

Le système endocrine intestinal

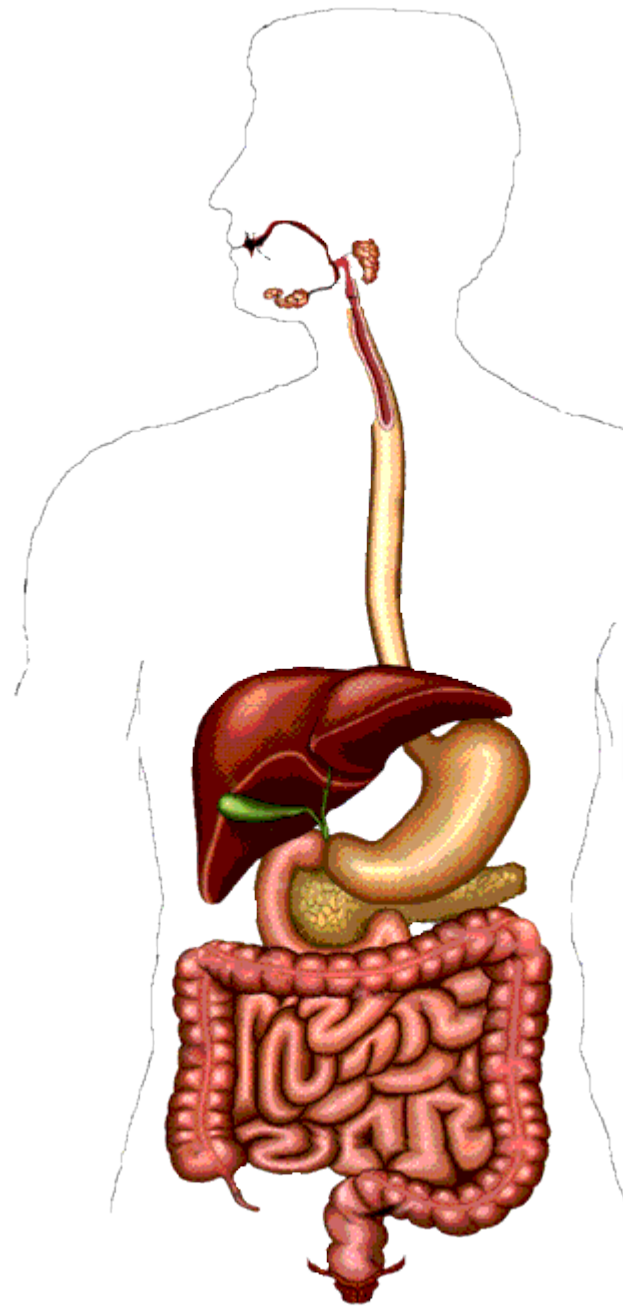
Cours M1

Physiologie digestive et nutritionnelle

Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Digestion
 - Régulation prise alimentaire
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe neuro-endocrine
 - Axe immuno-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

RAPPELS?



Estomac

Intestin
grêle

Côlon

Fundus

Antre

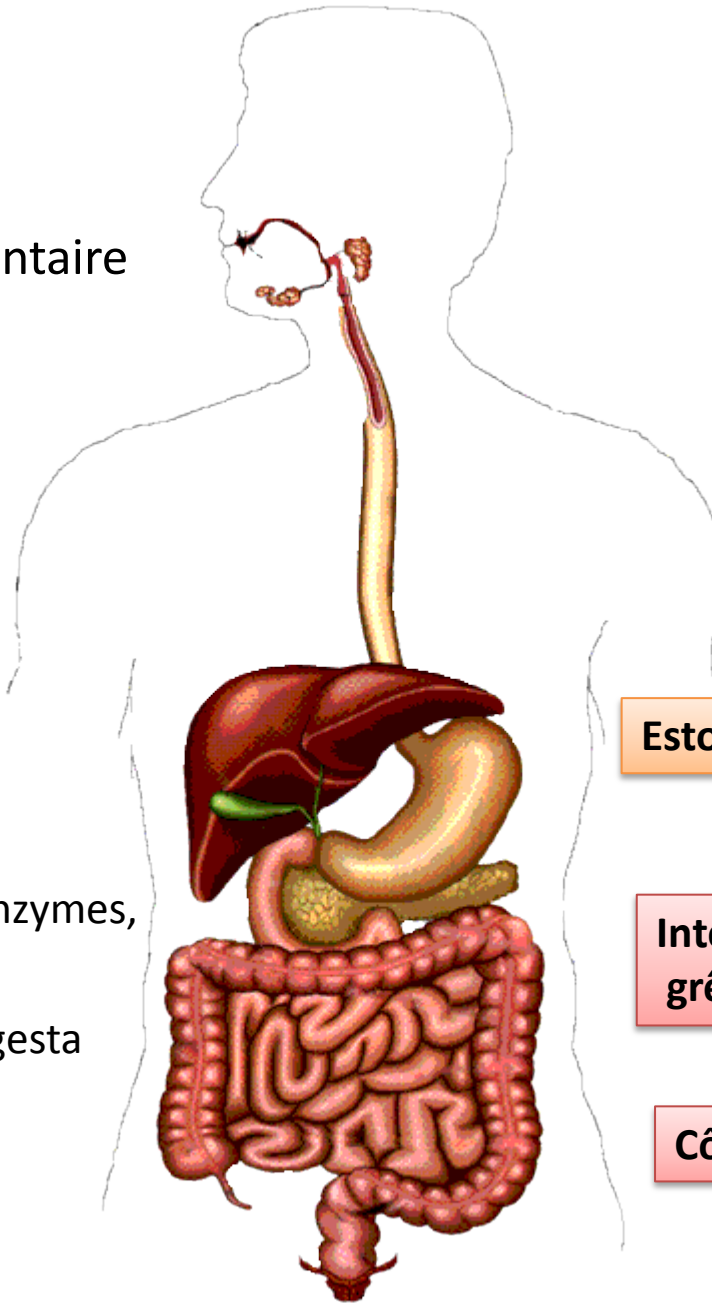
Duodénum

Jéjunum

Iléon

RAPPELS?

Prise alimentaire



Sécrétion acide, enzymes (pepsine)
Brassage aliments
Propulsion bol alimentaire
Sécrétion biliaire
Sécrétion pancréatique exocrine: enzymes,
eau, bicarbonate
Motricité intestinale: propulsion digesta
Absorption nutriments
Réabsorption d'eau et minéraux
Activité microbienne

Estomac

Intestin
grêle

Côlon

Fundus

Antre

Duodénum

Jéjunum

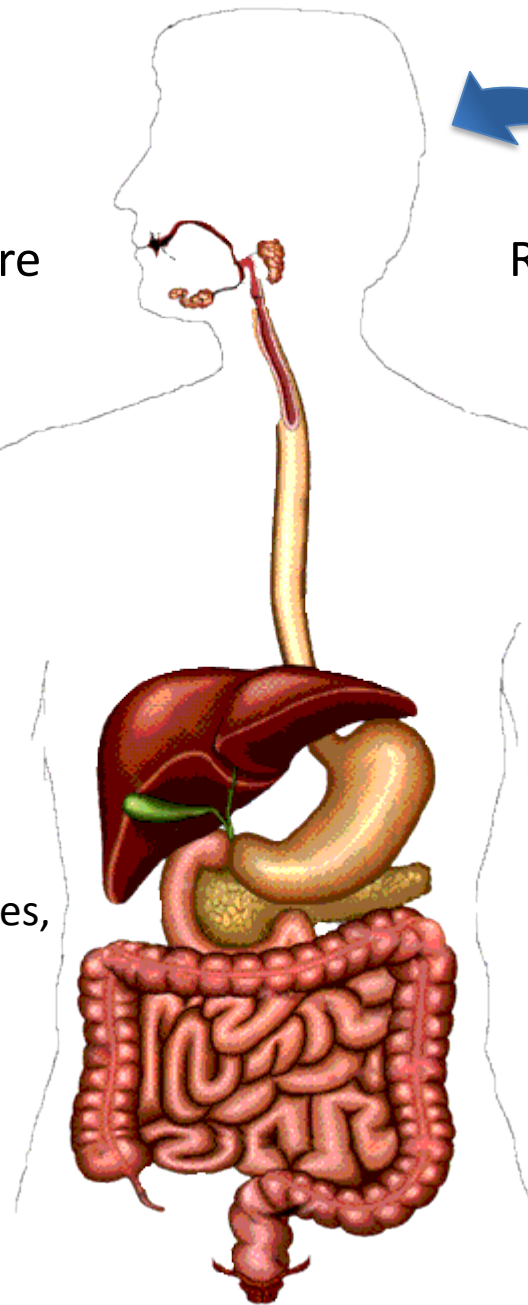
Iléon

RAPPELS?

Prise alimentaire

Régulation appétit/satiété

Sécrétion acide, enzymes (pepsine)
Brassage aliments
Propulsion bol alimentaire
Sécrétion biliaire
Sécrétion pancréatique exocrine: enzymes, eau, bicarbonate
Motricité intestinale: propulsion digesta
Absorption nutriments
Réabsorption d'eau et minéraux
Activité microbienne



Estomac

Fundus

Antre

Intestin grêle

Duodénum

Jéjunum

Iléon

Côlon

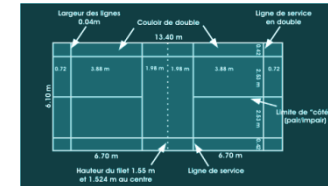
Le tractus digestif : un système remarquable en physiologie

« entérocentrisme »

Surface d'échange
la plus grande de l'organisme :
(vs 2 m² pour la peau)



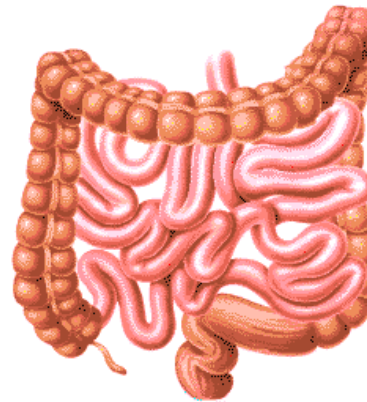
200 m²



80 m²

Système endocrine
le plus vaste de
l'organisme (cellules
entéroendocrines)

Système immunitaire
le plus important en taille
(Gut Associated Lymphoid
Tissue)



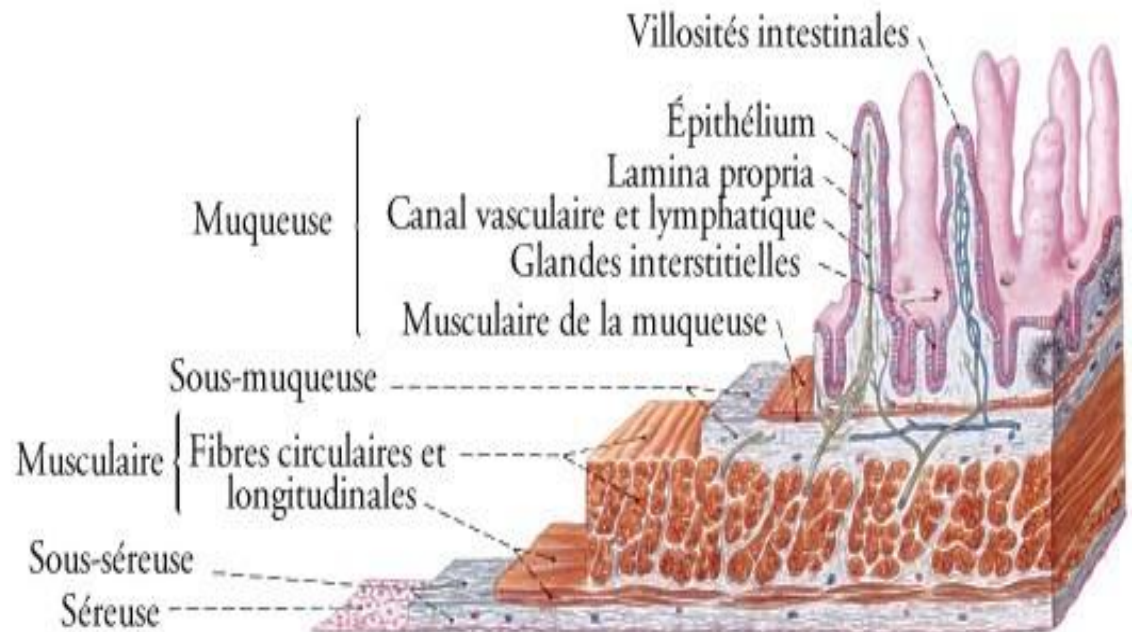
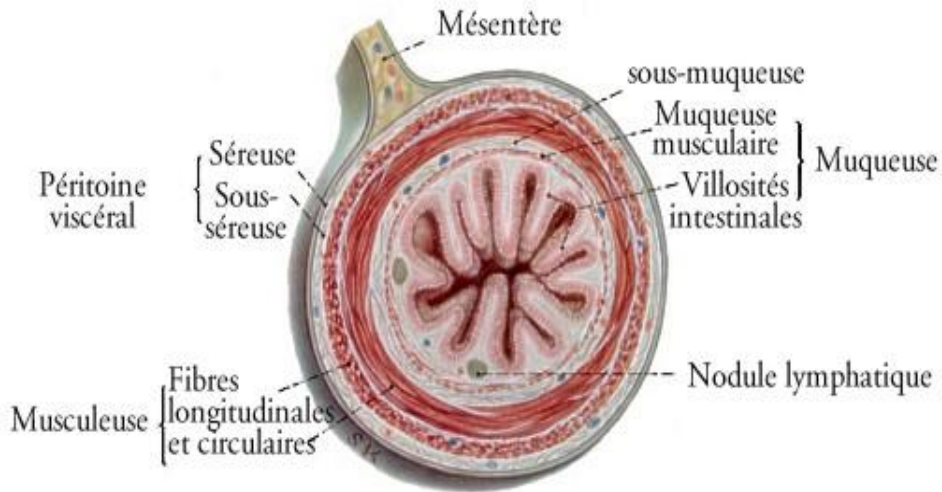
Système nerveux
- Système nerveux central :
10¹² neurones
- Système nerveux
entérique : 10⁸ neurones et
10¹² synapses

Microbiote

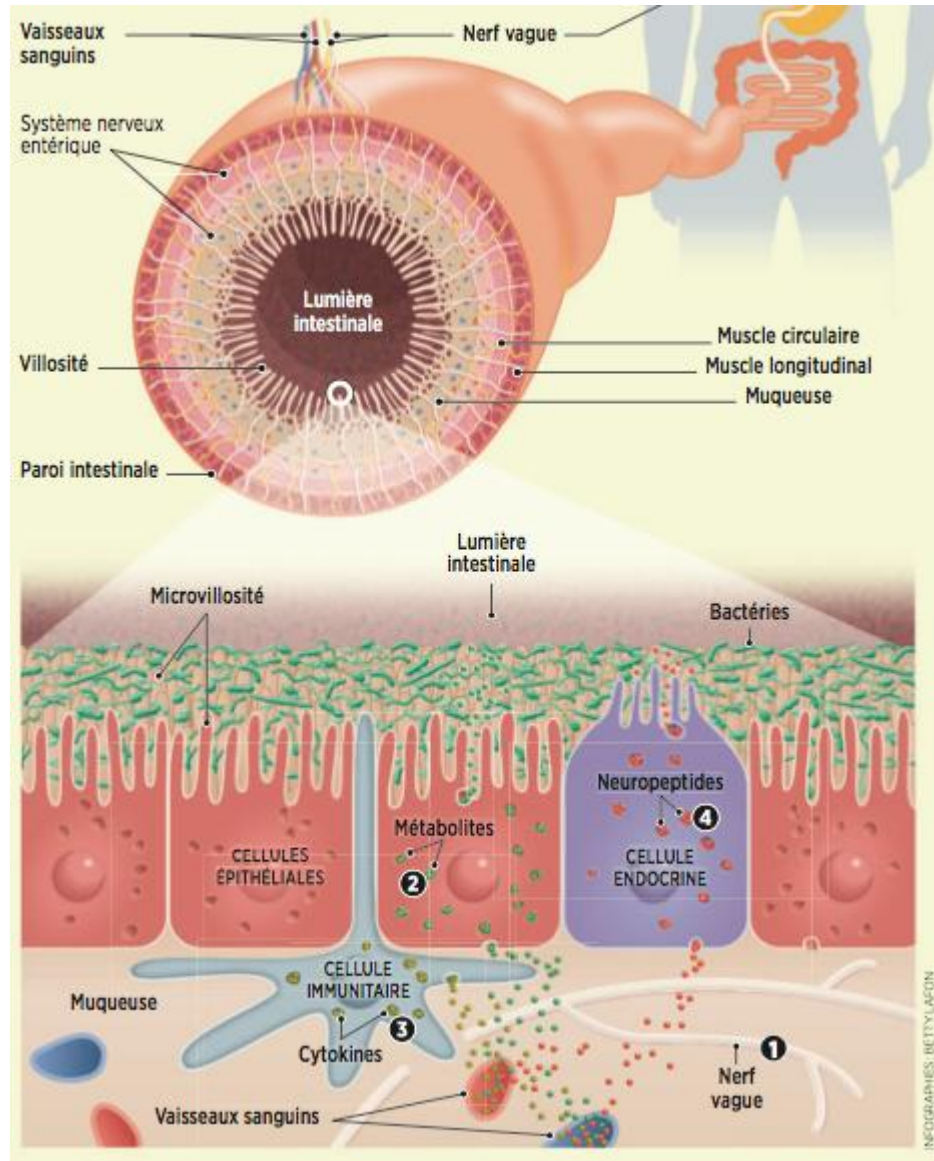
Homme = Holobionte

- Microbiote : 10¹⁴ « germes », 1000 espèces bactériennes, 1-2 kg
- 3.10⁶ gènes dans le microbiome humain vs 23000 gènes chez l'homme

Histologie de l'intestin



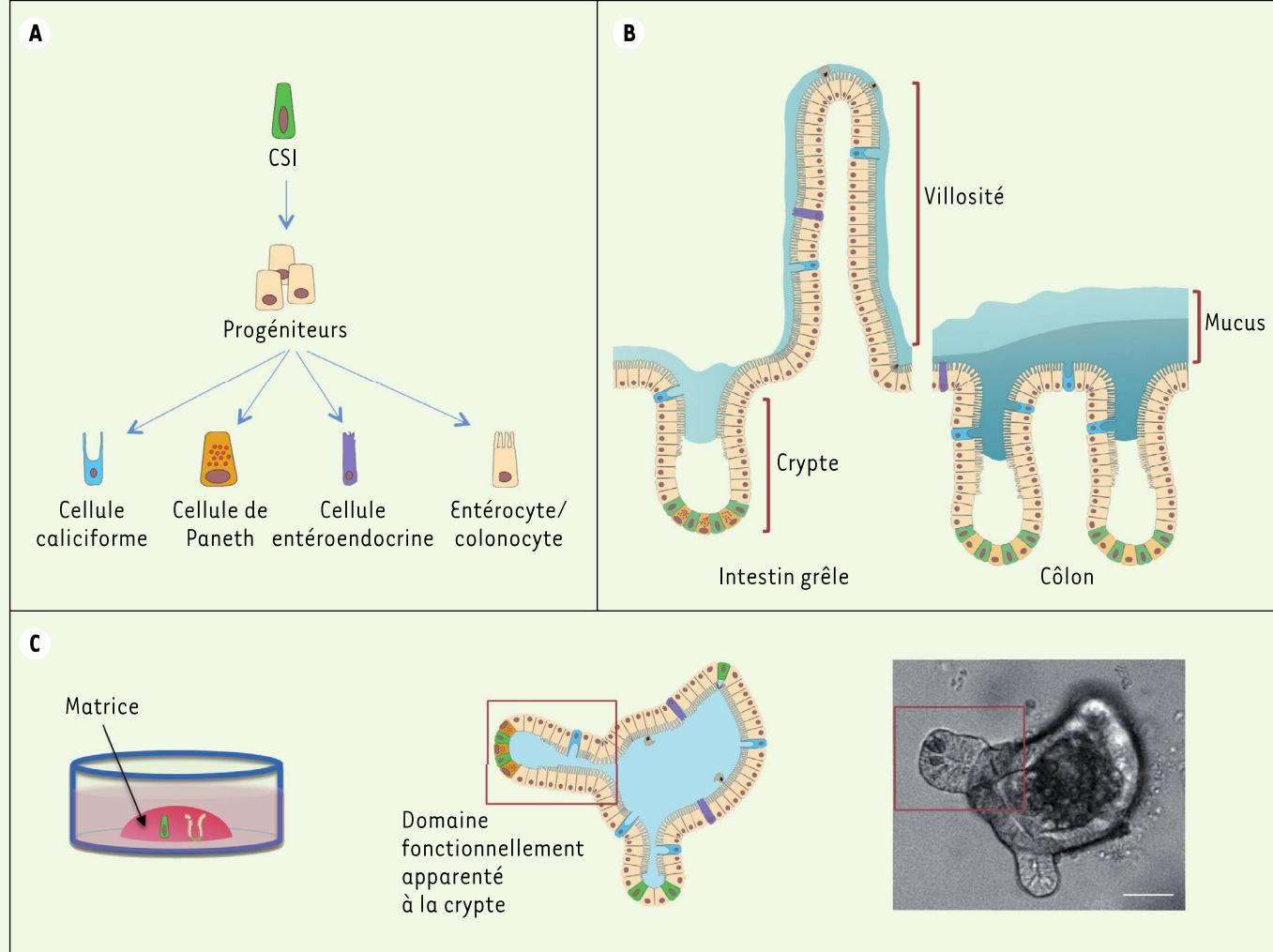
L'épithélium intestinal



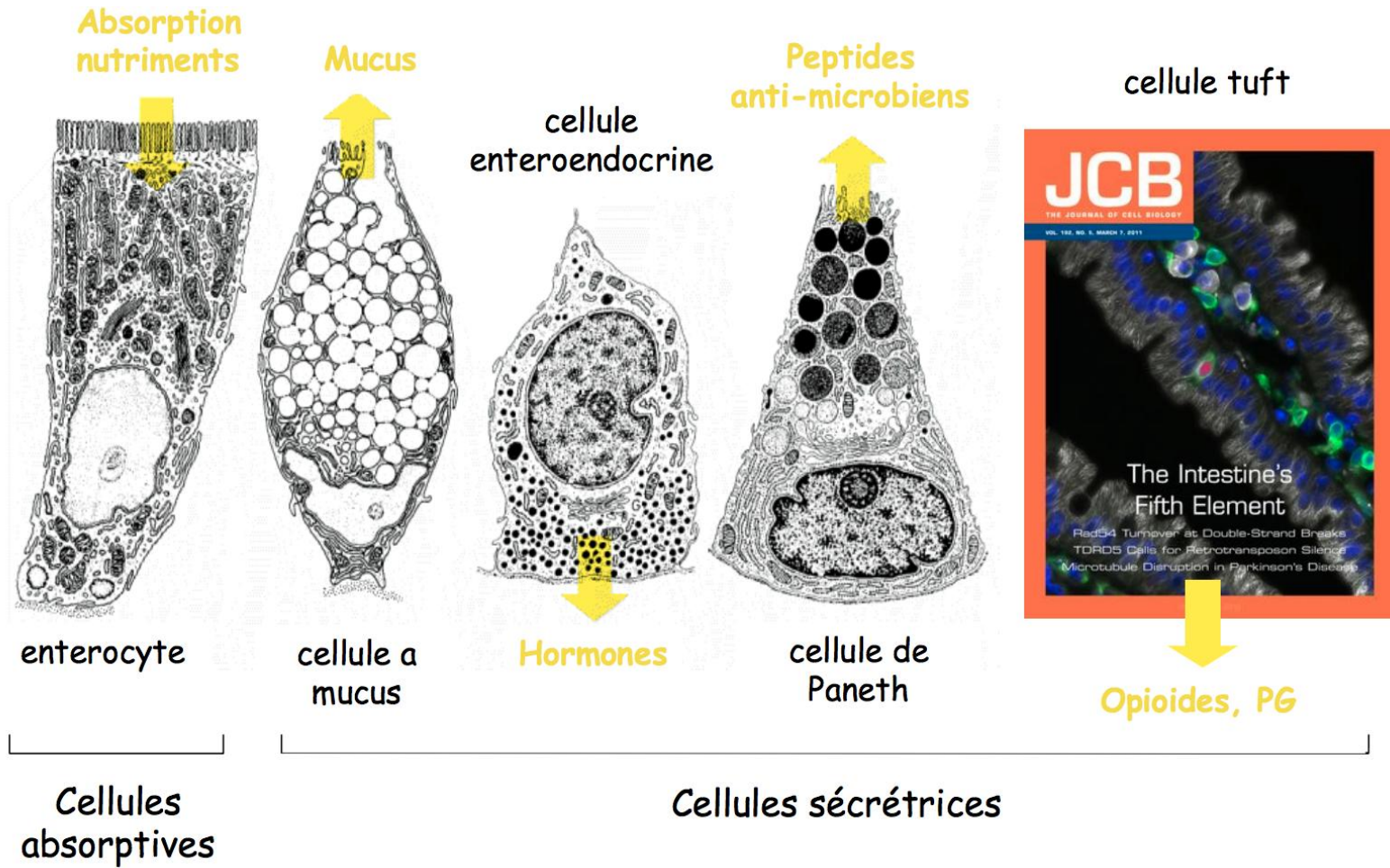
Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Gut sensing
 - Digestion
 - Régulation prise alimentaire
 - Régulation homéostasie énergétique
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe immuno-endocrine
 - Axe neuro-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

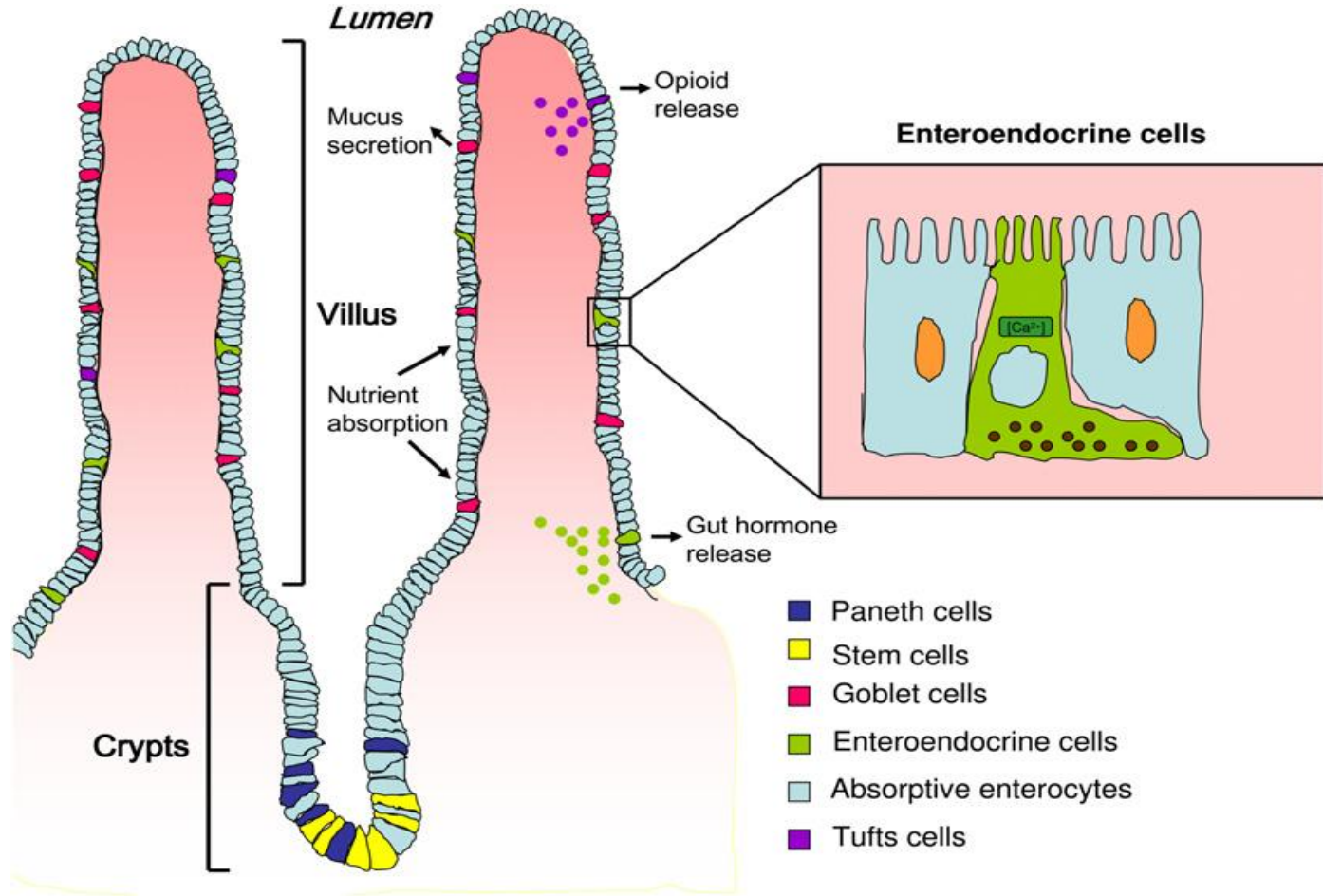
Le lignage intestinal



Les fonctions des cellules épithéliales intestinales



Les cellules entéroendocrines



Les cellules endocrines et leur(s) sécrétion(s)

Cellule	Localisation	Peptide sécrété
A	Pancréas	Glucagon
B	Pancréas	Insuline
EC	Pancréas, tube digestif	Sérotonine, Substance P
ECL	Estomac (fundus)	Histamine
D	Pancréas, tube digestif	Somatostatine
G	Estomac, duodénum	Gastrine
I	Duodénum, jéjunum	Cholécystokinine (CCK)
K	Duodénum, jéjunum	Glucose-dependant insulino peptide (GIP)
L	Iléon, Côlon	Glucagon-like peptide1&2 (Glp1&2), PYY
M	Duodénum, jéjunum	Motiline
N	Intestin grêle et côlon	Neurotensine
PP	Duodénum	Polypeptide Pancréatique
S	Duodénum, jéjunum	Sécrétine
A-like	Estomac, duodénum	Ghréline

Les cellules endocrines et leur(s) sécrétion(s)

Jusqu'aux années 2000, « dogme »:

- une sous-populations de cellules = un peptide*

- distinction EC et ECL qui sécrètent des amines des EEC qui sécrètent des peptides

- localisation des sous-populations selon peptide sécrété.

Ex: cellules I sécrétrices de CCK dans le duodénum (et pas dans le côlon)

* Sauf cellules L : GLP-1 (jéjunum-iléon) et PYY (iléon-côlon)

Les cellules entérochromaffines

- Connues depuis très longtemps: étude des tumeurs endocrines
 - identification des cellules chromaffines (EC) dans l'intestin en 1870 par Hindenahain
 - Kulchisky leur donne son nom en 1887
 - Propriétés de réduction par les sels d'argent (argentaffinité) en 1914 (Gosset et Masson)
- Appartiennent au **Système APUD**: amine precursor uptake and decarboxylation : stockage d'amines après capture ou synthèse à partir de précurseur, propriété commune avec d'autres cellules endocrines de l'organisme : hypophyse, médullosurrénale, ...

Ex de la synthèse de sérotonine



Synthèse indépendante
TPH1: intestin, rate
TPH2: cerveau

- Propriétés communes avec les neurones: appellation « neuroendocrine » liée aux sécrétions communes mais aucunement à une origine embryonnaire commune

EC = EEC productrices de sérotonine
Co-localisation avec sécrétine et/ou CCK

Evolution de la nomenclature : méthodes d'étude

1 à 3 % des cellules épithéliales: études difficiles

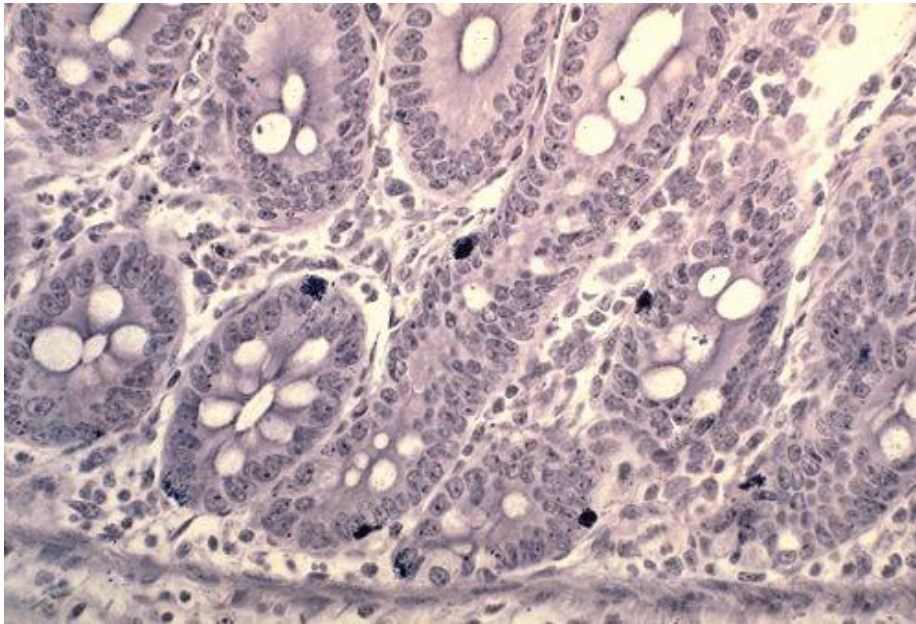
Marquages

- Colorations argentaffines (vésicules de sécrétions)
- Microscopie électronique
- IHC: chromogranine A, peptides spécifiques

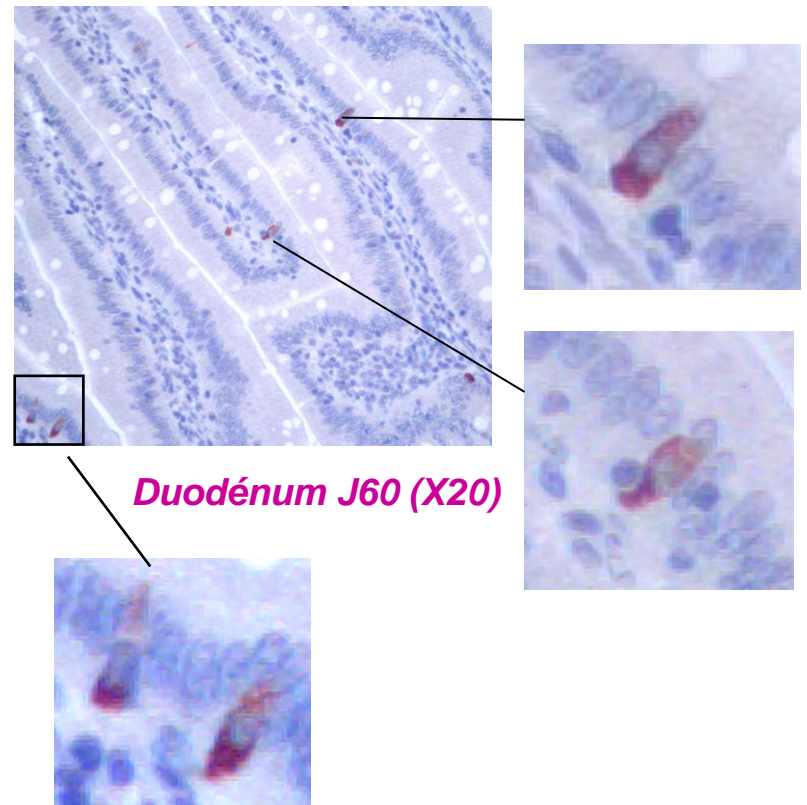
Lignées issues de tumeurs neuroendocrines
chez l'homme (NCI-H716) et la souris (GLUTag, STC-1)

Modèles murins transgéniques de KI, systèmes Cre/Lox,
ablation cellulaire

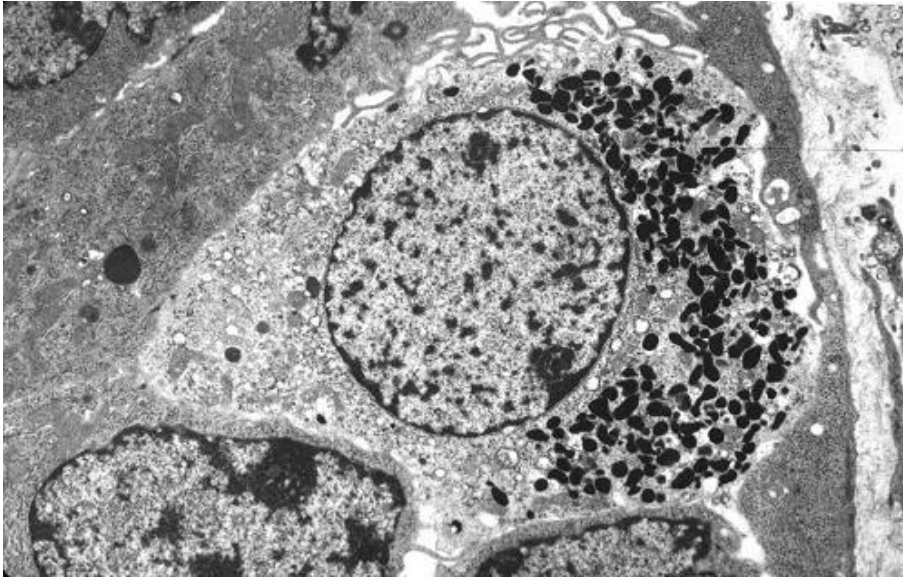
***Colorations argyrophiles
(vésicules de sécrétions au pôle basal)***



Immunomarquage Chromogranine A

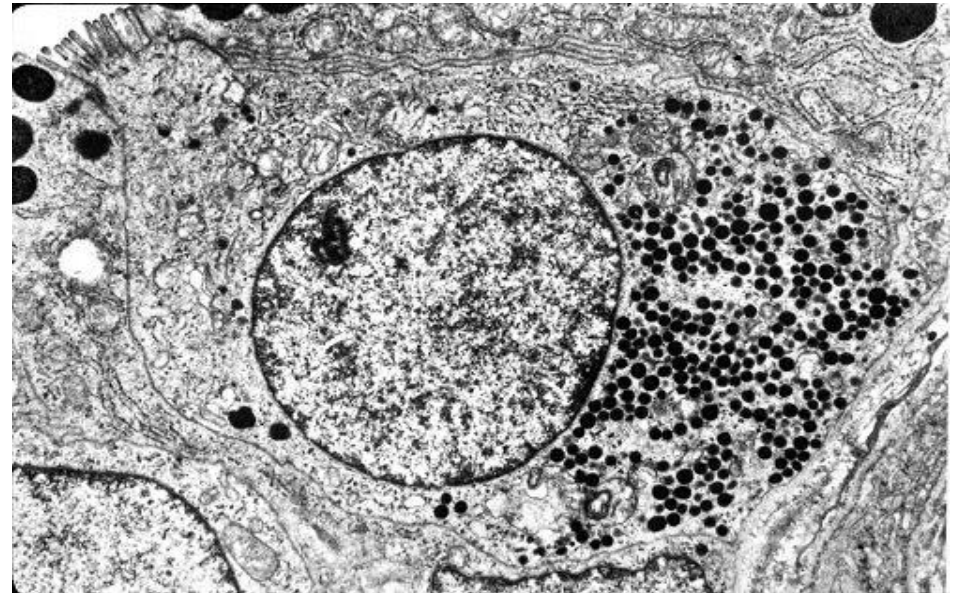


Microscopie électronique

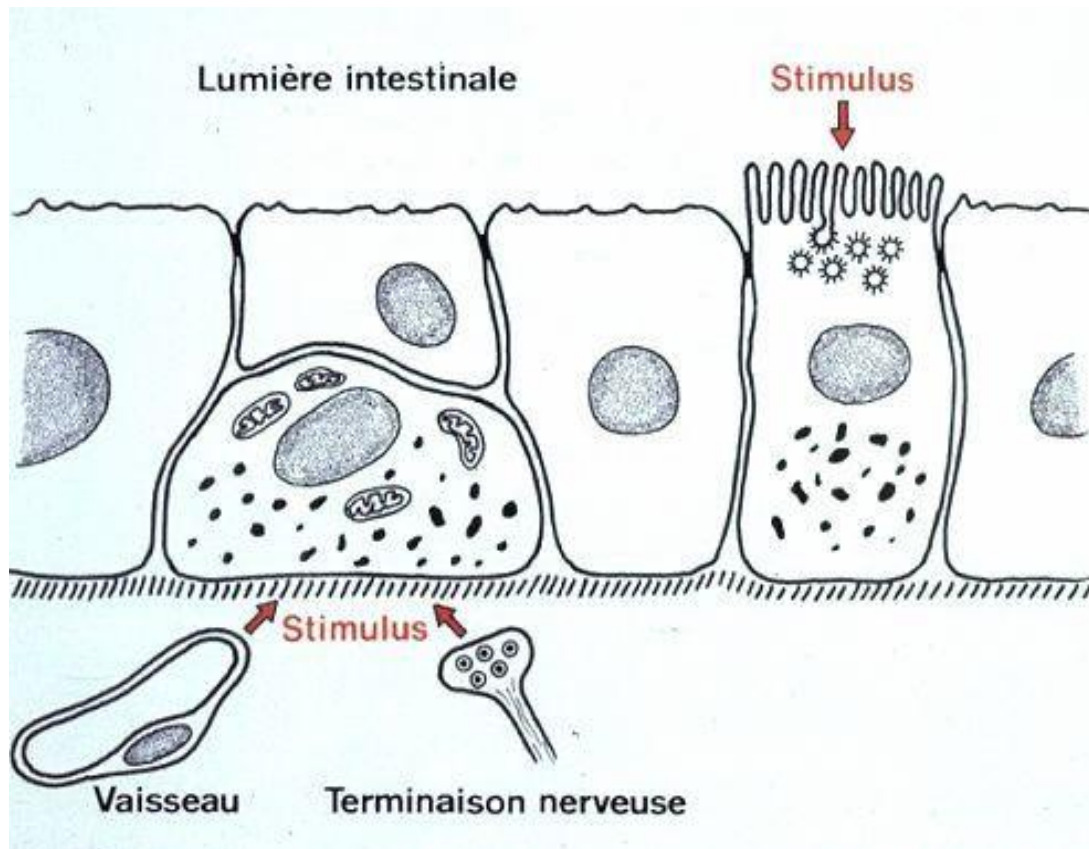


Cellule de type fermée

Cellule de type ouvert



« vieux » schéma classique des cours d'endocrinologie digestive



La cellule entéroendocrine « ouverte » est stimulée au pôle apical et sécrète en basolatéral. S'en suivent des actions paracrines, endocrines...

La cellule entéroendocrine « fermée » est stimulée au pôle basolatéral par des métabolites circulants et les efférences nerveuses (nerf vague et système nerveux entérique). S'en suivent des actions paracrines, endocrines...

Mode d'action des peptides

Rappels

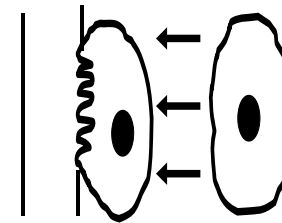
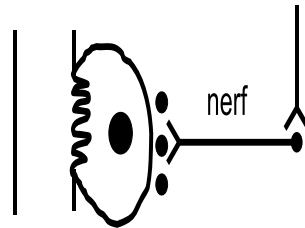
– Neurocrine

– Endocrine ⇔ l'origine du peptide est différente

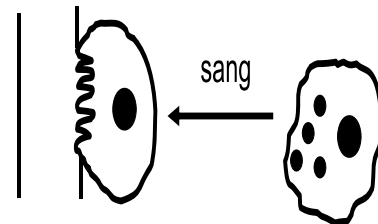
– Paracrine

• **PARACRINE** : Stimulation locale (Somatostatine, Neurotensine, Entéroglucagon)

• **NEUROCRINE** : Origine du peptide est nerveuse (VIP, Somatostatine, SP)



• **ENDOCRINE** : Peptide sécrété par cellule endocrine et véhiculé par sang (Gastrine, CCK, Sécrétine)



Evolution de la nomenclature : méthodes d'étude

1 à 3 % des cellules épithéliales: études difficiles

Marquages

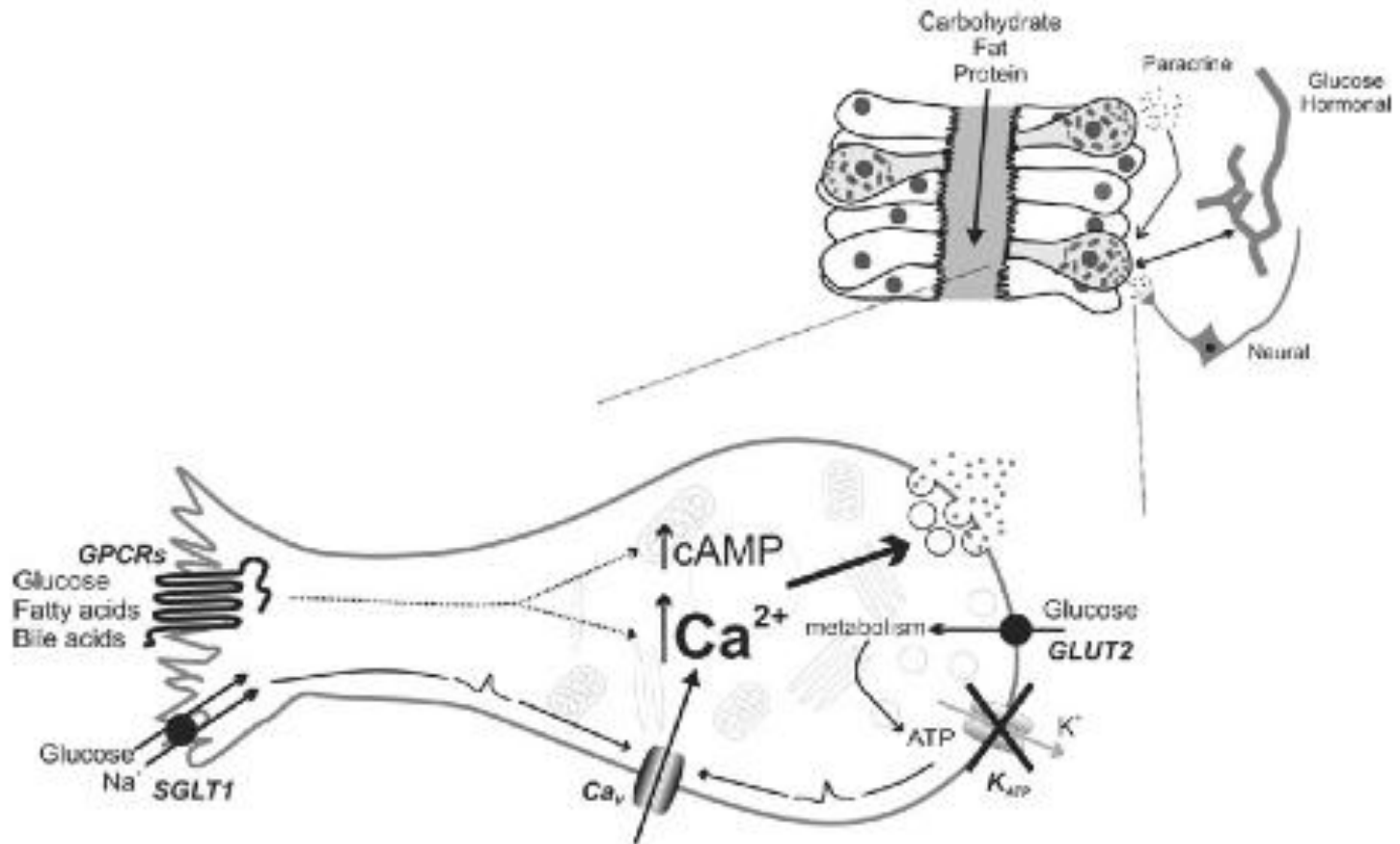
- Colorations argentaffines (vésicules de sécrétions)
- Microscopie électronique
- IHC: chromogranine A, peptides spécifiques

Lignées issues de tumeurs neuroendocrines
chez l'homme (NCI-H716) et la souris (GLUtag, STC-1)

Modèles murins transgéniques de KI, systèmes Cre/Lox,
ablation cellulaire

Les mécanismes de sécrétion des CEE (lignées et cellules natives)

Ex du glucose sur cellules « L » sécrétrices de GIp-1



Evolution de la nomenclature : méthodes d'étude

1 à 3 % des cellules épithéliales: études difficiles

Marquages

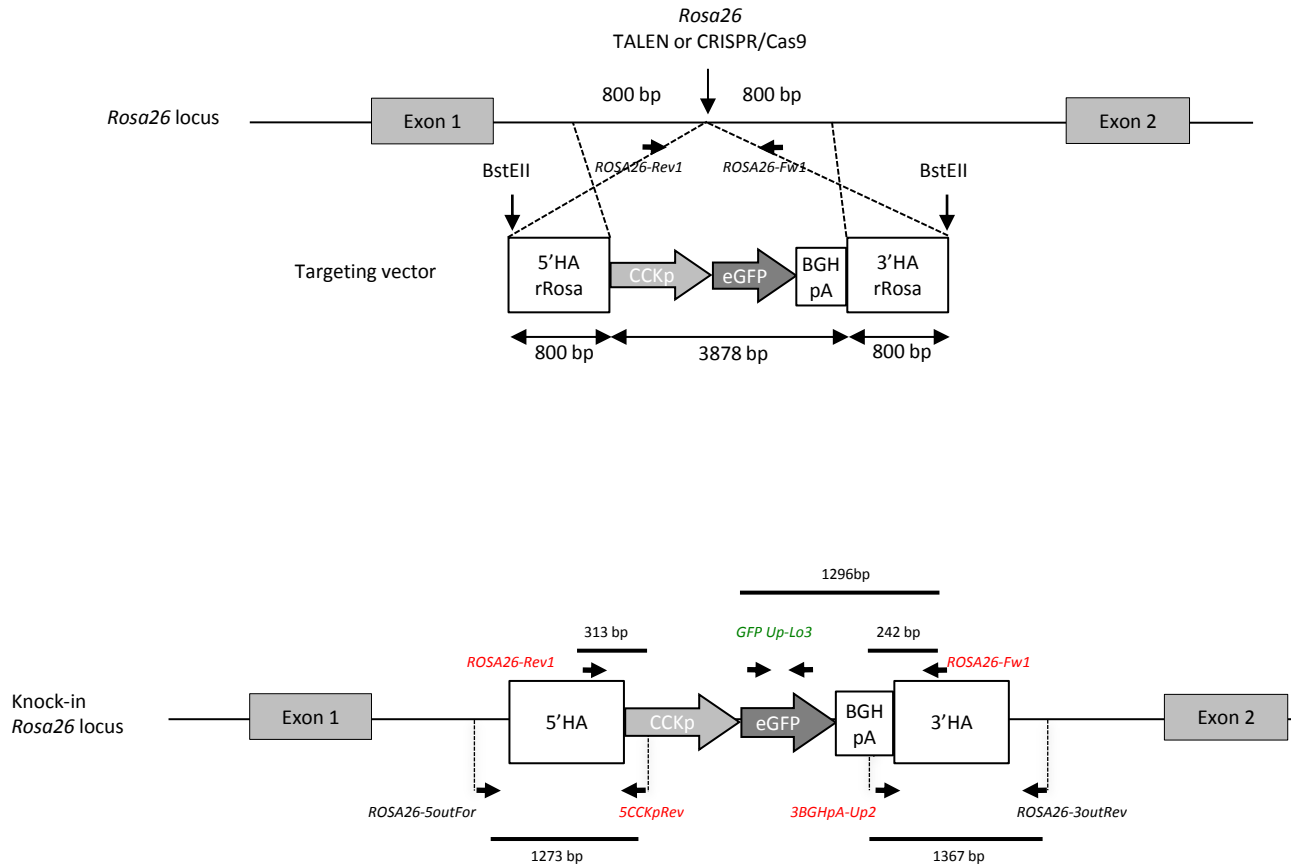
- Colorations argentaffines (vésicules de sécrétions)
- Microscopie électronique
- IHC: chromogranine A, peptides spécifiques

Lignées issues de tumeurs neuroendocrines
chez l'homme (NCI-H716) et la souris (GLUtag, STC-1)

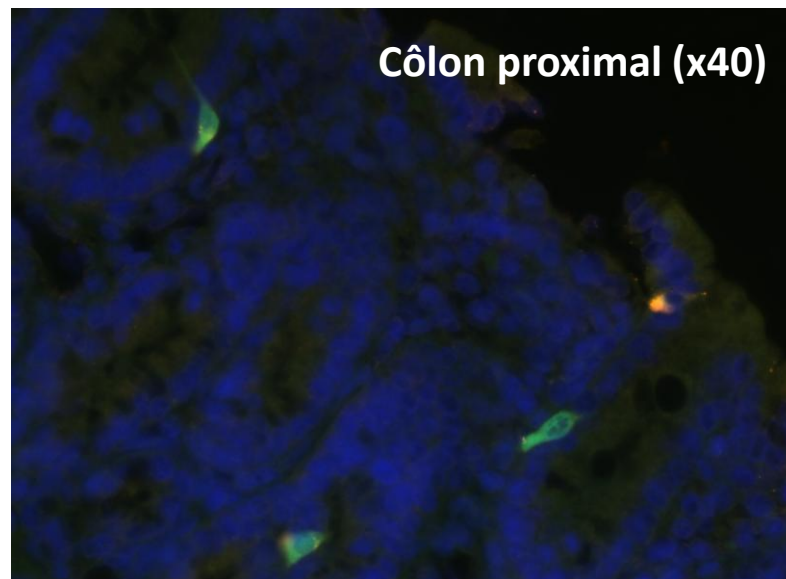
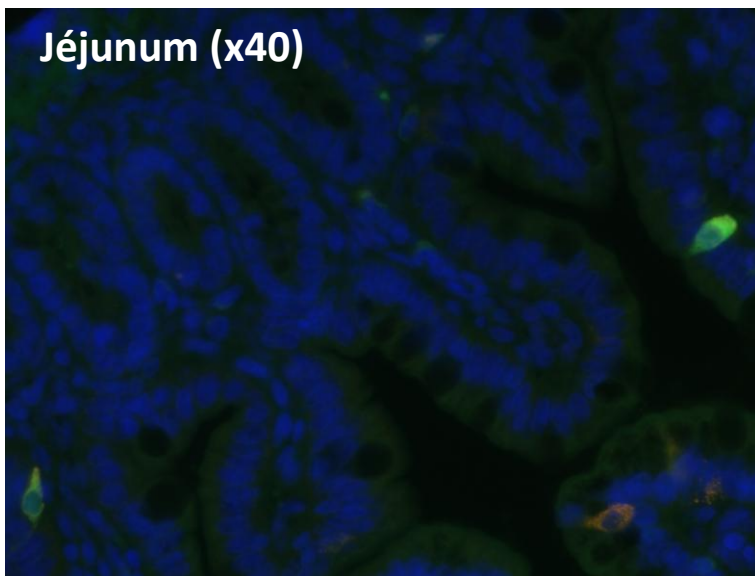
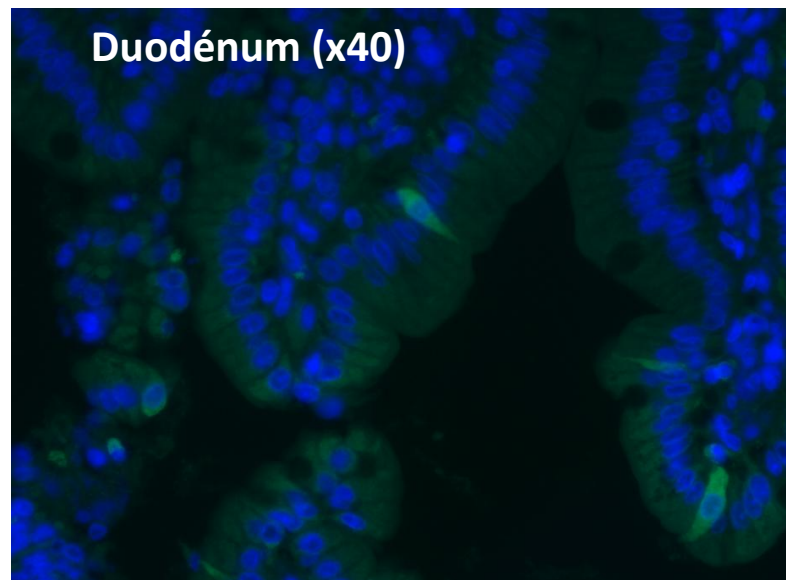
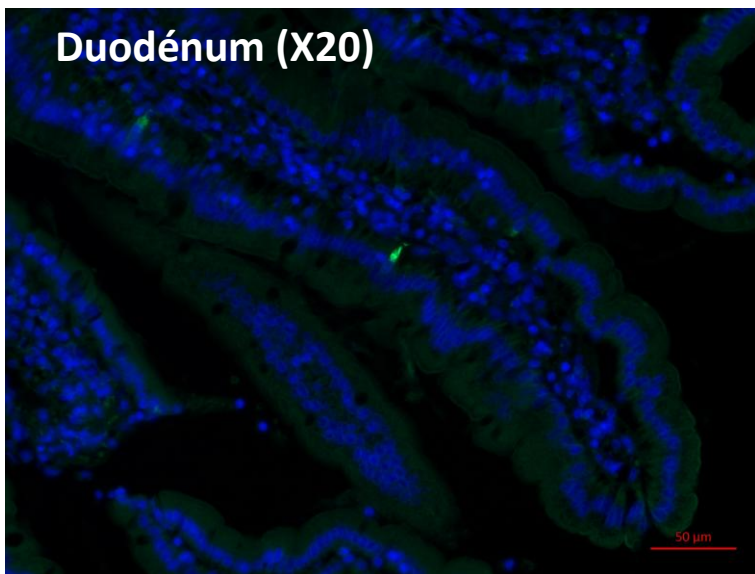
Modèles murins transgéniques de KI, systèmes Cre/Lox,
ablation cellulaire

Modèle de rat transgénique KI

Ex: Construction d'une cassette pCCK-GFP



Les CEE synthétisant de la CCK (I cells) sont fluorescentes

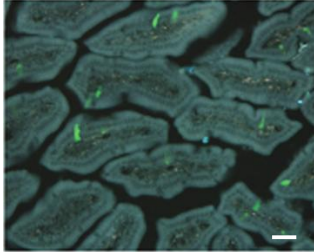


Marquage chromogranine A (rouge)

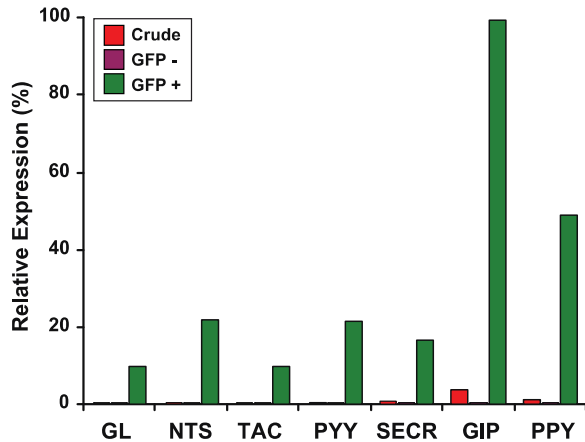
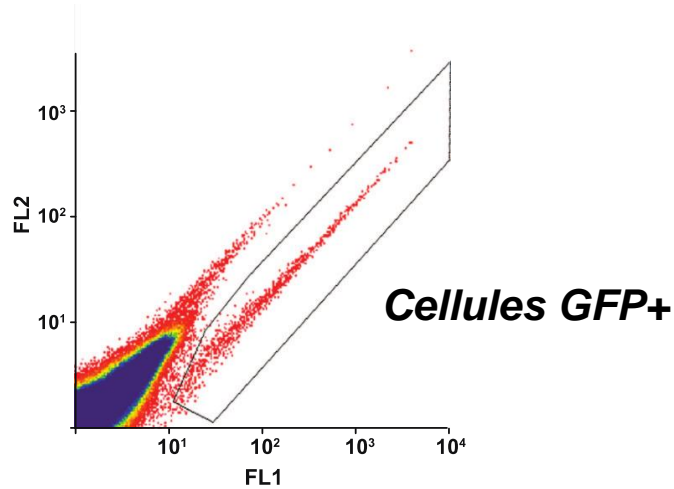
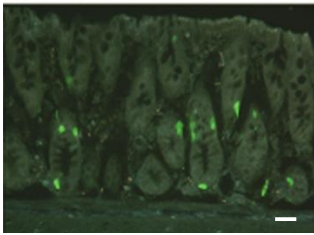
Souris transgénique KI *pCCK-GFP*

Cellules I

Iléon



Côlon



Analyse transcriptomique des cellules I

Remise en question du dogme une cellule = un peptide (nombreux recouvrements) et de la restriction de leur localisation dans le tube digestif

Culture d'organoïdes (« mini-gut ») en Matrigel

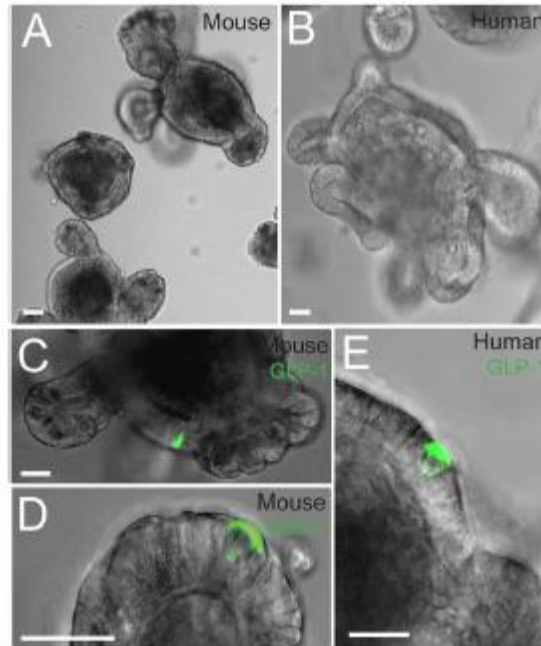


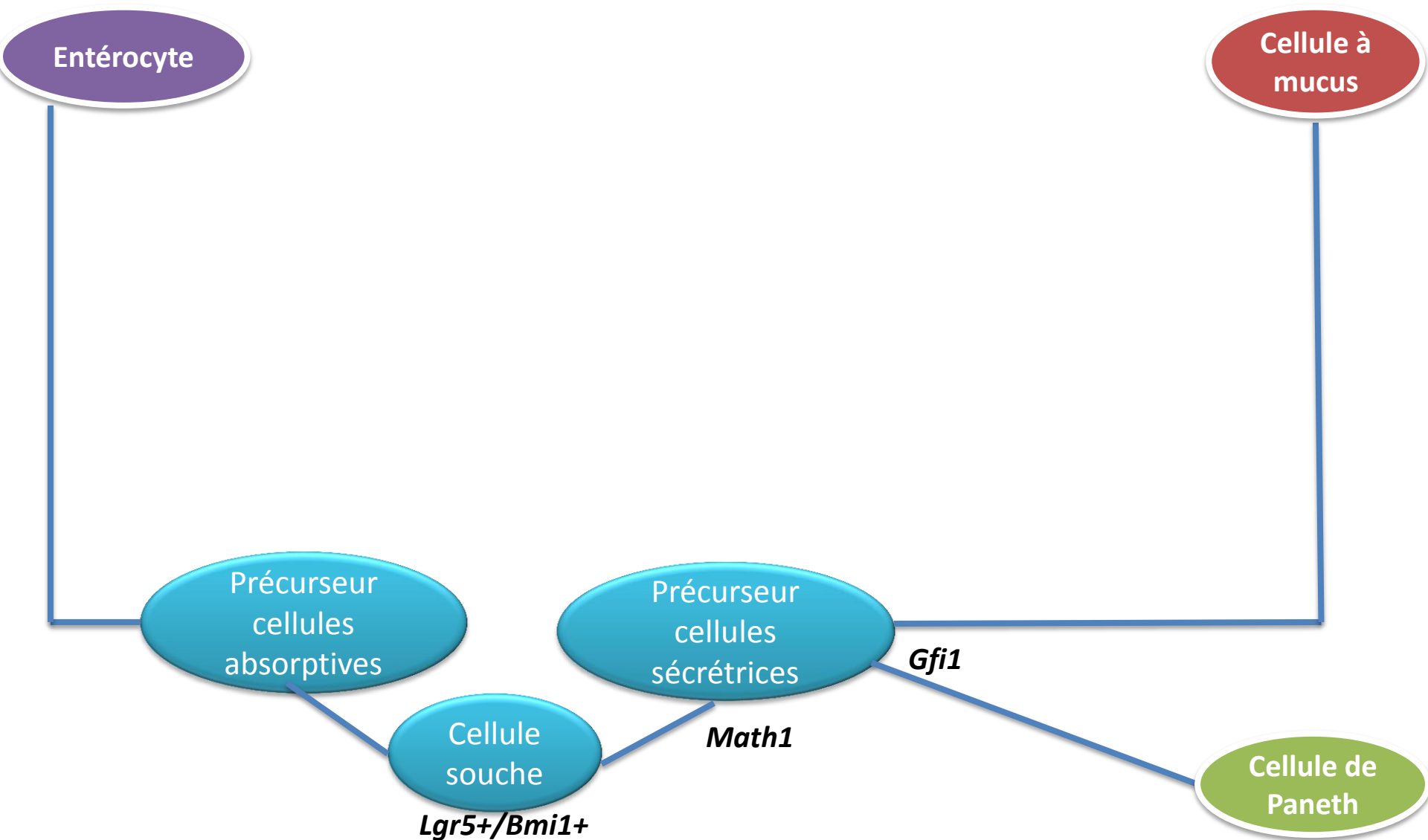
Figure 1—A: Mouse organoids embedded in Matrigel and cultured for 4 days. B: Human organoids in Matrigel, cultured for 10 days. L cells in villus (C) and crypt region (D) of mouse organoids and in human organoids (E) are identified by GLP-1 immunostaining (green). Scale bars: 20 μ m.

A partir de cryptes dans le jéjunum (marquage IHC GLP-1)

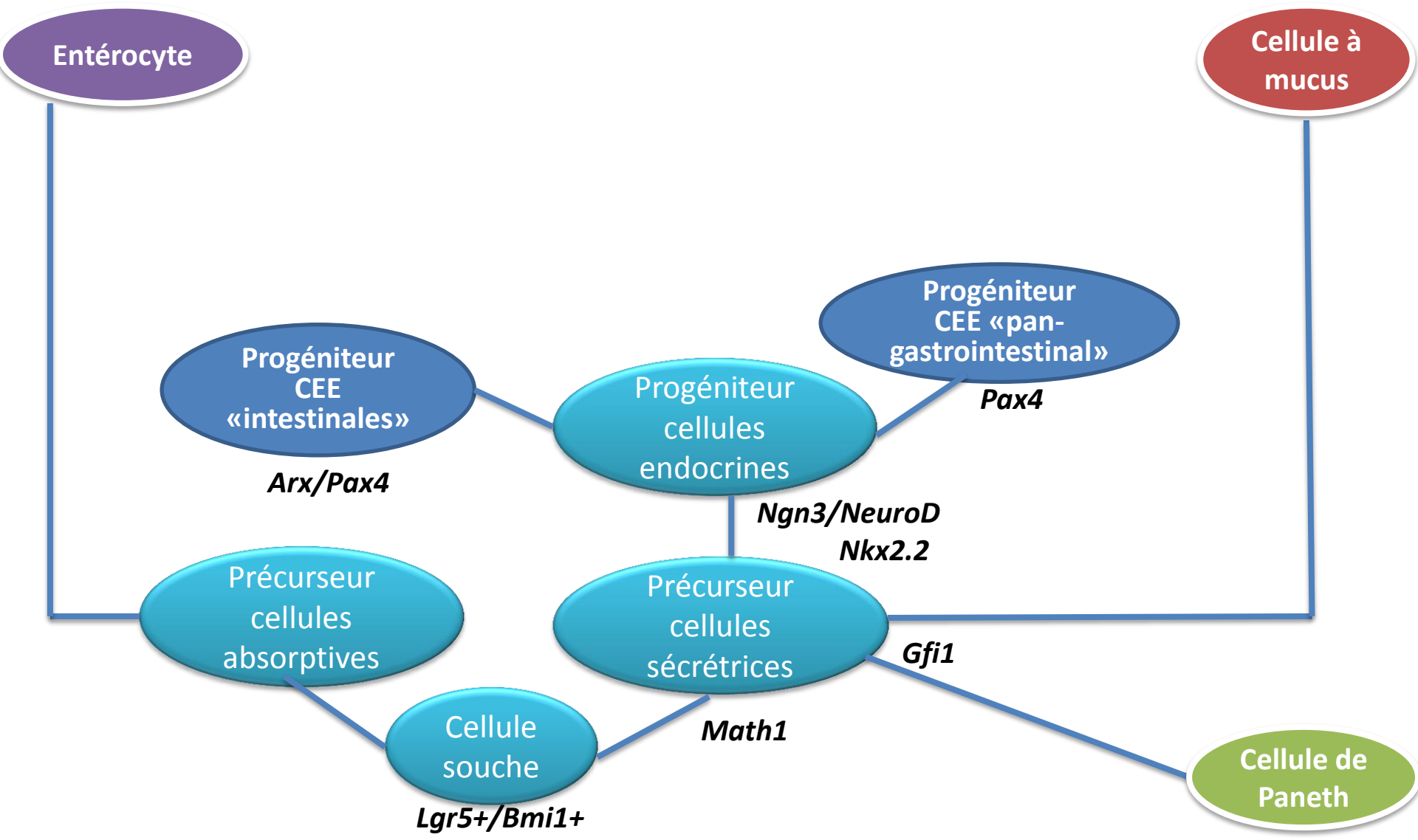
- Prolifération/différenciation
- Sécrétion

Petersen et al, Diabetes, 2014

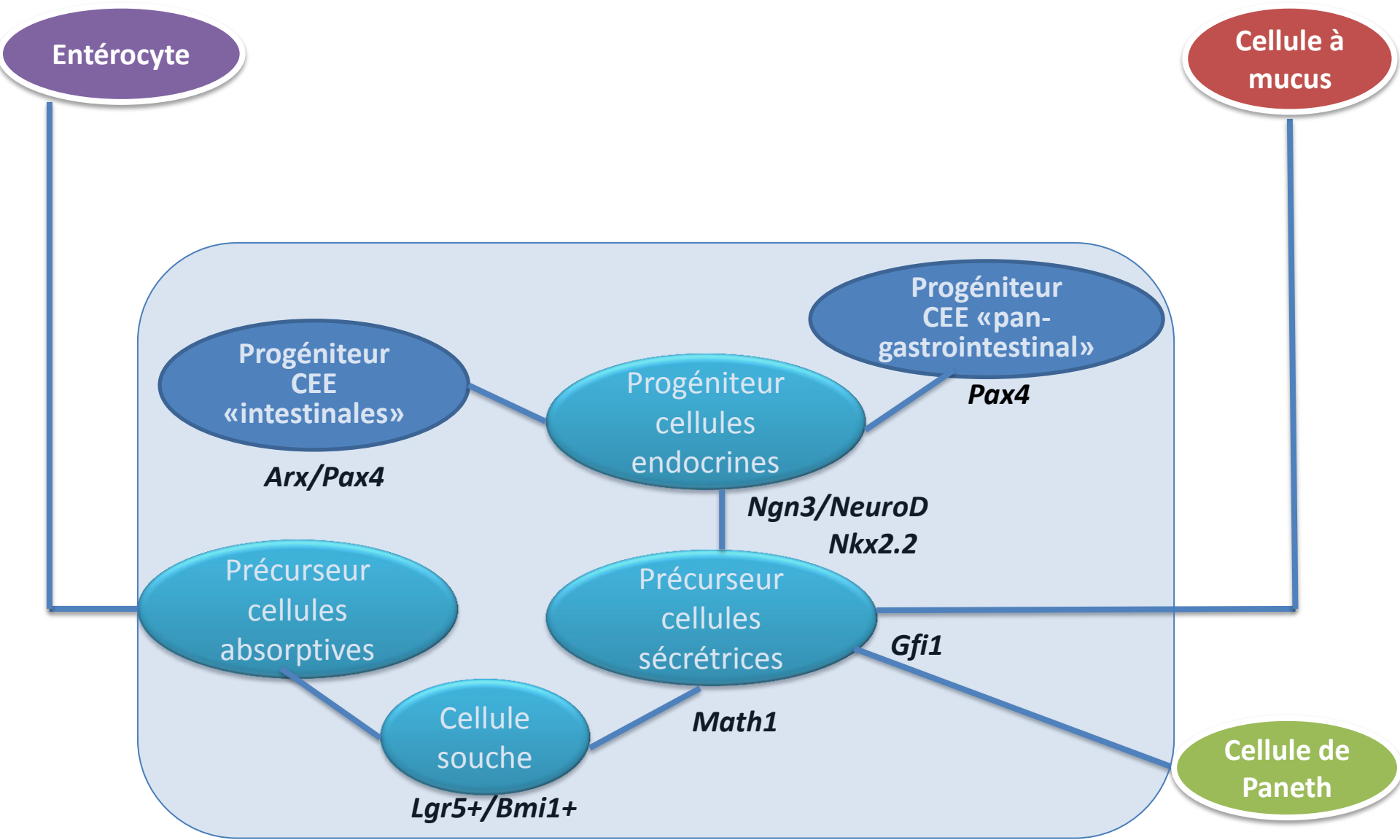
La lignée endocrine intestinale



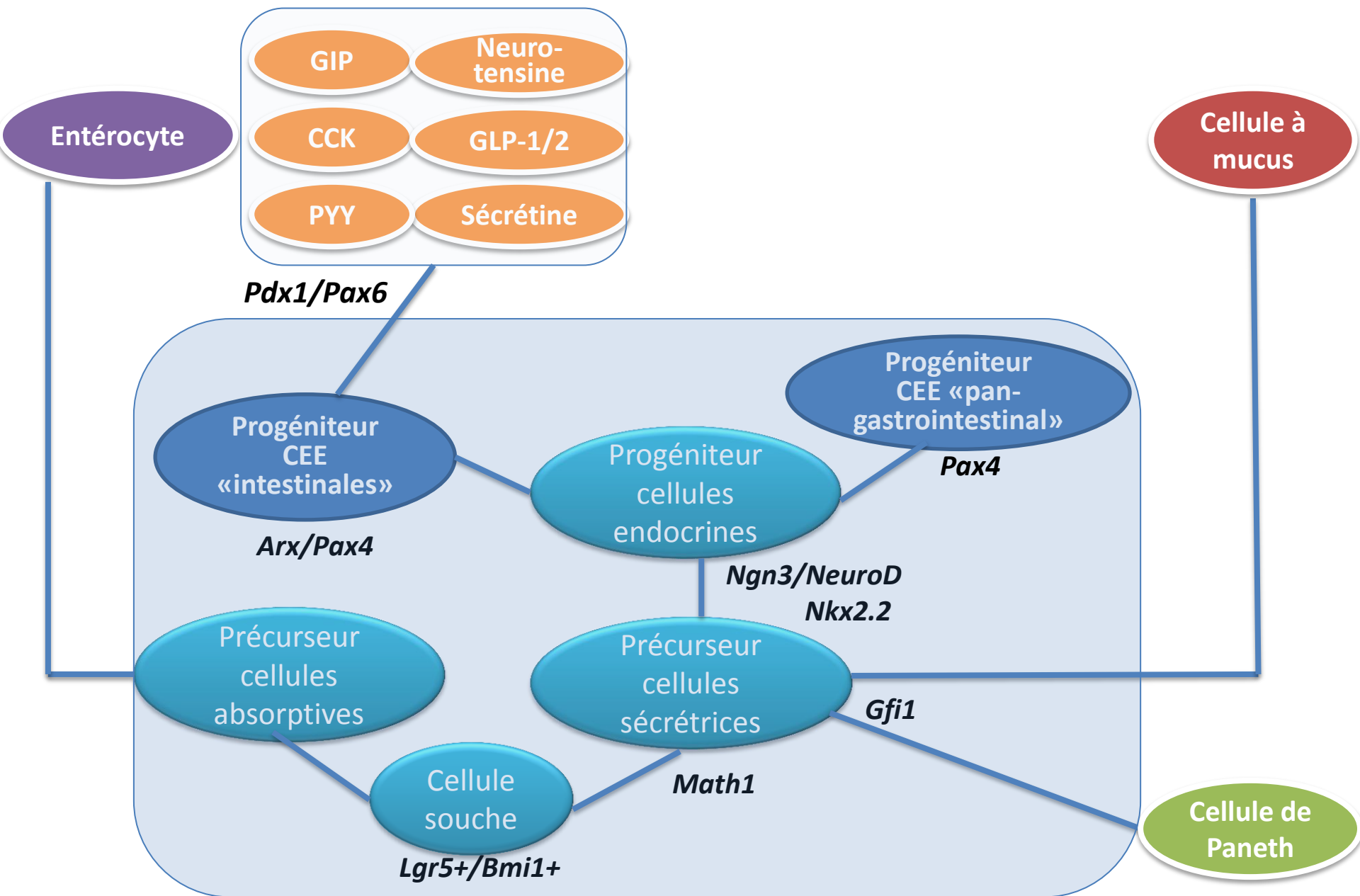
La lignée endocrinienne intestinale



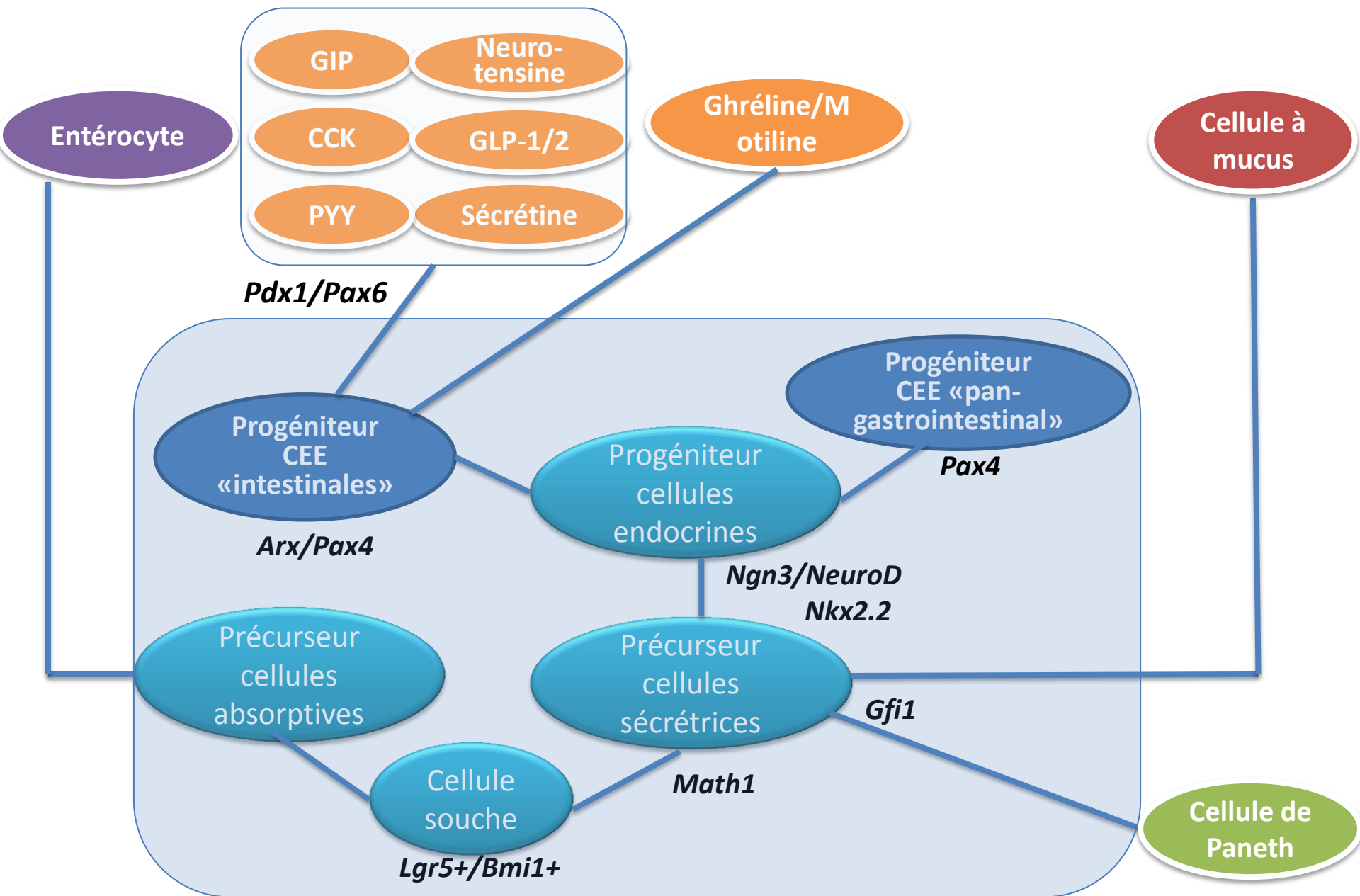
La lignée endocrinienne intestinale



La lignée endocrine intestinale



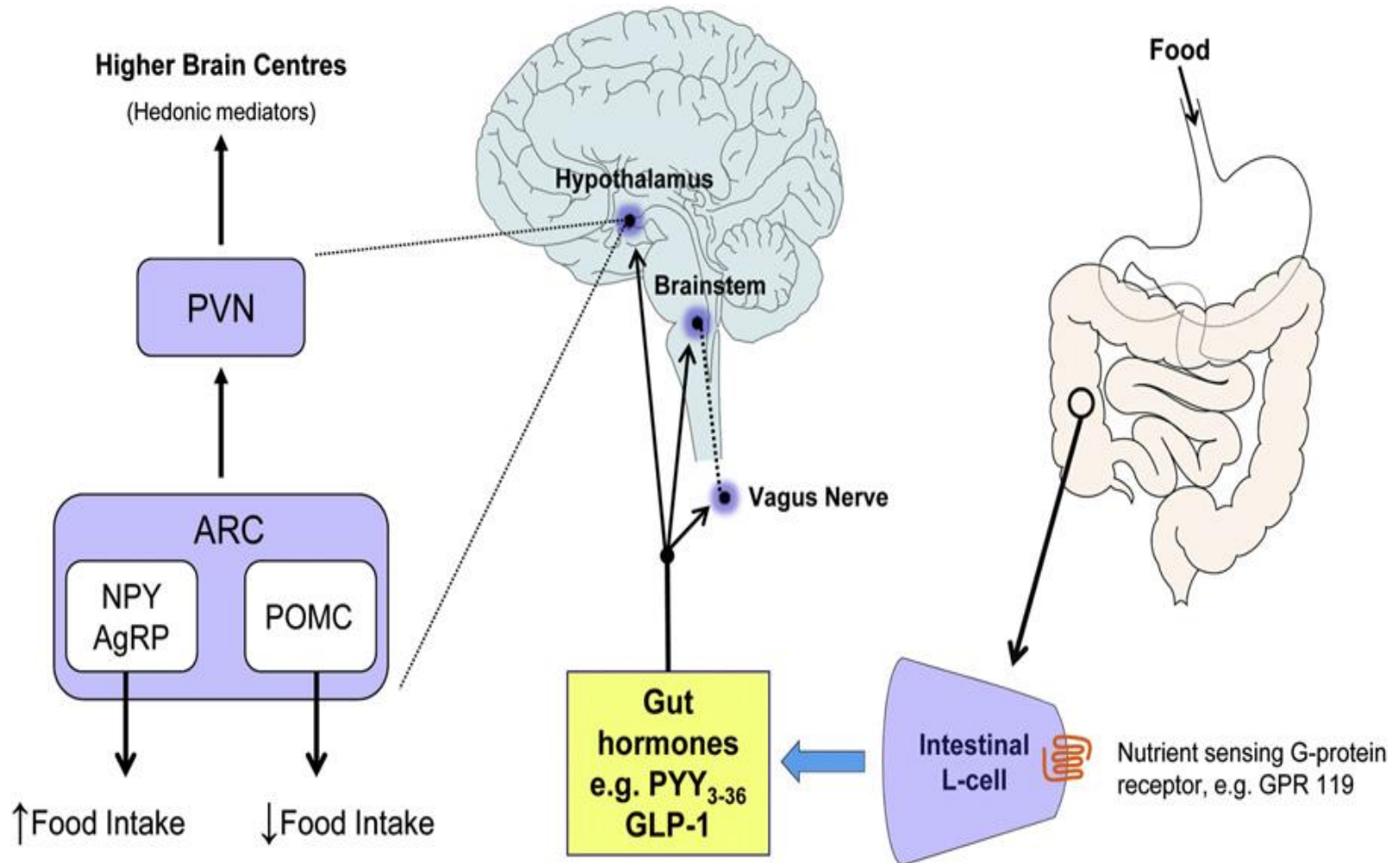
La lignée endocrine intestinale



Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe immuno-endocrine
 - Axe neuro-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

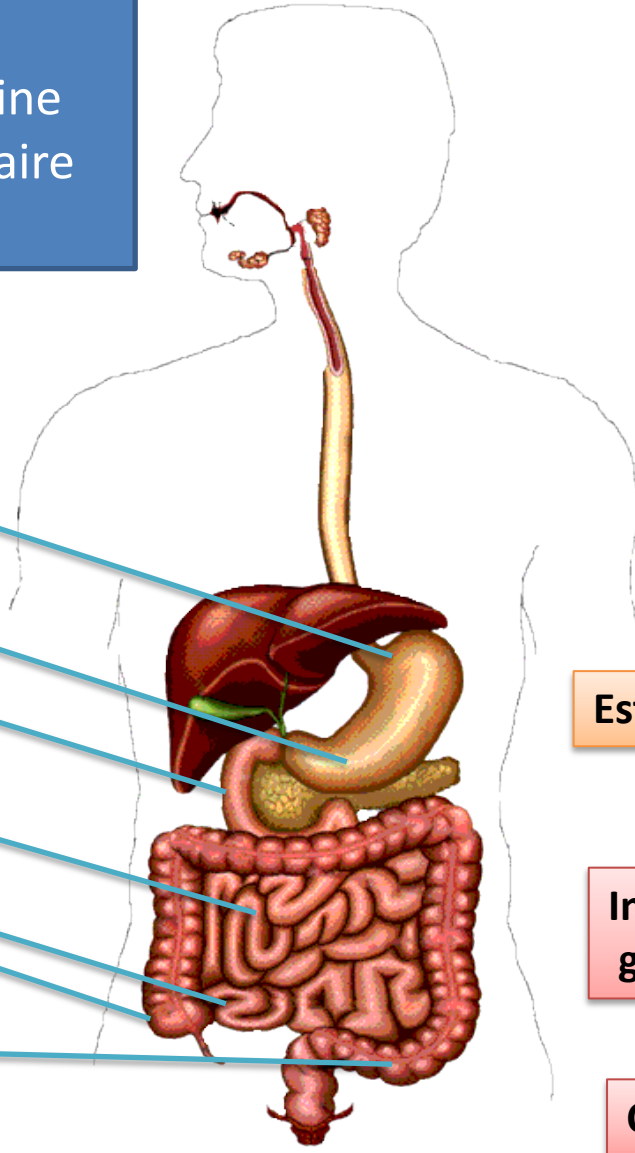
Régulation de la prise alimentaire: gut-brain axis



Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe immuno-endocrine
 - Axe neuro-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

- vidange gastrique
- sécrétion pancréatique exocrine
- contraction de la vésicule biliaire
- motricité intestinale...



Somatostatine

Gastrine, ghréline

Sécrétine, CCK, GIP, gastrine

Neurotensine, CCK, GIP, motiline,

GLP-1, GLP-2, PYY

GLP-1, GLP-2, PYY, VIP

Estomac

Intestin grêle

Côlon

Rectum

Fundus

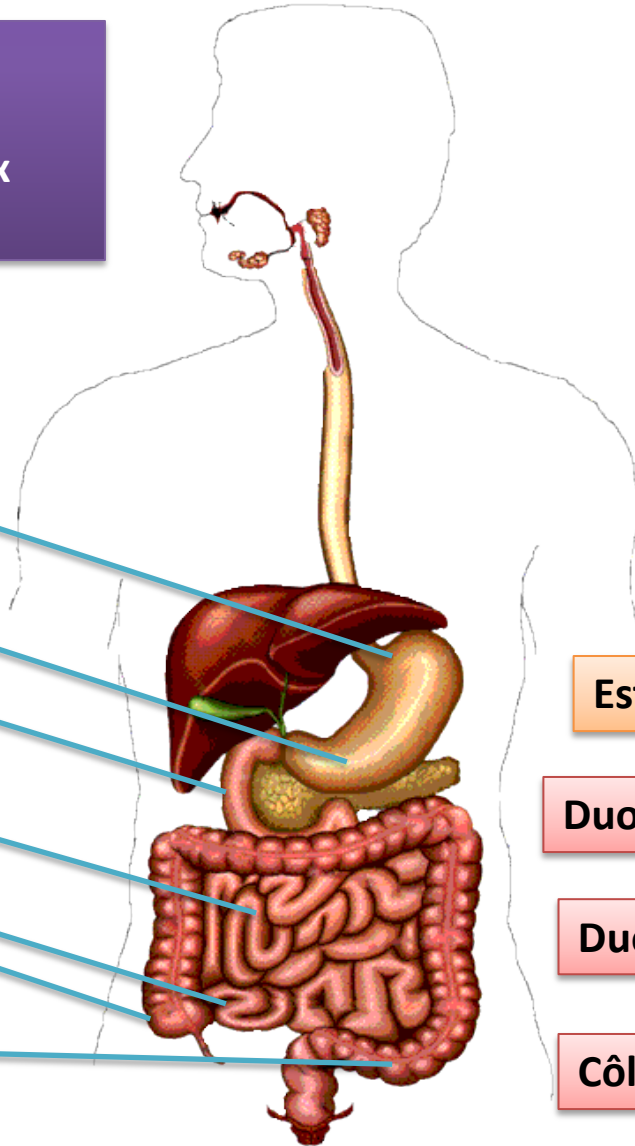
Antre

Duodénum

Jéjunum

Iléon

Effets locaux : progression bol alimentaire, absorption d'eau, motricité intestinale, flux sanguin



Somatostatine

Gastrine, ghréline

Sécrétine, CCK, GIP, gastrine

Neurotensine, CCK, GIP, motiline,

GLP-1, GLP-2, PYY

GLP-1, GLP-2, PYY, VIP

Estomac

Sécrétion acide

Duodénum

Sécrétion pancréatique exocrine d'eau et bicarbonate

Duo, Jéju

Sécrétion pancréatique exocrine d'enzymes digestives et bile

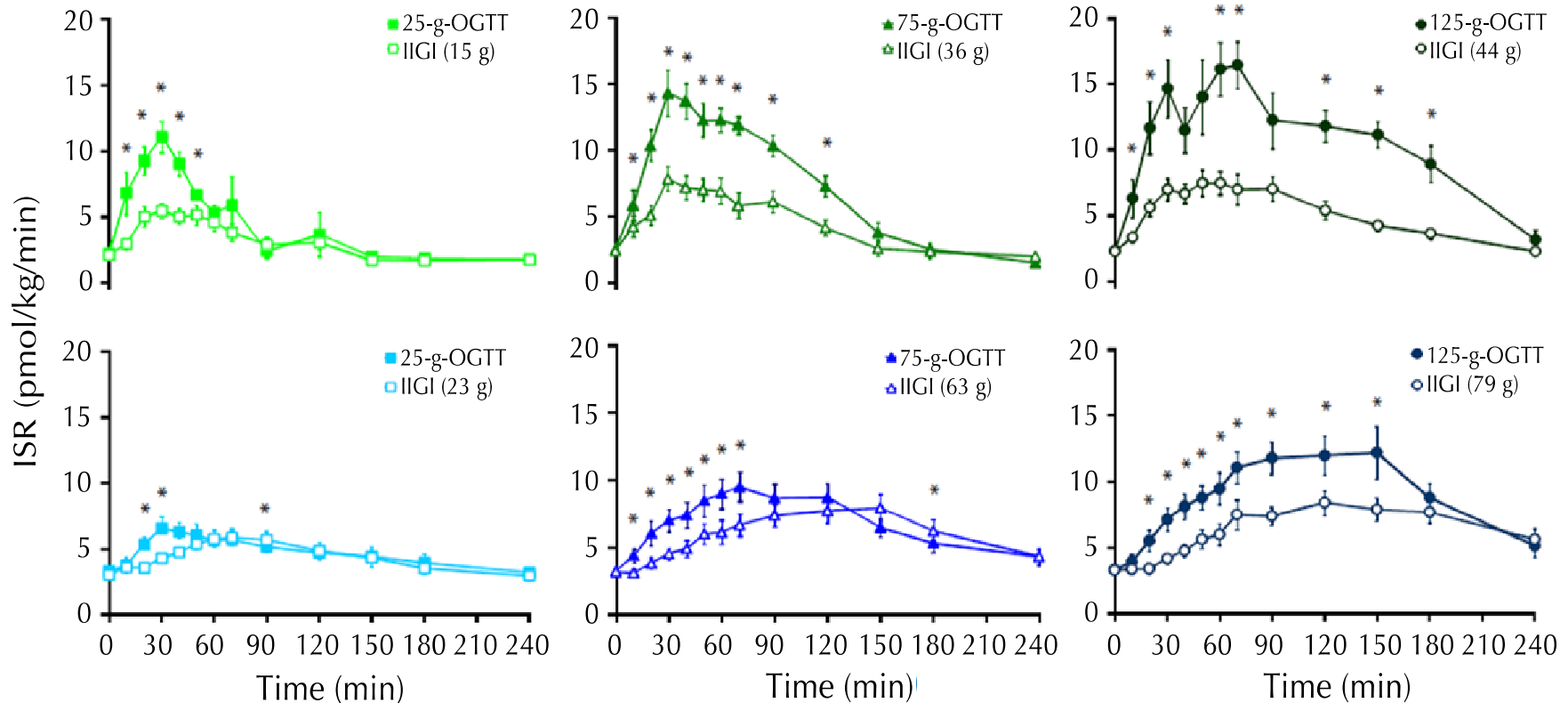
Côlon

Rectum

Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe immuno-endocrine
 - Axe neuro-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

Effet incrétine



Bagger et al, J Clin Endocrinol Metab, 2011

Effet dû au GLP-1 et GIP des cellules L et K (effet décrit et connu depuis 1964)

Cibles thérapeutiques DT2:

- les peptides : augmenter leur demi-vie et/ou

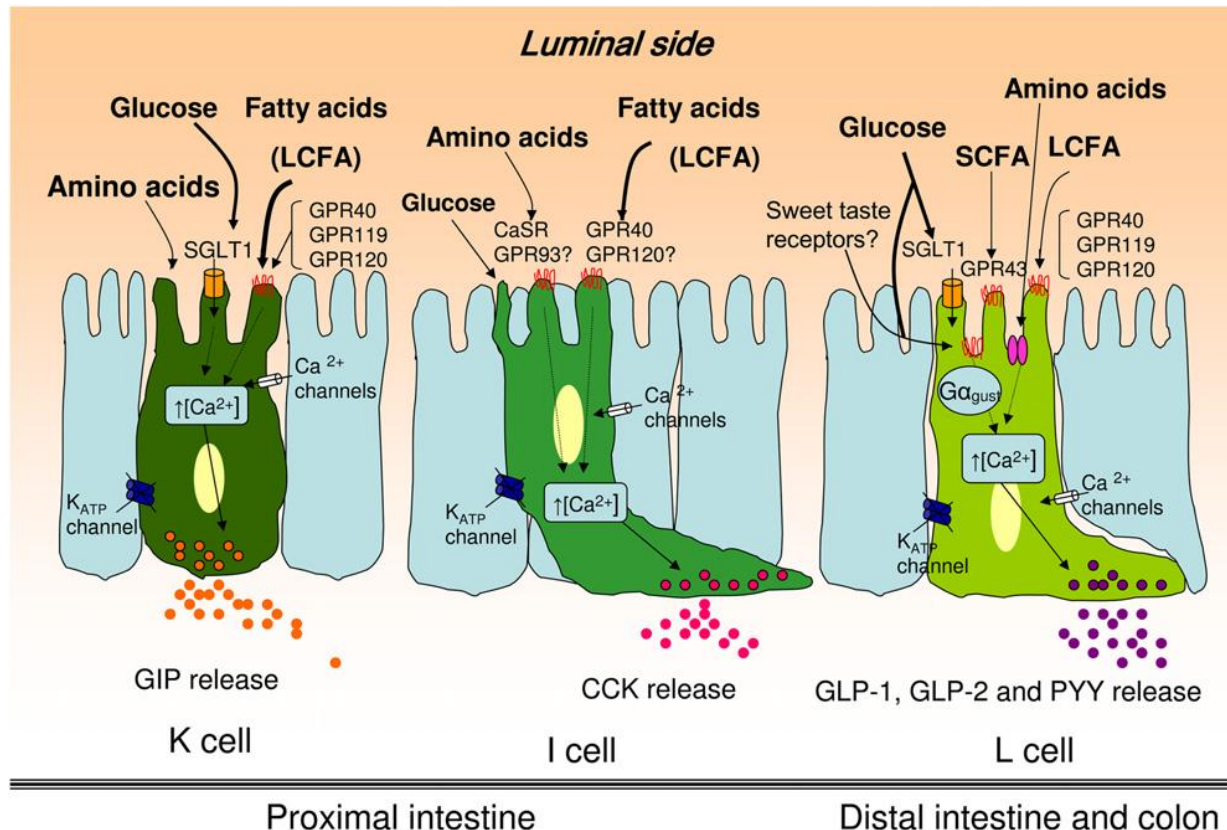
- les cellules : augmenter leur densité dans l'intestin, stimuler leur production

Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe immuno-endocrine
 - Axe neuro-endocrine
- Pathologies; Cible thérapeutique?

Les cellules entéro-endocrines: cellules sensorielles du TD?

1- Les récepteurs aux nutriments et aux métabolites bactériens au pôle apical

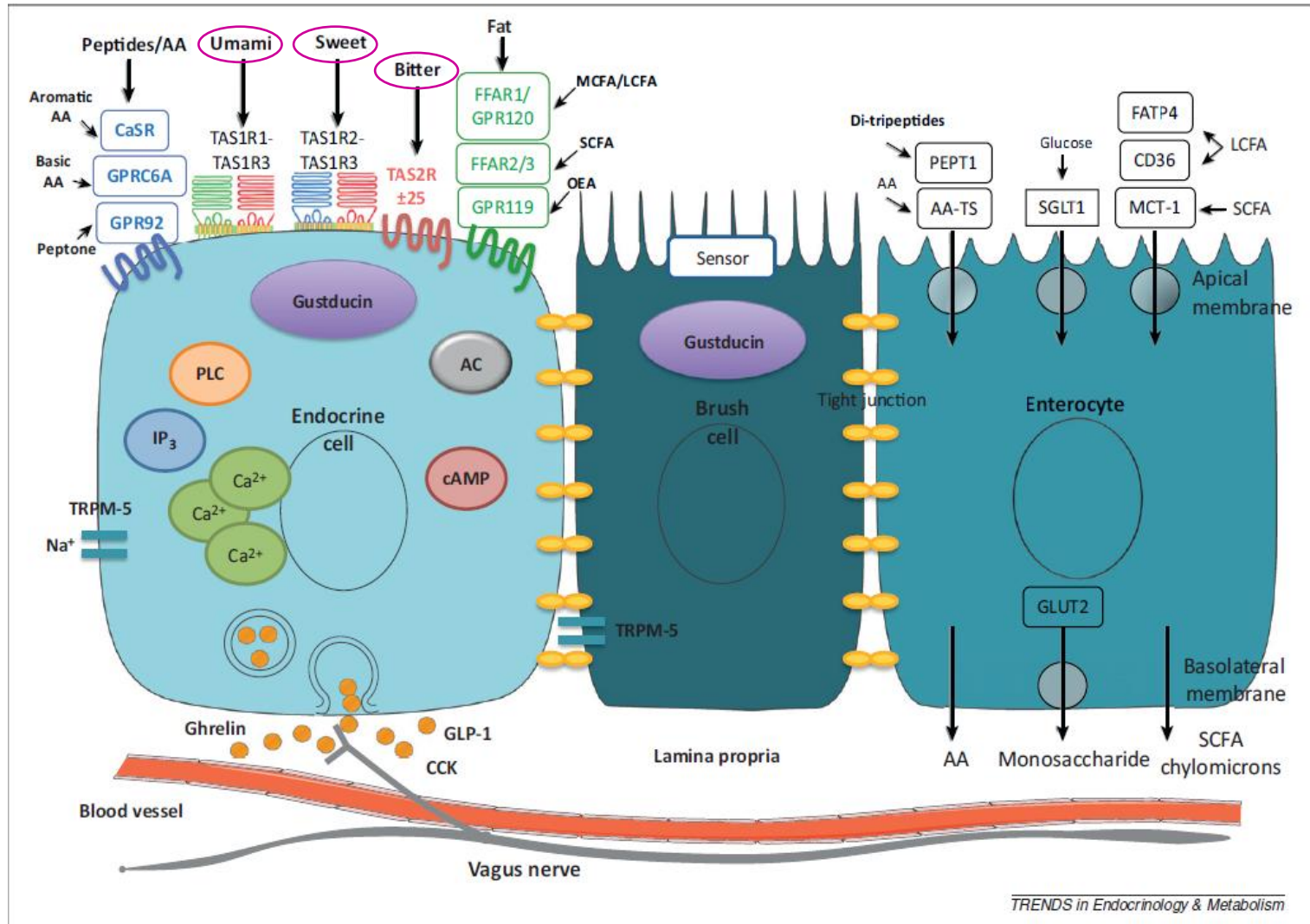


Moran-Ramos et al. 2012

Représentation schématique du « sensing » nutritionnel de 3 sous-types d'EEC

Les cellules entéro-endocrines: cellules sensorielles du TD?

2- Les récepteurs du goût au pôle apical

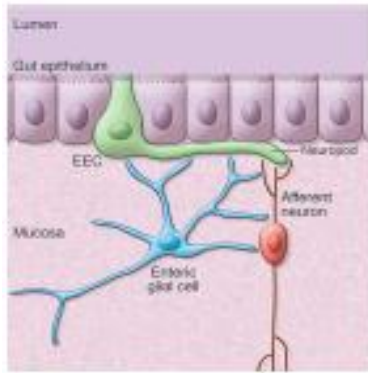


Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe neuro-endocrine
 - Axe immuno-endocrine
 - Pathologies; Cible thérapeutique?

Axe neuroendocrine

- Type ouvert: prolongements cytoplasmiques



Pseudopode, neuropode

Contacts avec SNE et Vague

Interactions réciproques neurone et CEE

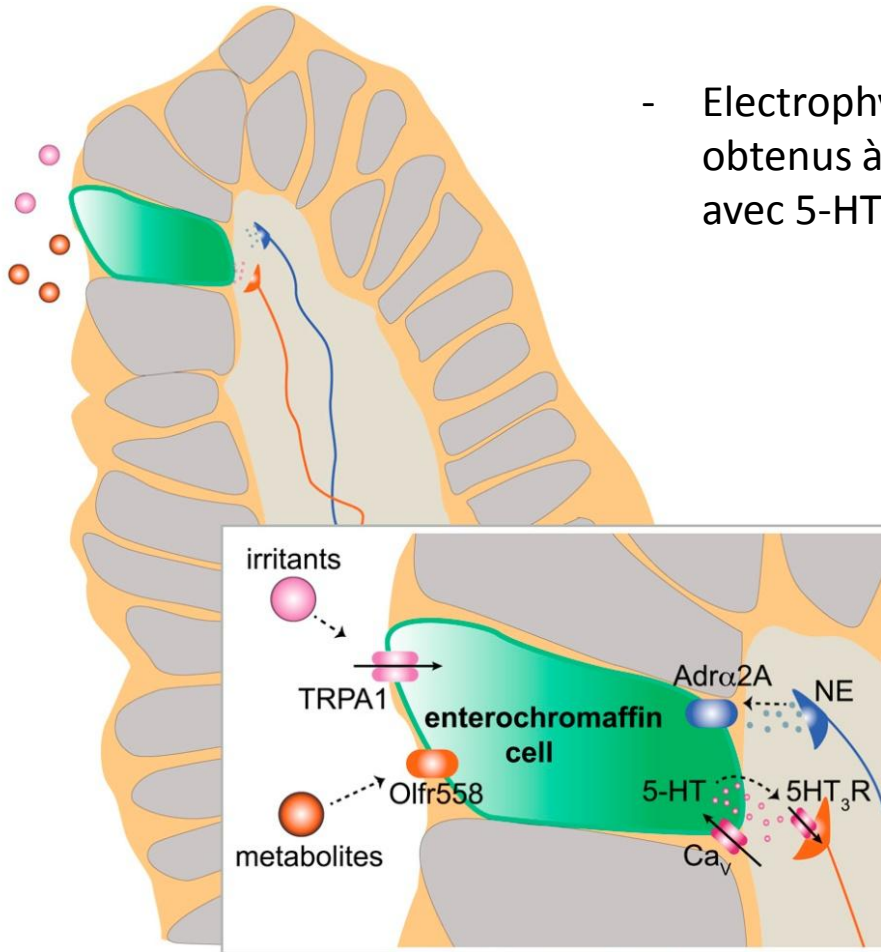
Bohorquez & Liddle, JCI 2015

- Récepteurs aux PGI sur neurones : voie afférente vagale
- Communication de type synaptique entre neurones et CEE (Bellono et al, Cell, 2017)

Après le « sensing », la transmission du signal aux neurones

Etudes sur les EEC sécrétrices de sérotonine

- Electrophysiologie sur culture primaire ou organoïdes obtenus à partir de souris ChgA-GFP (co-localisation avec 5-HT)



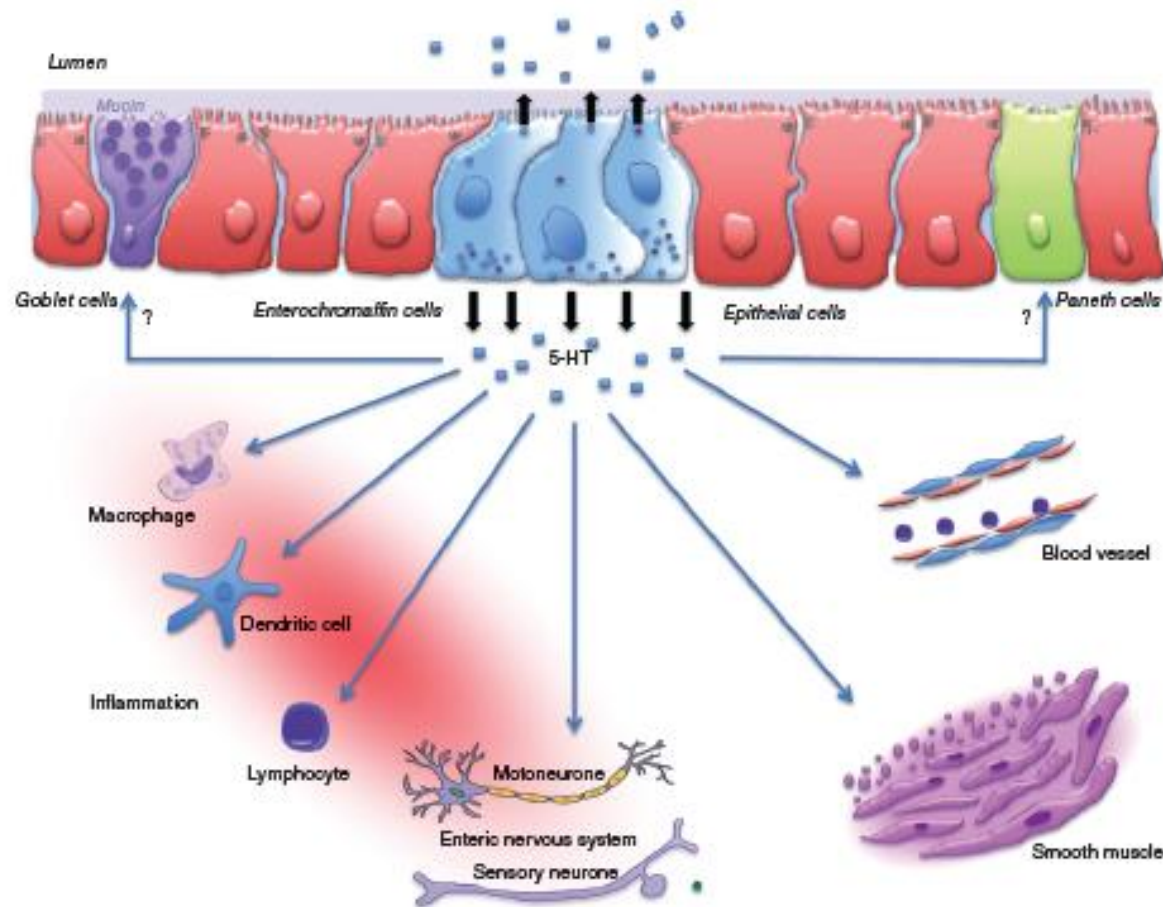
- EC excitables et expriment des canaux ioniques voltage-dépendants
- Récepteur sensoriel de type olfactif
- Libération de 5-HT dépend du flux calcique
- Récepteurs à la 5-HT sur les neurones à proximité
- - Connexions synaptiques: 5-HT neurotransmetteur

Plan

- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe neuro-endocrine
 - Axe immuno-endocrine
 - Pathologies; Cible thérapeutique?

Axe immuno-endocrine

Exemple de la sérotonine: activation immunitaire et inflammation



Exemple de la sérotonine

Activation immunitaire

Présence de récepteurs à la sérotonine sur les lymphocytes, monocytes, macrophages et cellules dendritiques

Proximité de localisation entre EC et LT; modulation EC par cytokines CD4+

Activation de LT par 5-HT (prolifération *in vitro*; inhibition apoptose, recrutement des LT); stimulation production de cytokine (Il-1b) par macrophages (Souris).

Sérotonine et inflammation intestinale

Modèles murins d'inflammation:

- augmentation du taux plasmatique de 5-HT
- Antagoniste des récepteurs 5-HT: amélioration des dommages coliques

Induction d'une inflammation chez des souris C: diminution sévérité de la colite;
DC produisent moins d'IL12 (restauration par 5-HT)

5-HT impliquée dans la pathogénèse de l'inflammation et production de cytokines proinflammatoires (dans ces modèles)

Plan

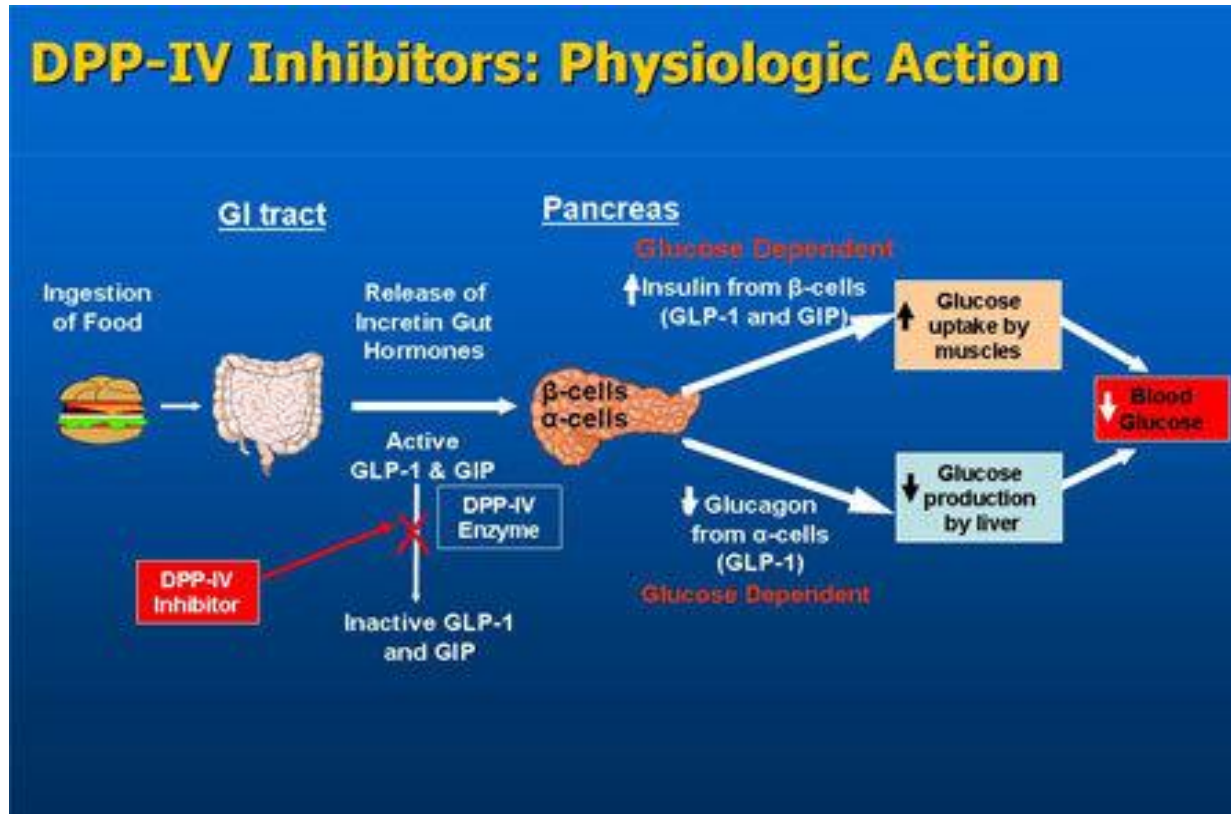
- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
 - Régulation prise alimentaire
 - Digestion
 - Régulation homéostasie énergétique
 - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
 - Axe neuro-endocrine
 - Axe immuno-endocrine
 - Pathologies; Cible thérapeutique?

Cellules entéroendocrines et physiopathologies métaboliques

Diabète de type 2

Cellules L sécrétrices de Glp-1 = incrétine

++++ effet incrétine en utilisant des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV, enzyme inactivant le GLP-1)



Ex: Sitagliptine
(Janumet...)

Cellules entéroendocrines et physiopathologies métaboliques

Diabète de type 2

Cellules L sécrétrices de Glp-1: augmenter la sécrétion de GLP-1?

Expriment GPR120 = FFAR4, Free fatty acid receptor 4

- Libération de GLP-1 en réponse aux AG à chaînes longues (C14-C22, y compris les omega3)
- Souris KO pour FFAR4: réduction de la libération GLP-1 en réponse aux AGCL

Un dysfonctionnement de ce récepteur serait impliqué dans l'obésité, l'intolérance au glucose et la stéatose hépatique (Ichimura et al, Nature 2012)

Agoniste de FFAR4 ?

Utilisation de prébiotiques et/ou probiotiques pour favoriser la production d'AGCC (butyrate) qui stimulent la libération de GLP-1 via FFAR3 (GPR43) (Travaux de P. Cani et N. Delzenne, Louvain)

Cellules entéroendocrines et physiopathologies intestinales

Actuellement : simples relations entre densité d'EEC et/ou taux plasmatique de leur peptide ou amine sécrété...mais pas de relations de causes à effets

Recherches souvent orientées sur sérotonine car impliquée dans la perception de la douleur

Maladie coeliaque: le nombre d'EEC contenant de la sérotonine (par mm) est plus que doublé chez les patients; le taux plasmatique postprandial de sérotonine est plus élevé; expression duodénale de Tph1 est plus élevée.

Syndrome de l'intestin irritable: (prédominance D) augmentation du taux de sérotonine plasmatique et diminution dans la prédominance C

Amélioration des symptômes avec des inhibiteurs de Tph1 ou des antagonistes des récepteurs à la 5-HT (Antagonistes 5-HT₃ (Alosetron)...mais complications)

Mais quelle sous-population d'EEC impliquée?

To be continued...

Merci pour votre attention!

Effet des peptides gastrointestinaux sur le cerveau

Exemple 1

Sérotonine (5-HT) : amine (cellules EC et SNE) = neurotransmetteur

Tube digestif : 95% de la 5-HT produite

Régule les sécrétions GI, la motricité et la perception de la douleur + Régulation humeur et cognition.

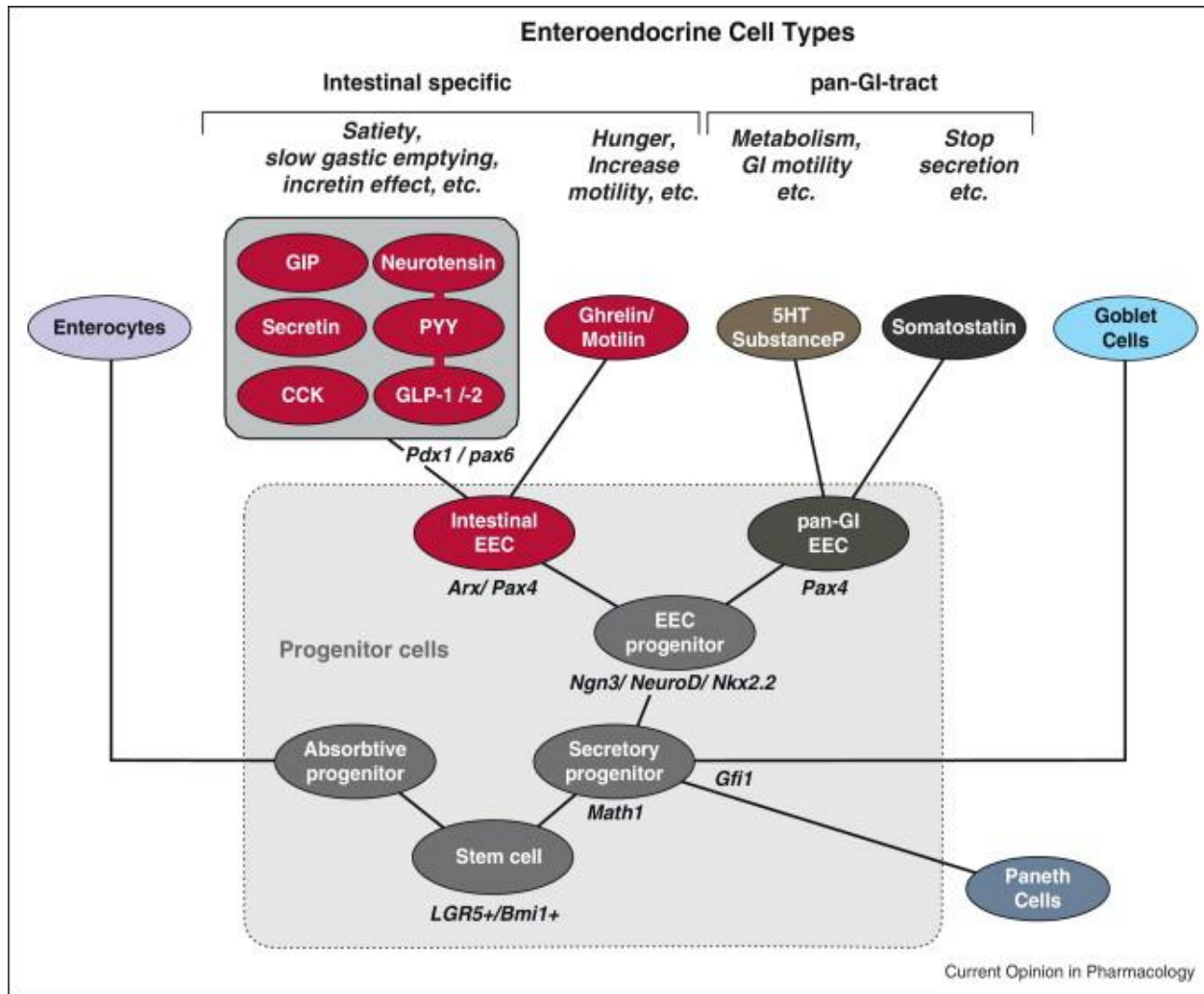
Exemple 2

Ghréline : peptide (cellules A/X gastriques), stimule la prise alimentaire

Réponse HPA au stress : réduirait les comportements de type anxieux et dépressifs (Schellekens et al. 2012)

<https://www.istockphoto.com/fr/photos/terrain-tennis>

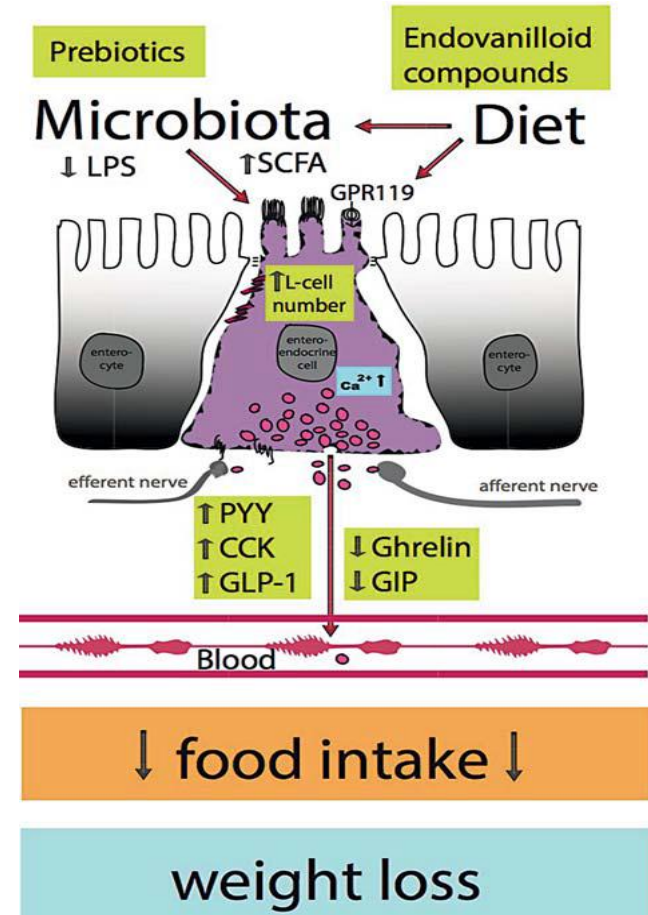
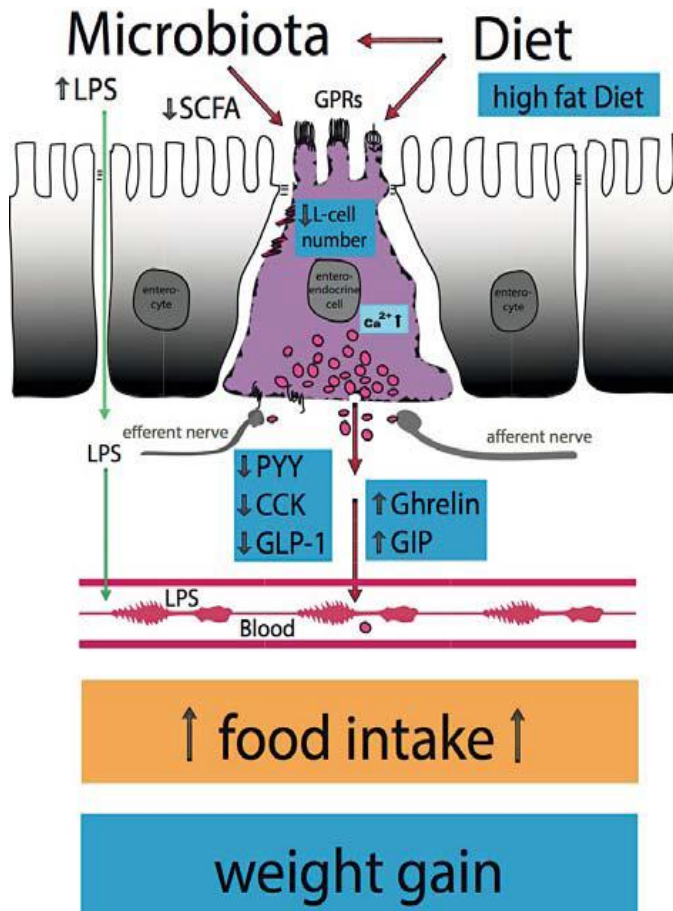
La lignée endocrine intestinale



A faire
Point par point
en animation

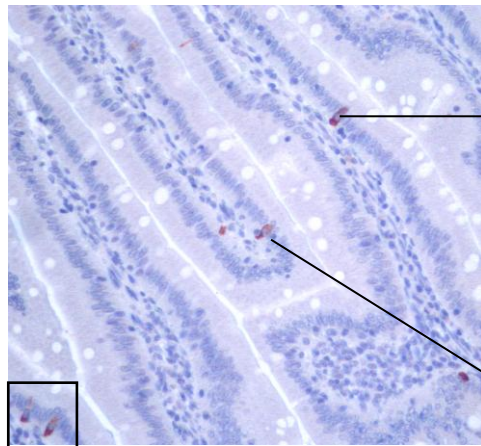
EEC, microbiote et PA

EEC: cibles thérapeutiques dans le traitement de l'obésité?

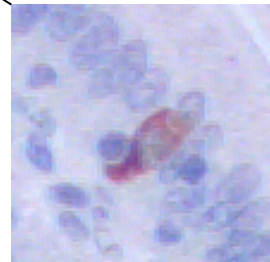
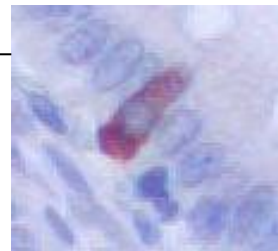
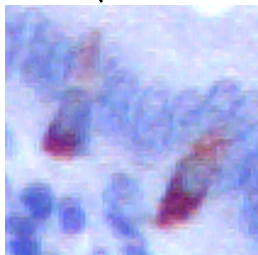


Les cellules entéro-endocrines: cellules sensorielles du TD?

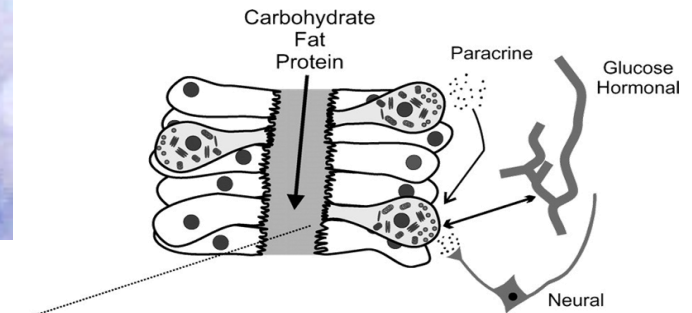
1. Cellules polarisées



Duodénum J60 (X20)



Marquage Chromogranine A



Tube digestif = organe sensoriel

- « Gut chemosensing »
 - Sensibilité « chimique » aux hormones, nutriments, mécanique (étirement)
- Initie les processus de digestion
 - Sécrétion enzymatique
 - Motricité
 - Sécrétions hormonales (peptides)
 - Activation voies nerveuses: SNE et nerf

 **Prise alimentaire**

+ Signaux « dangers » (pathogènes, toxines, etc)

Cellules sensorielles en contact avec la lumière intestinale

Les cellules entéro-endocrines

- 1% des CEI totales

-dispersées du cardia au rectum

-Comptage, sécrétion peptides (trentaine)

-Rôle dans les pathologies intestinales

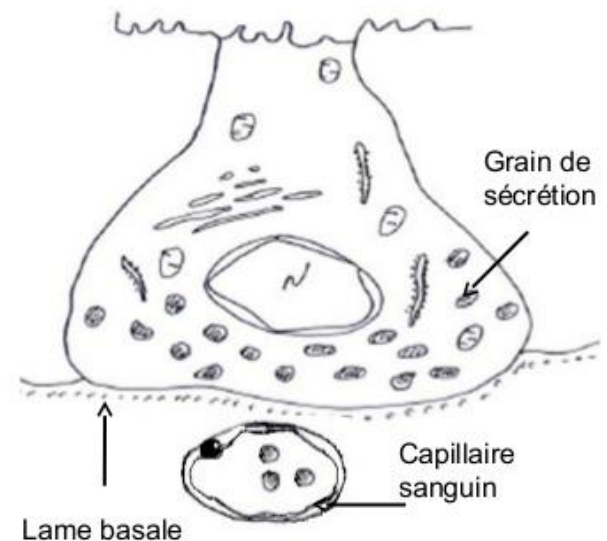
Appartiennent au système endocrinien diffus APUD

Sécrétion d'hormones dans le sang, ou action hormonale locale :

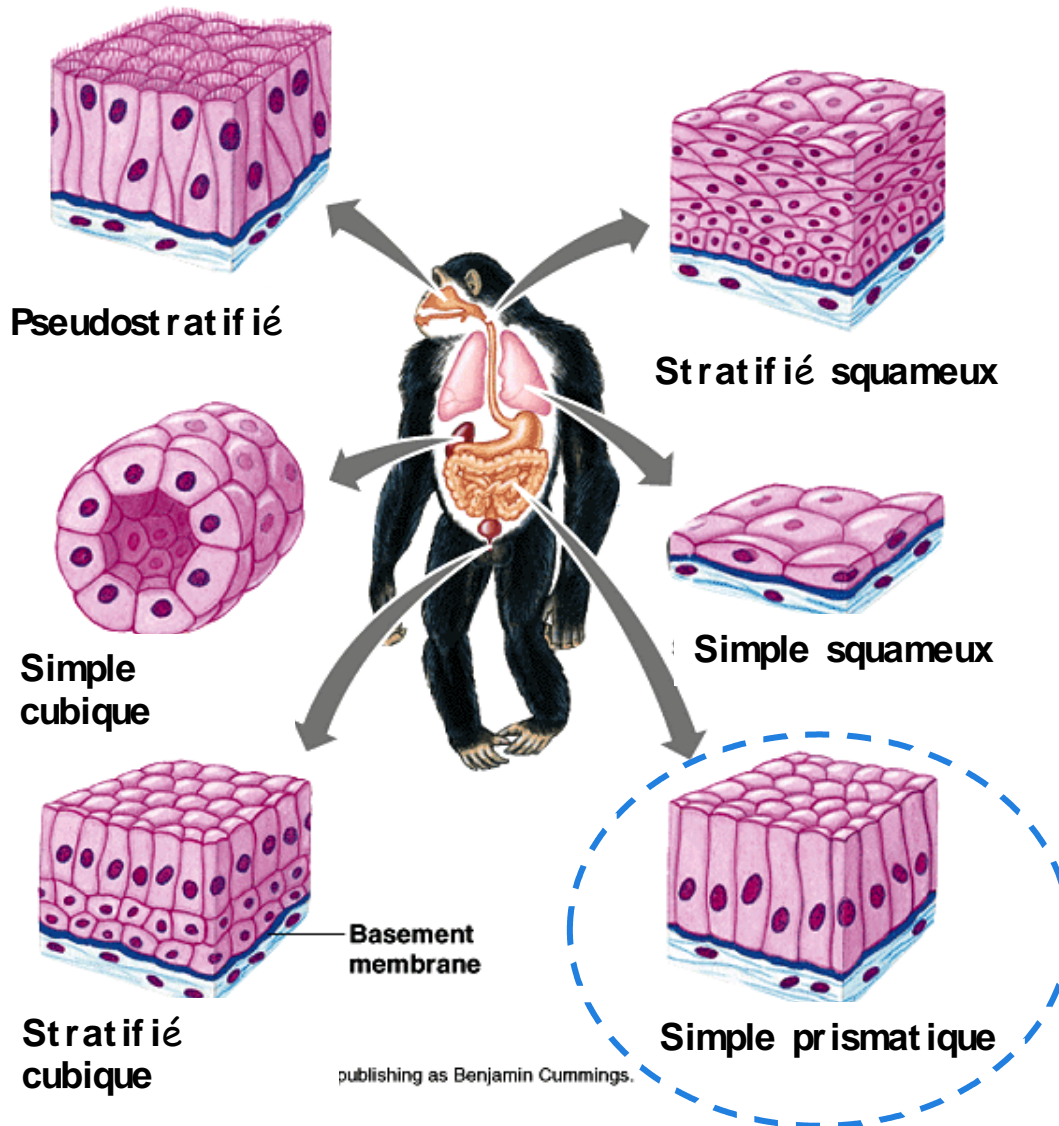
- Sérotonine ;
- Gastrine ;
- Somatostatine;
- Histamine;
- Bradykinine;
- Entéroglucagon;
- VIP (Vasoactive intestinal peptide)

CELLULES ENTEROCHROMAFFINES

Affinité pour le chrome, et les sels d'argent (Argentaffines ou argyrophiles)



Le tractus digestif: un épithélium simple prismatique



- constitué d'une couche unique de cellules hautes dont le noyau est ovale
- peut contenir des cellules caliciformes (sécrétion du mucus)
- se retrouve dans la majeure partie du tube digestif (estomac, intestin, colon).
- fonction = absorption et sécrétion de mucus, d'enzymes et d'autres substances.

