

# Le tube digestif

Un nouvel organe endocrine ?

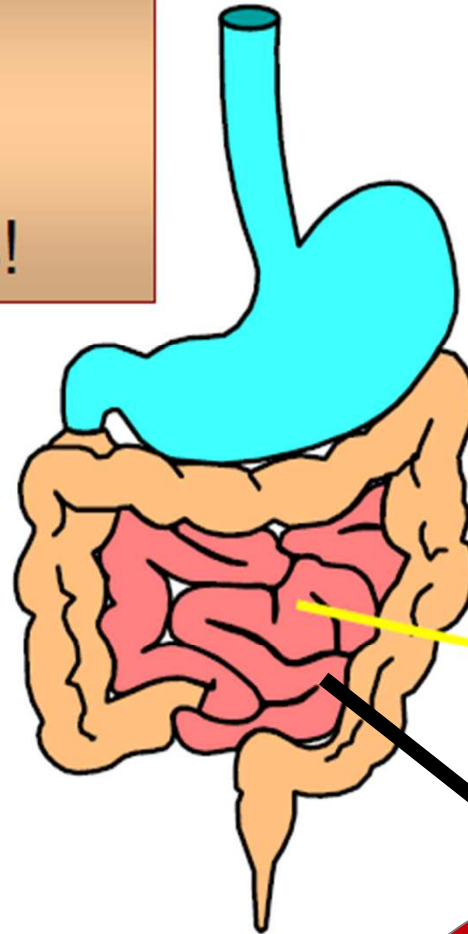


Digestion et assimilation  
des aliments

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



Deuxième cerveau  
100 millions de  
neurones!



Microbiote intestinal  
100 000 milliards  
de bactéries !

Grande Surface 400m2 !!!

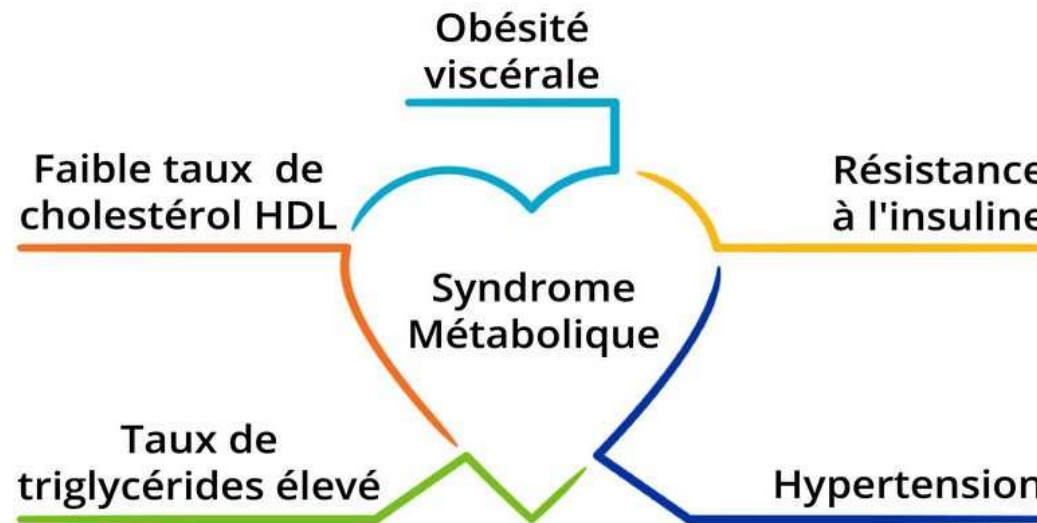
X2



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

# Tube digestif et syndrome métabolique

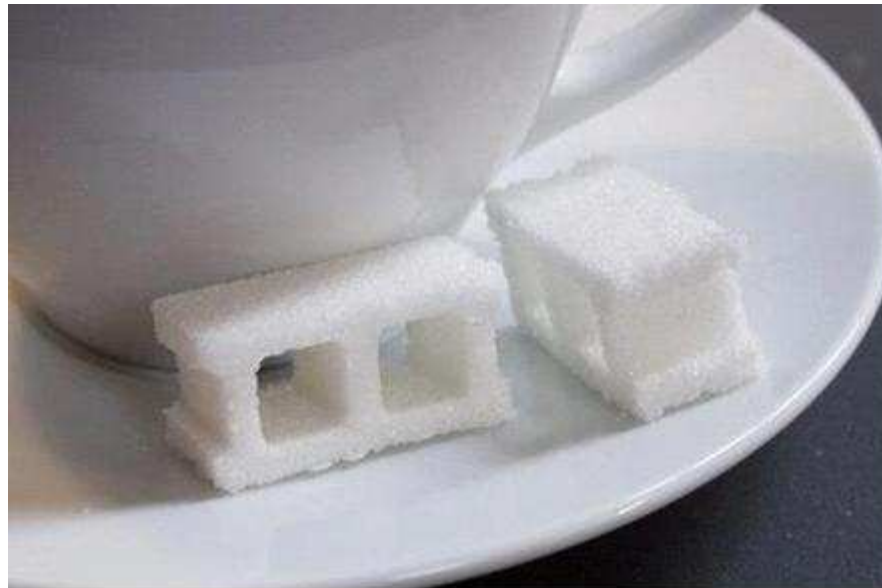
Une liaison dangereuse ?



Le tube digestif en lien avec ces paramètres :

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

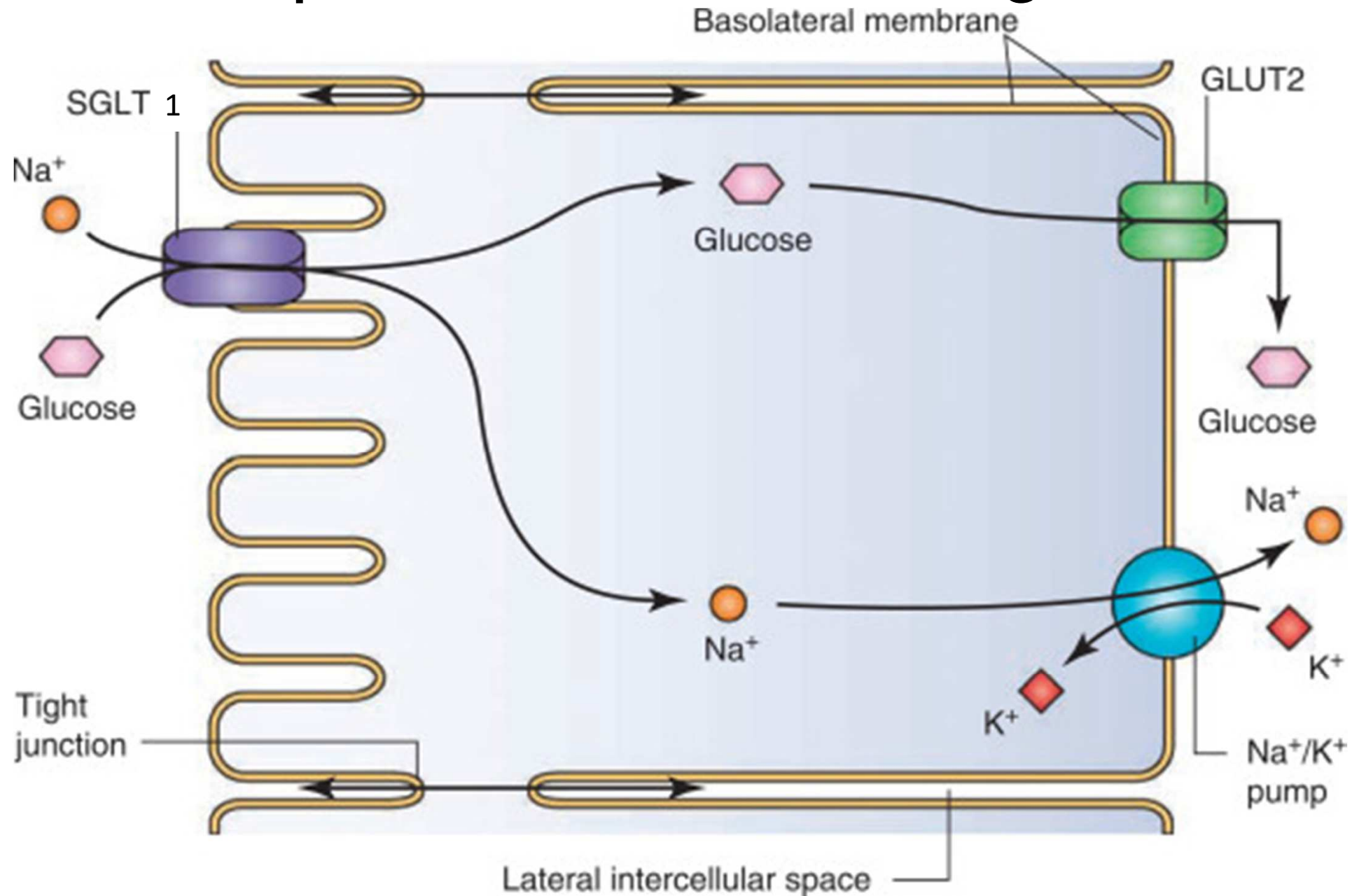
# Absorption intestinale du glucose



# 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





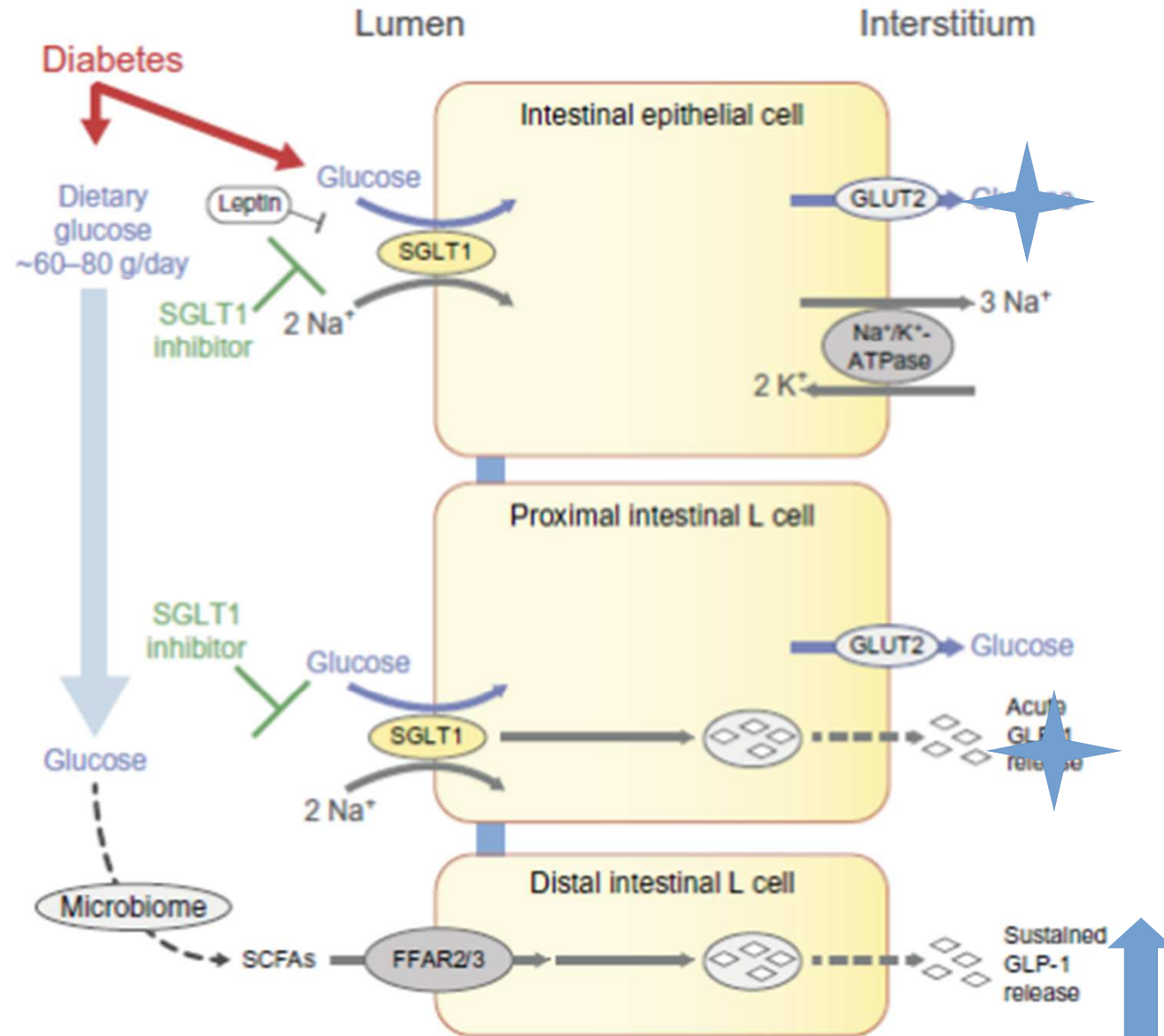
# Absorption intestinale du glucose

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



# En thérapeutique

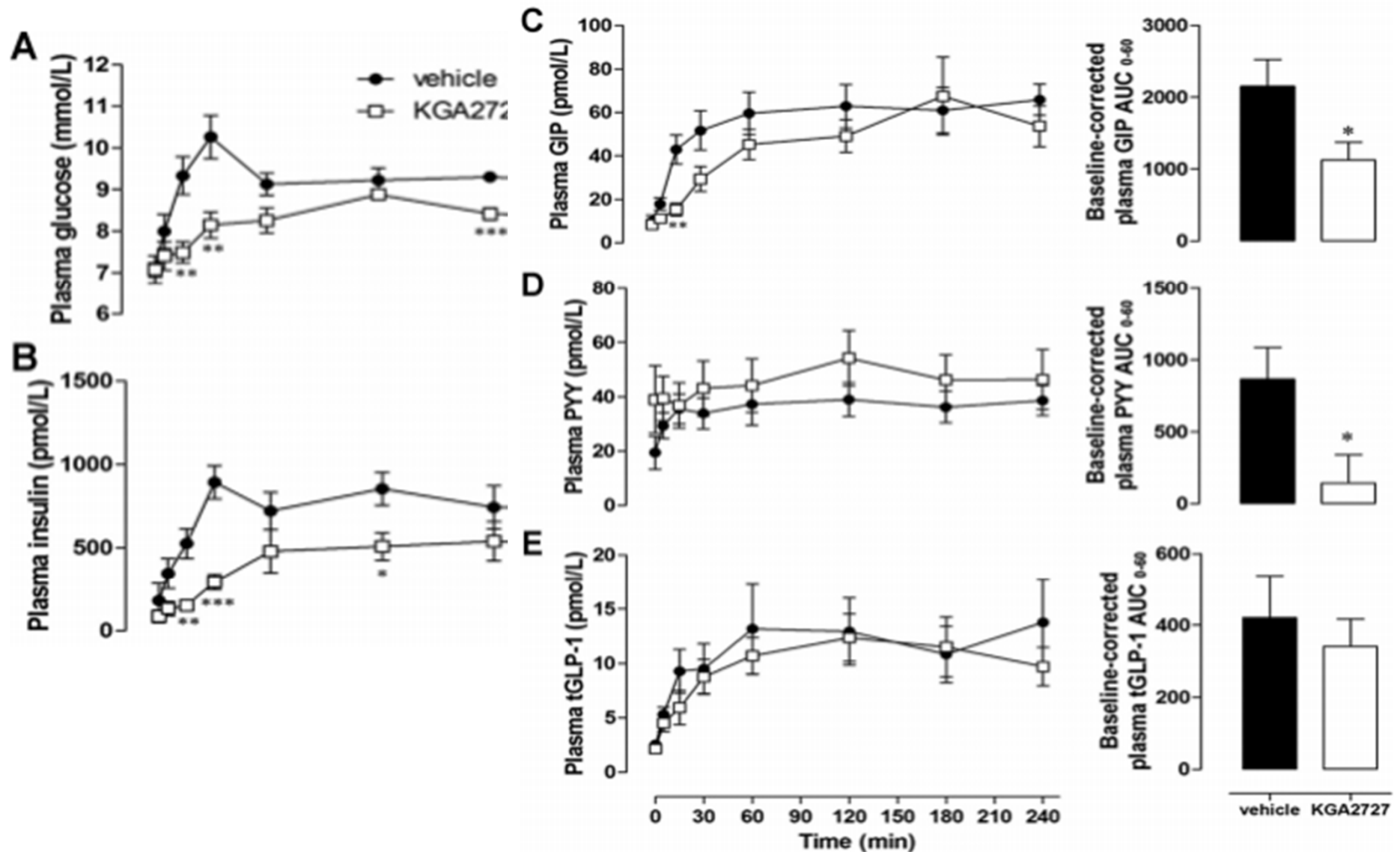
## Inhibiteur du SGLT1





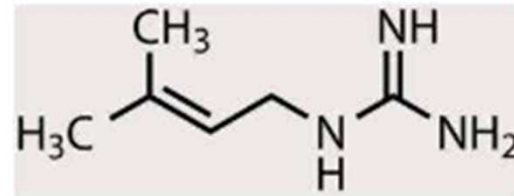
# En thérapeutique

## Inhibiteur du SGLT1

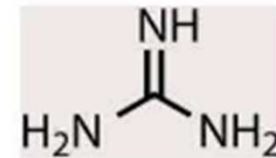


# En thérapeutique

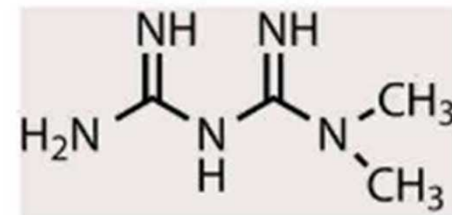
## Du nouveau sur la metformine?



Galéine



Guanidine



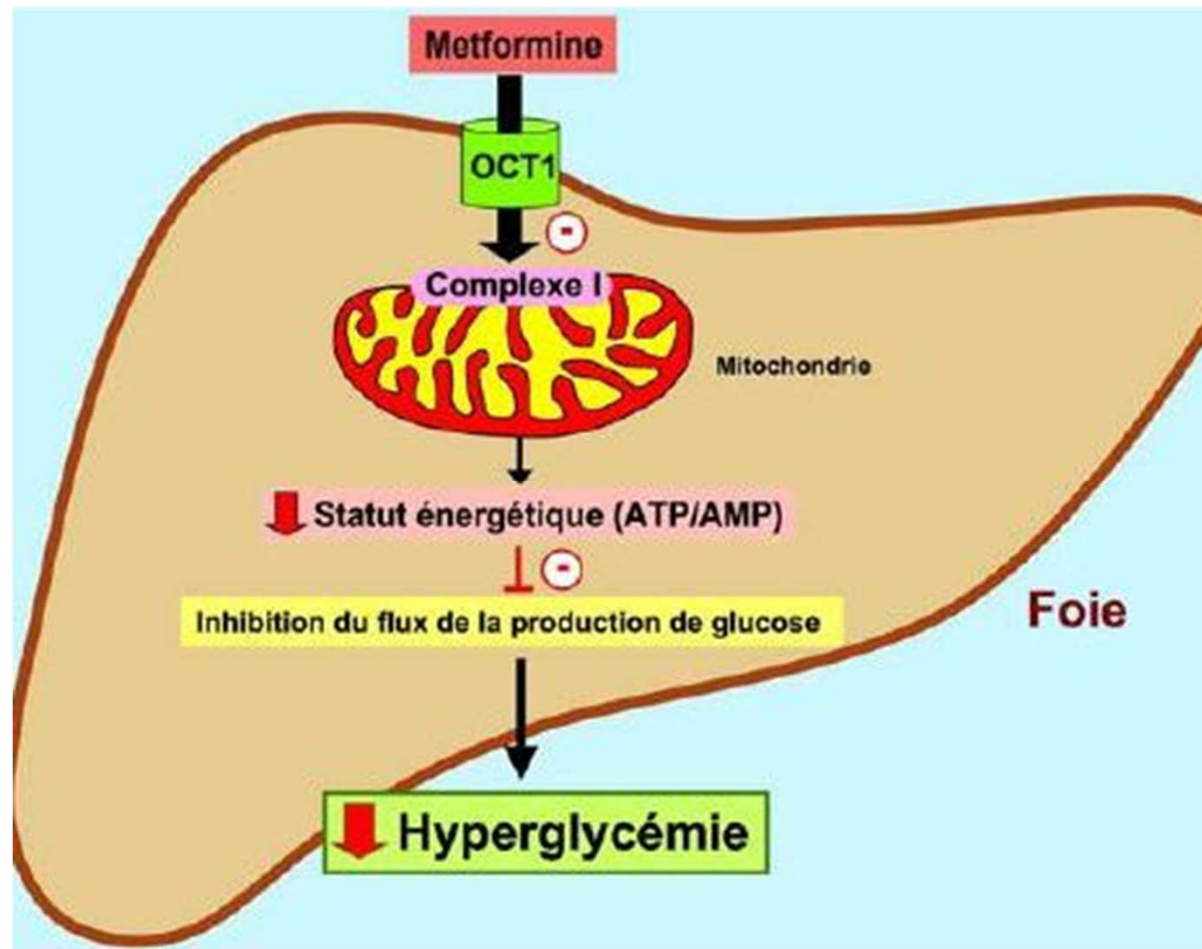
Metformine  
(1,1-diméthylbiguanide)

# 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



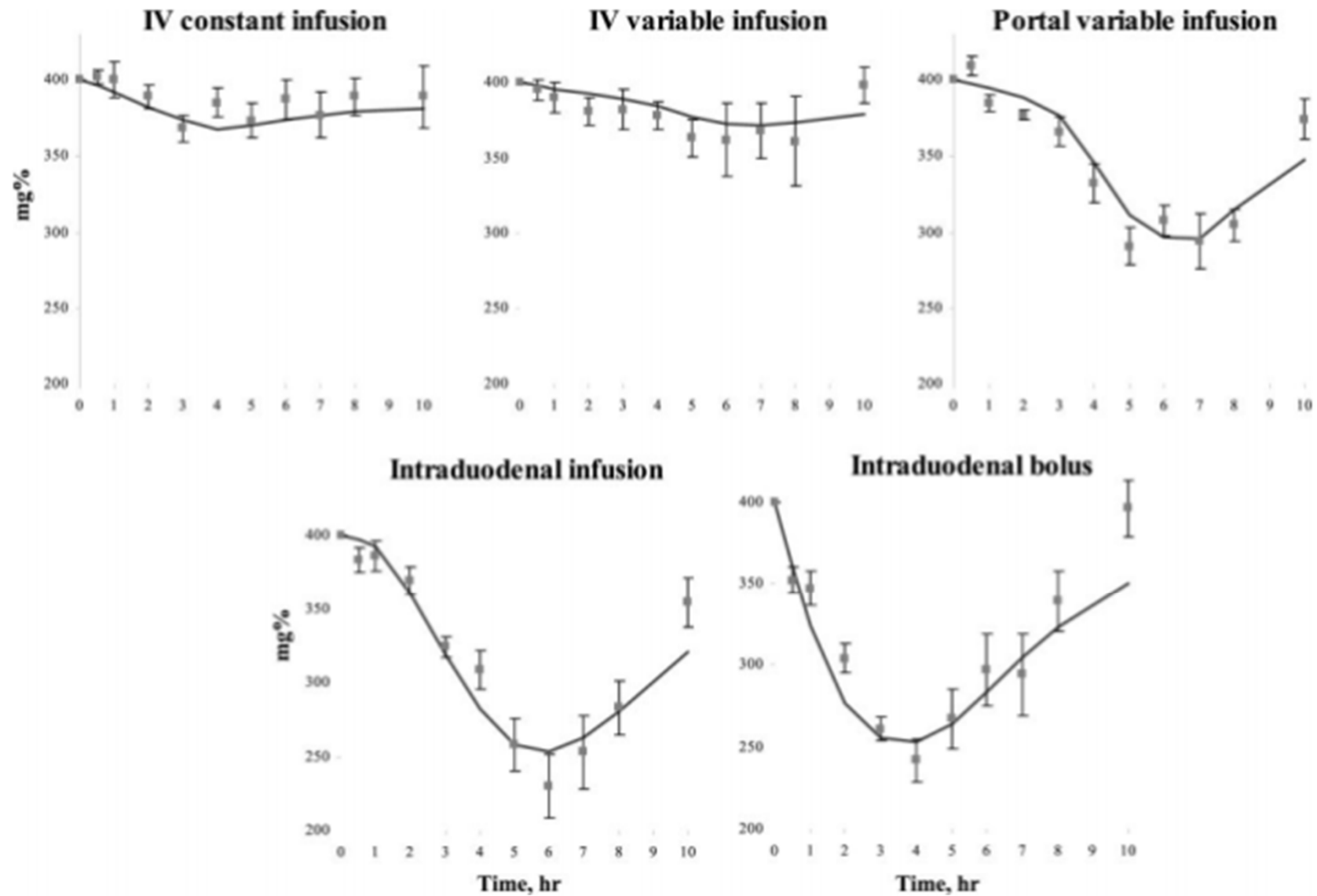
# En thérapeutique

## 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 ?



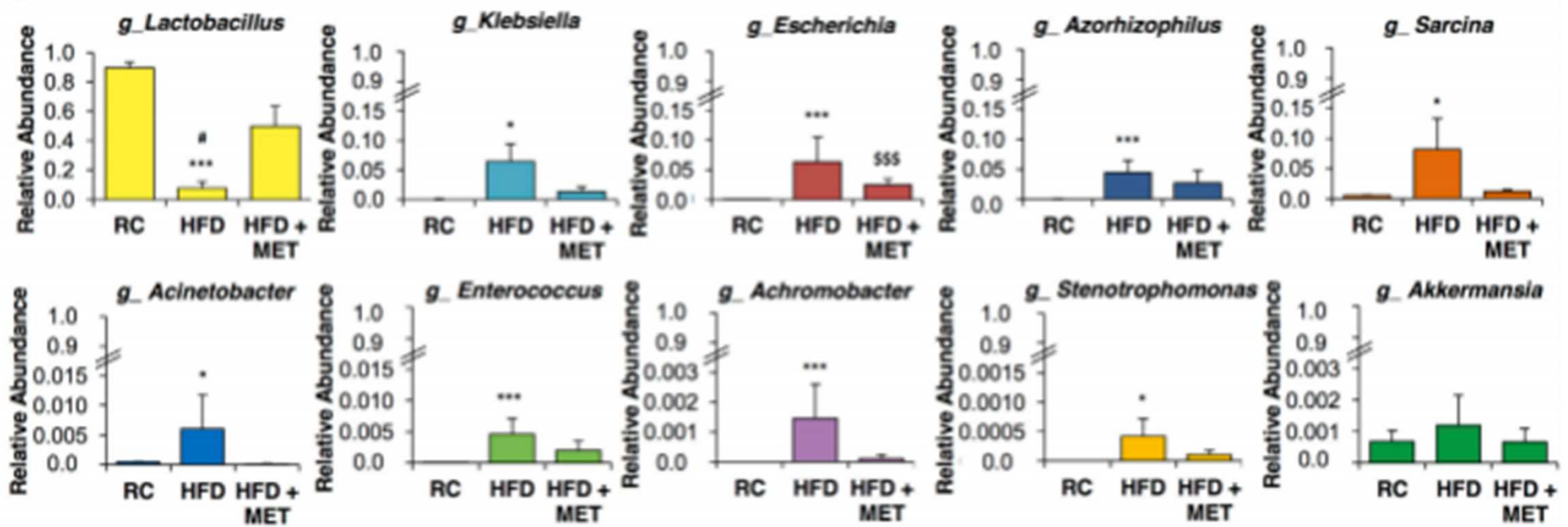
Effet hypoglycémiant plus important de la metformine si administrée par voie orale



# En thérapeutique

## Du nouveau sur la metformine

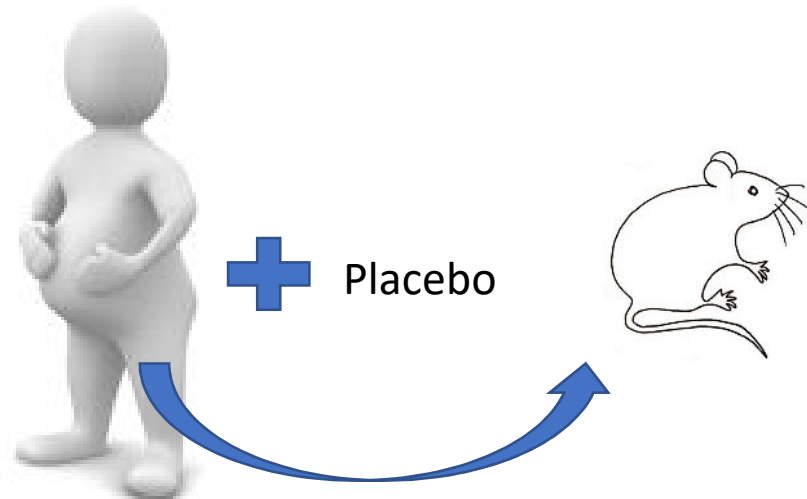
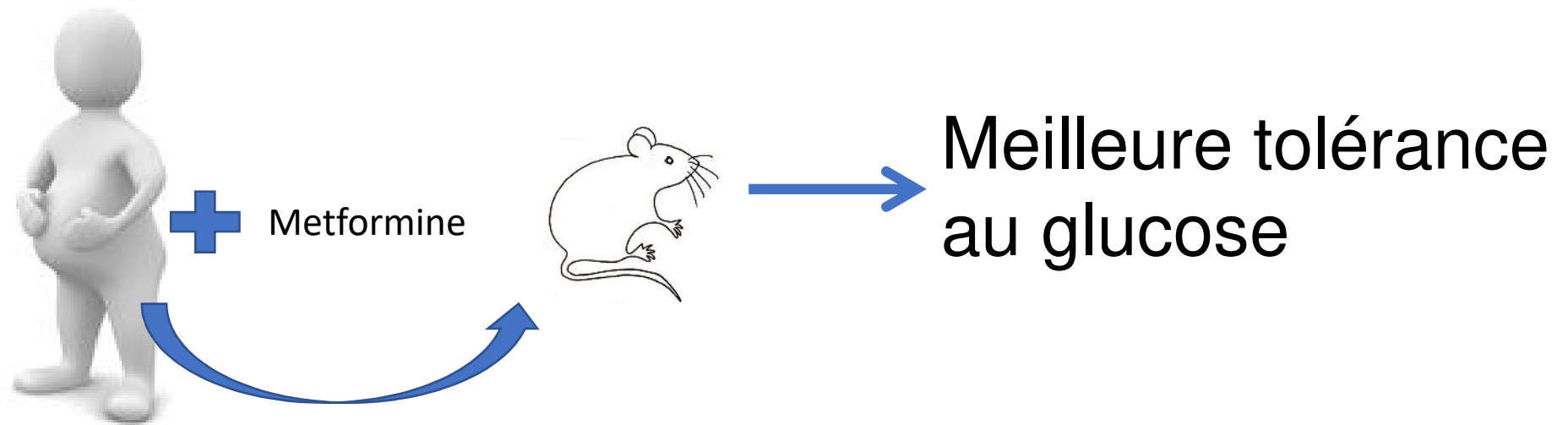
- .Stimule la production de GLP1
- .Modifie la composition du microbiote intestinal



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



# La metformine modifie le microbiote



# Tube digestif et insulinorésistance

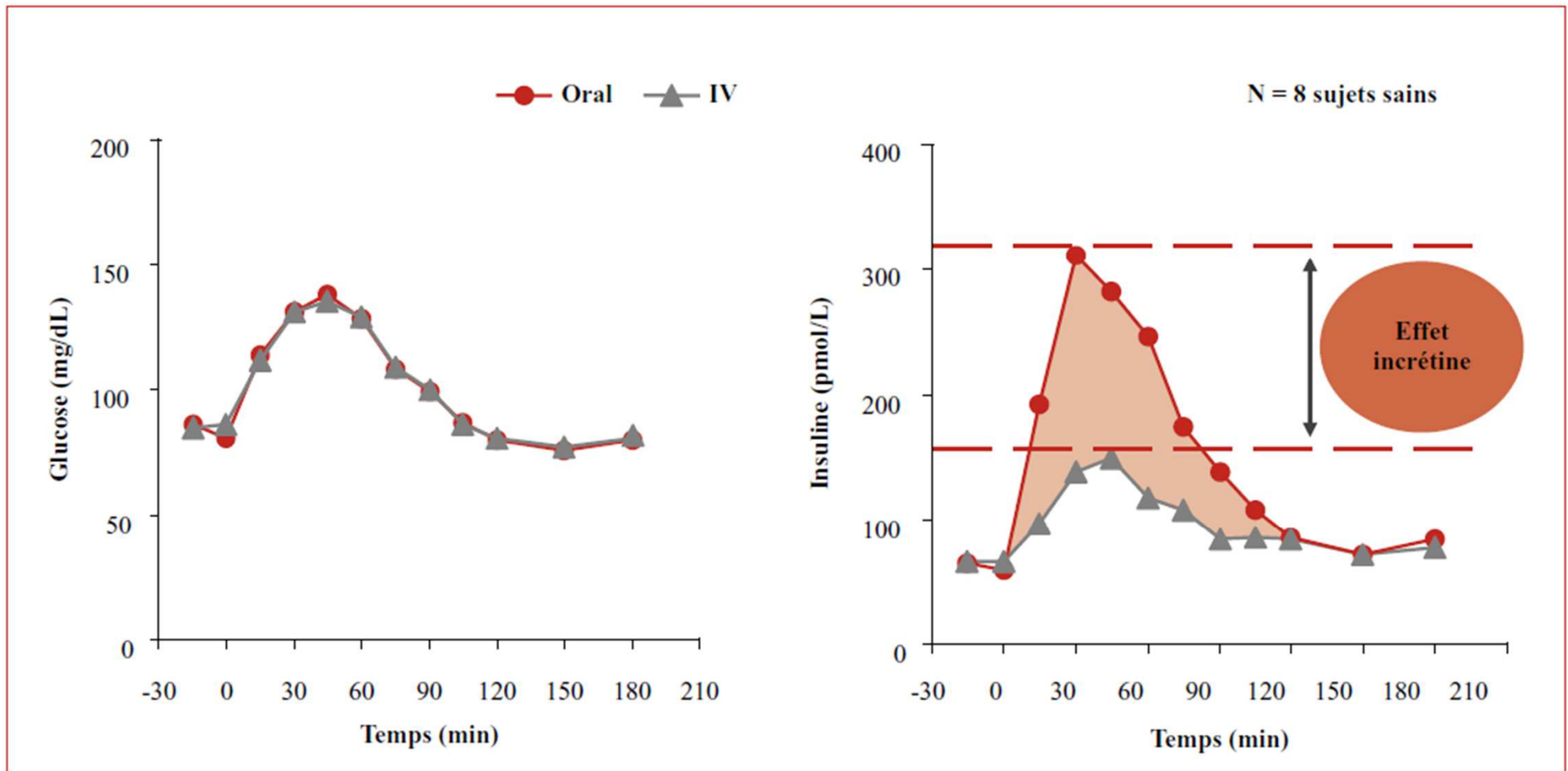


# Tube digestif et insulino-résistance

Modulation de l'insulino-résistance:

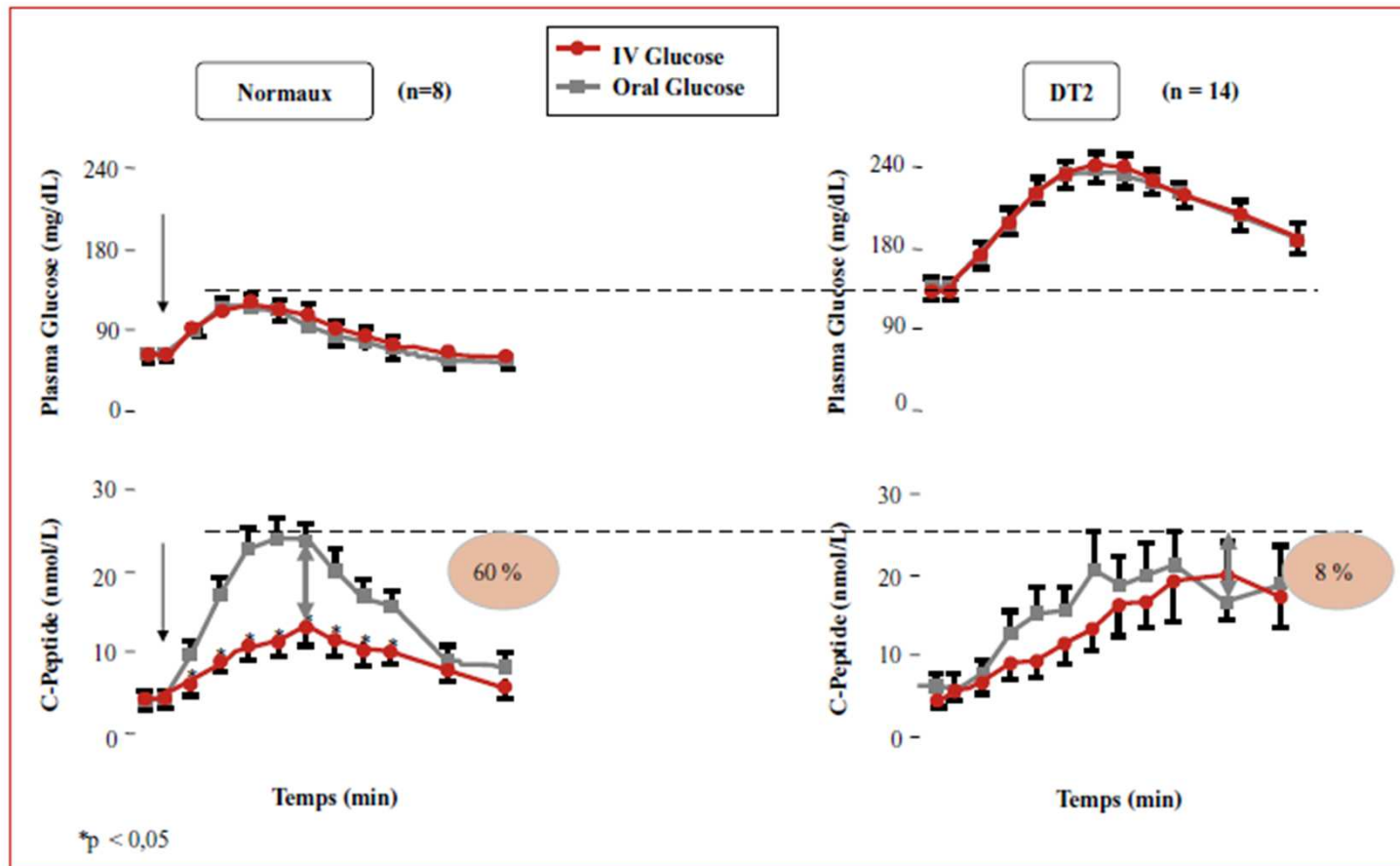
- Via les incrétines++
- Et également via le microbiote avec son rôle dans l'inflammation

# 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:

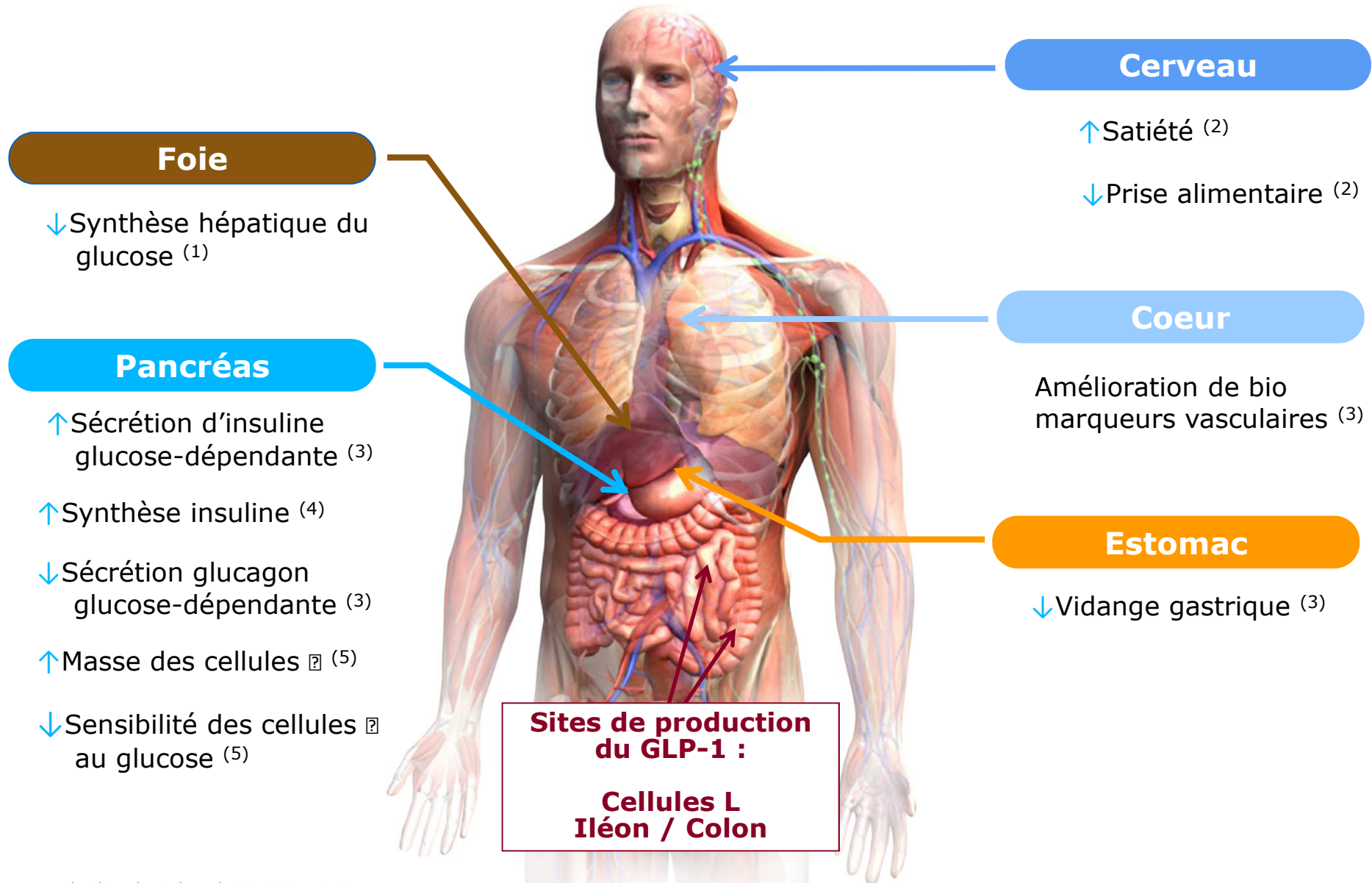
## Physiologie

### 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 insulintropic 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

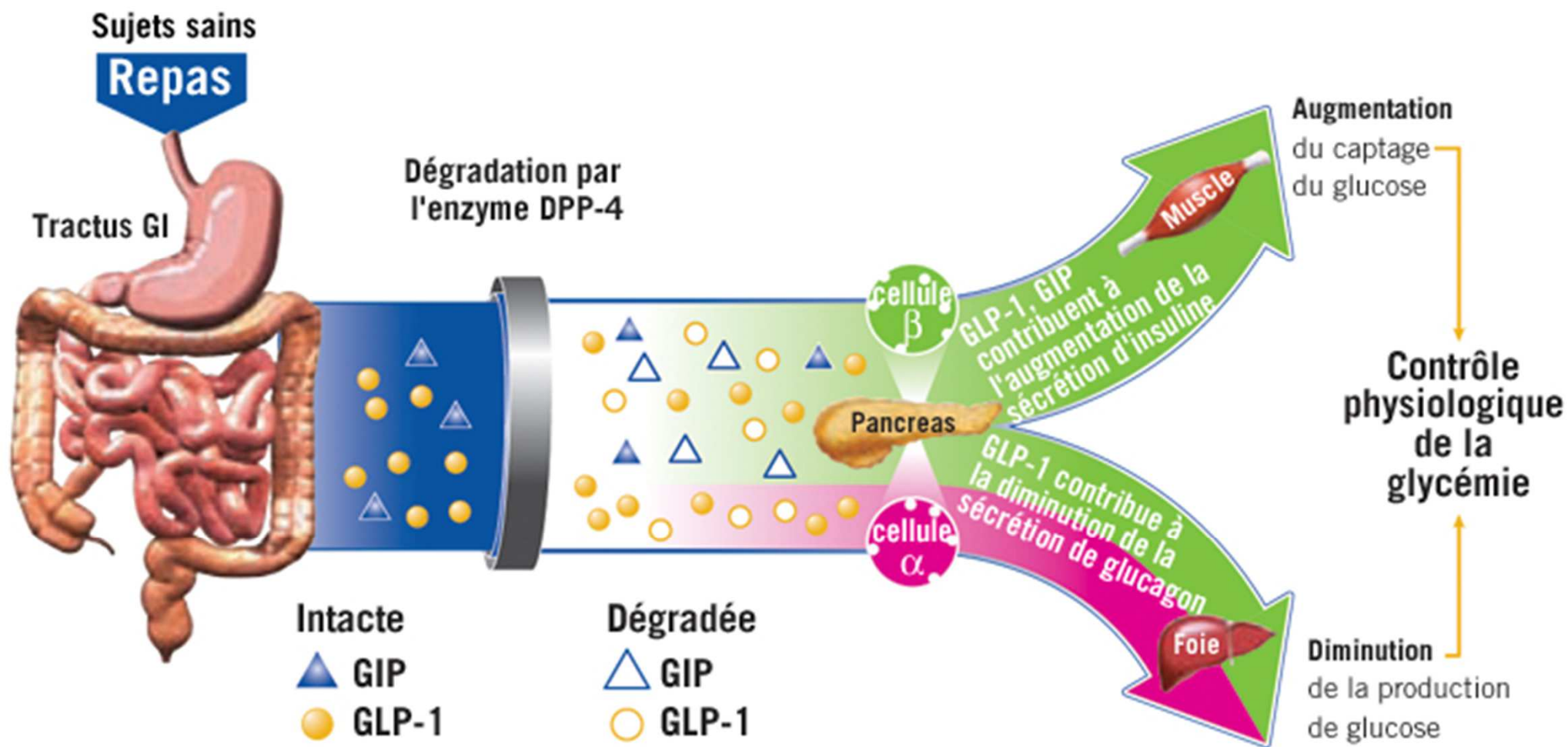


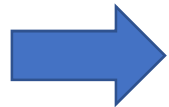
Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques.

# 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)

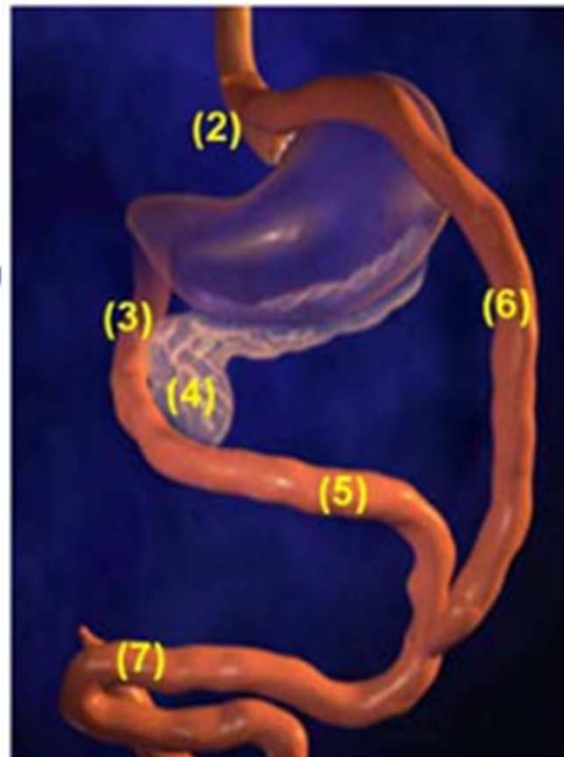
↳ acides biliaires primaires via  
apports lipidiques alimentaires

### 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

+

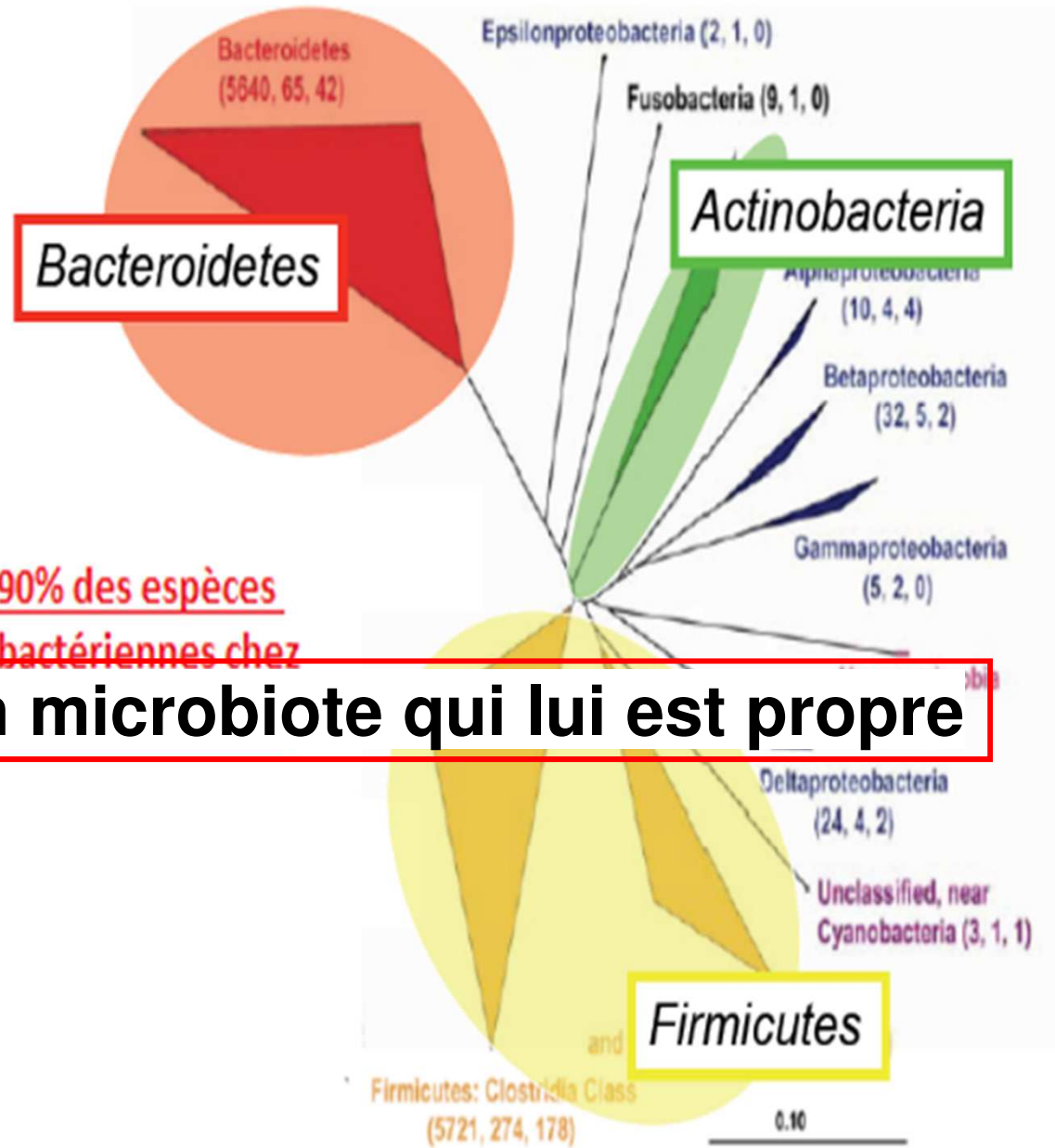
6 genres bactériens

- Bacteroides
- Eubacterium
- Clostridium
- Enterococcus
- Bifidobacterium
- Lactobacillus

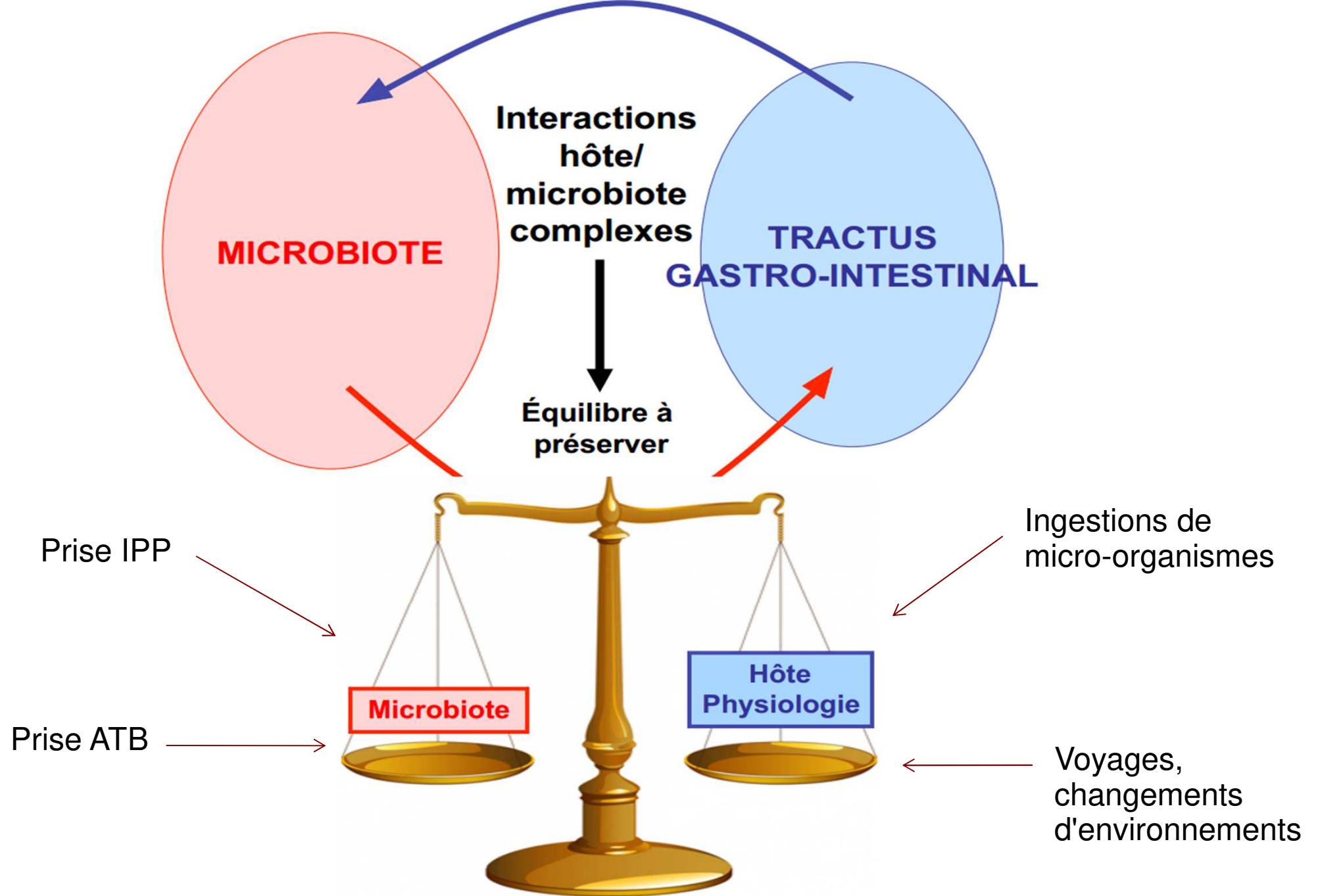
70% totalité du  
microbiote humain

90% des espèces  
bactériennes chez

**Chaque personne a un microbiote qui lui est propre**

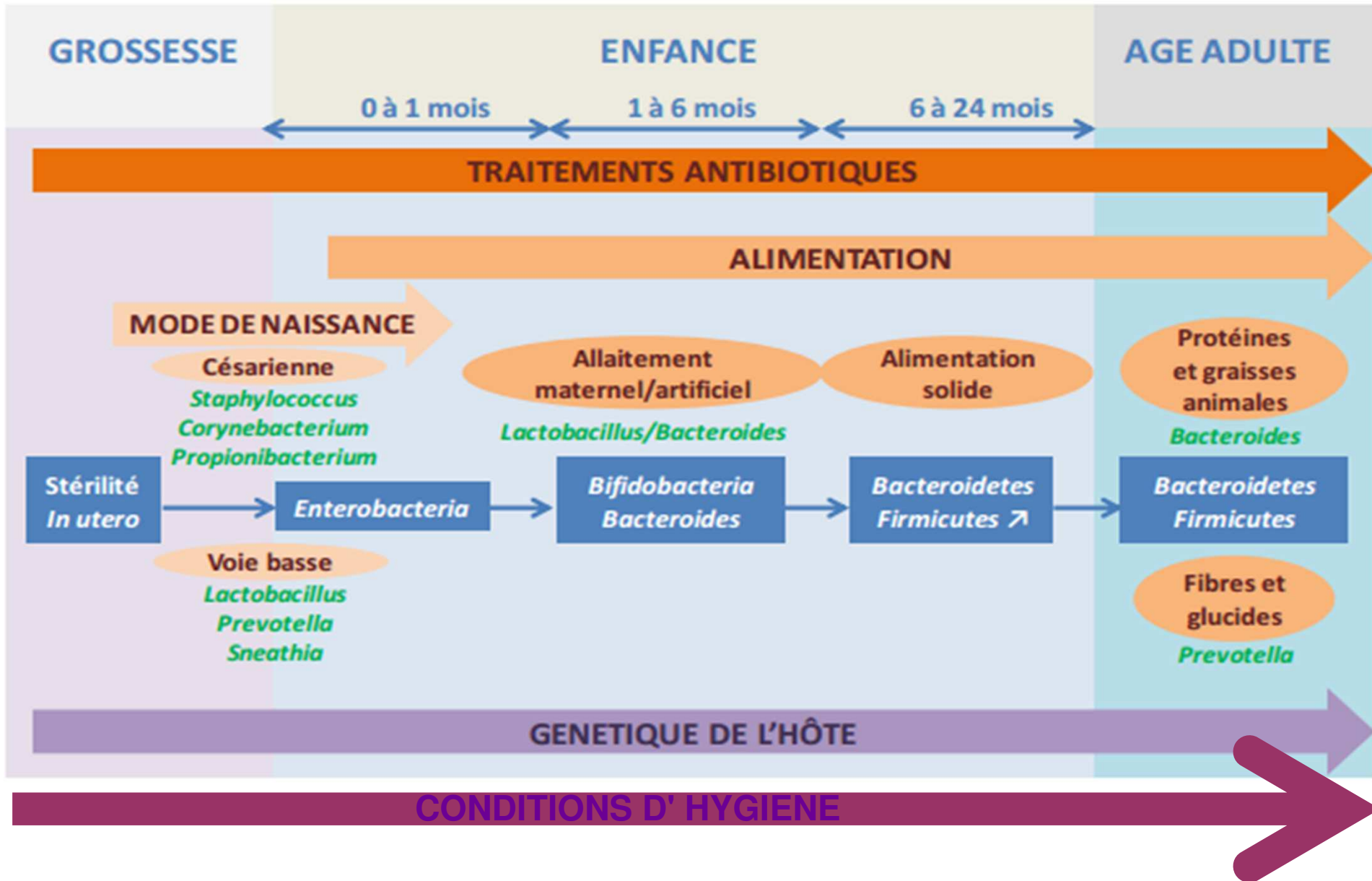


Eckburg et al. 2005

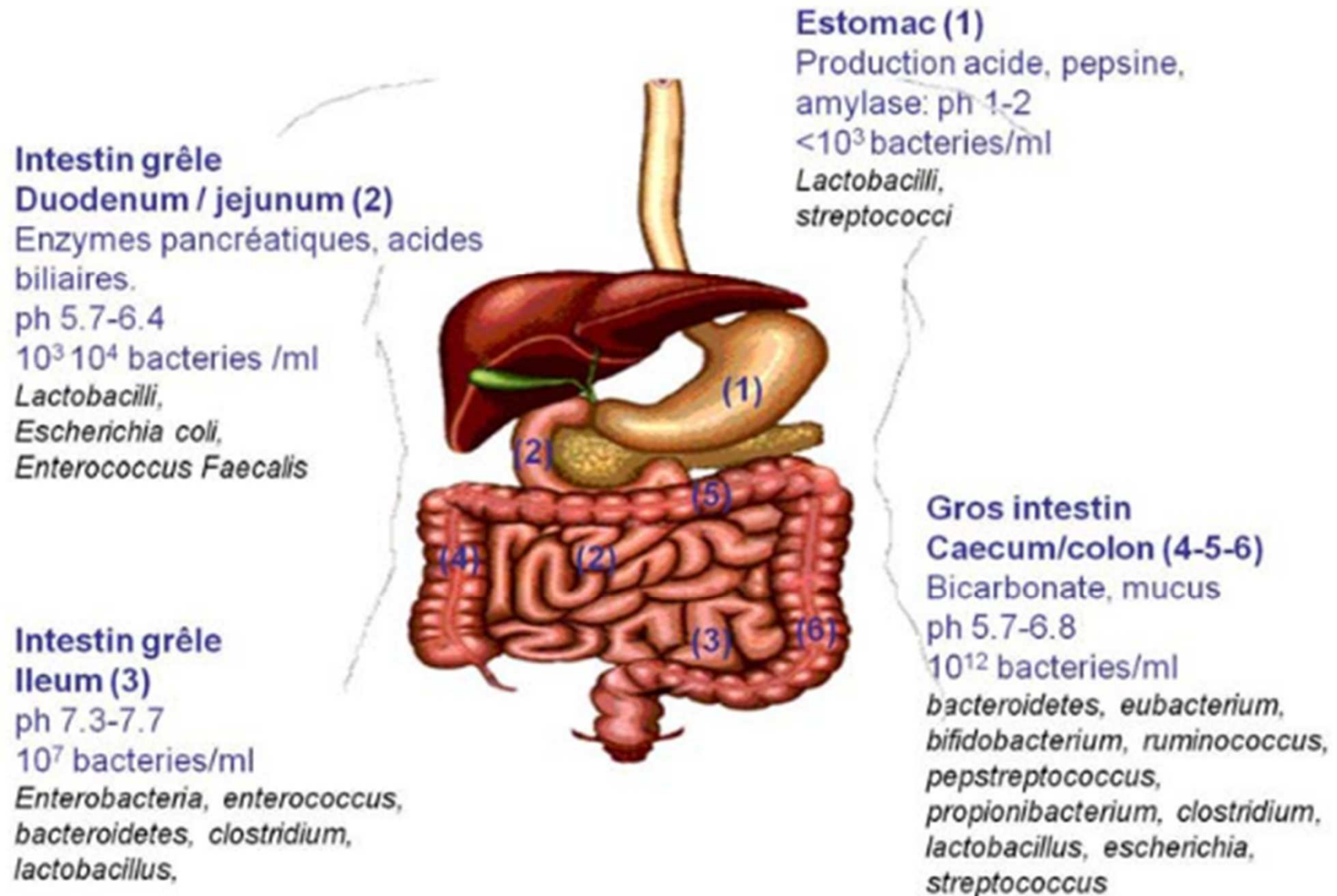


**DYSBIOSE = état de déséquilibre**

# 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



ssse que

s que les



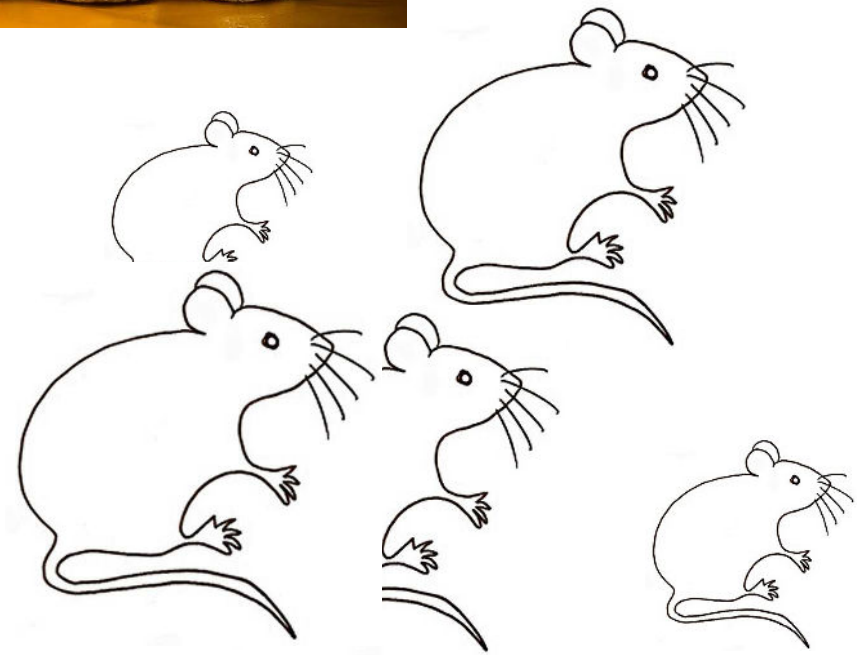
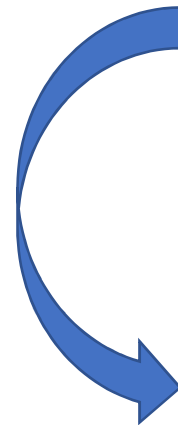
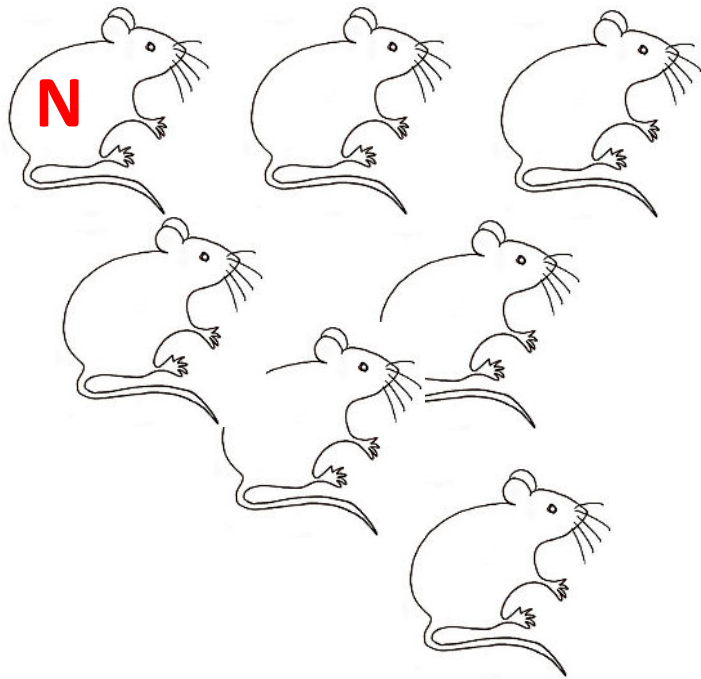
# Le microbiote: une étude progressive et laborieuse...



➡ 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

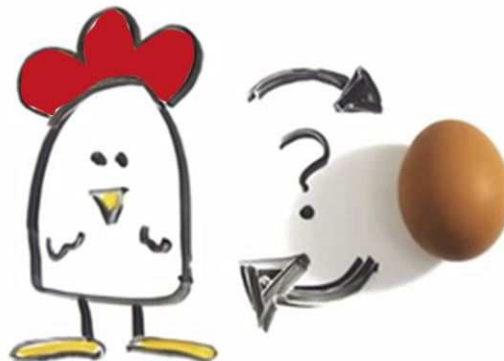
Régime hypocalorique



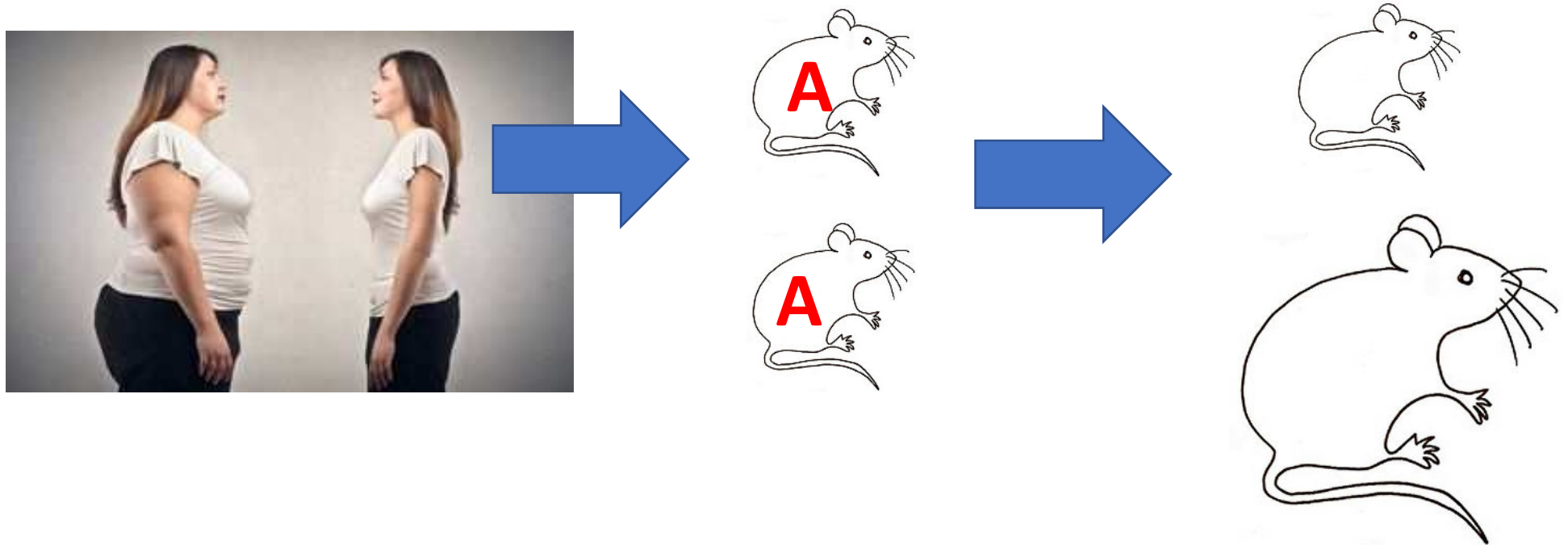
retour à un profil similaire aux sujets minces

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)

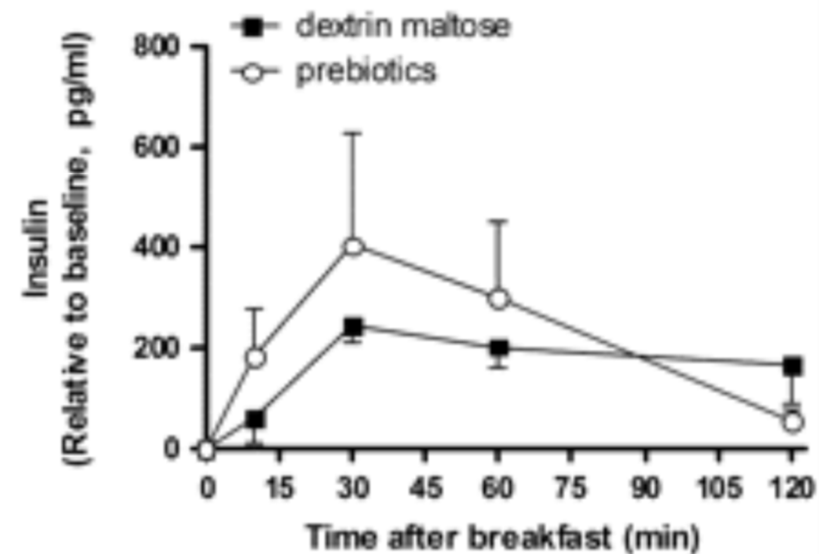
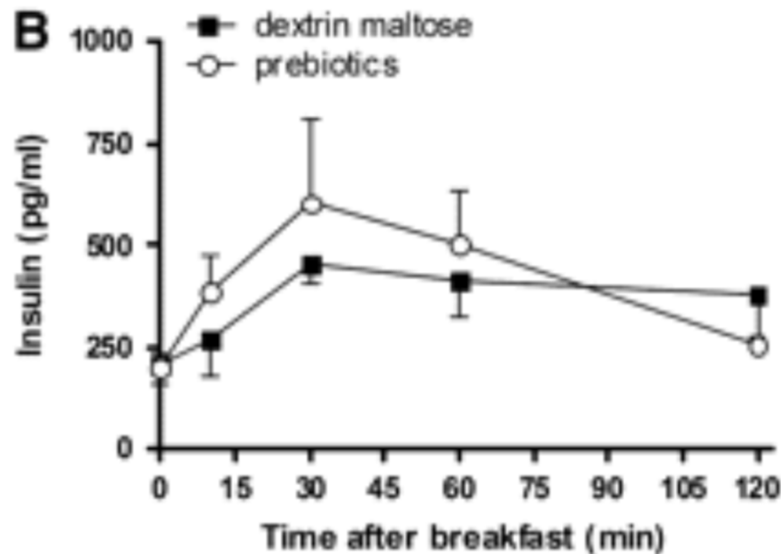
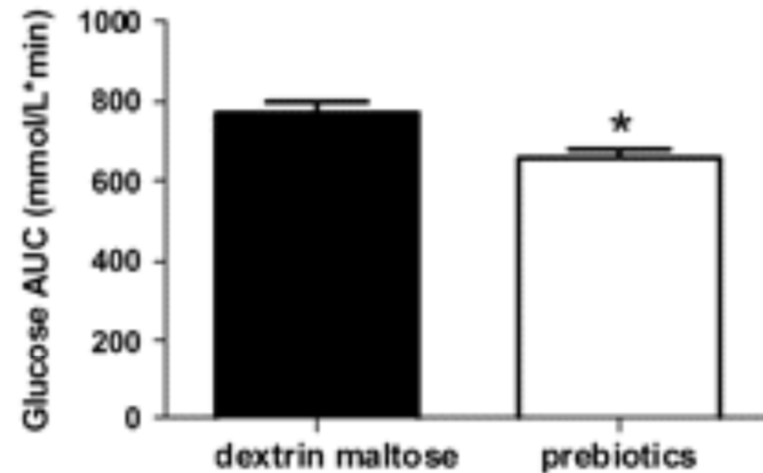
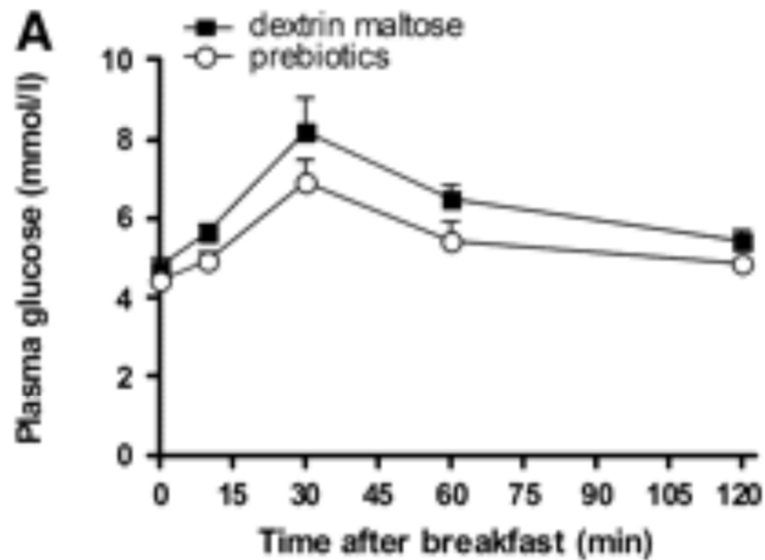
chicorée, artichauts, asperges, miel, oignons ail... Fructane, inuline, fructooligosaccharides, cyclodextrines...

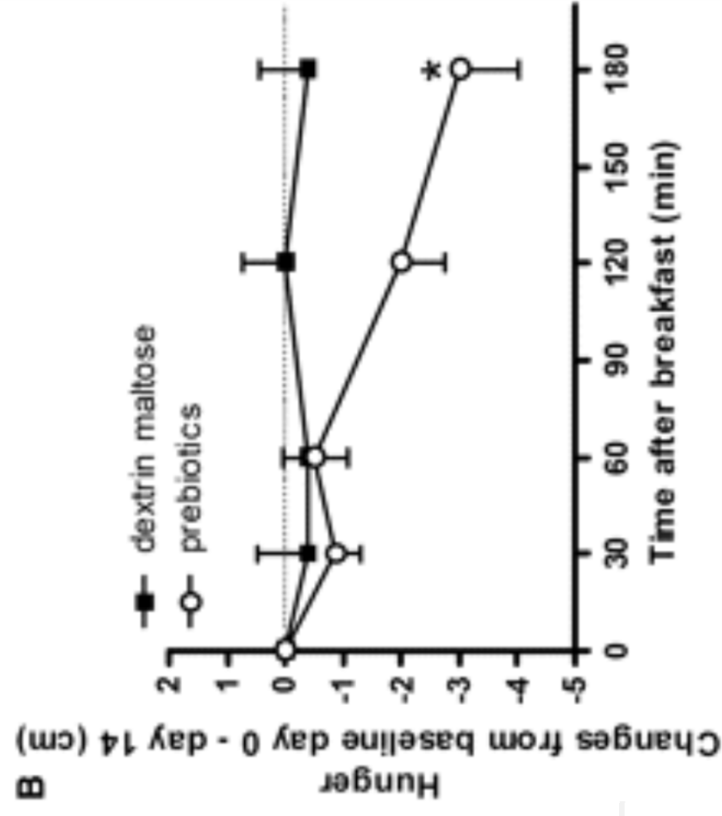
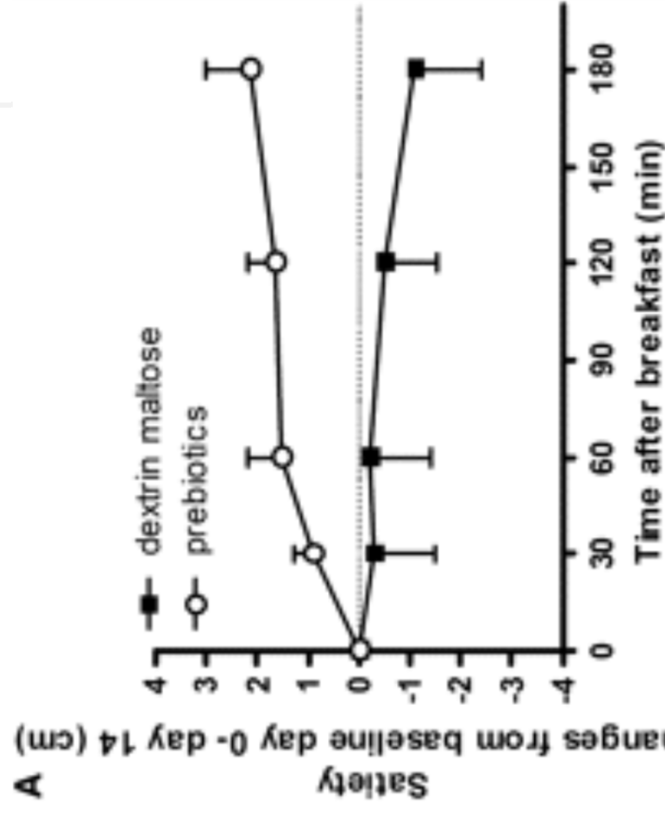
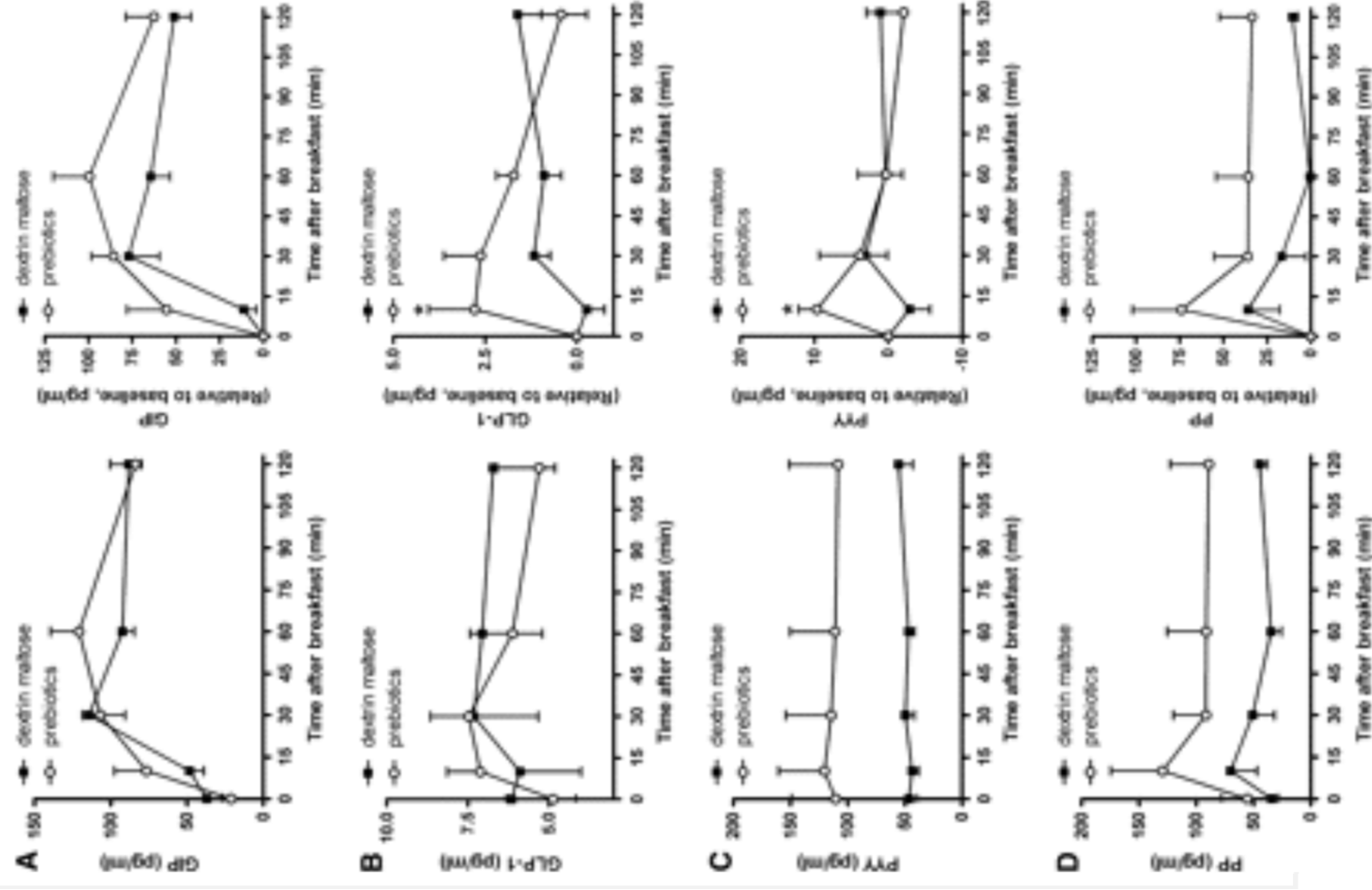
Probiotiques: compléments alimentaires contenant des bactéries vivantes (bifidobactéries/lactobacilles)

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

# Prébiotiques:

## étude en double aveugle





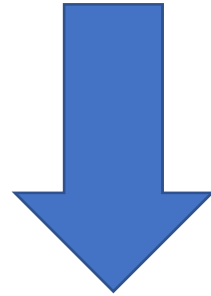
# Tube digestif et Inflammation



# Le microbiote et inflammation

Etat de Dysbiose

Etat d'endotoxémie



Inflammation et insulino-résistance

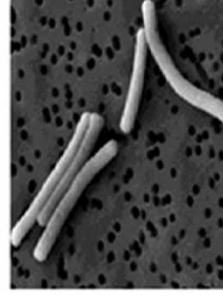
## Consumption of prebiotics



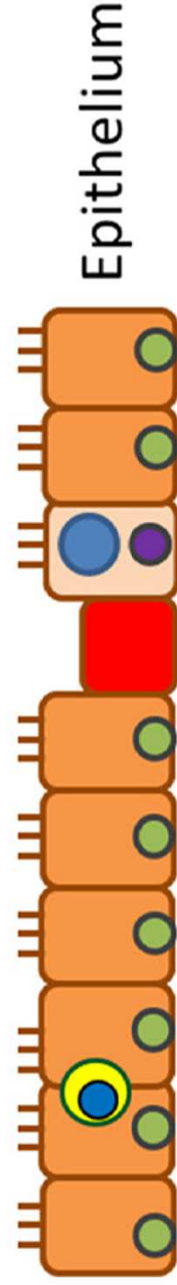
Bifidobacterium spp.



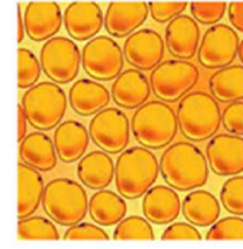
Lactobacillus



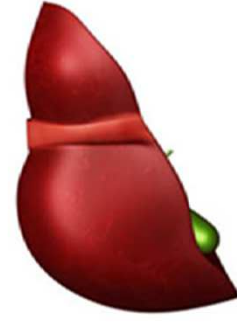
↓ Short Chain Fatty Acids



Epithelium



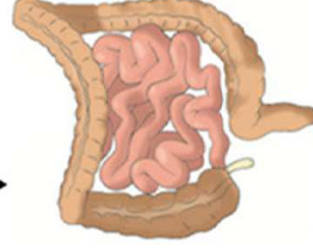
↓ Fat Mass  
↓ Body weight  
↓ Lipogenesis  
↓ Inflammation



↓ Glycemic index  
↓ Glucose tolerance



↓ Appetite  
↑ Satiety



↑ GLP-1  
↑ GLP-2  
↑ PYY



↑ Insulin





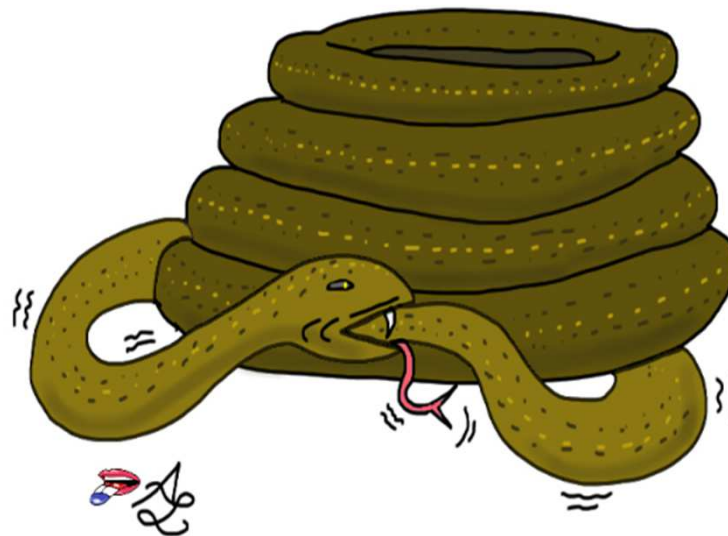
# En conclusion

## 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 ?

