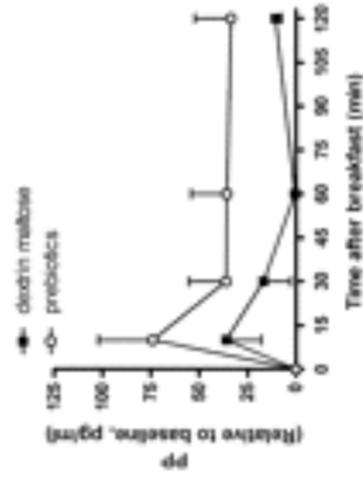
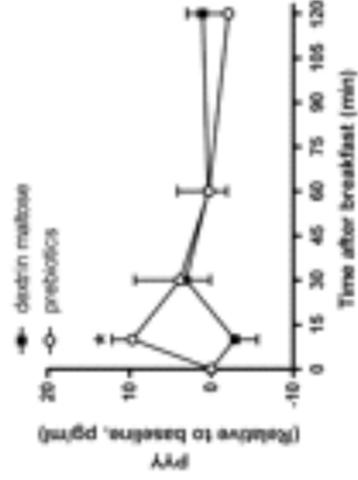
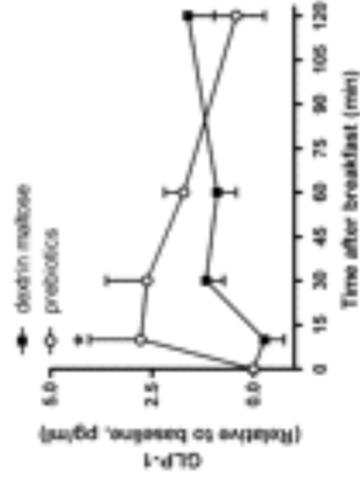
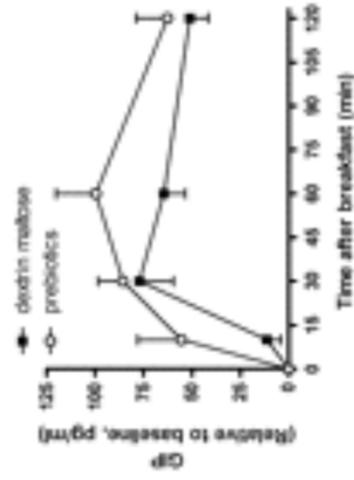
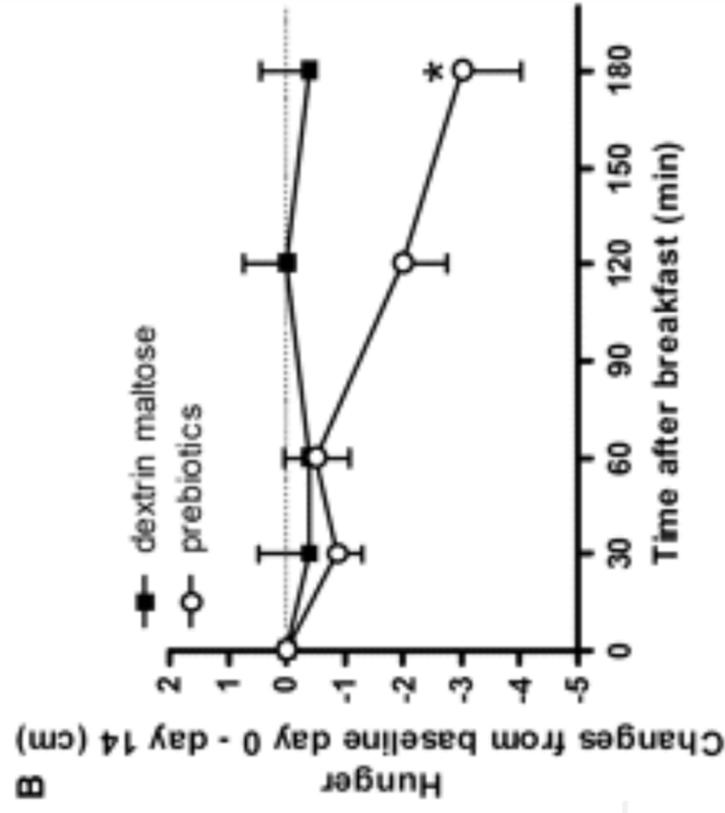
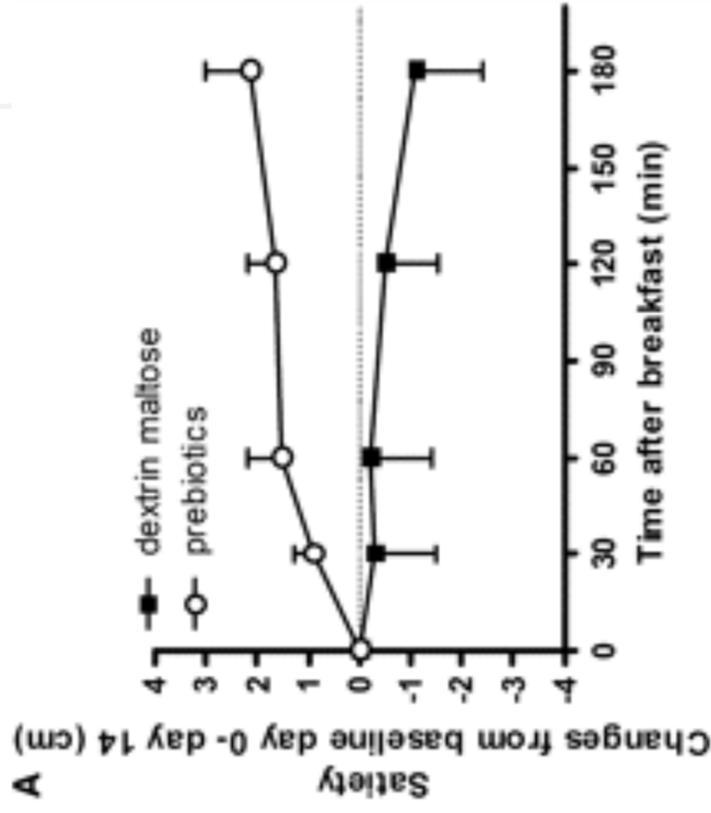
chicorée, artichauts, asperges, miel, oignons ail... Fructane, inuline, fructooligosaccharides, cyclodextrines...

Probiotiques: compléments alimentaires contenant des bactéries vivantes (bifidobactéries/lactobacilles)

•Symbiotiques: mélange de bactéries sélectionnées et de sucre, supposé favorisé le développement bactérien

Prébiotiques: étude en double aveugle





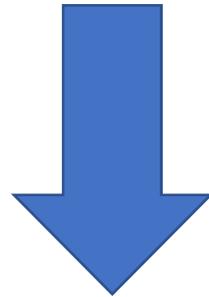
Tube digestif et Inflammation



Le microbiote et inflammation

Etat de Dysbiose

Etat d'endotoxémie

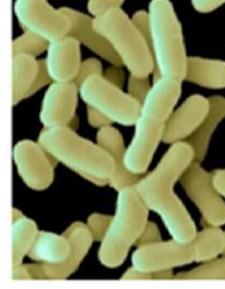


Inflammation et insulino-résistance

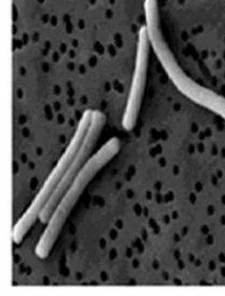
Consumption of prebiotics



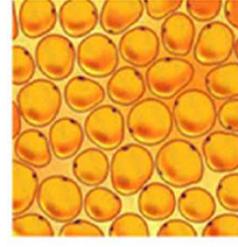
Bifidobacterium spp.



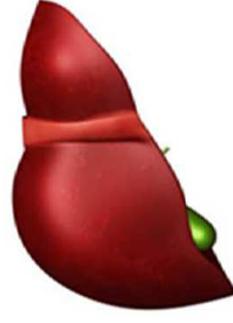
Lactobacillus



↓ Short Chain Fatty Acids



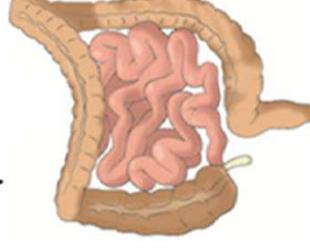
- ↓ Fat Mass
- ↓ Body weight
- ↓ Lipogenesis
- ↓ Inflammation



- ↓ Glycemic index
- ↓ Glucose tolerance



- ↓ Appetite
- ↑ Satiety



- ↑ GLP-1
- ↑ GLP-2
- ↑ PYY



- ↑ Insulin

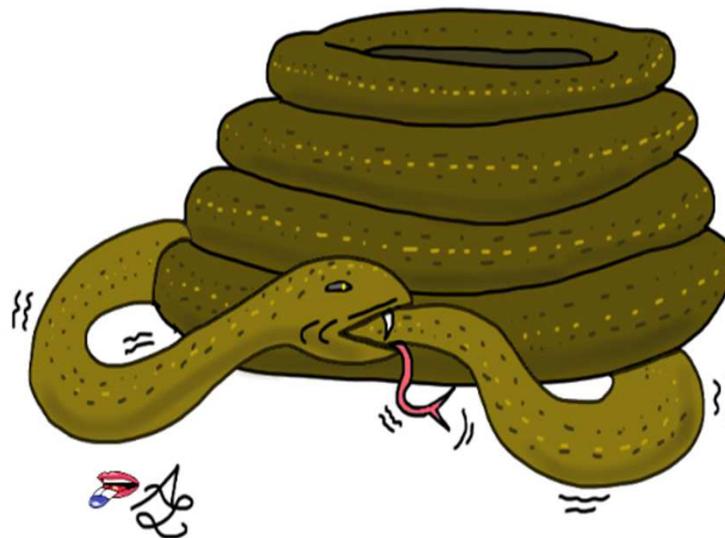
En conclusion

Le tube digestif

Organe clé du métabolisme énergétique de l'organisme

Cible de choix pour la lutte contre les maladies métaboliques

Intervention nécessaire dès le jeune âge!



QUI MANGE QUI ?

