



**HAL**  
open science

## La fonction, endocrine intestinale

Gwenola Le Drean

► **To cite this version:**

| Gwenola Le Drean. La fonction, endocrine intestinale. Master. France. 2021, pp.1-64. hal-03309699

**HAL Id: hal-03309699**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03309699>**

Submitted on 30 Jul 2021

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

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

# Le système endocrine intestinal

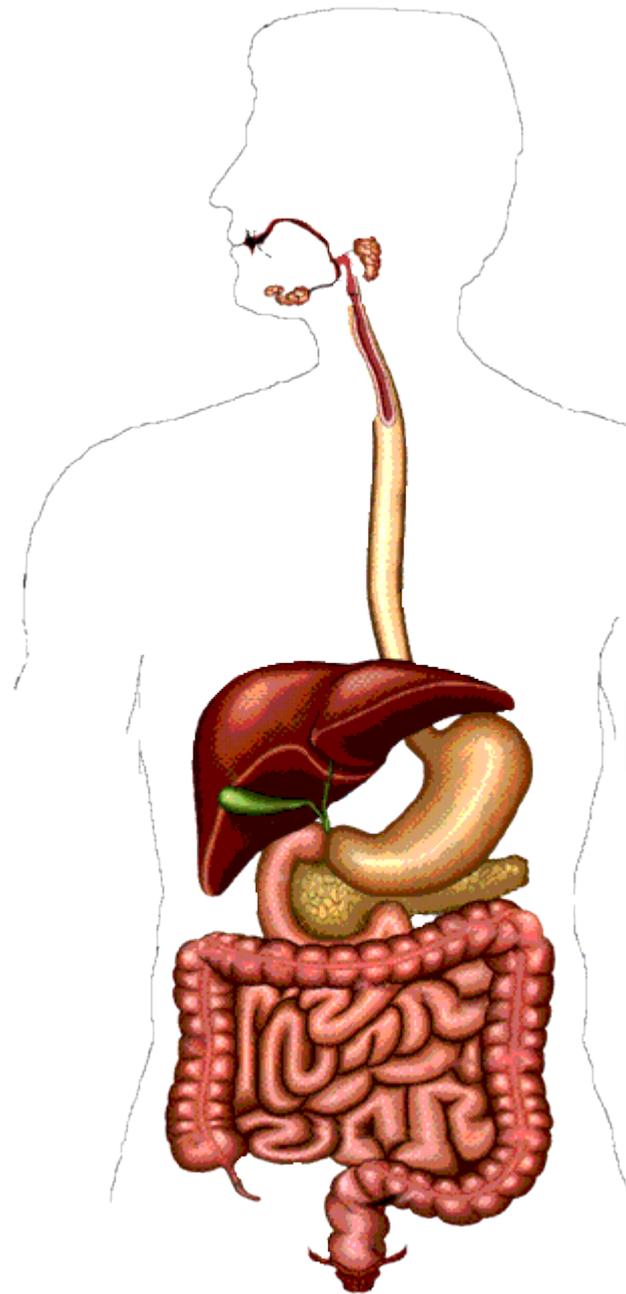
Cours M1

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

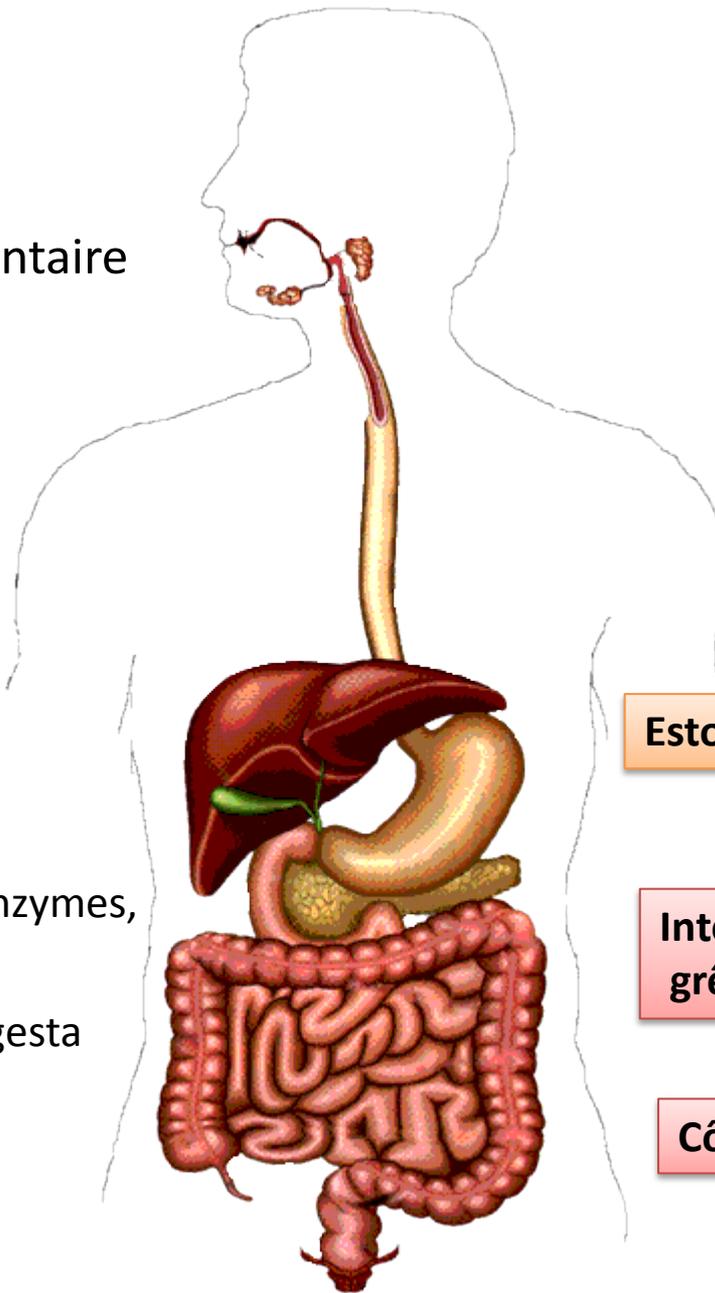
Duodénum

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

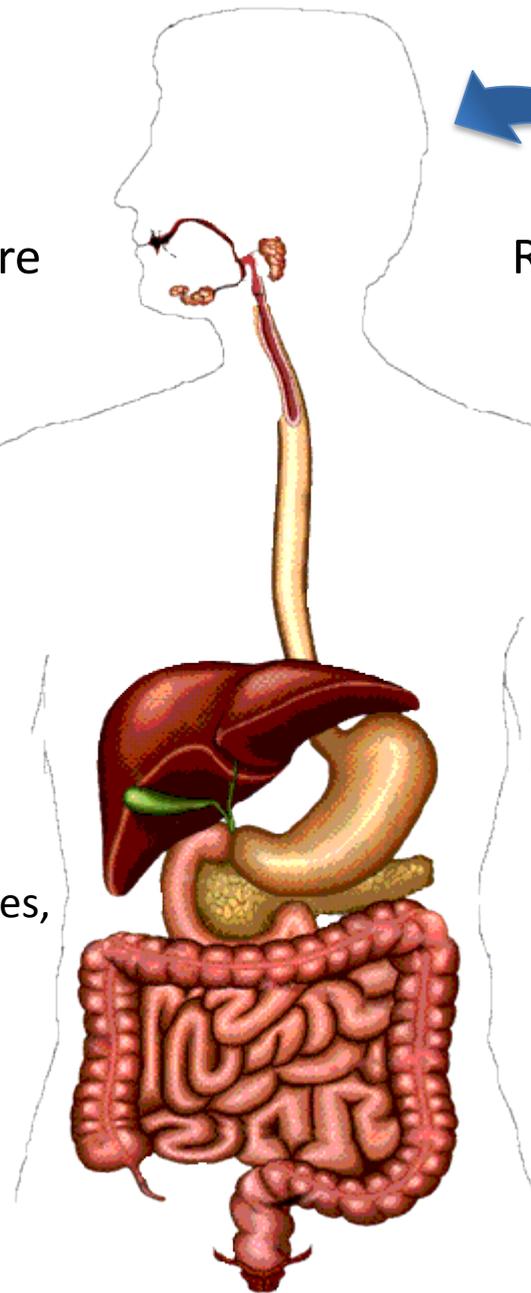
Iléon

# 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

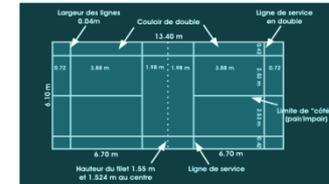
# Le tractus digestif : un système remarquable en physiologie

## « entérocentrisme »

**Surface d'échange**  
la plus grande de l'organisme :  
(vs 2 m<sup>2</sup> pour la peau)



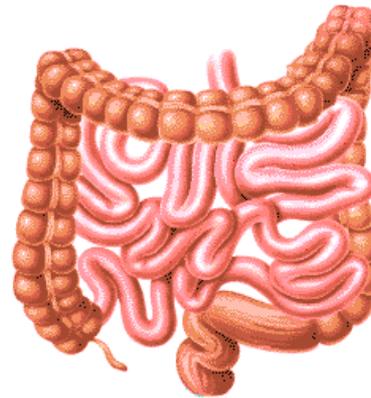
200 m<sup>2</sup>



80 m<sup>2</sup>

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

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



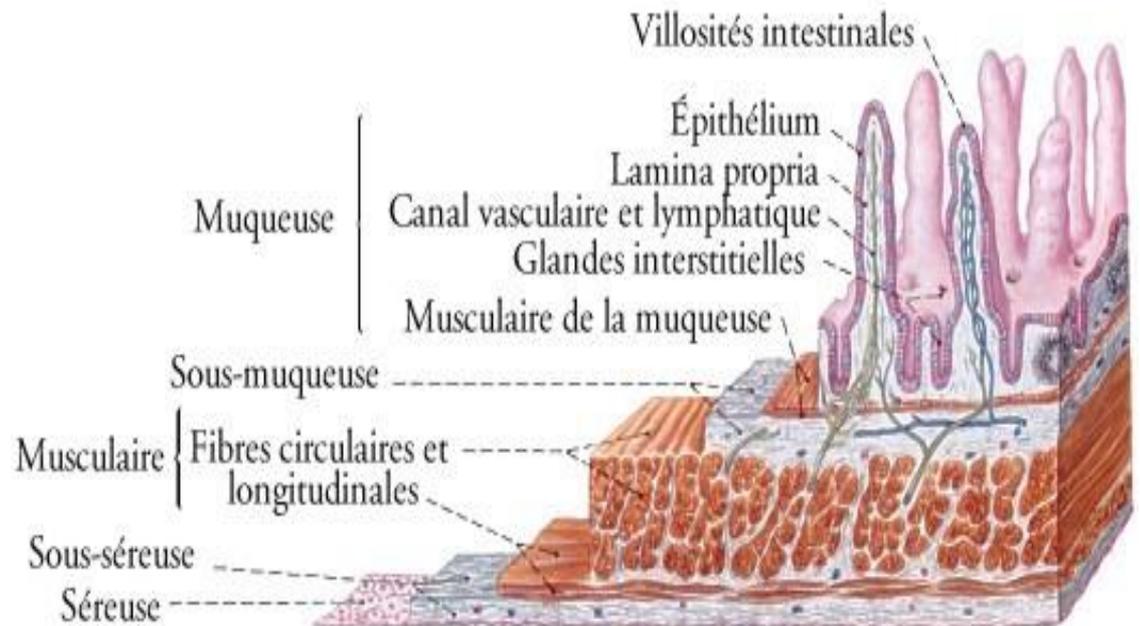
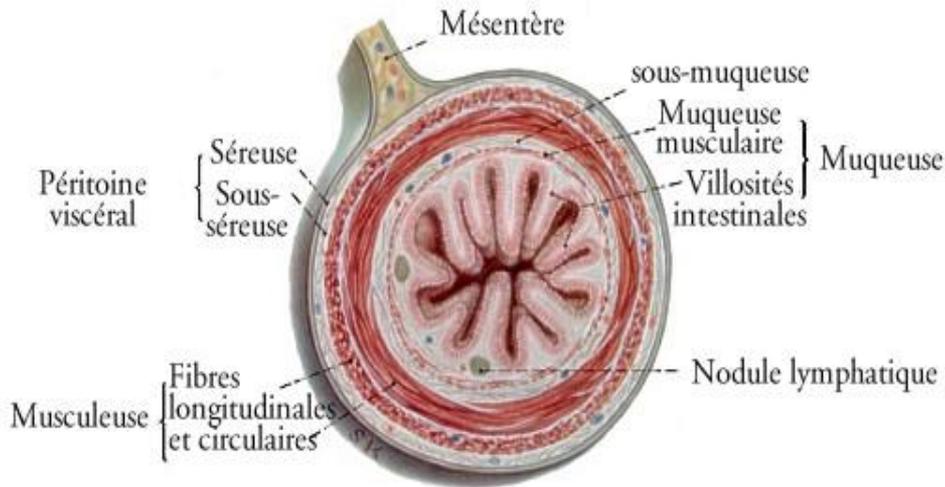
**Système nerveux**  
- Système nerveux central :  
10<sup>12</sup> neurones  
- Système nerveux  
entérique : 10<sup>8</sup> neurones et  
10<sup>12</sup> synapses

## Microbiote

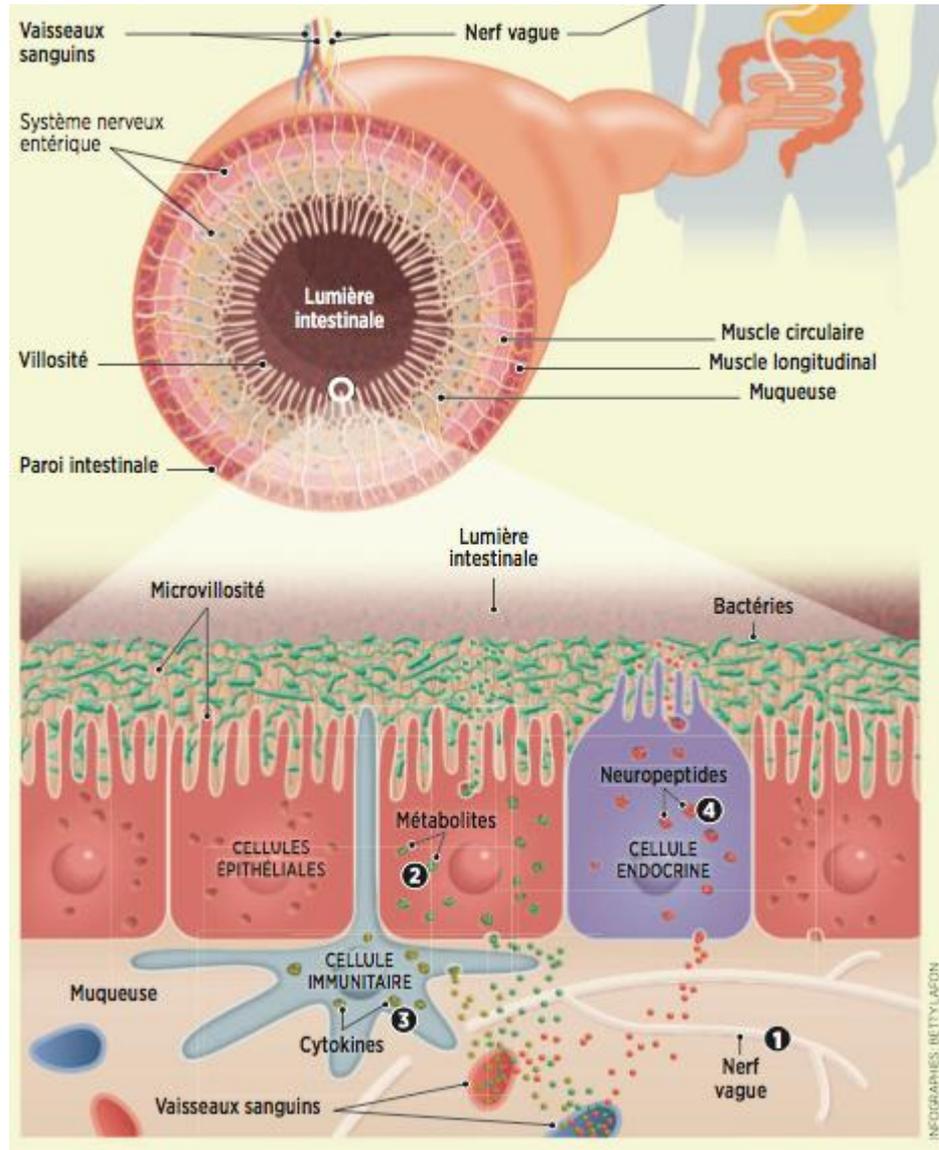
Homme = Holobionte

- Microbiote : 10<sup>14</sup> « germes », 1000 espèces bactériennes, 1-2 kg
- 3.10<sup>6</sup> gènes dans le microbiome humain vs 23000 gènes chez l'homme

# Histologie de l'intestin



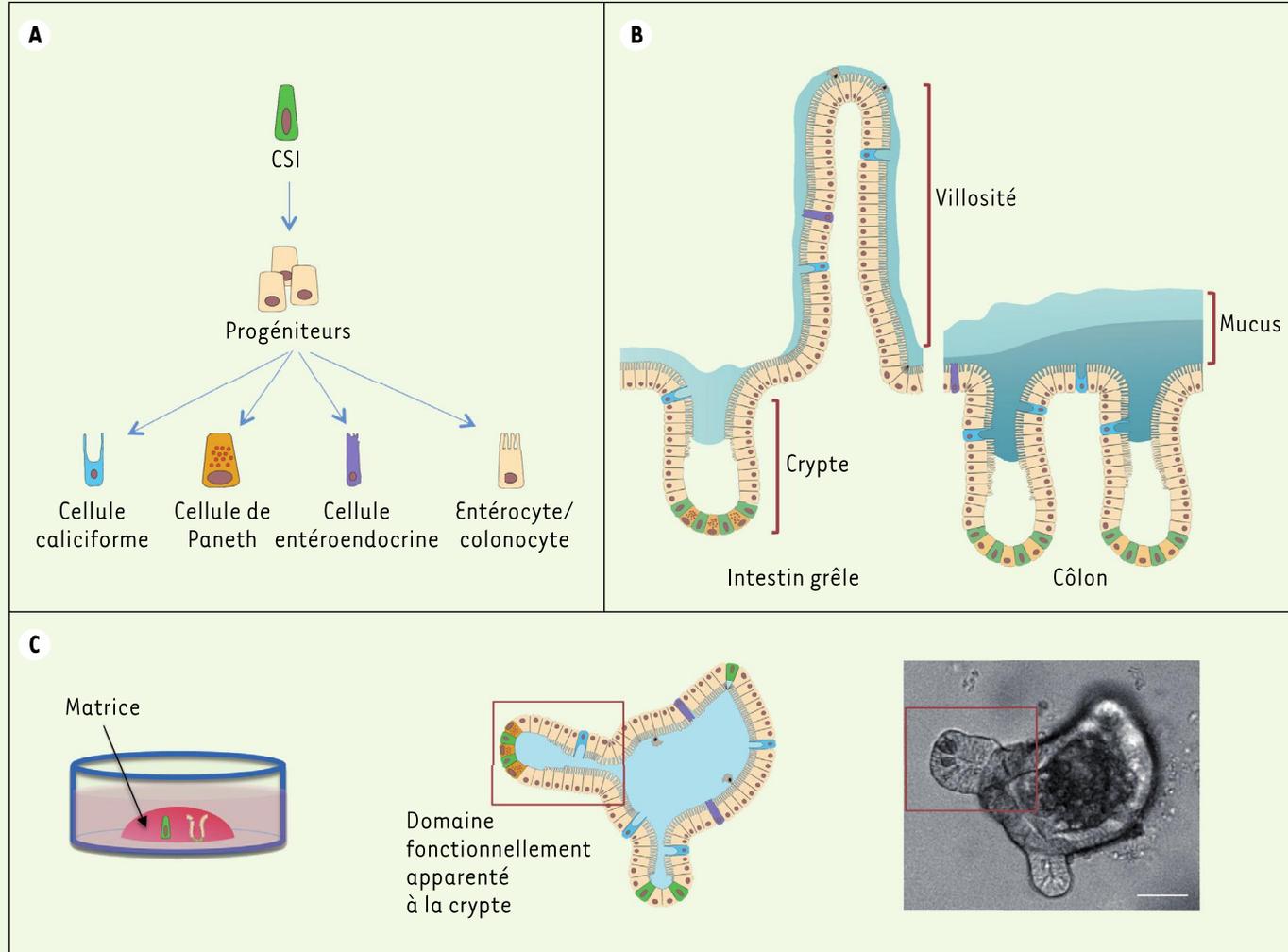
# L'épithélium intestinal



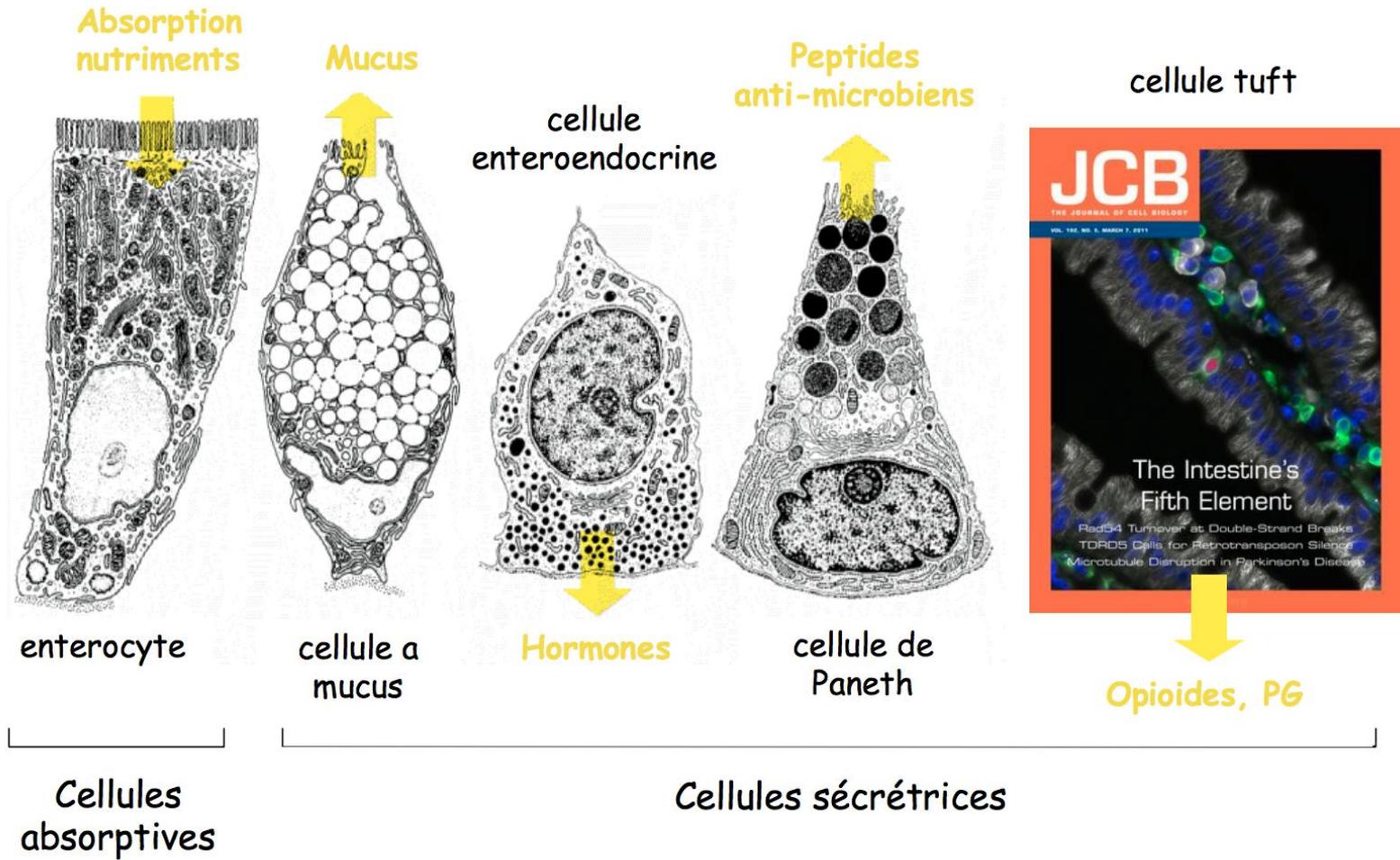
# Plan

- 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?

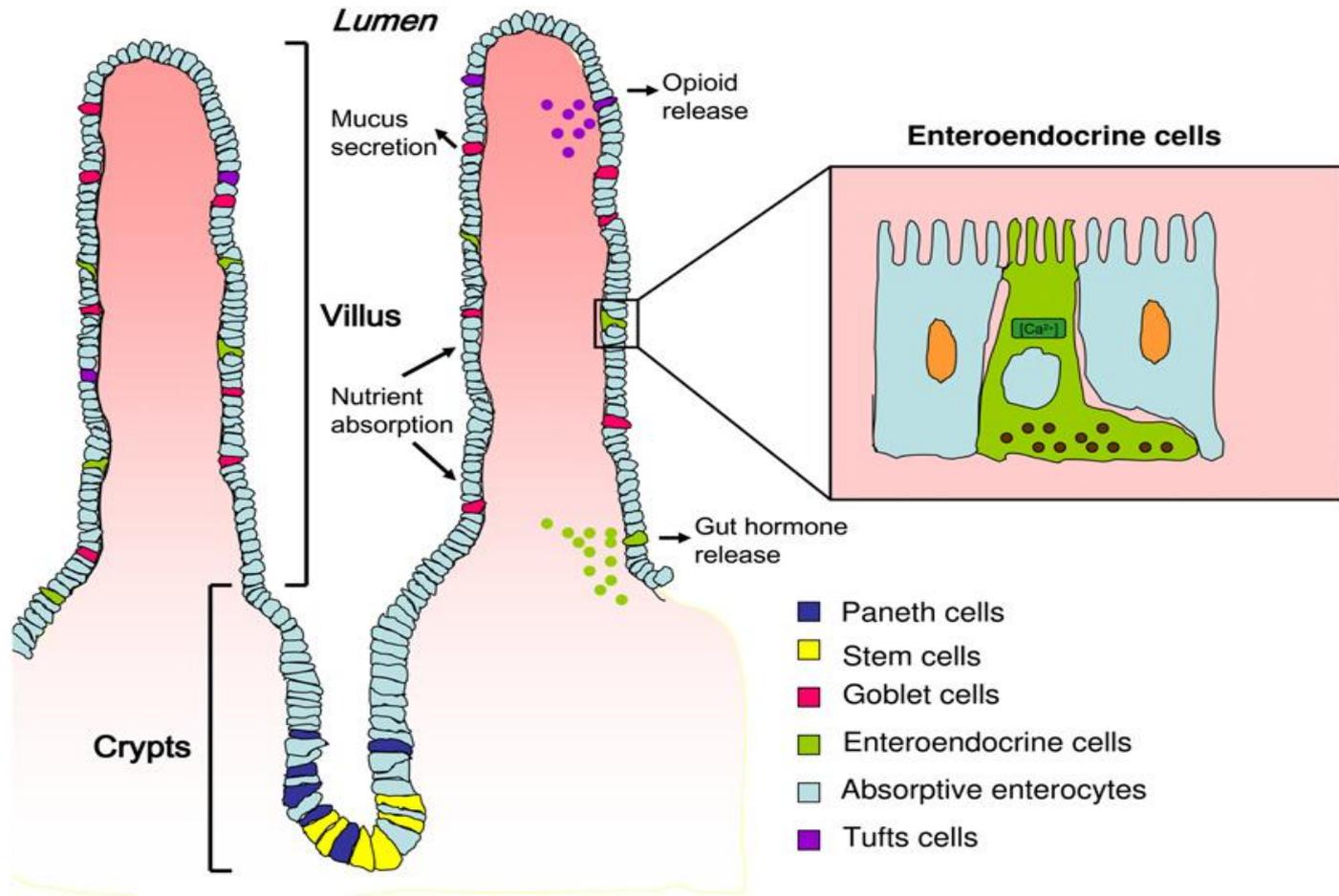
# Le lignage intestinal



# Les fonctions des cellules épithéliales intestinales



# Les cellules entéroendocrines



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

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

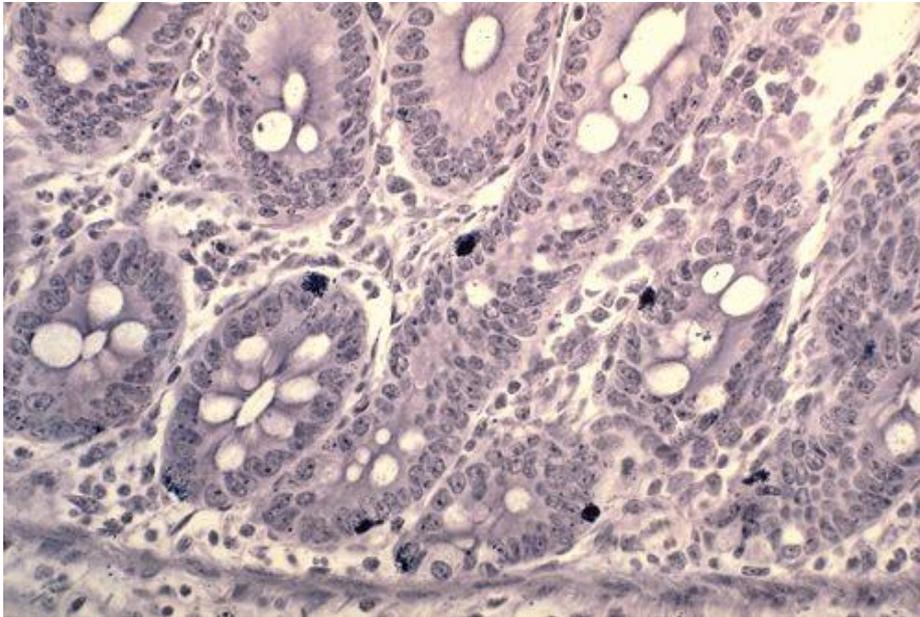
## Marquages

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

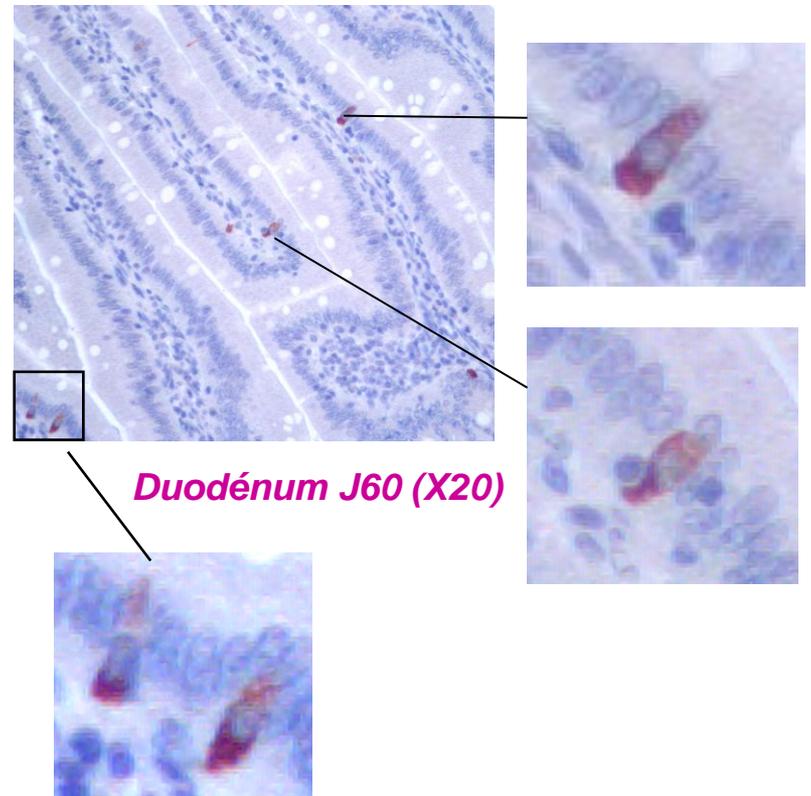
Lignées issues de tumeurs neuroendocrines  
chez l'homme (NCI-H716) et la souris (GLUtag, STC-1)

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

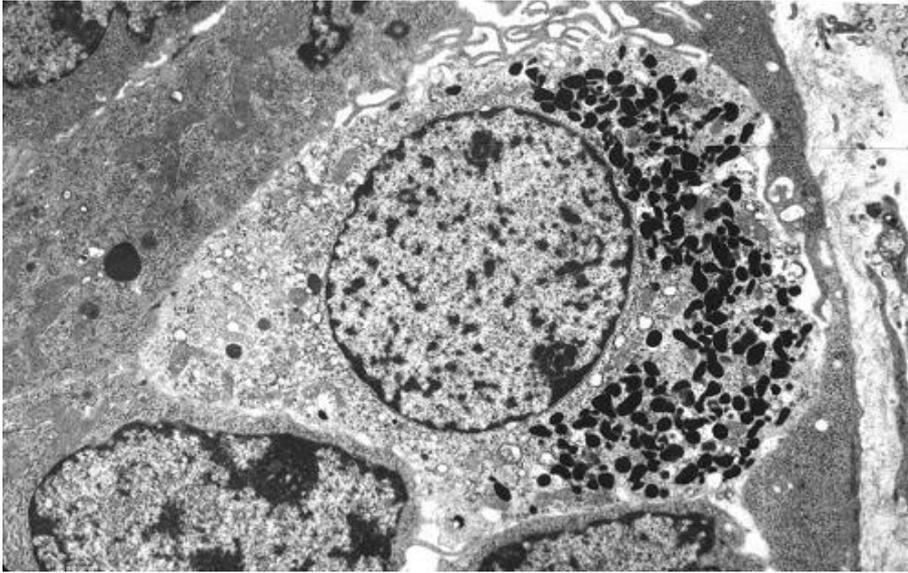
***Colorations argyrophiles  
(vésicules de sécrétions au pôle basal)***



***Immunomarquage Chromogranine A***

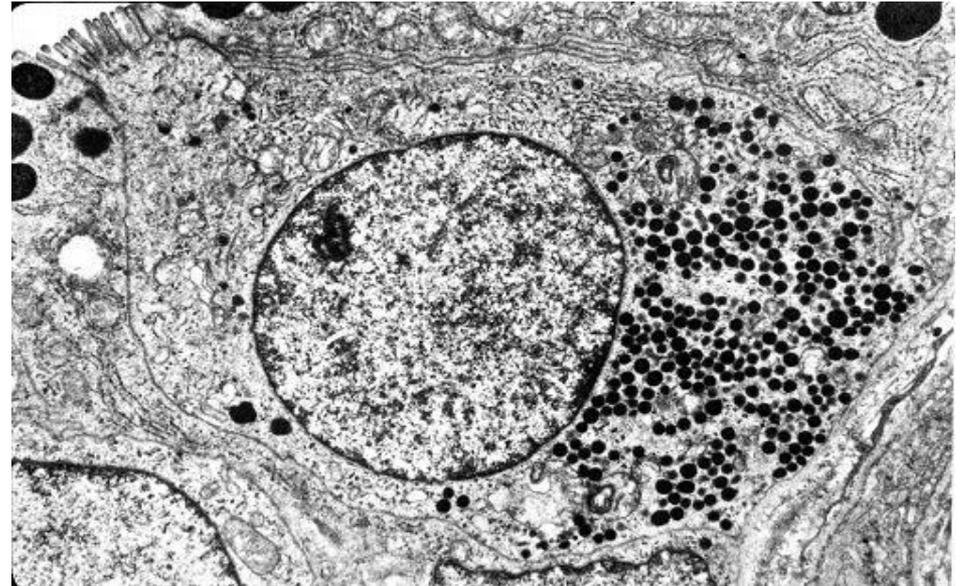


# Microscopie électronique

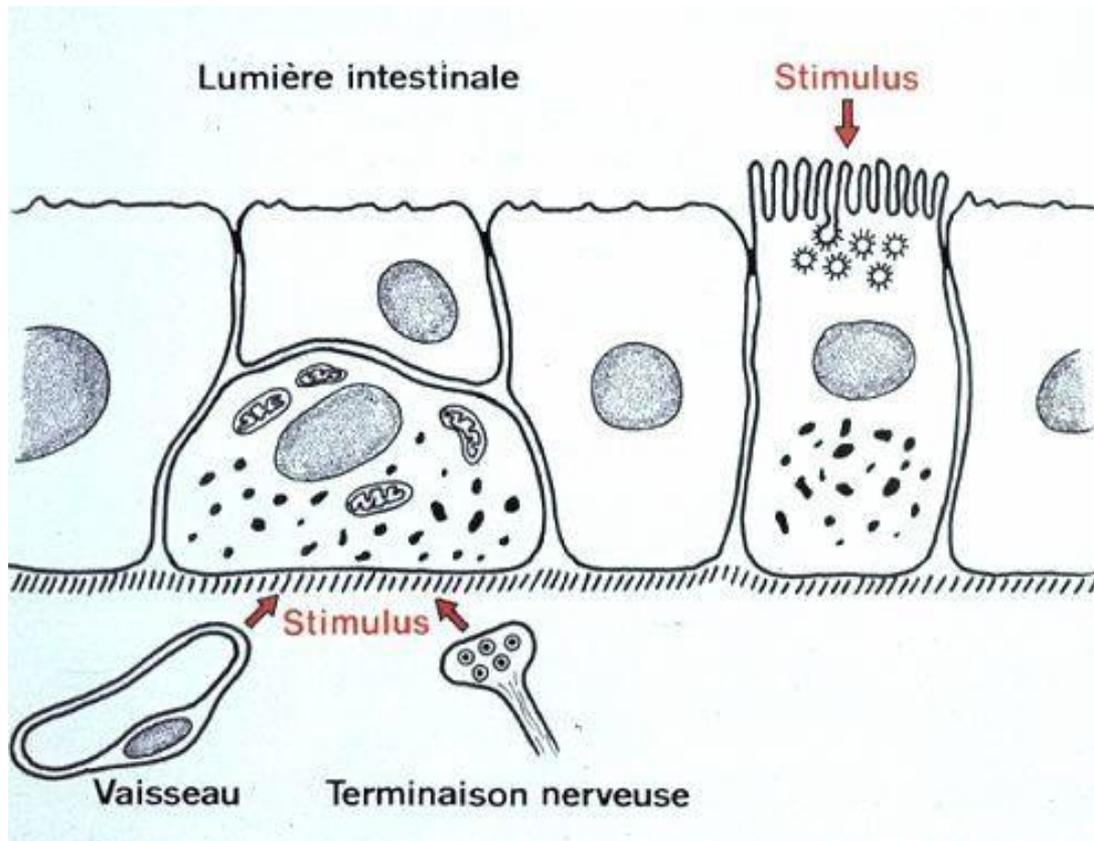


Cellule de type fermée

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

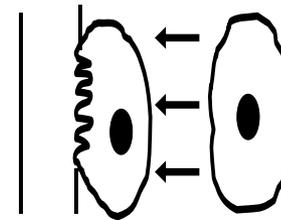
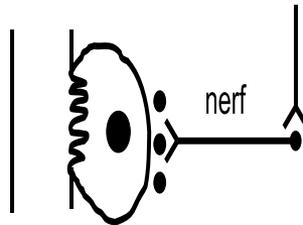
– Neurocrine

– Endocrine ⇔ l'origine du peptide est différente

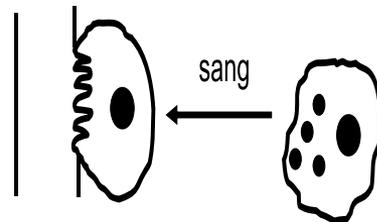
– Paracrine

• **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

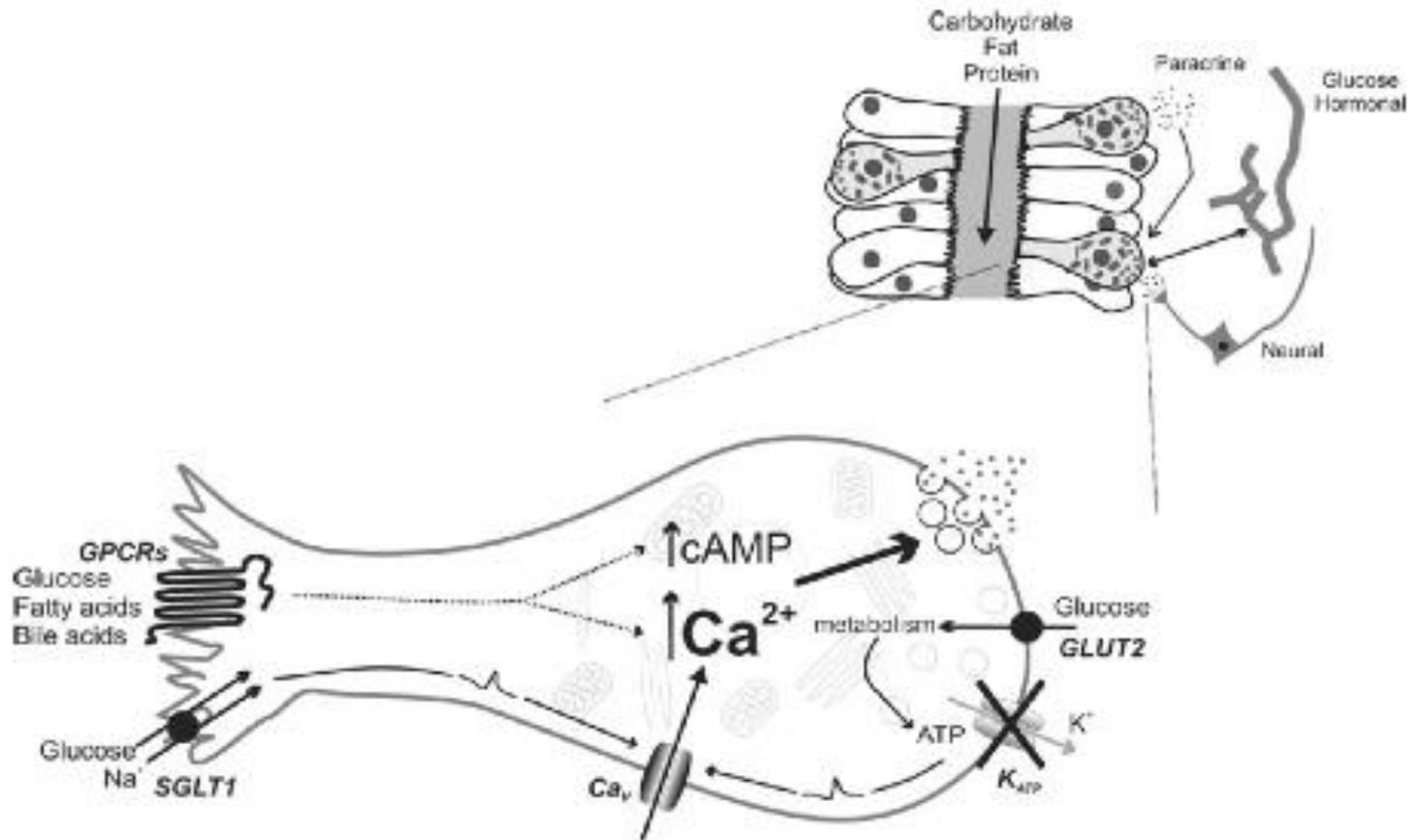
- Colorations argentaffines (vésicules de sécrétions)
- Microscopie électronique
- IHC: chromogranine A, peptides spécifiques

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 Glp-1



# Evolution de la nomenclature : méthodes d'étude

**1 à 3 % des cellules épithéliales: études difficiles**

## Marquages

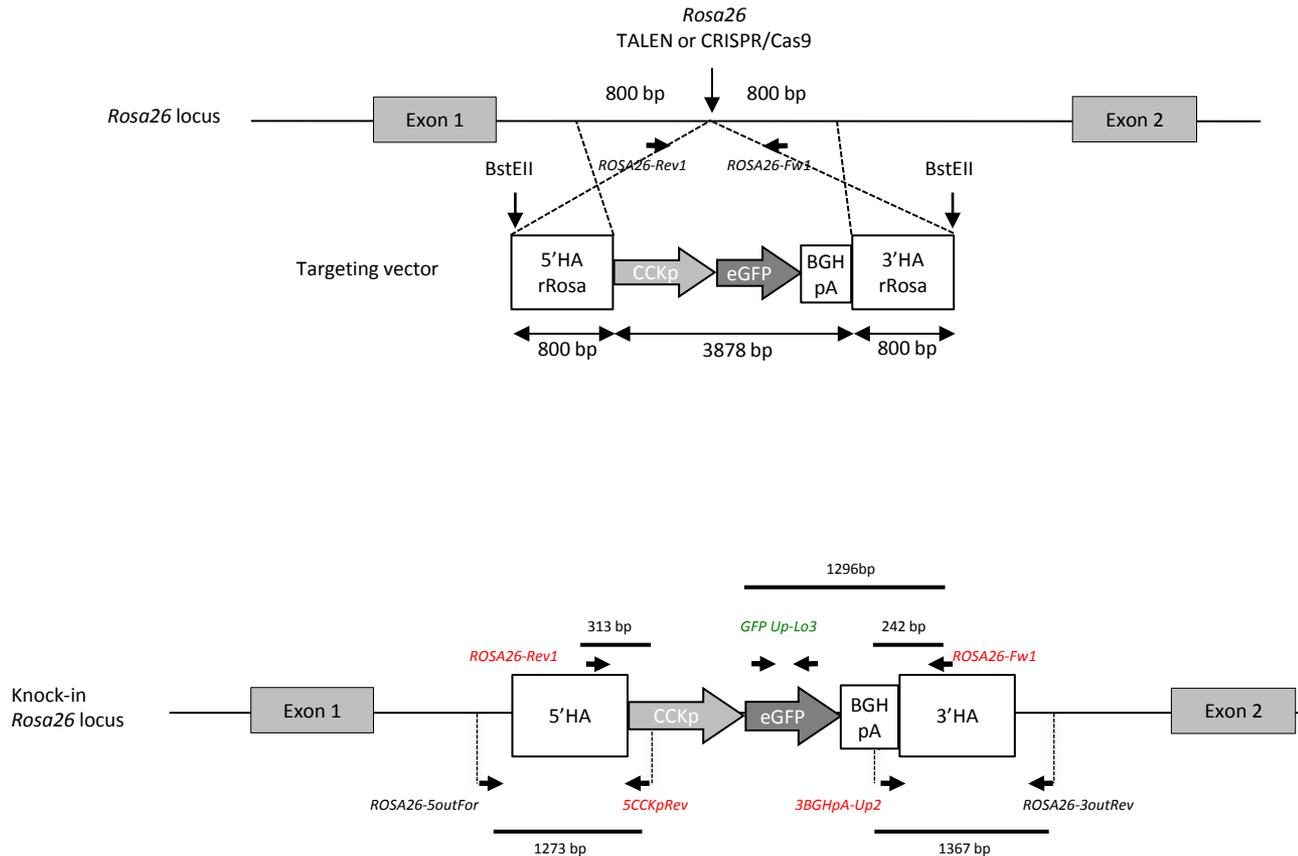
- Colorations argentaffines (vésicules de sécrétions)
- Microscopie électronique
- IHC: chromogranine A, peptides spécifiques

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

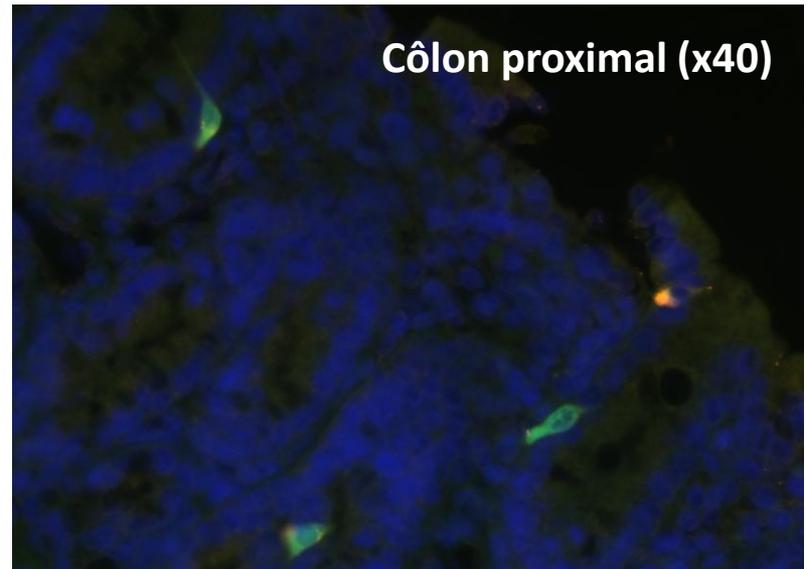
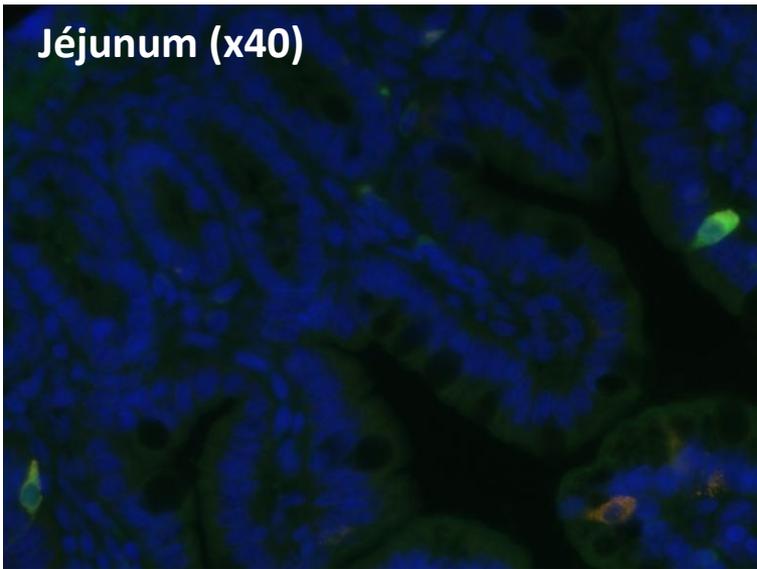
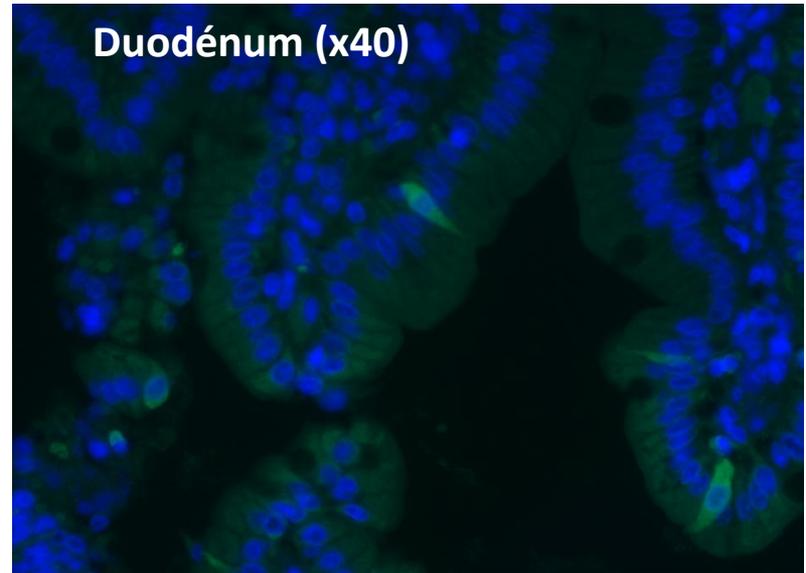
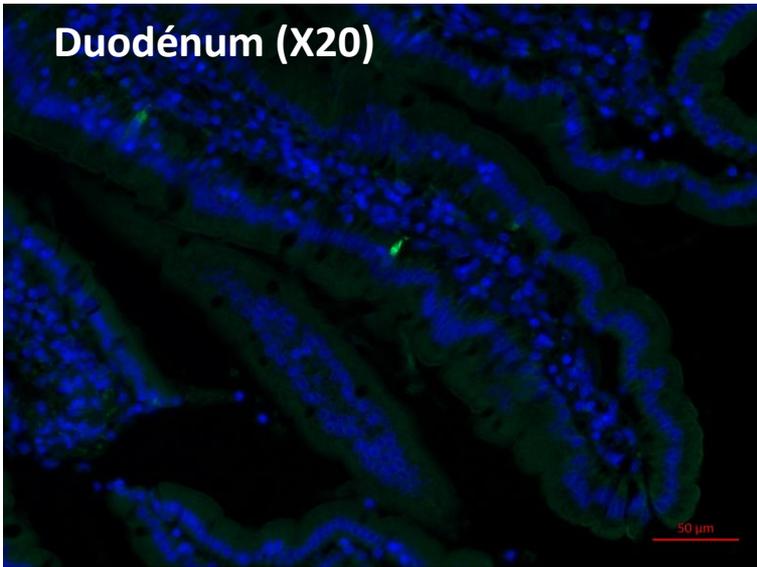
# Modèle de rat transgénique KI

Ex: Construction d'une cassette pCCK-GFP



Plateforme Trip, Nantes

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

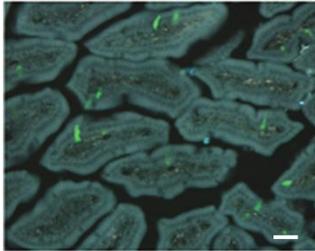


Marquage chromogranine A (rouge)

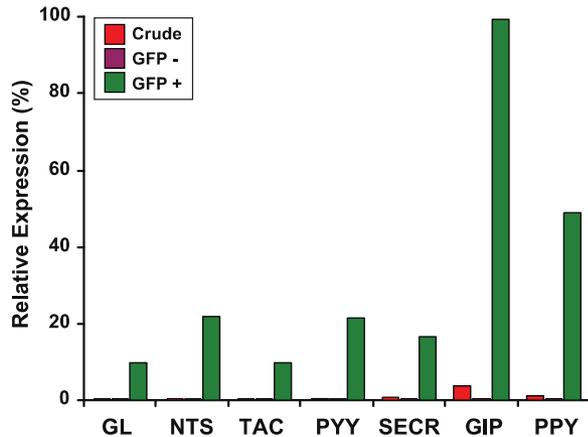
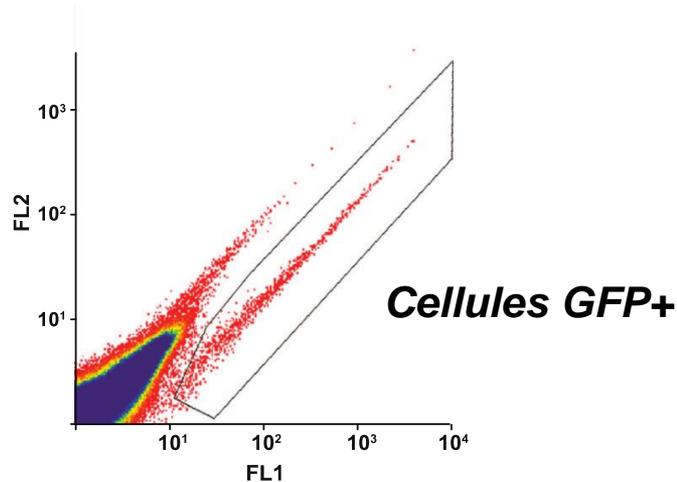
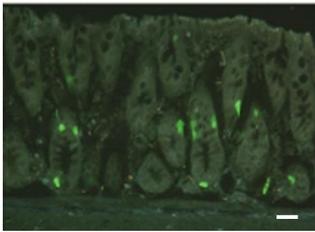
# Souris transgénique KI *pCCK-GFP*

## Cellules I

Iléon



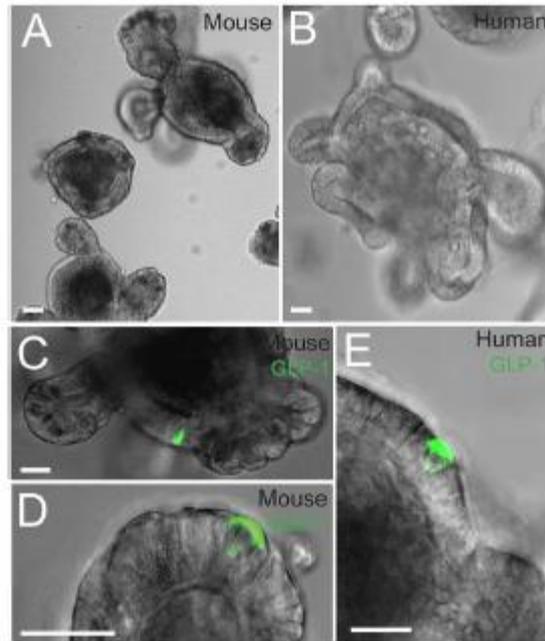
Côlon



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'organoides (« mini-gut ») en Matrigel



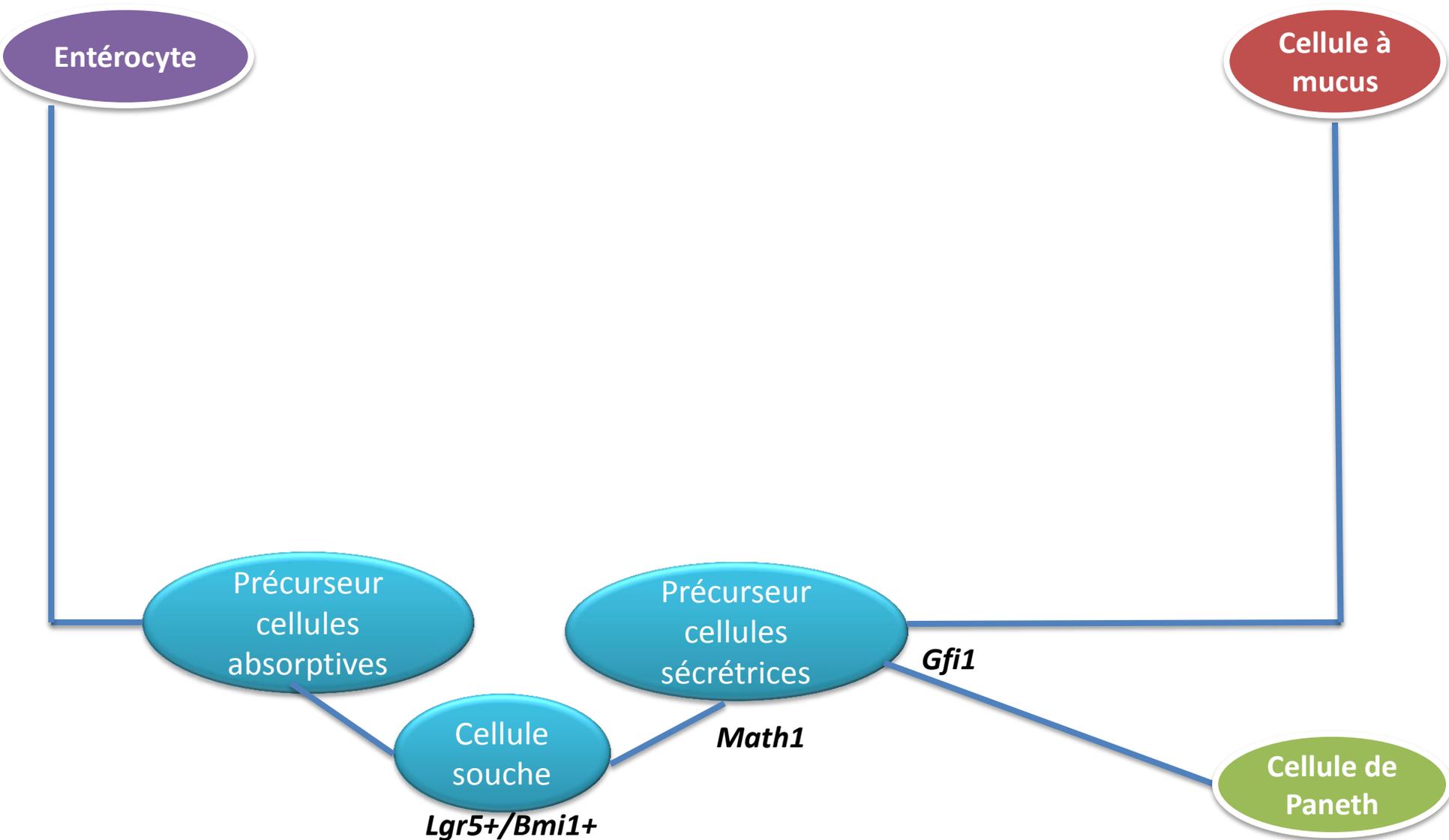
**Figure 1**—A: Mouse organoids embedded in Matrigel and cultured for 4 days. B: Human organoids in Matrigel, cultured for 10 days. L cells in villus (C) and crypt region (D) of mouse organoids and in human organoids (E) are identified by GLP-1 immunostaining (green). Scale bars: 20  $\mu$ m.

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

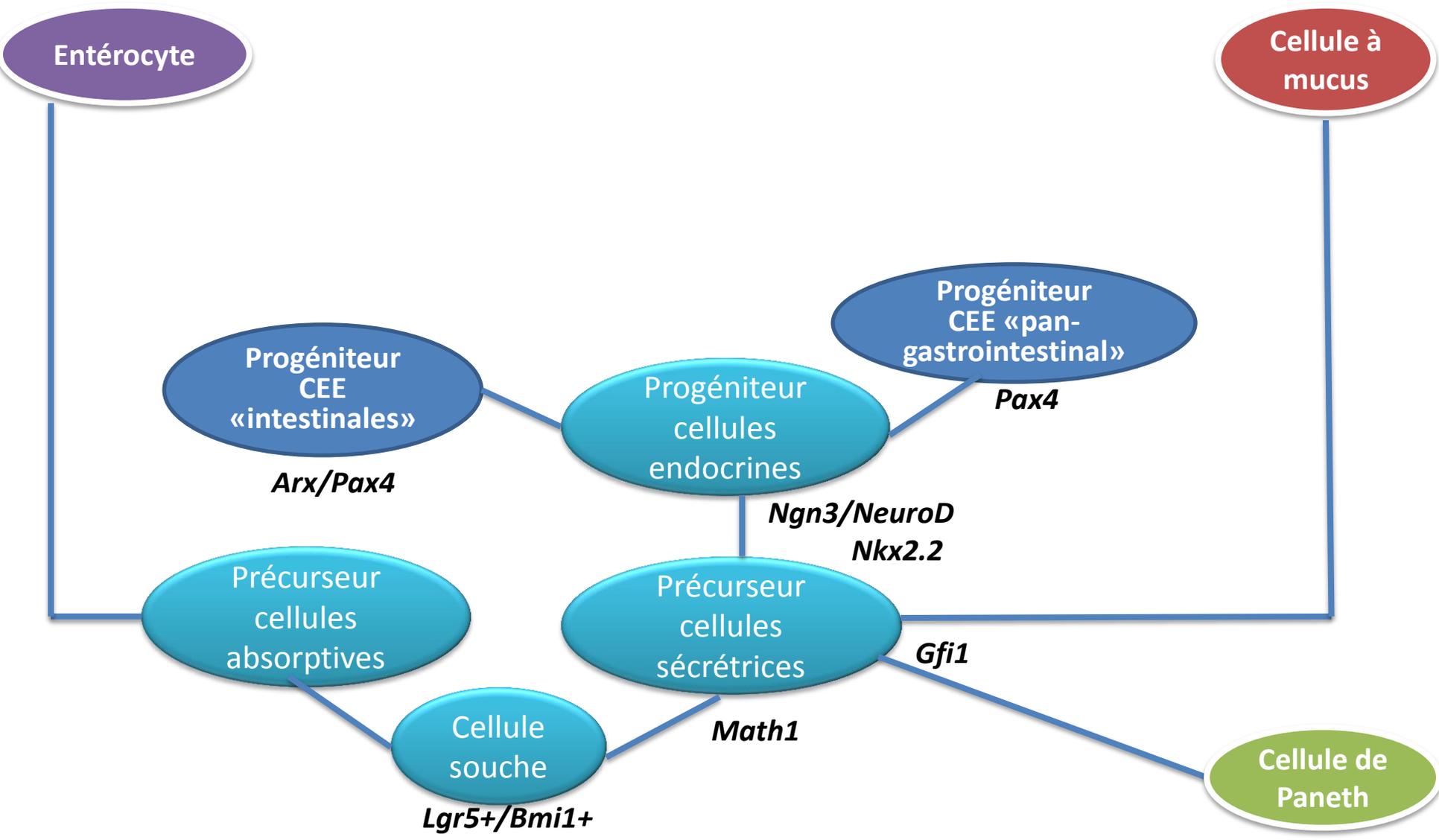
- Prolifération/différenciation
- Sécrétion

***Petersen et al, Diabetes, 2014***

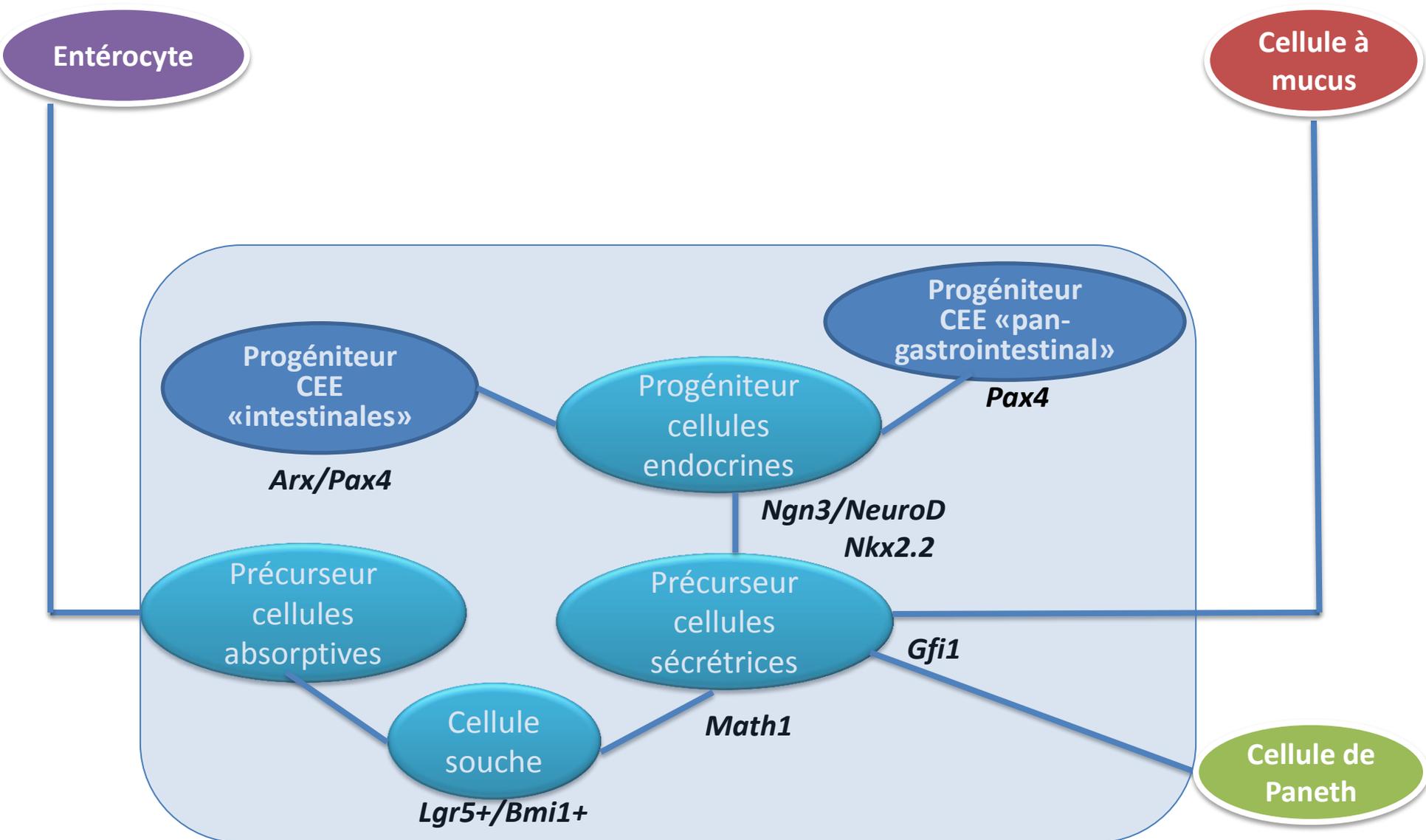
# La lignée endocrine intestinale



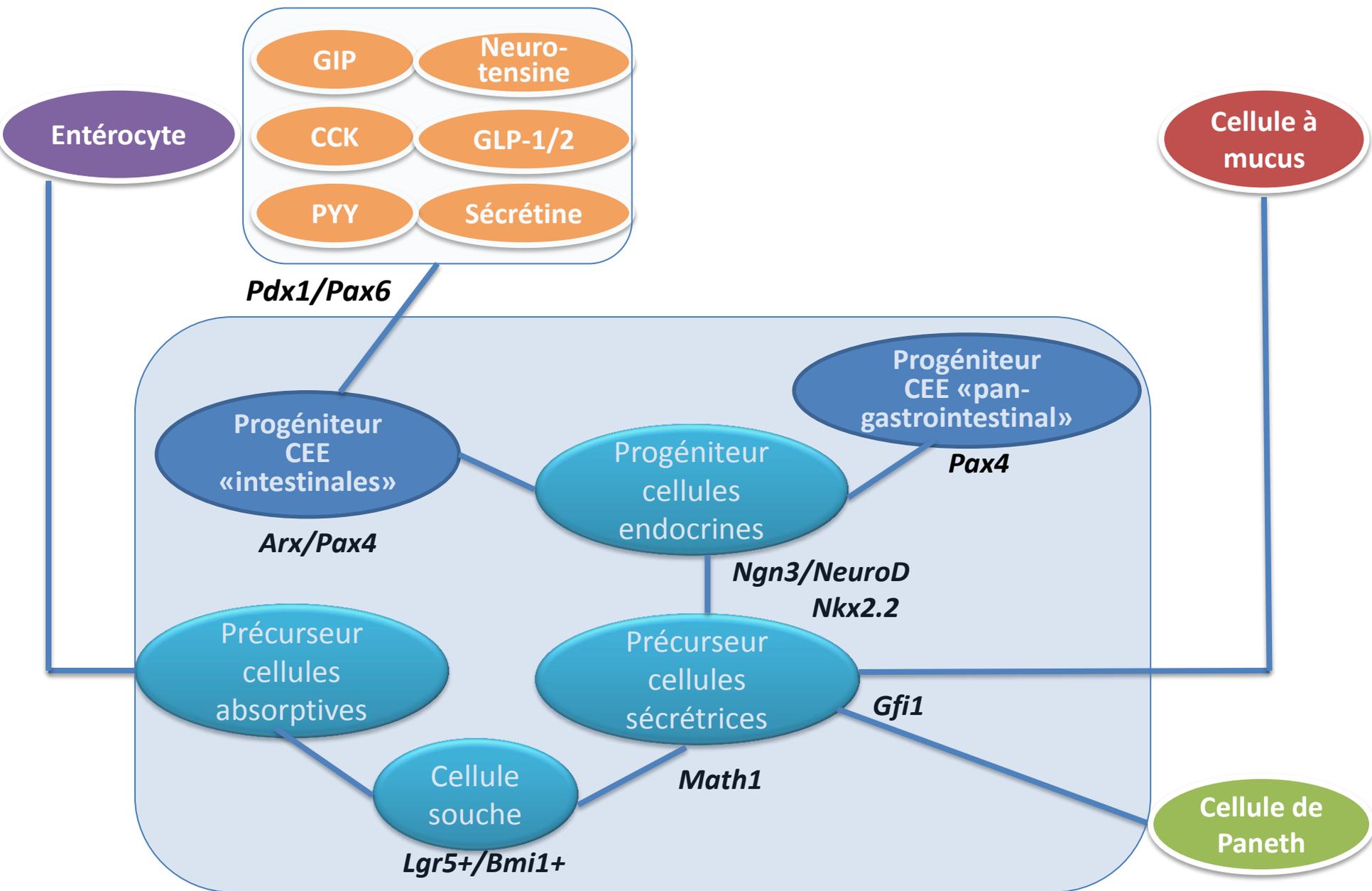
# La lignée endocrine intestinale



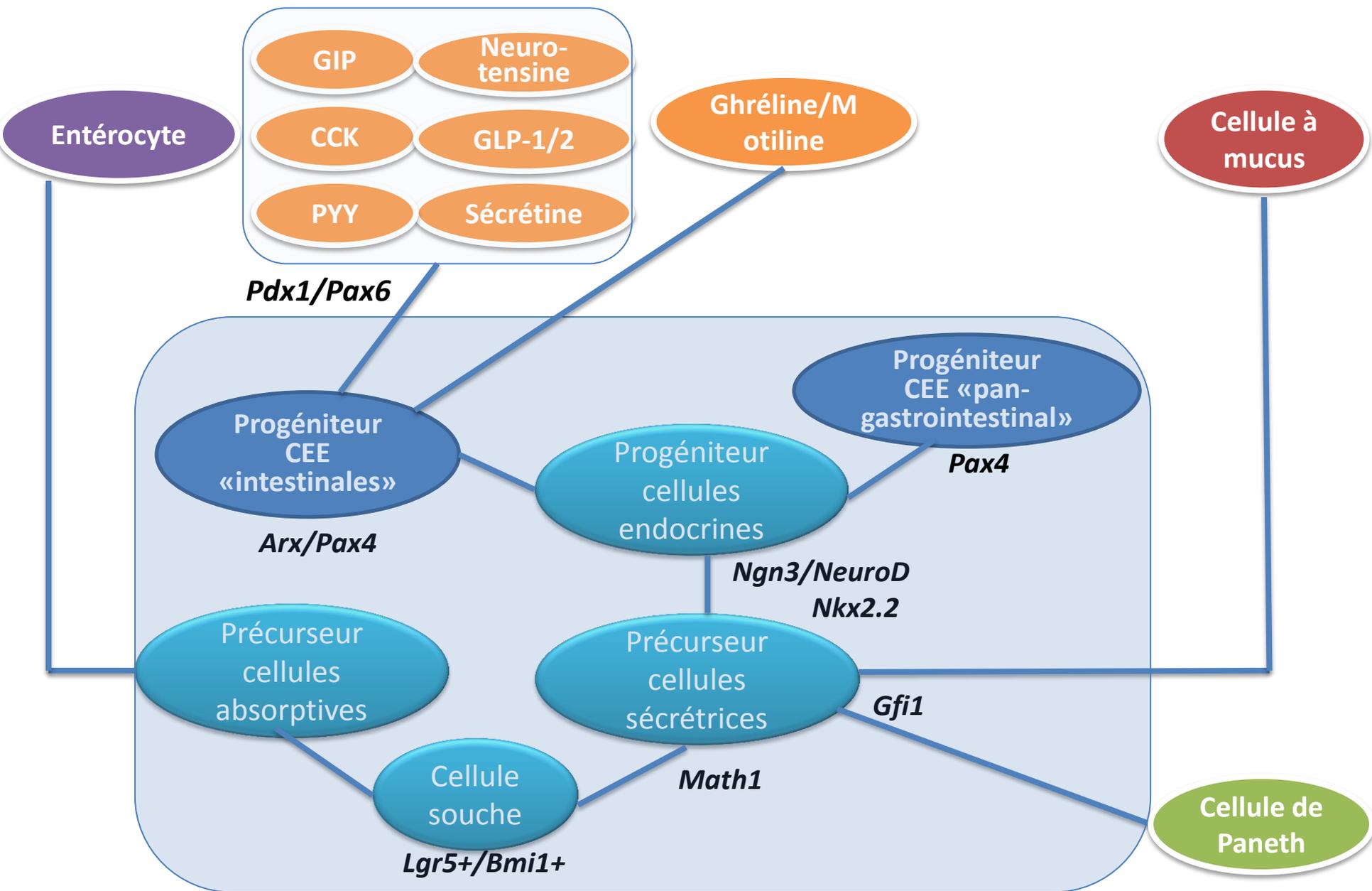
# La lignée endocrinienne intestinale



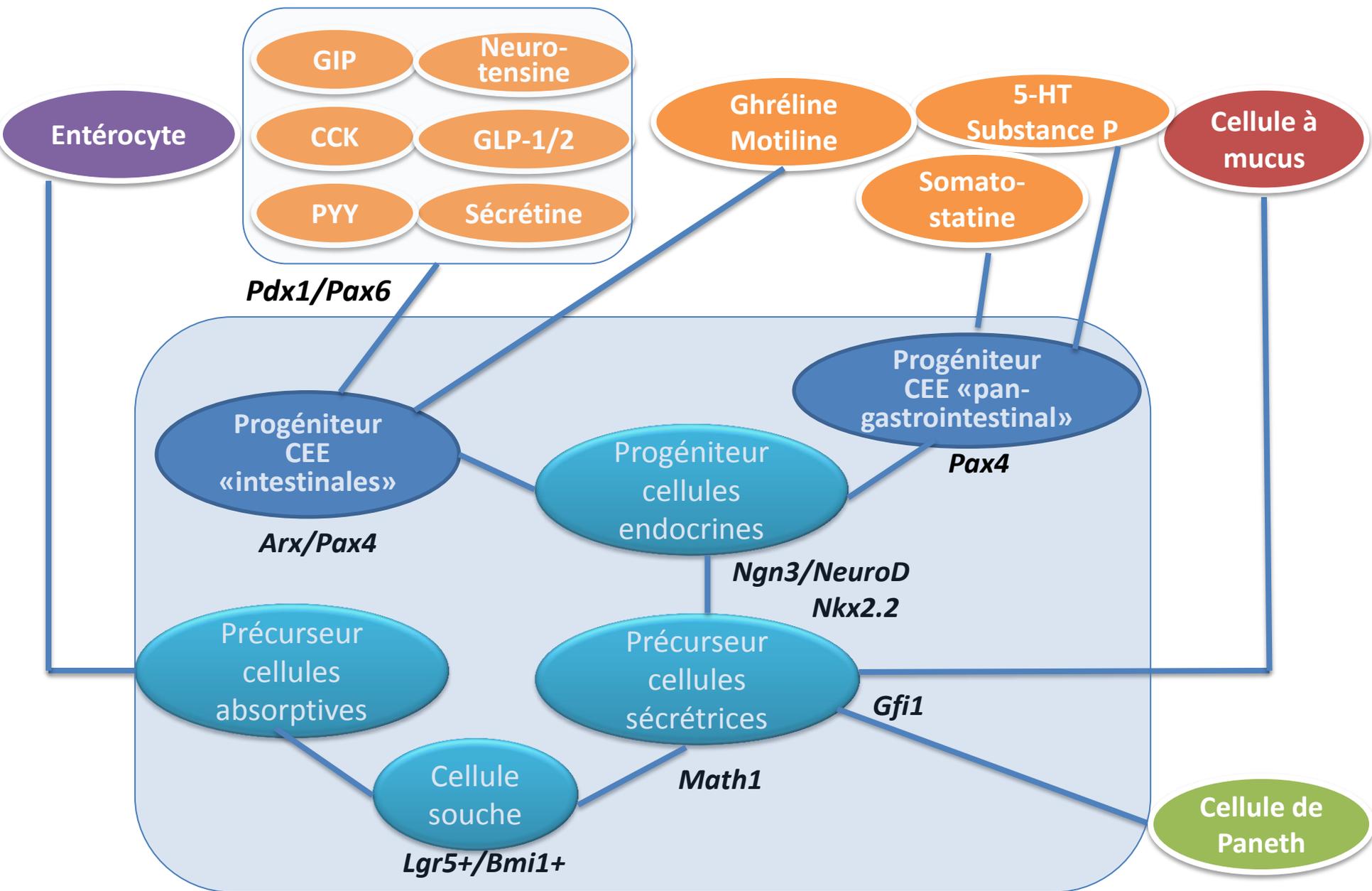
# La lignée endocrine intestinale



# La lignée endocrinienne intestinale



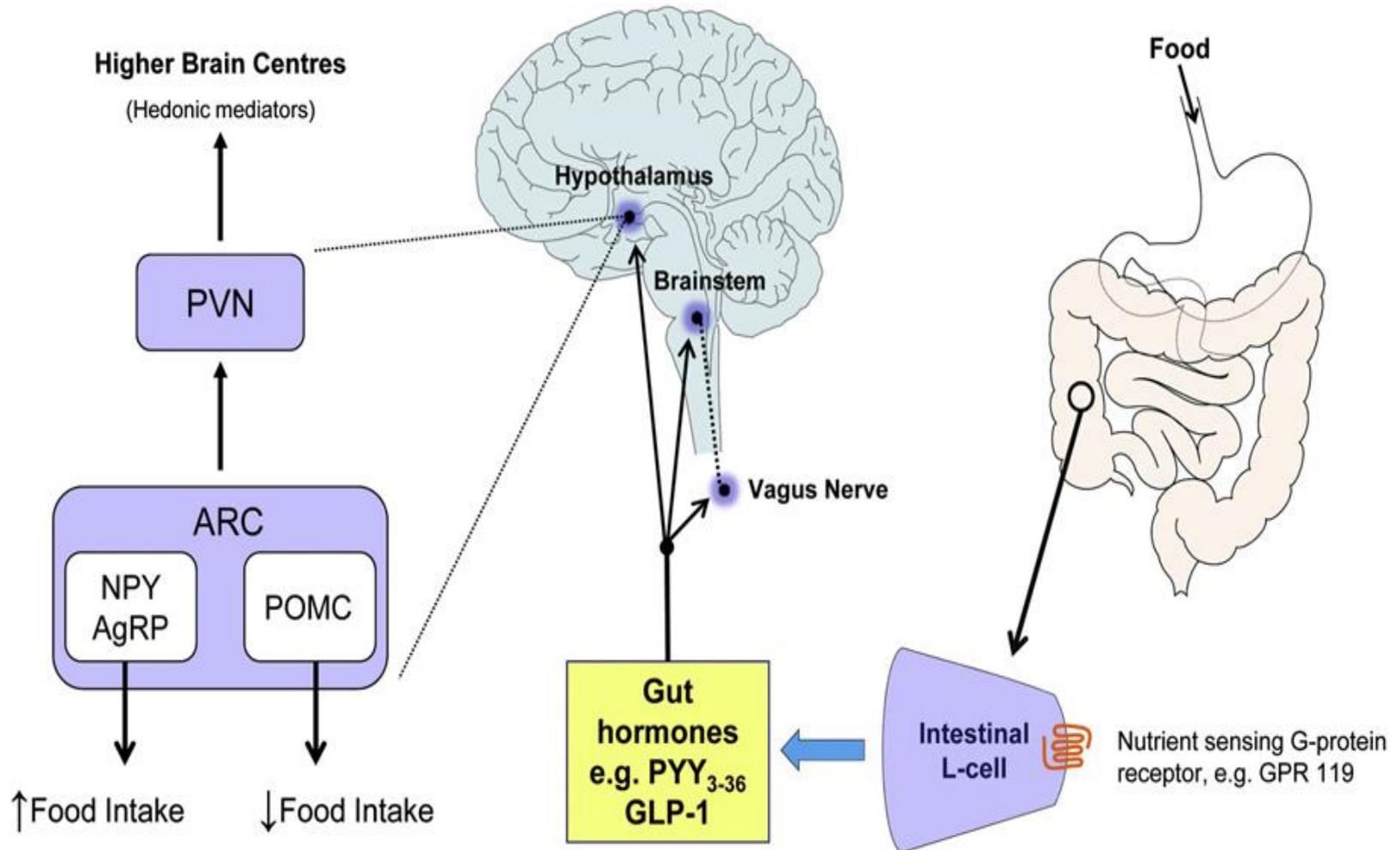
# La lignée endocrine intestinale



# 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?

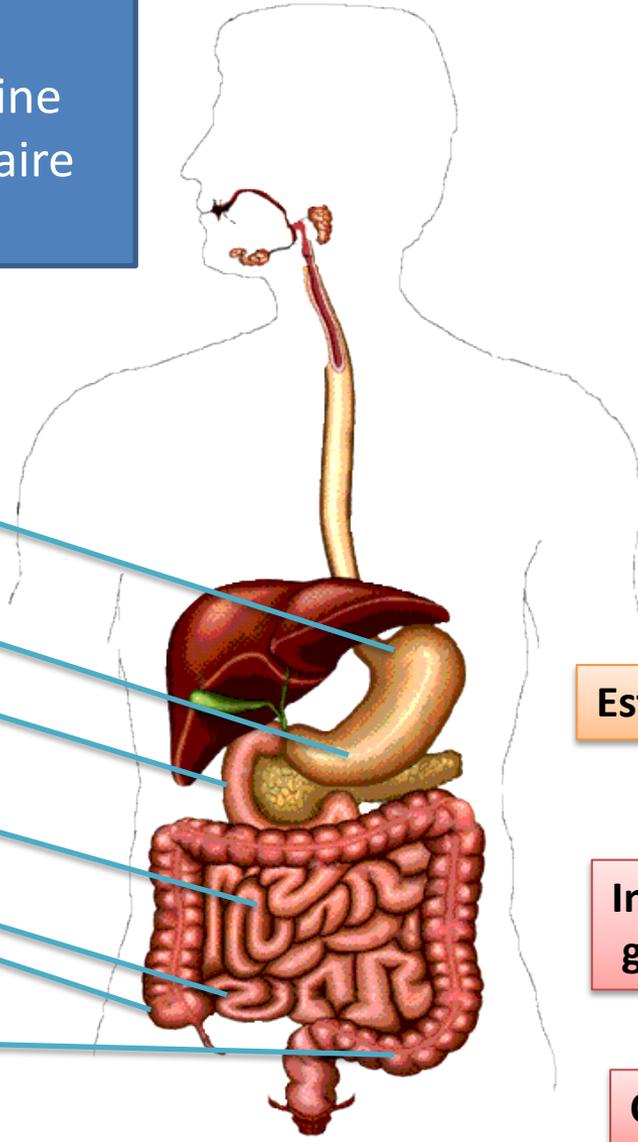
# Régulation de la prise alimentaire: gut-brain axis



# 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**

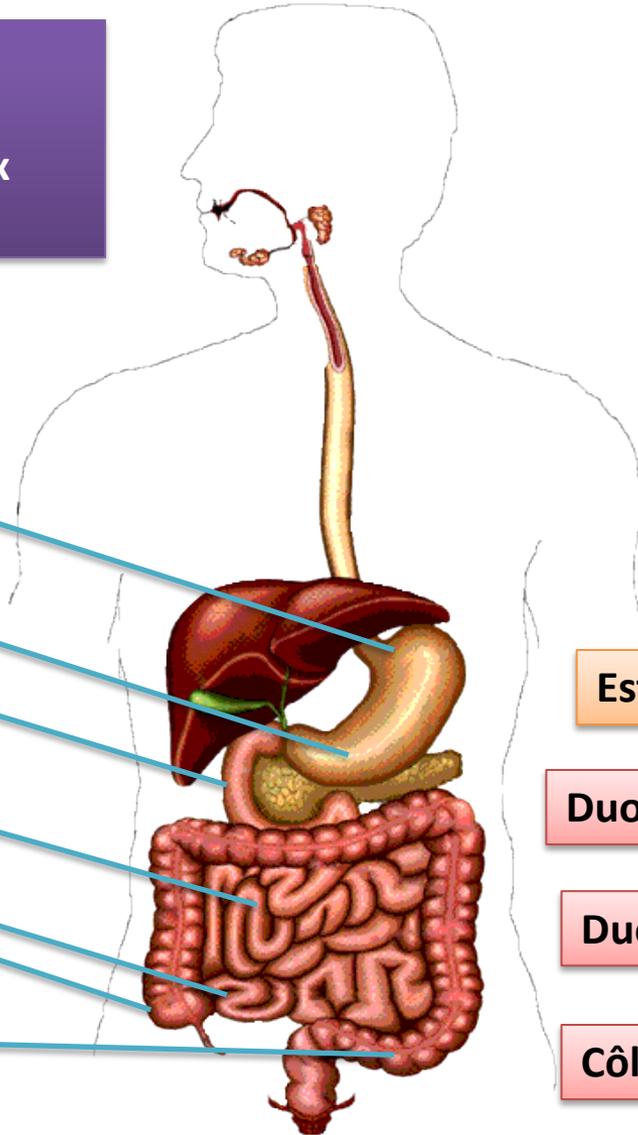
**Antre**

**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

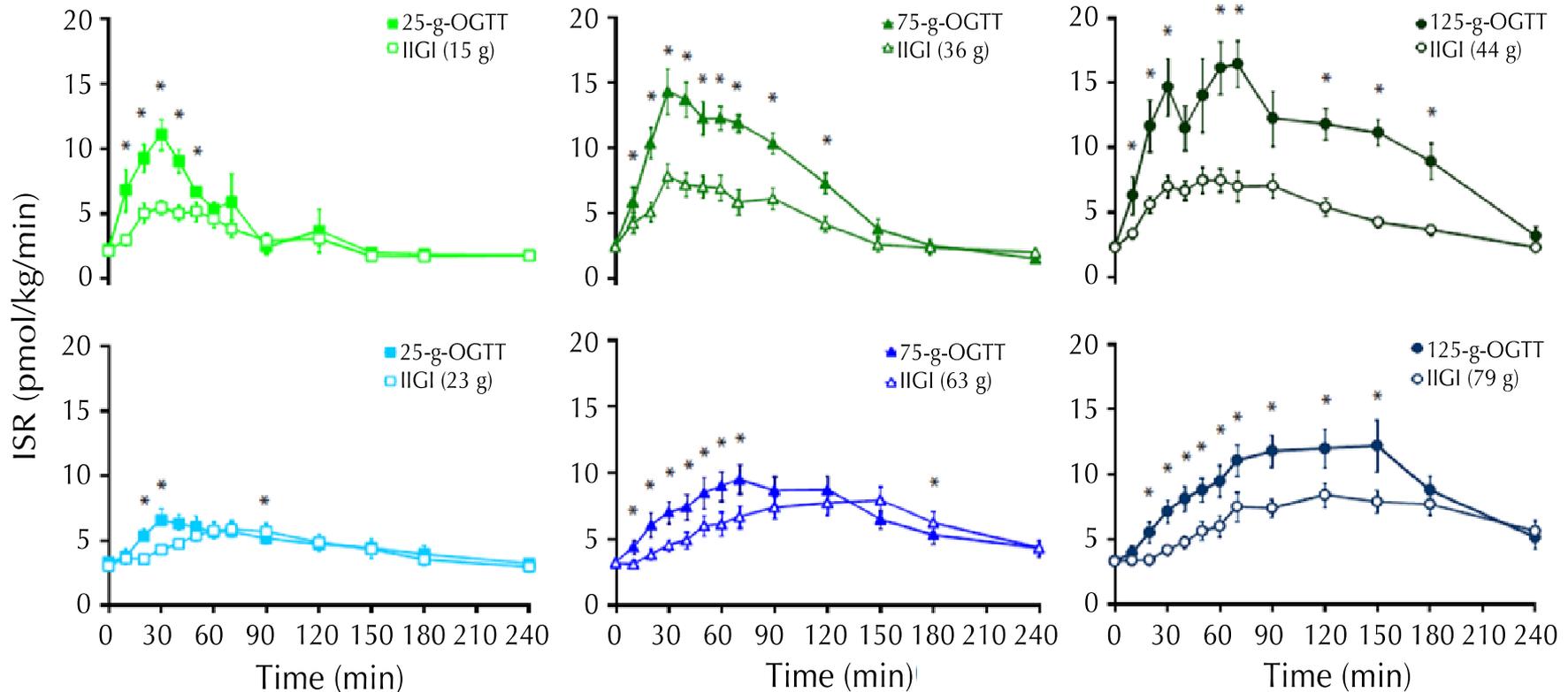
Côlon

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

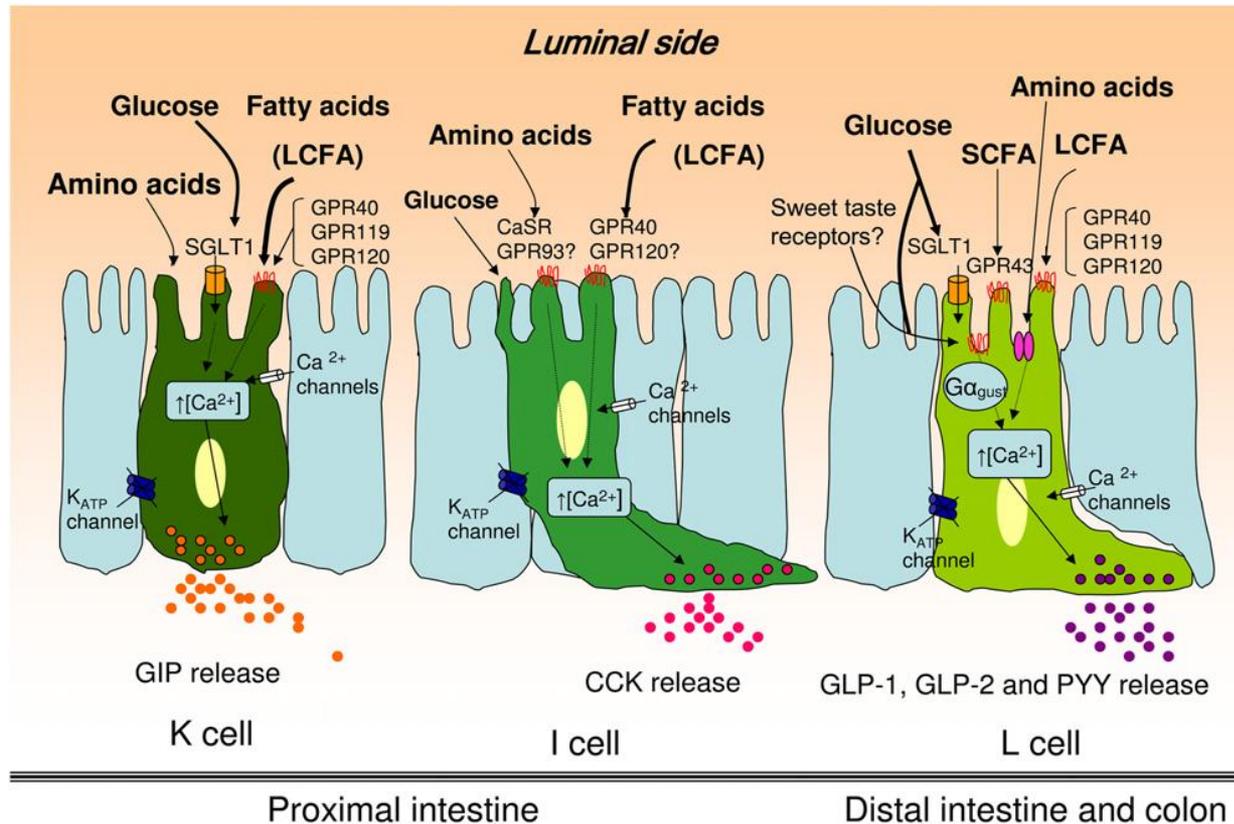
- les cellules : augmenter leur densité dans l'intestin, stimuler leur production

# 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

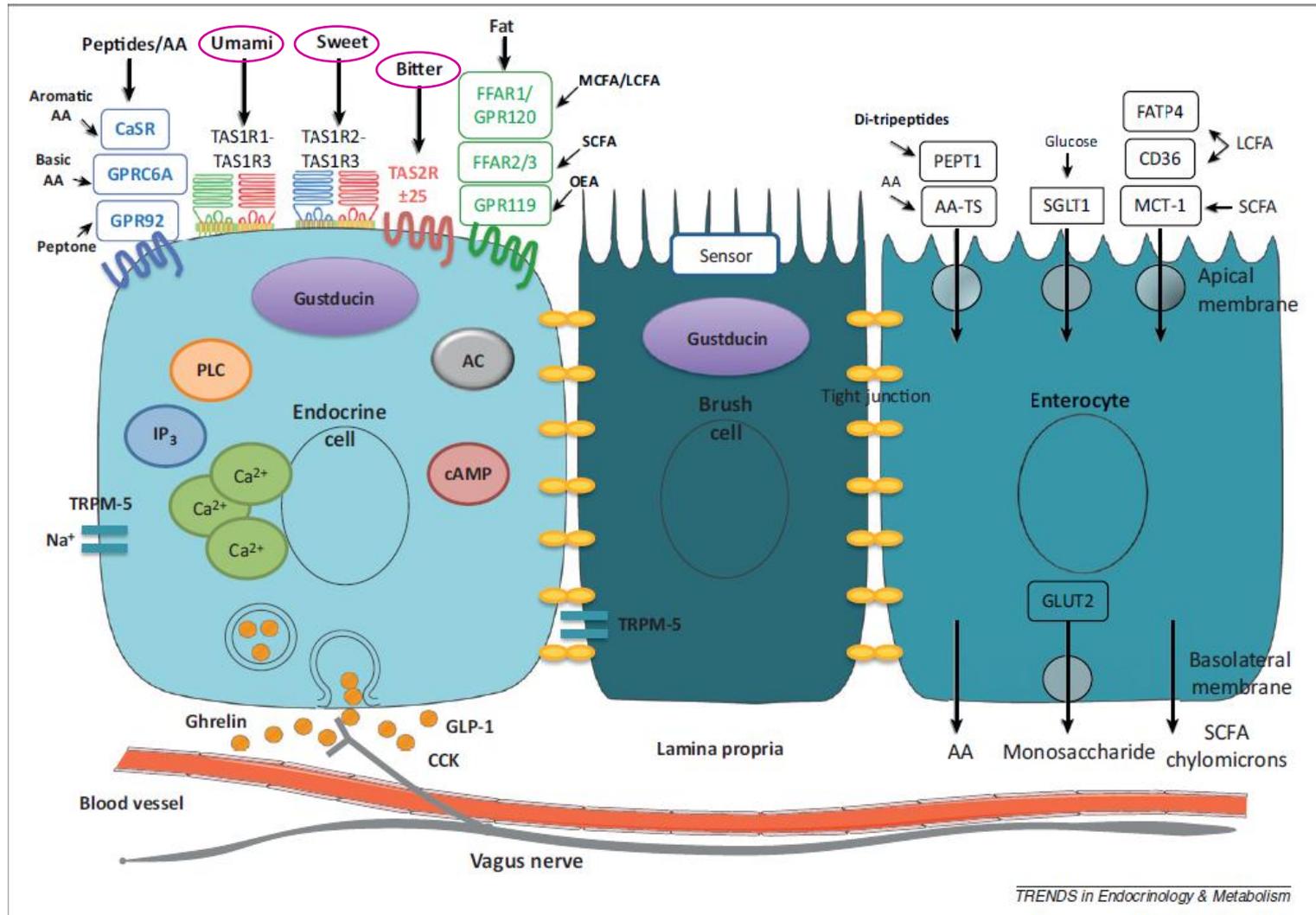


Moran-Ramos et al. 2012

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

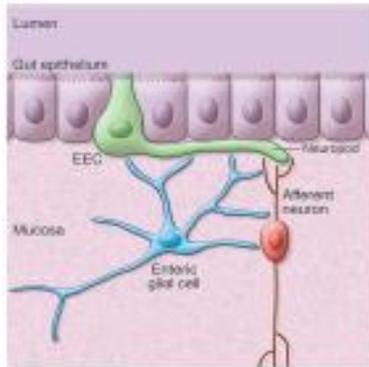


# Plan

- 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

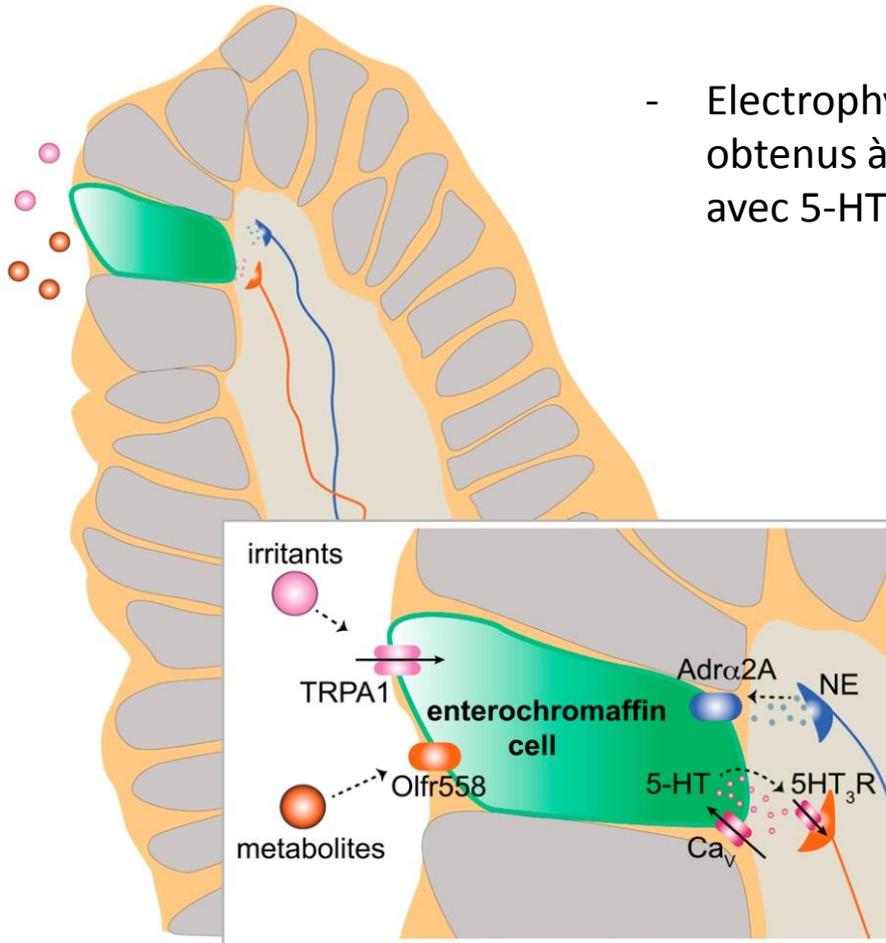
*Bohorquez & Liddle, JCI 2015*

- 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)



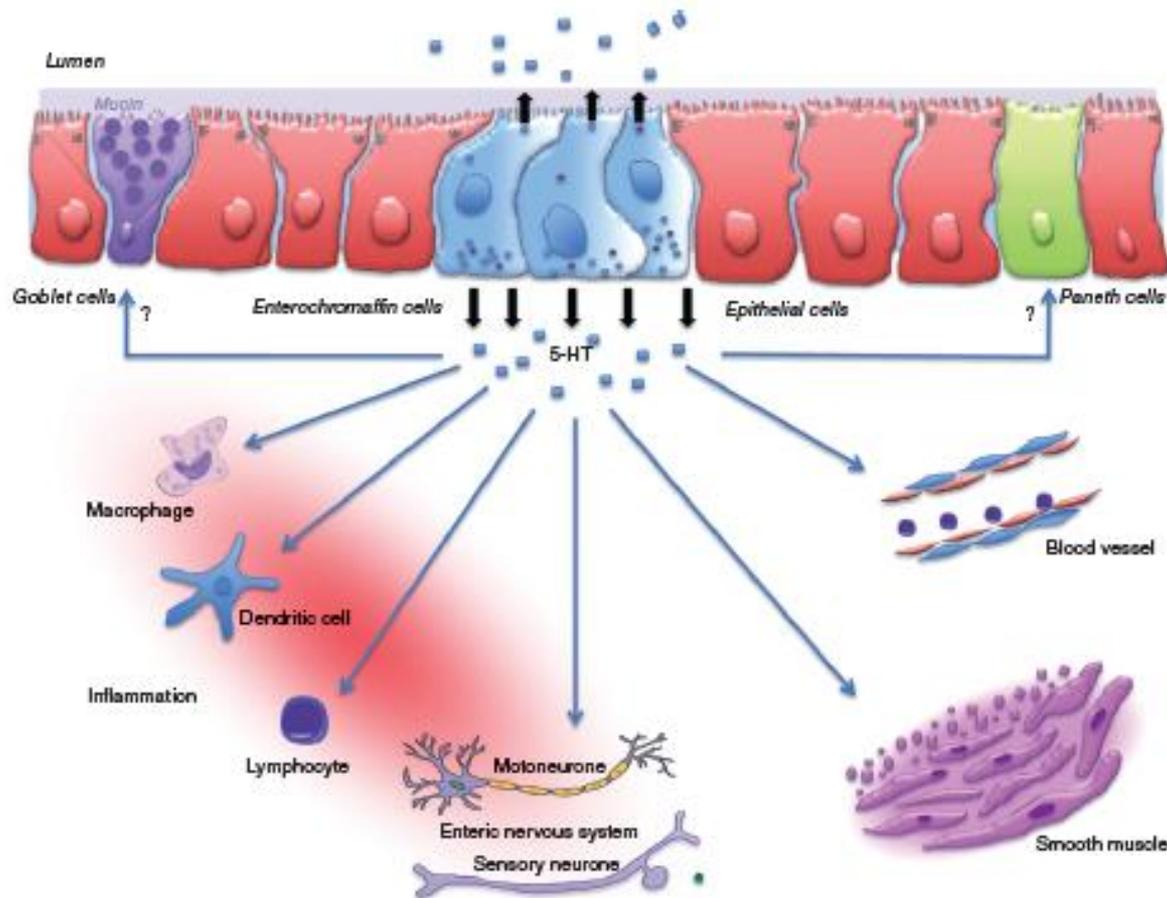
- EC excitables et expriment des canaux ioniques voltage-dépendants
- Récepteur sensoriel de type olfactif
- Libération de 5-HT dépend du flux calcique
- Récepteurs à la 5-HT sur les neurones à proximité
- - Connexions synaptiques: 5-HT neurotransmetteur

# 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

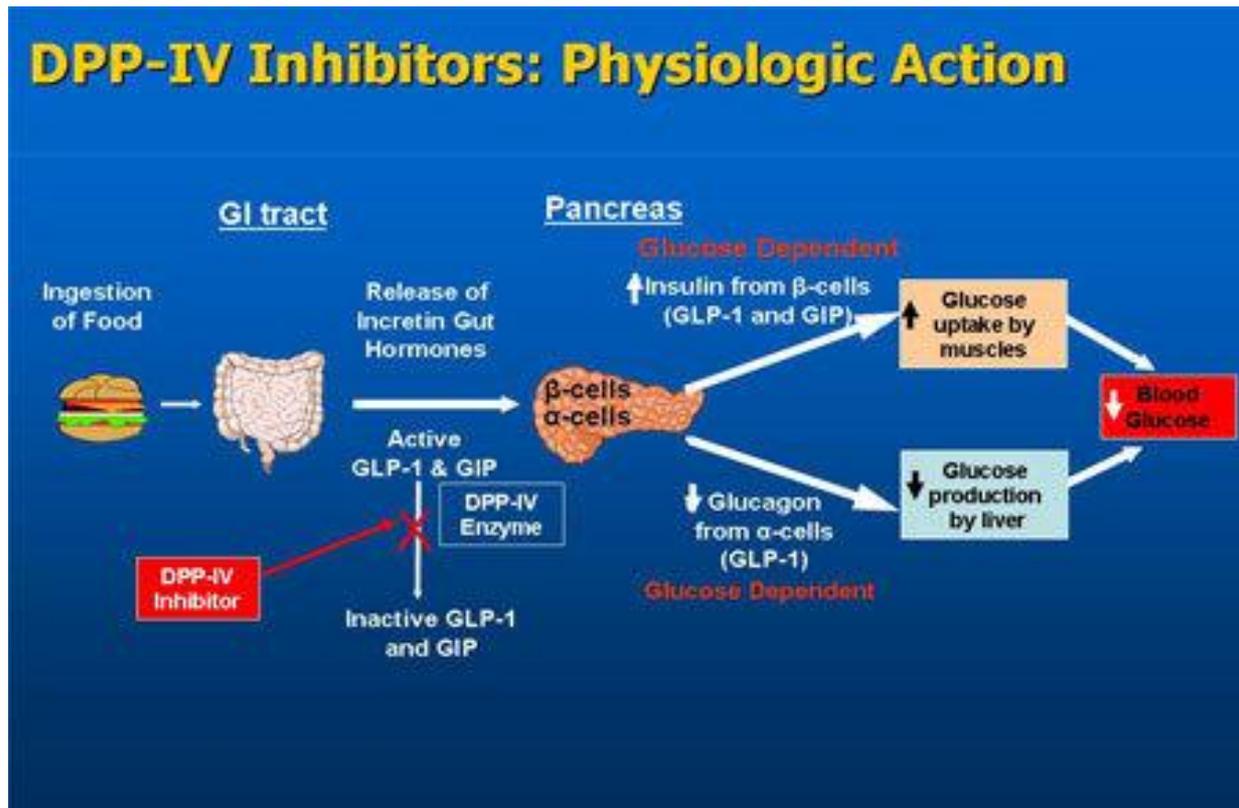
- Introduction: rappels
- Présentation du système endocrine intestinal
- Fonctions
  - Régulation prise alimentaire
  - Digestion
  - Régulation homéostasie énergétique
  - Gut sensing
- Interactions avec les autres systèmes
  - Axe neuro-endocrine
  - Axe immuno-endocrine
  - Pathologies; Cible thérapeutique?

# 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-HT<sub>3</sub> (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.

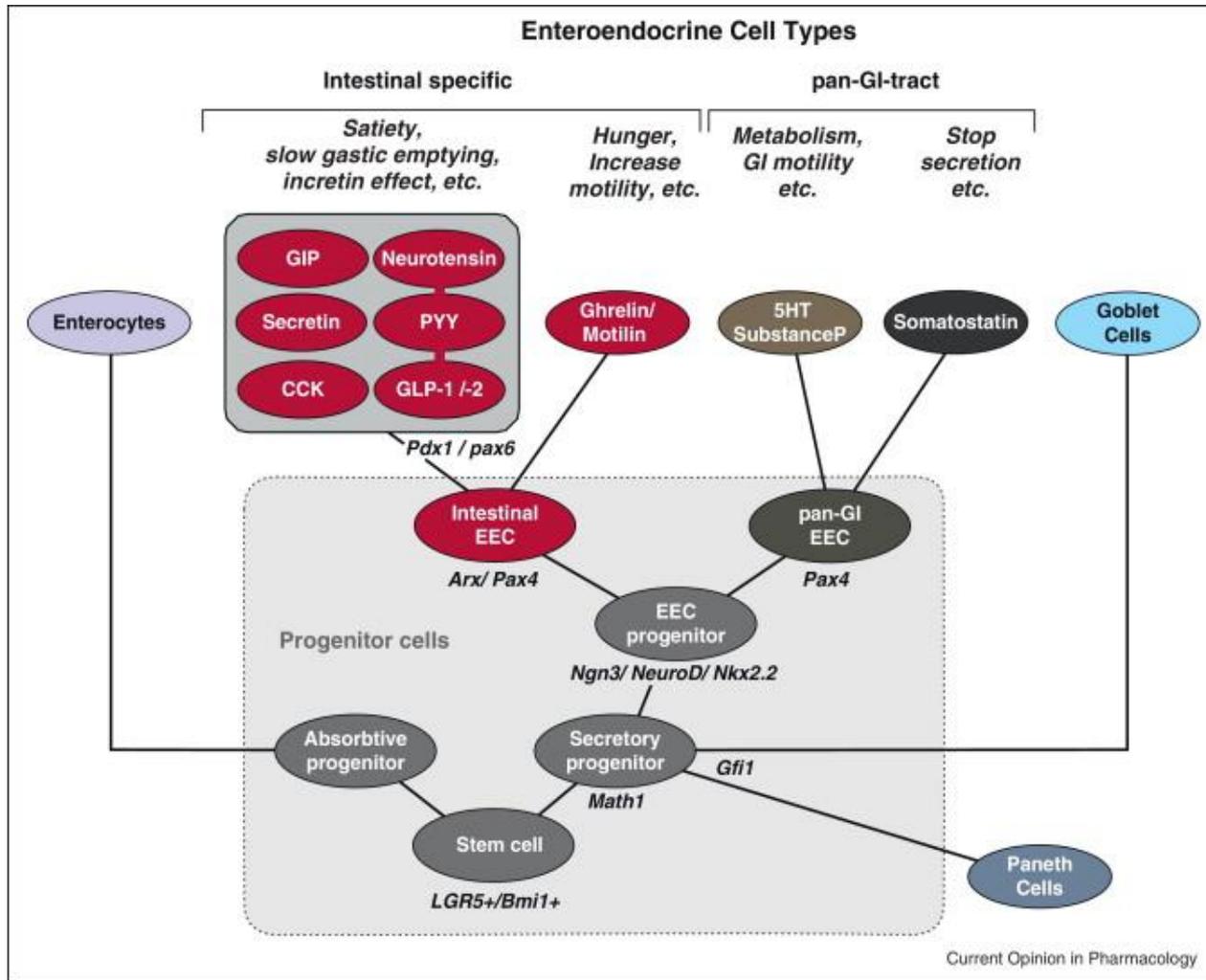
## Exemple 2

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>

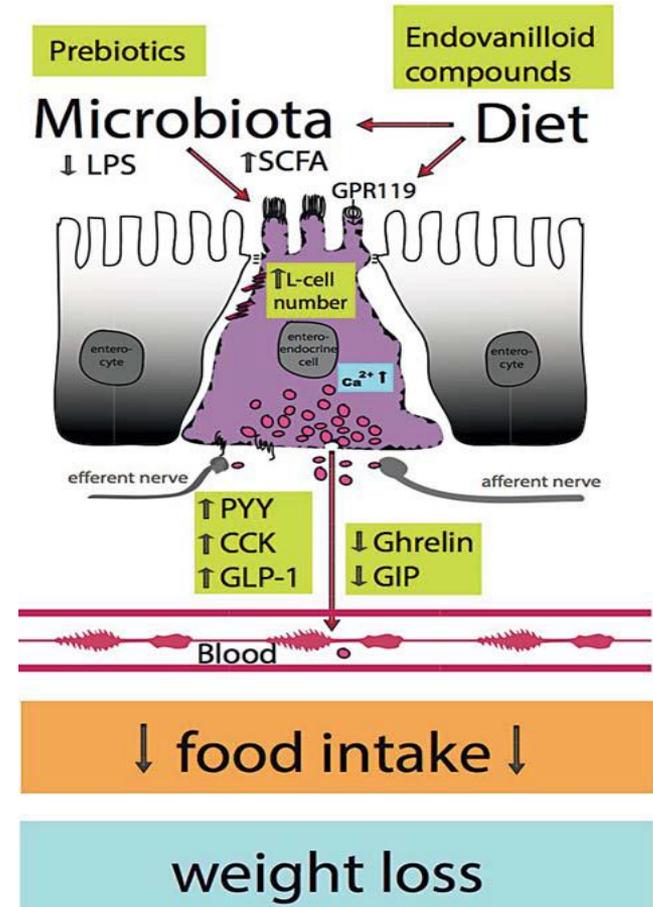
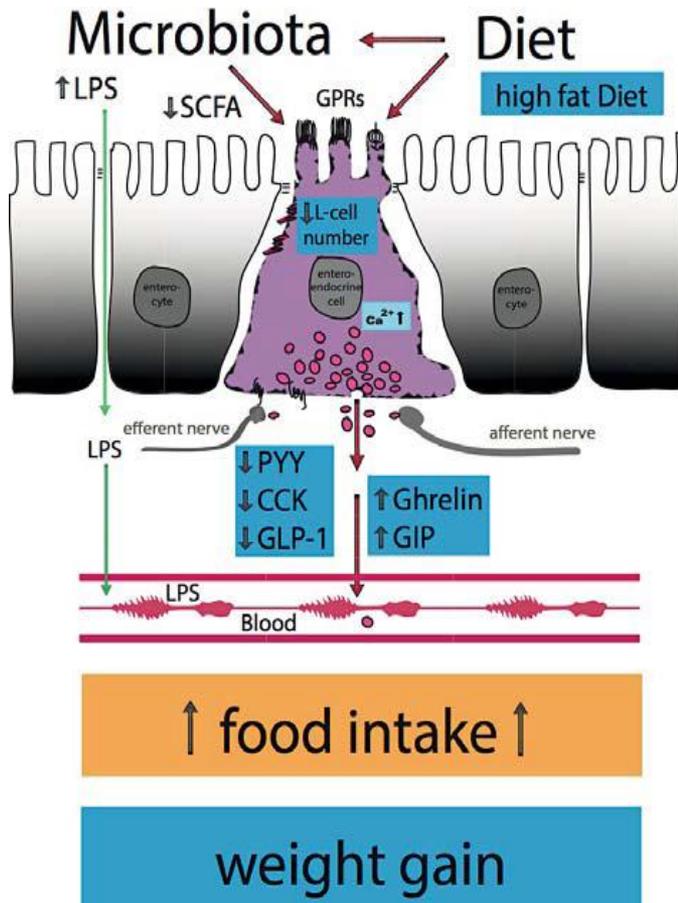
# La lignée endocrine intestinale



A faire  
Point par point  
en animation

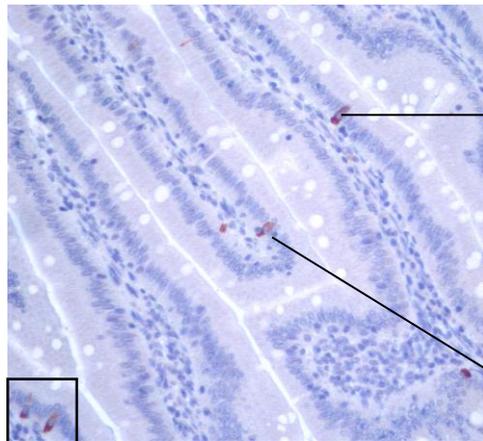
# EEC, microbiote et PA

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

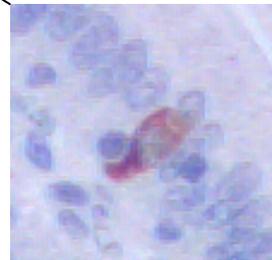
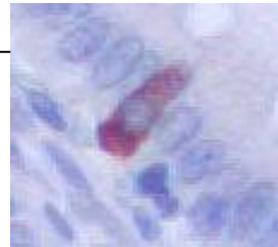
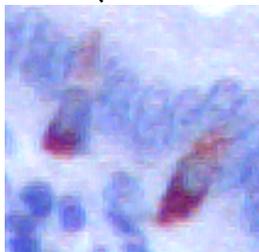


# Les cellules entéro-endocrines: cellules sensorielles du TD?

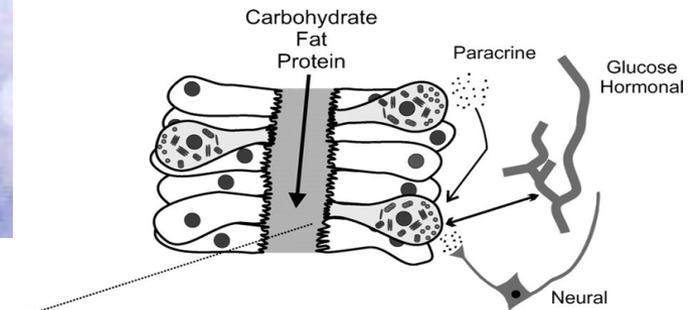
## 1. Cellules polarisées



*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)

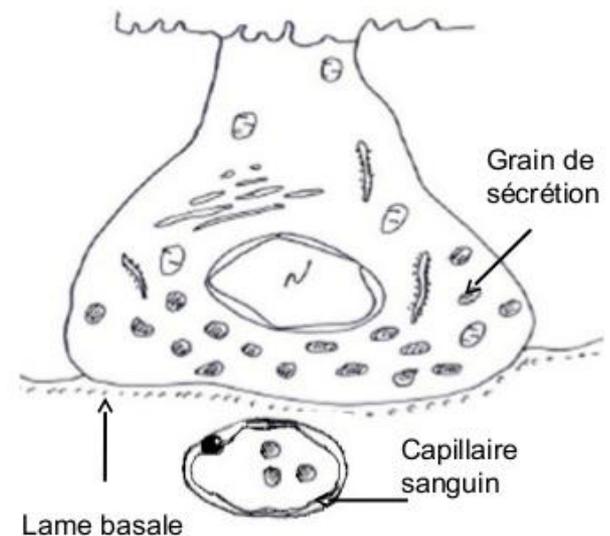
-Rôle dans les pathologies intestinales

Appartiennent au système endocrinien diffus APUD

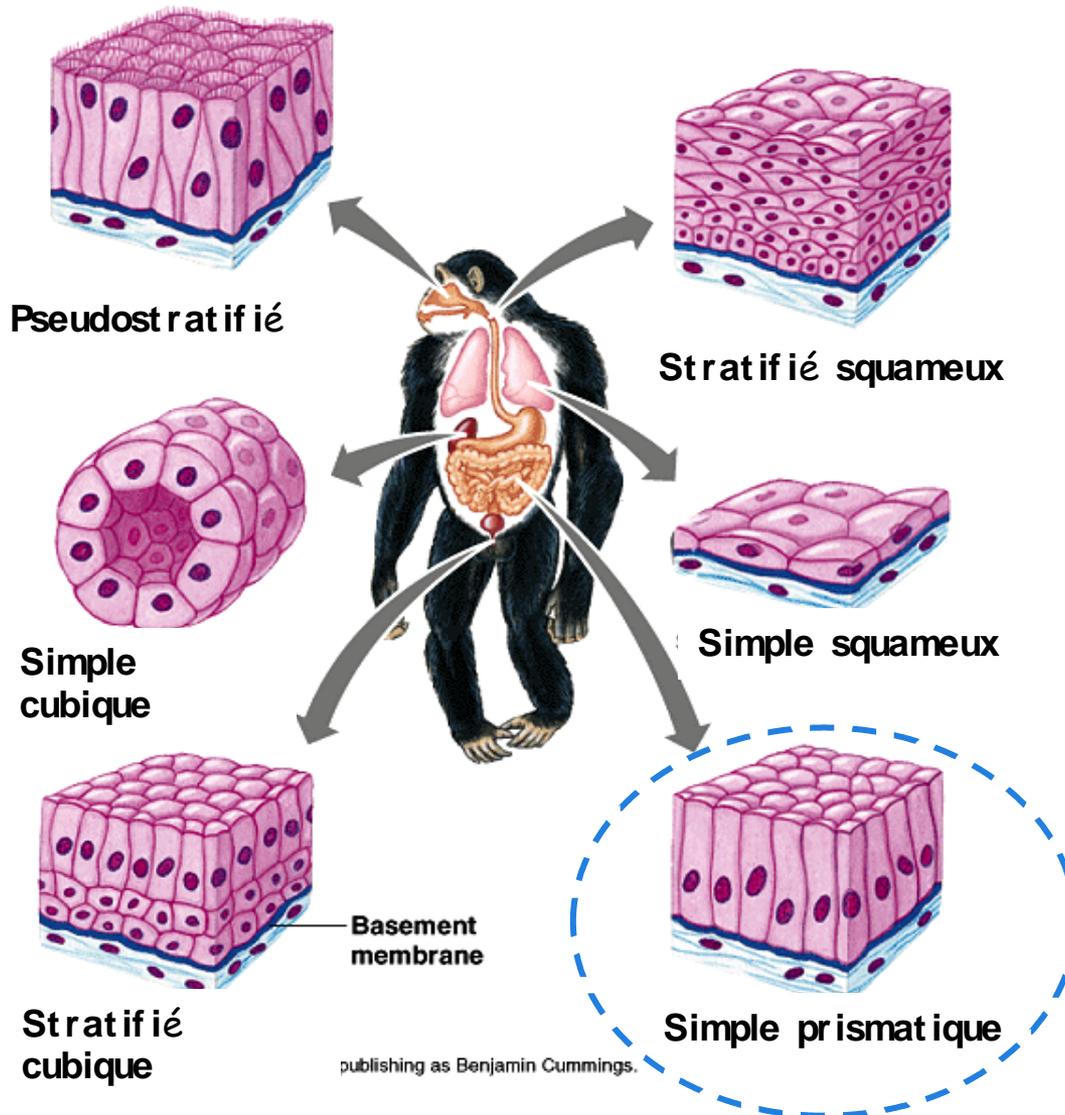
Sécrétion d'hormones dans le sang, ou action hormonale locale :

- 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.

