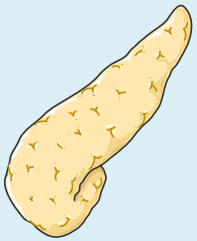
Fonctions métaboliques des épithéliums

Dr Guillaume Favre
Service de Néphrologie
IRCAN, équipe « vieillissement et diabète »

Régulation de la glycémie

Sécrète insuline et glucagon



L'insuline régule :

- **Transport et métabolisme du glucose**
- **Stockage des graisses**
- **Stockage du glucose dans les muscles**

Incorporation cellulaire active du glucose

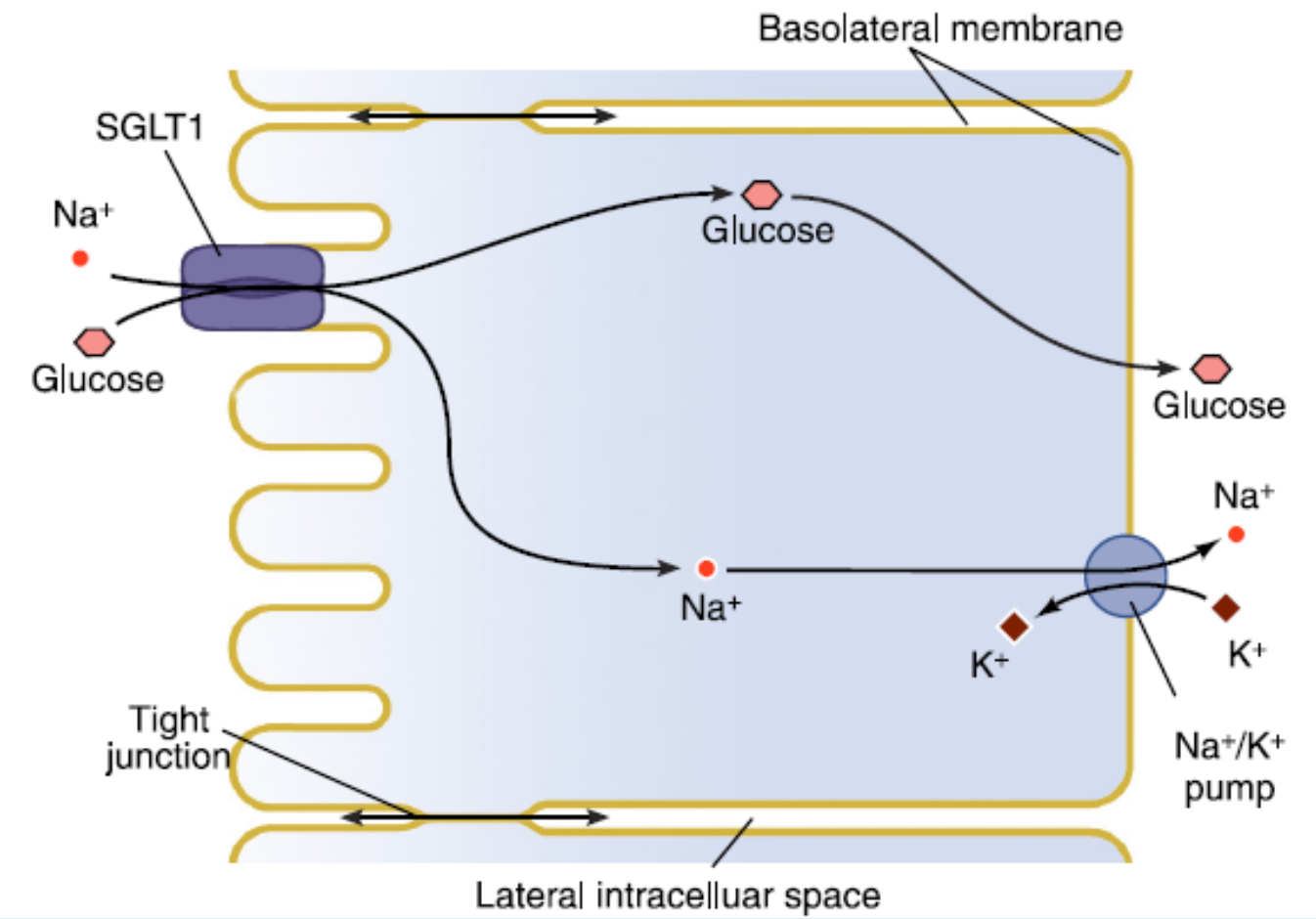
Via le transporteur GLUT4

Incorporation cellulaire passive du glucose

Via le transporteur GLUT1

Fonction d'absorption des épithéliums

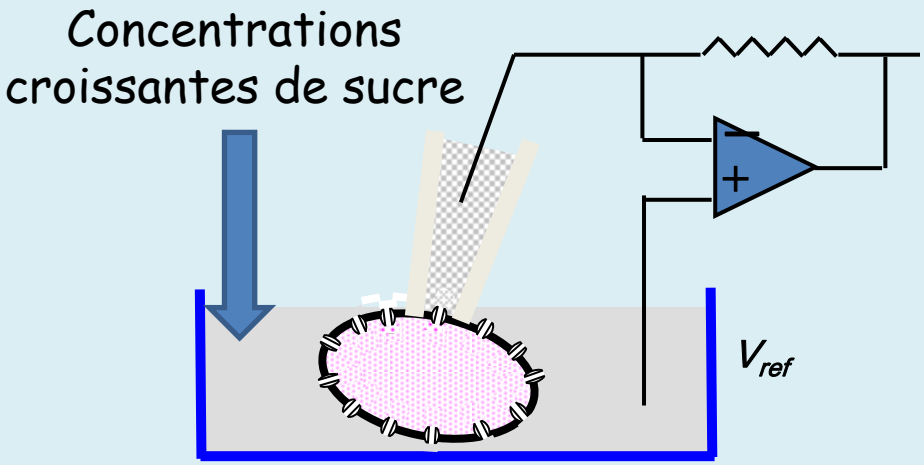
Absorption intestinale du glucose



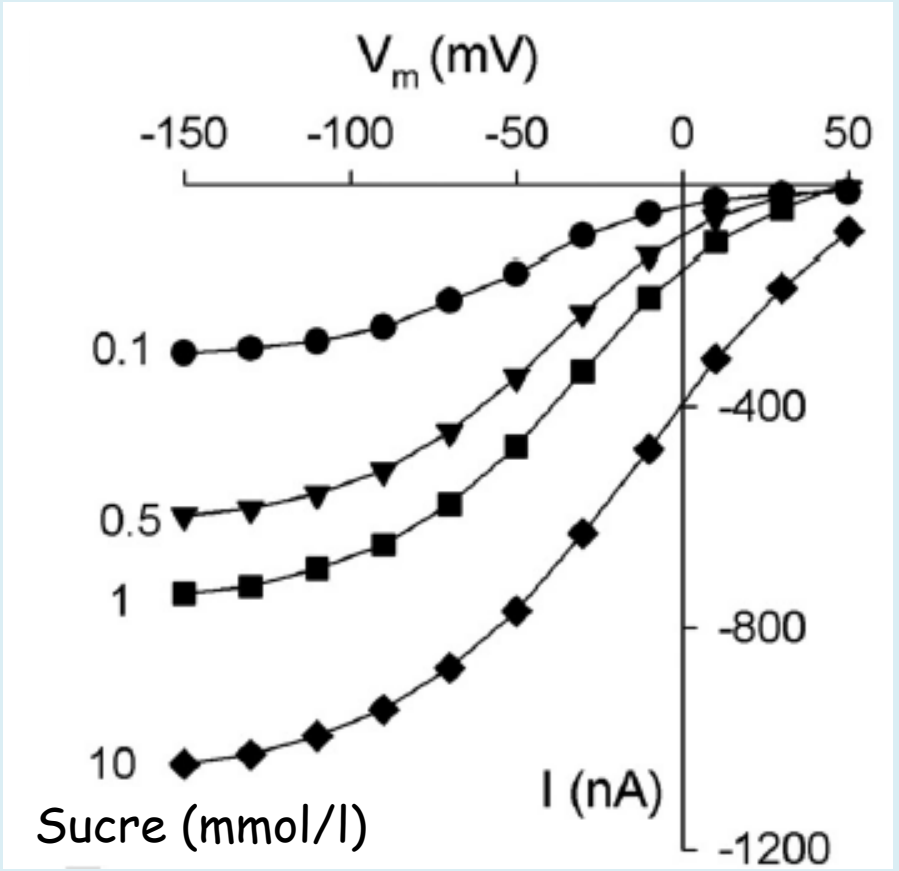
Wright, Physiol Rev, 2011

Relation intensité-voltage

Expression hétérologue de SGLT1



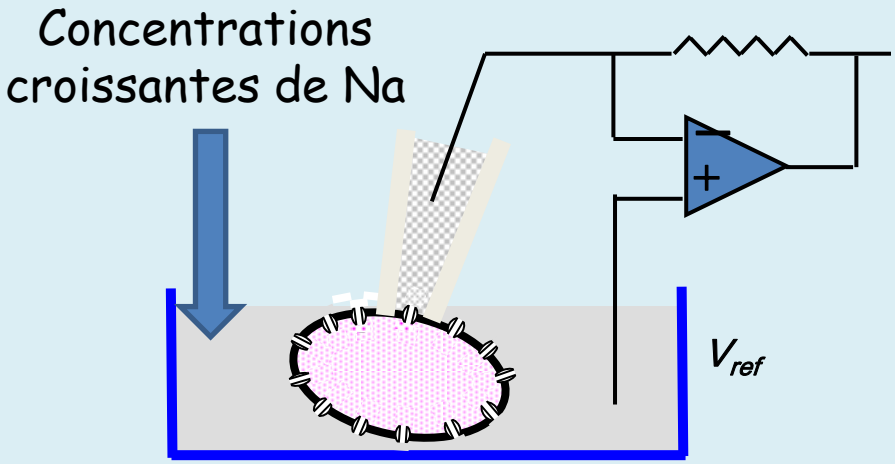
Na = concentration constante
(pipette et bain)



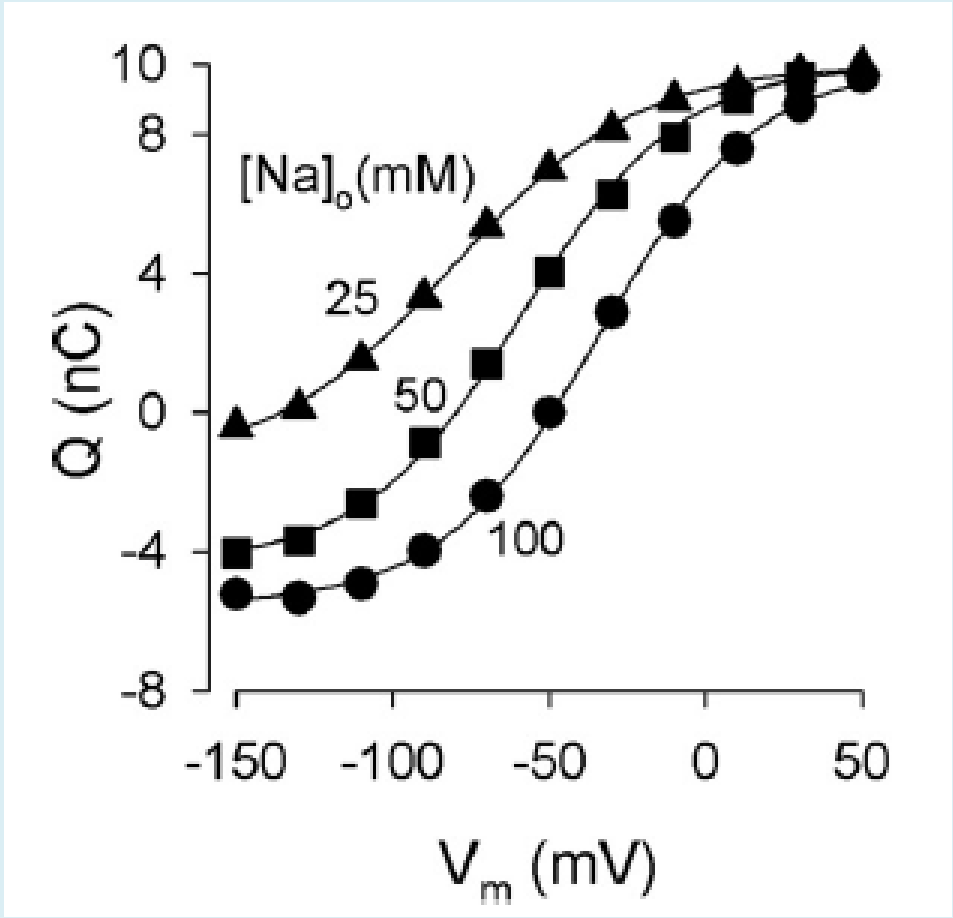
Wright, Physiol Rev, 2011

Relation intensité-voltage

Expression hétérologue de SGLT1



Sucre = concentration constante
(pipette et bain)

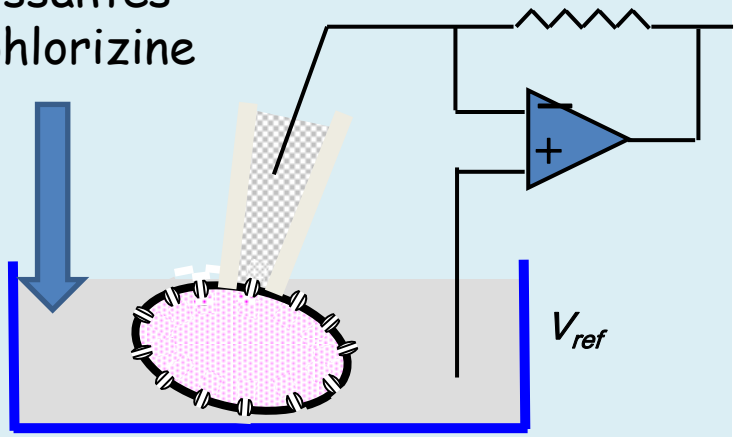


Wright, Physiol Rev, 2011

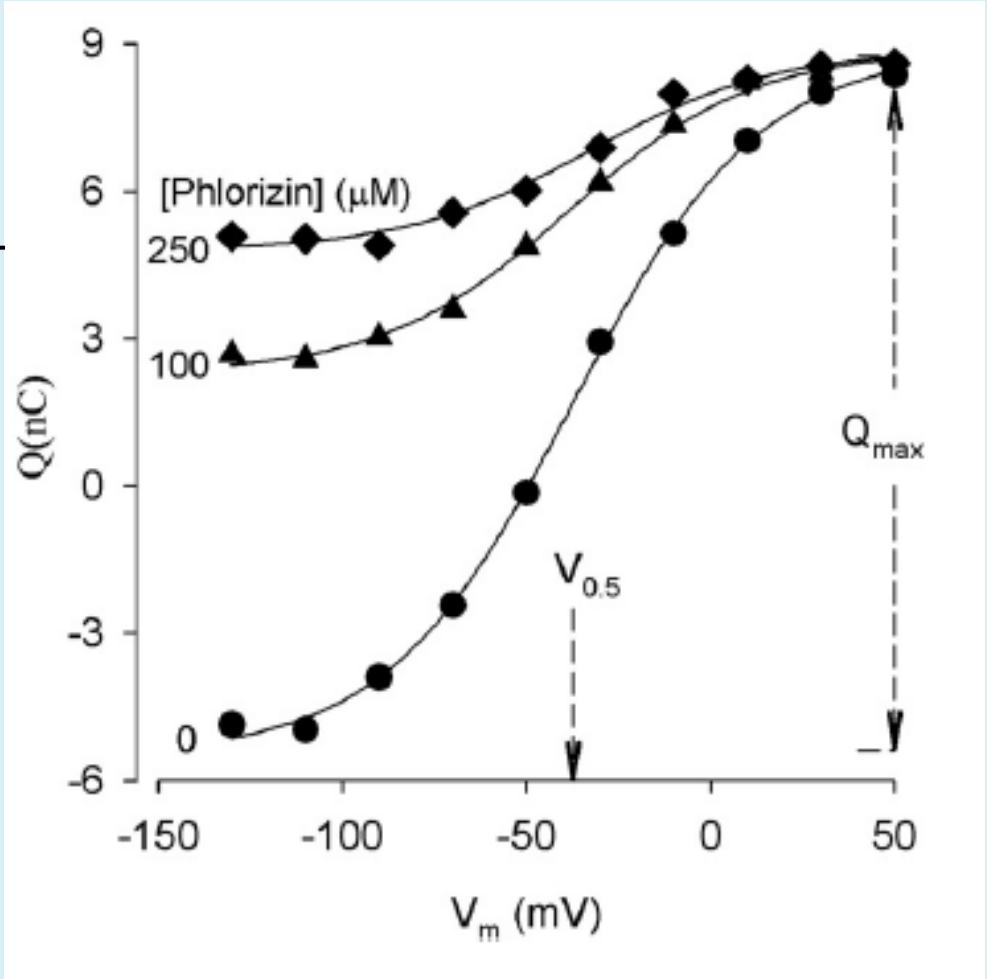
Relation intensité-voltage

Expression hétérologue de SGLT1

Concentrations croissantes de phlorizine

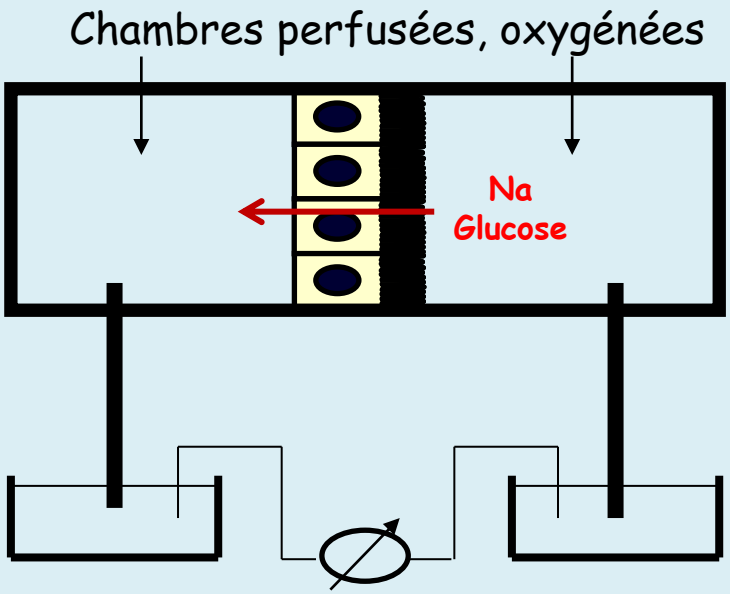


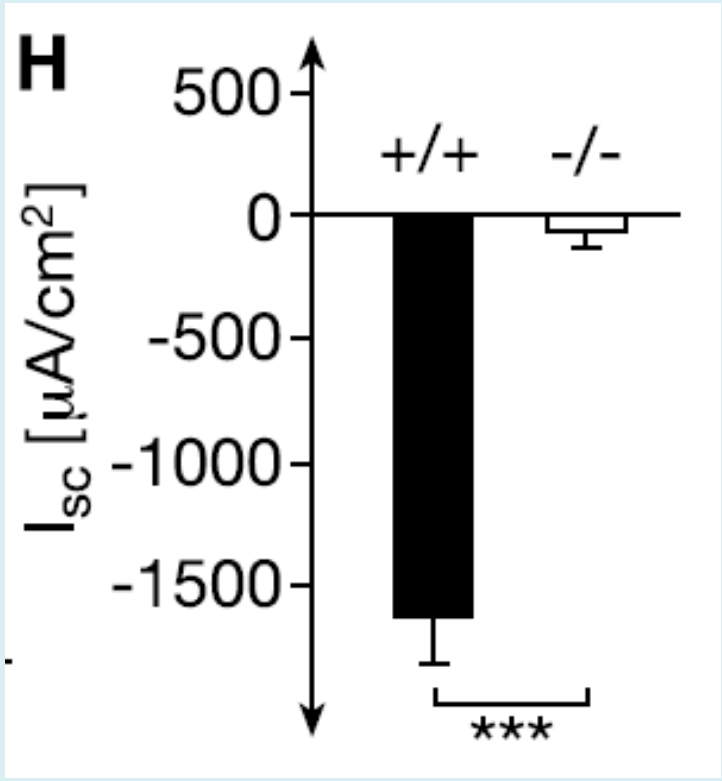
Sucre et sodium = concentration constante (pipette et bain)



Wright, Physiol Rev, 2011

Inactivation du gène codant pour SGLT1
Effet sur le courant Na-Glucose intestinal





Gorboulev, Diabetes, 2012

Application clinique

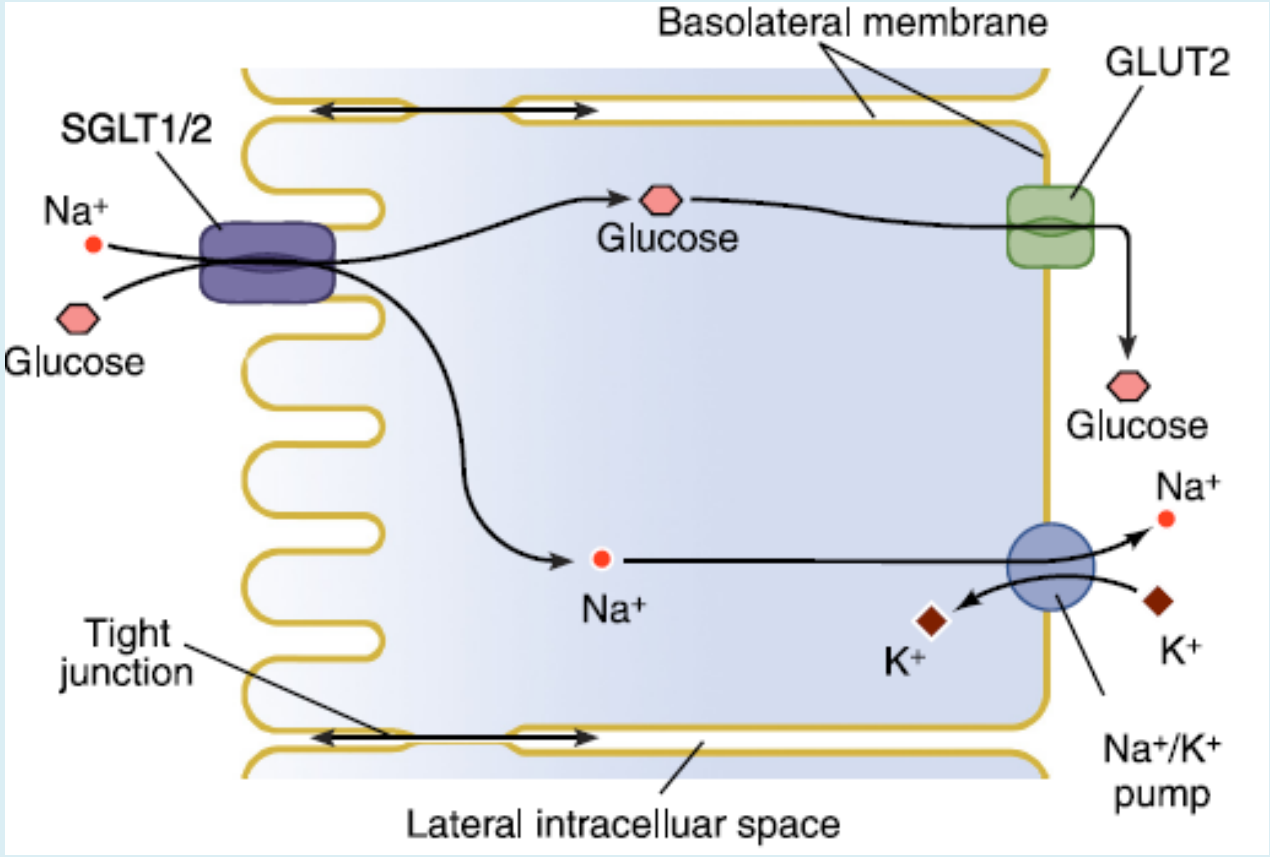
Stœchiométrie de SGLT1 : 2 Na pour 1 glucose

Soluté de réhydratation orale de l'OMS

Na : 75 mmol/l
Glucose : 75 mmol/l
KCl : 20 mmol/l
Citrate de Na : 10 mmol/l
Osmolalité : 245 mosmol/l

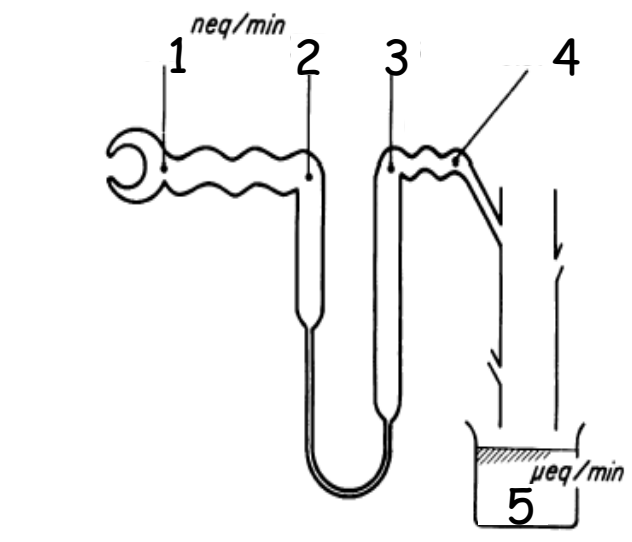
Objectif : favoriser l'absorption digestive de Na pour le maintien de la volémie

Réabsorption rénale du glucose

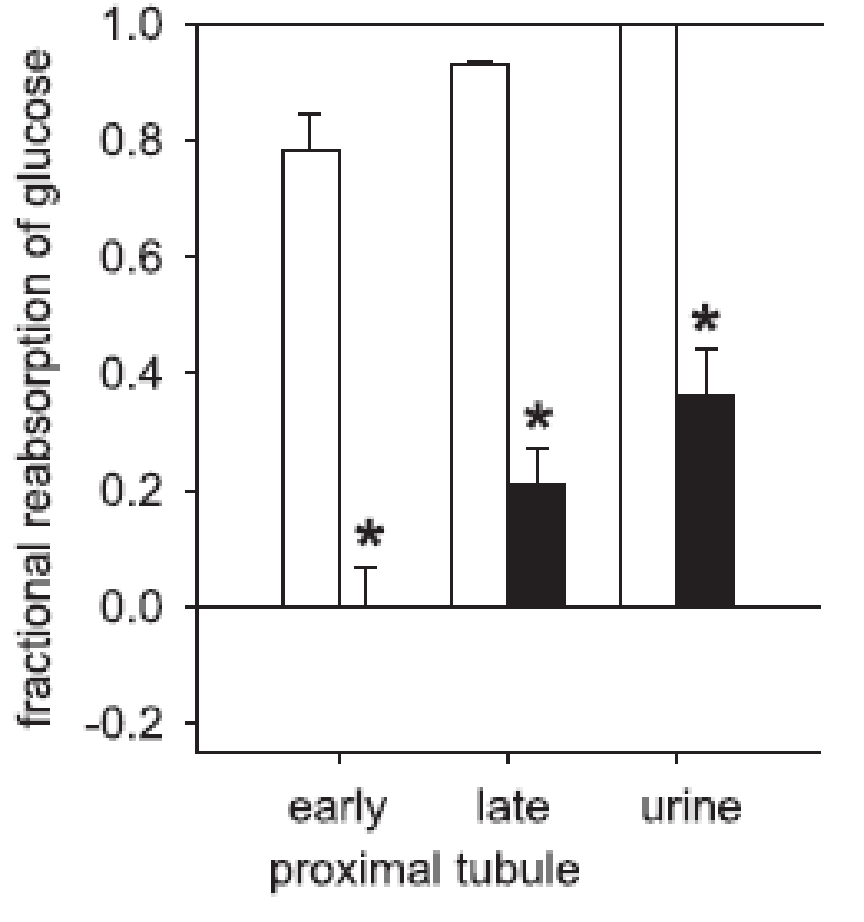


SGLT2-/-

Microponction in vivo

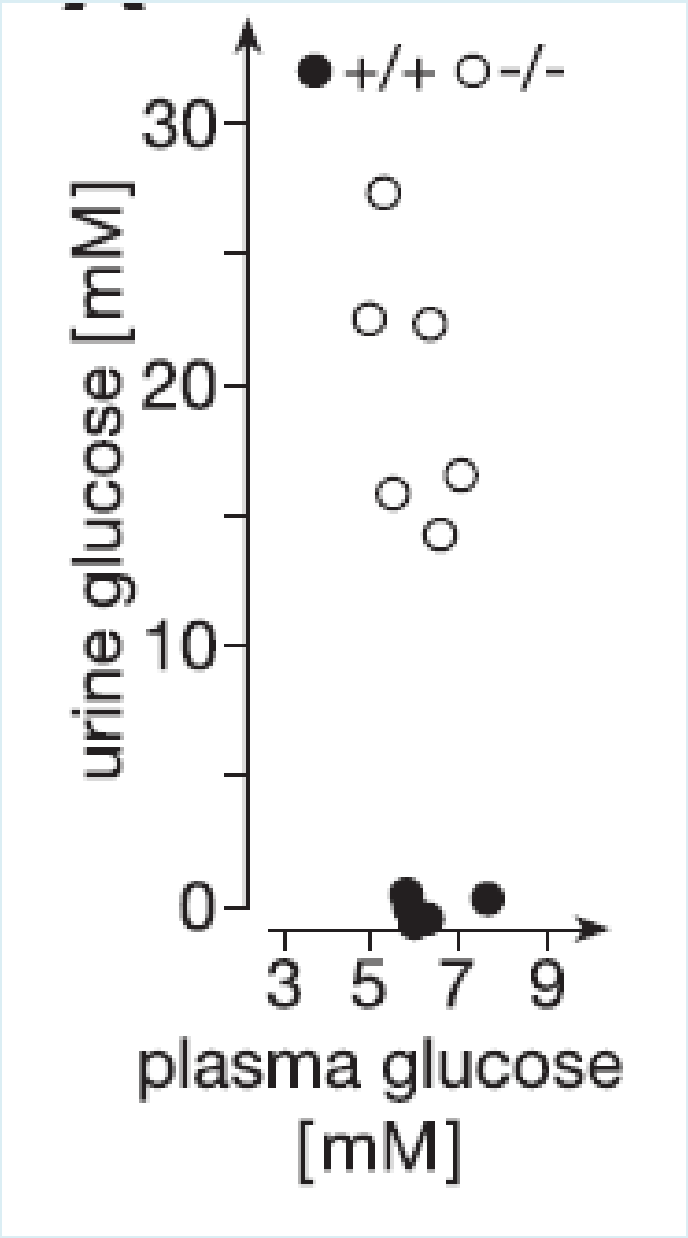


1/ early proximal tubule
2/ late proximal tubule
3/early distal convoluted tubule
4/late distal convoluted tubule
5/papille



Vallon, JASN, 2011

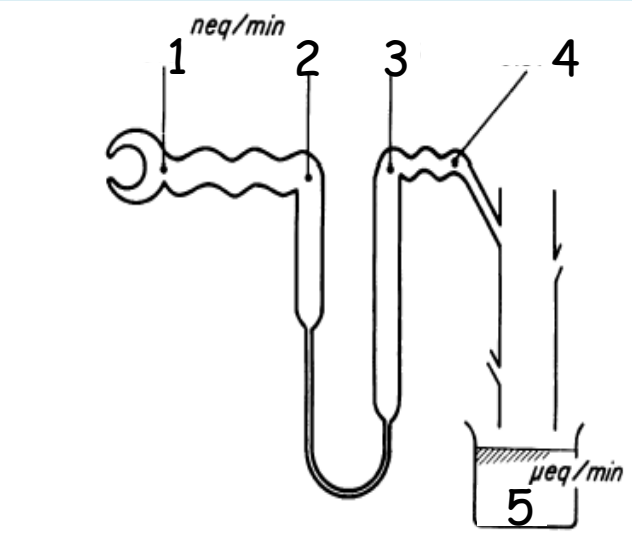
KO SGLT1



Miction spontanée
et glycémie veineuse à la queue

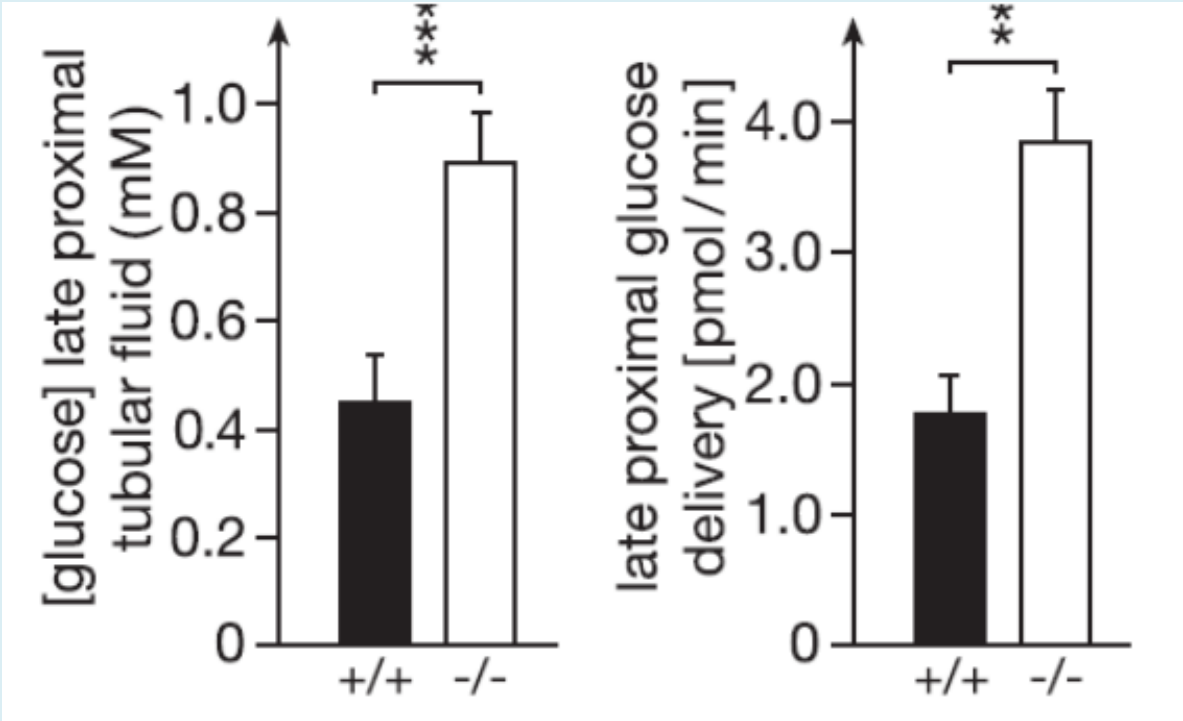
Gorboulev, Diabetes, 2012

KO SGLT1

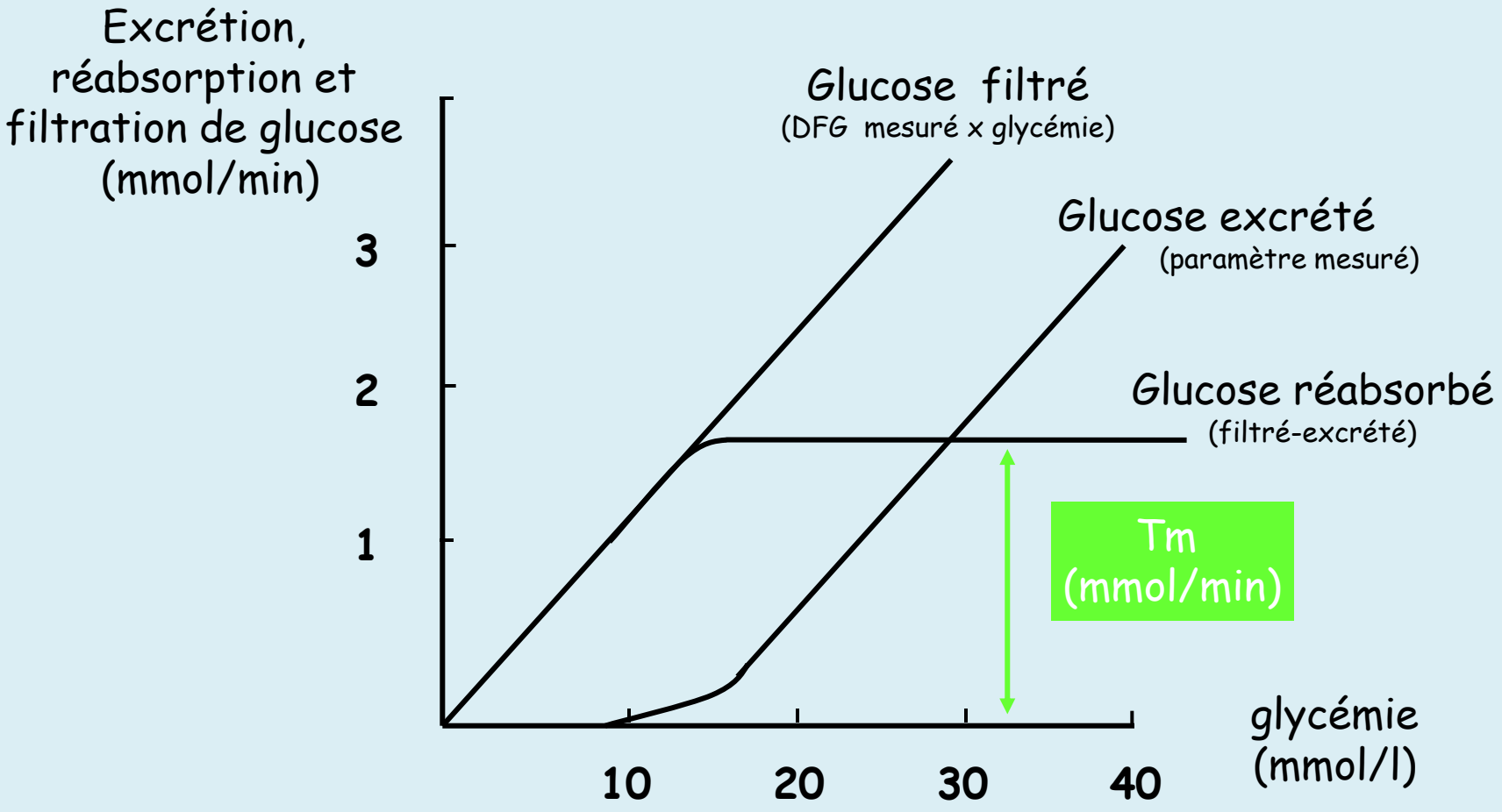


1/ early proximal tubule
2/ late proximal tubule
3/early distal convoluted tubule
4/late distal convoluted tubule
5/papille

Gorboulev, Diabetes, 2012

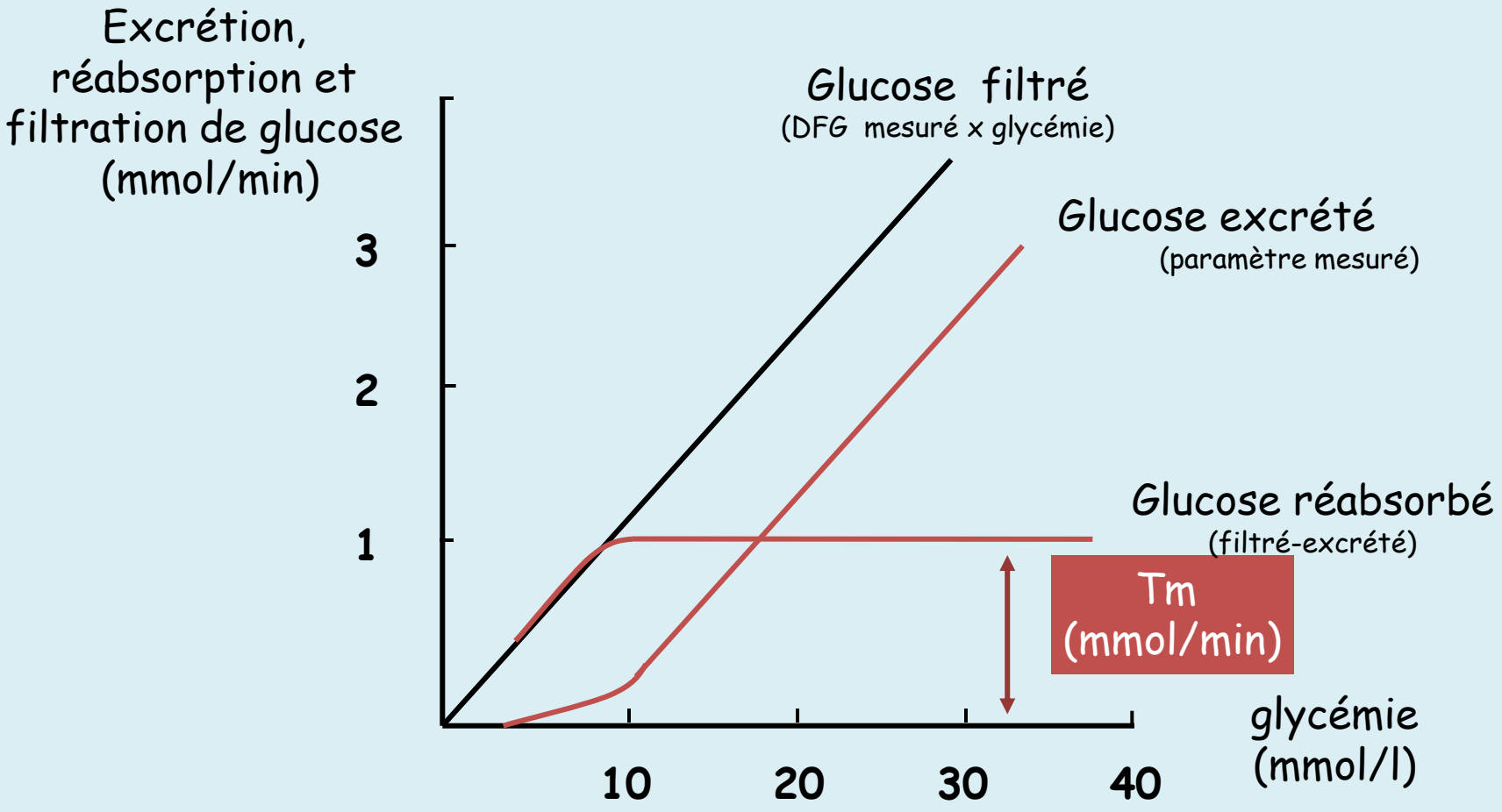


Réabsorption du glucose



D'après Gerich, Diabetic Medicine, 2010

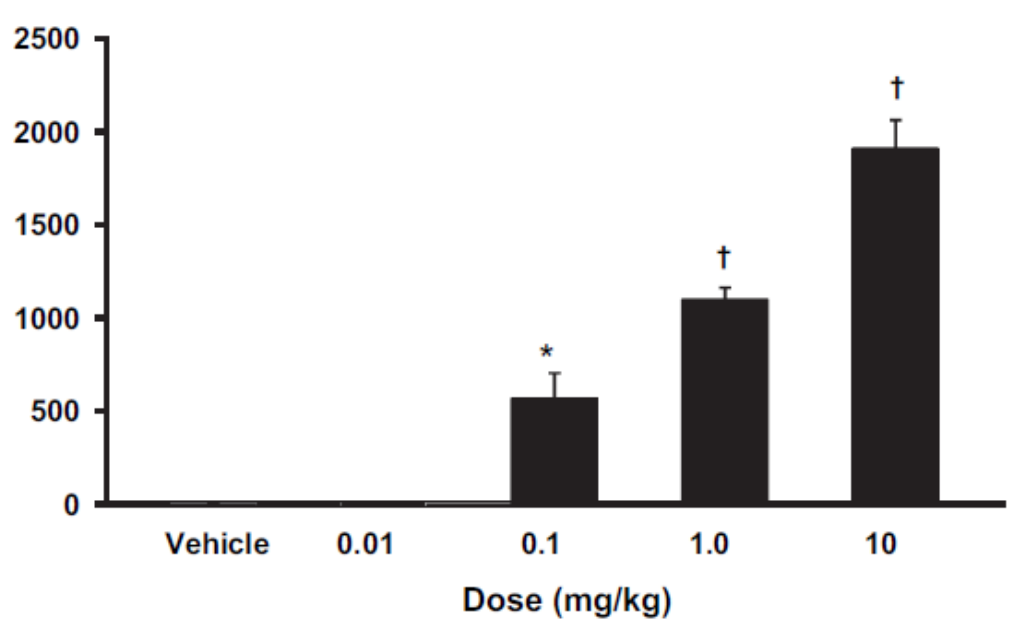
Réabsorption du glucose



D'après Gerich, Diabetic Medicine, 2010

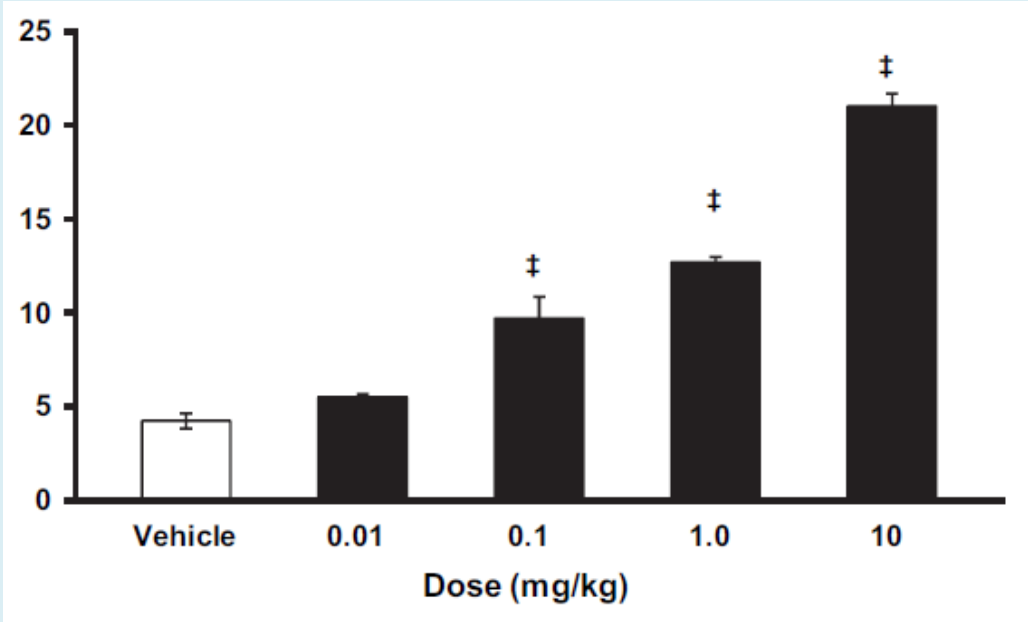
Effet rénal de la dapagliflozine, inhibiteur de SGLT2

Glycosurie (mg/200g)



Administration par voie orale chez le rat

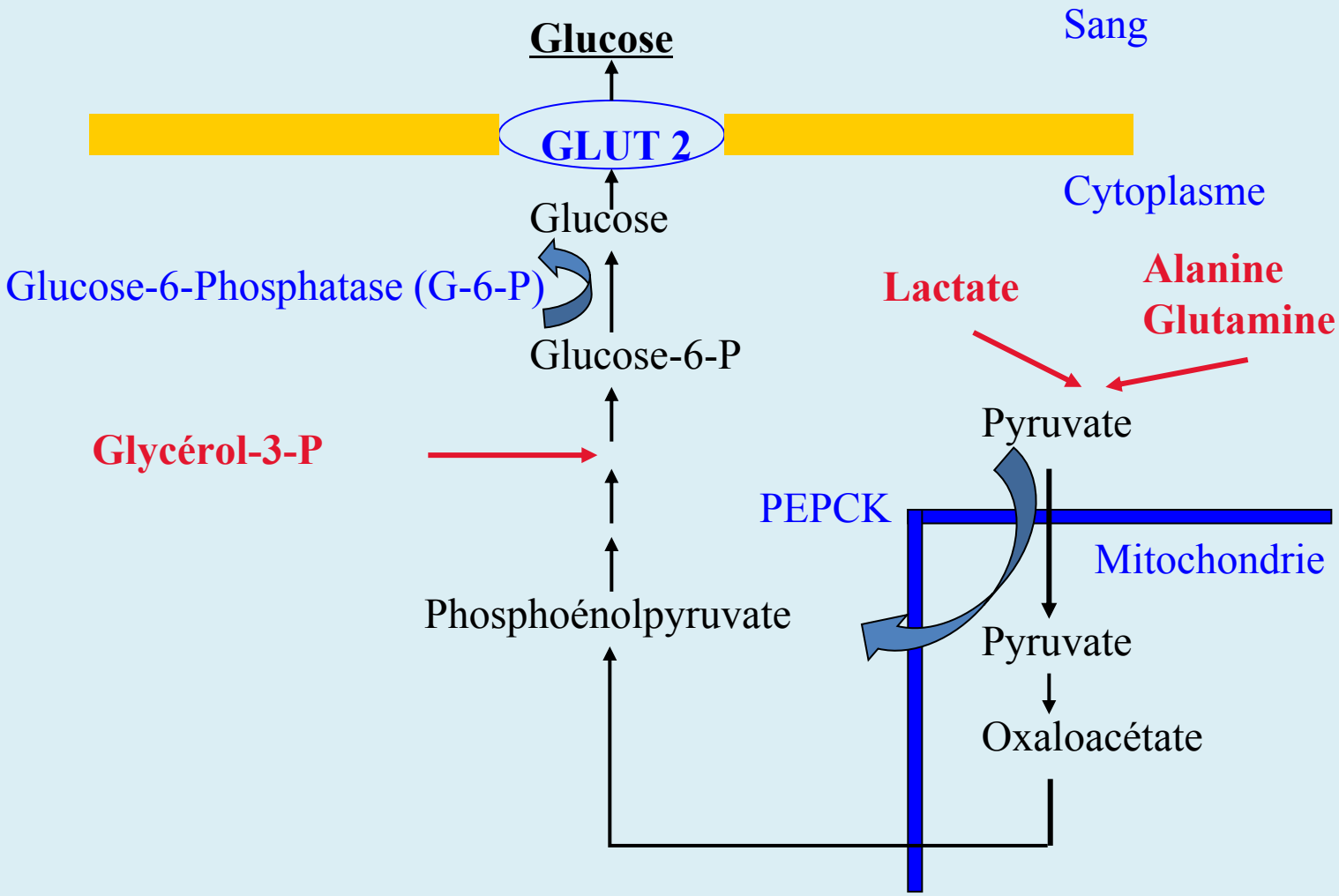
Urine (ml/kg)



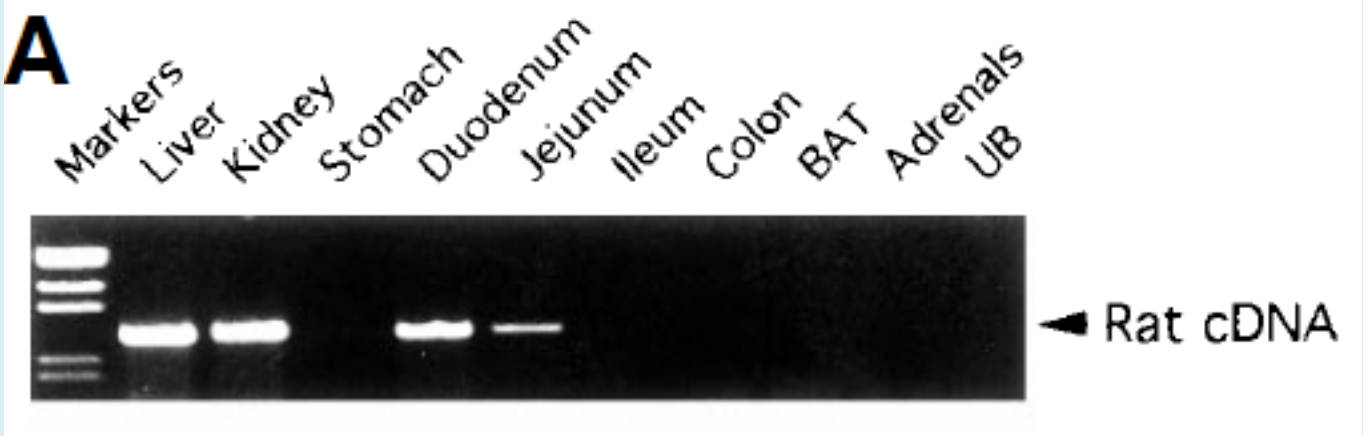
Han, diabetes, 2008

Fonctions métaboliques des épithéliums

Production rénale de glucose par la néoglucogenèse



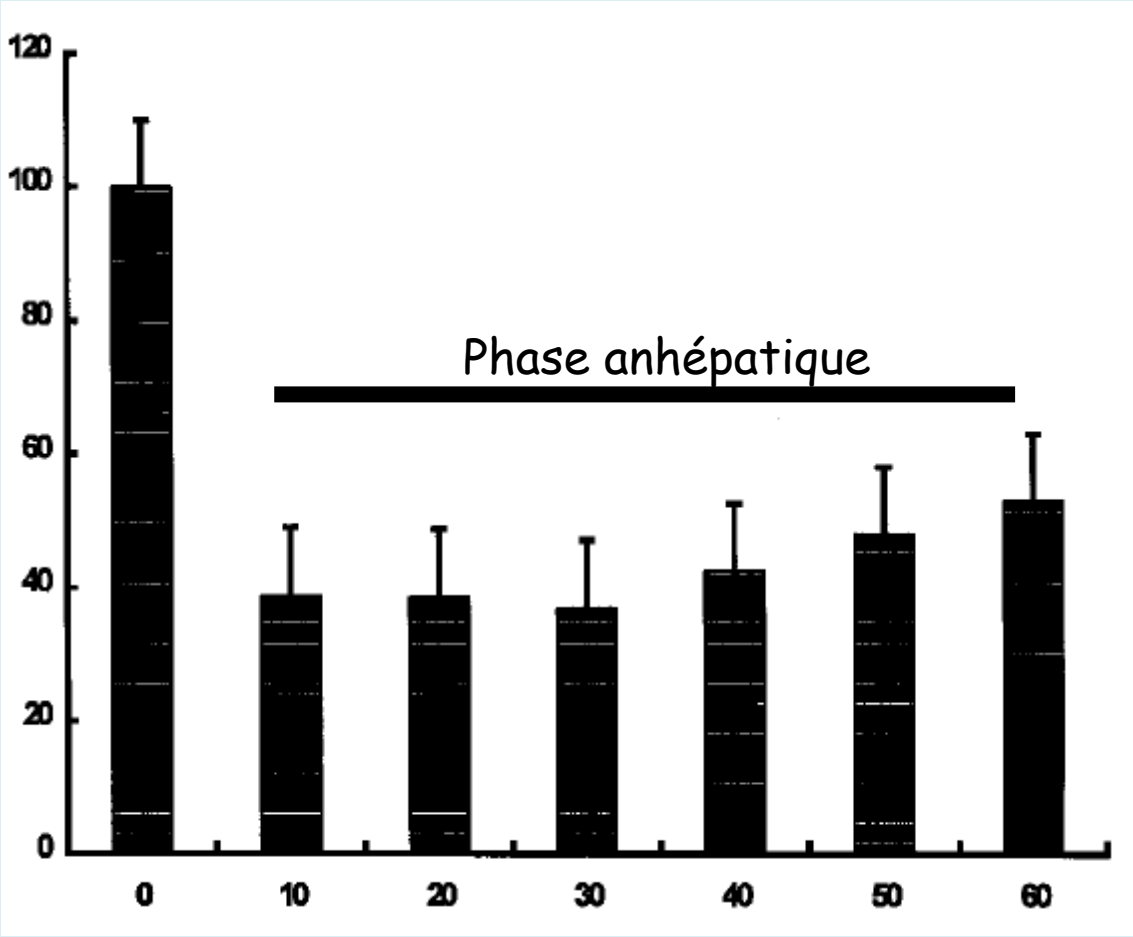
Expression de la Glucose-6-phosphatase



Rajas, Gastroenterology, 1999

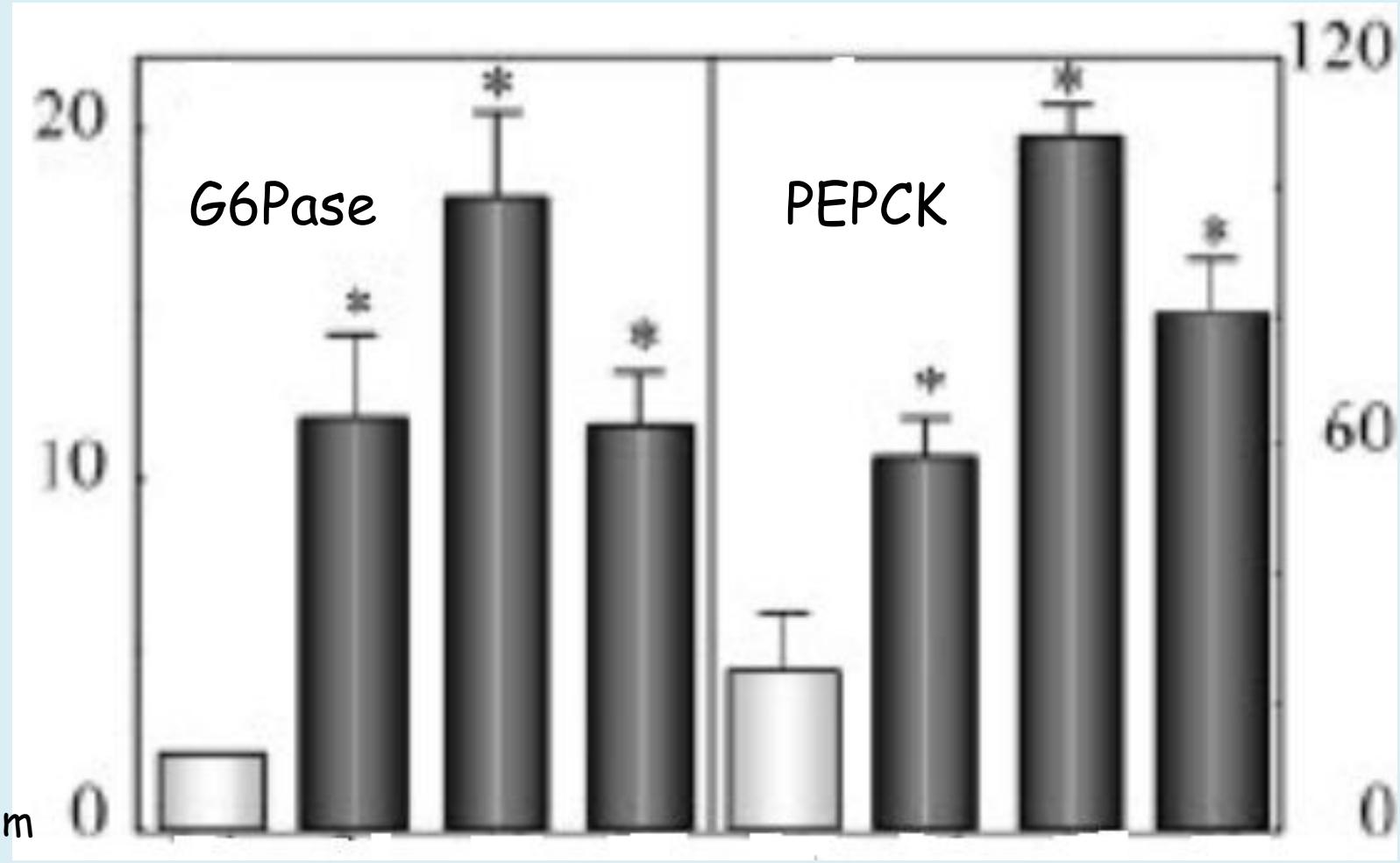
Production extra-hépatique de glucose chez l'homme

Production endogène
de glucose
(% de la phase pré-hépatectomie)



Diabetes, Joseph, 2000

Effet du jeûne sur l'expression intestinale de G6Pase et de PEPCK



Jejunum de rat

Mithieux, AJP Endoc, 2004

Mesure de la production et de l'extraction organique de glucose

Principe

Dilution d'un traceur entre un état d'équilibre et un état expérimental (Glucose*)

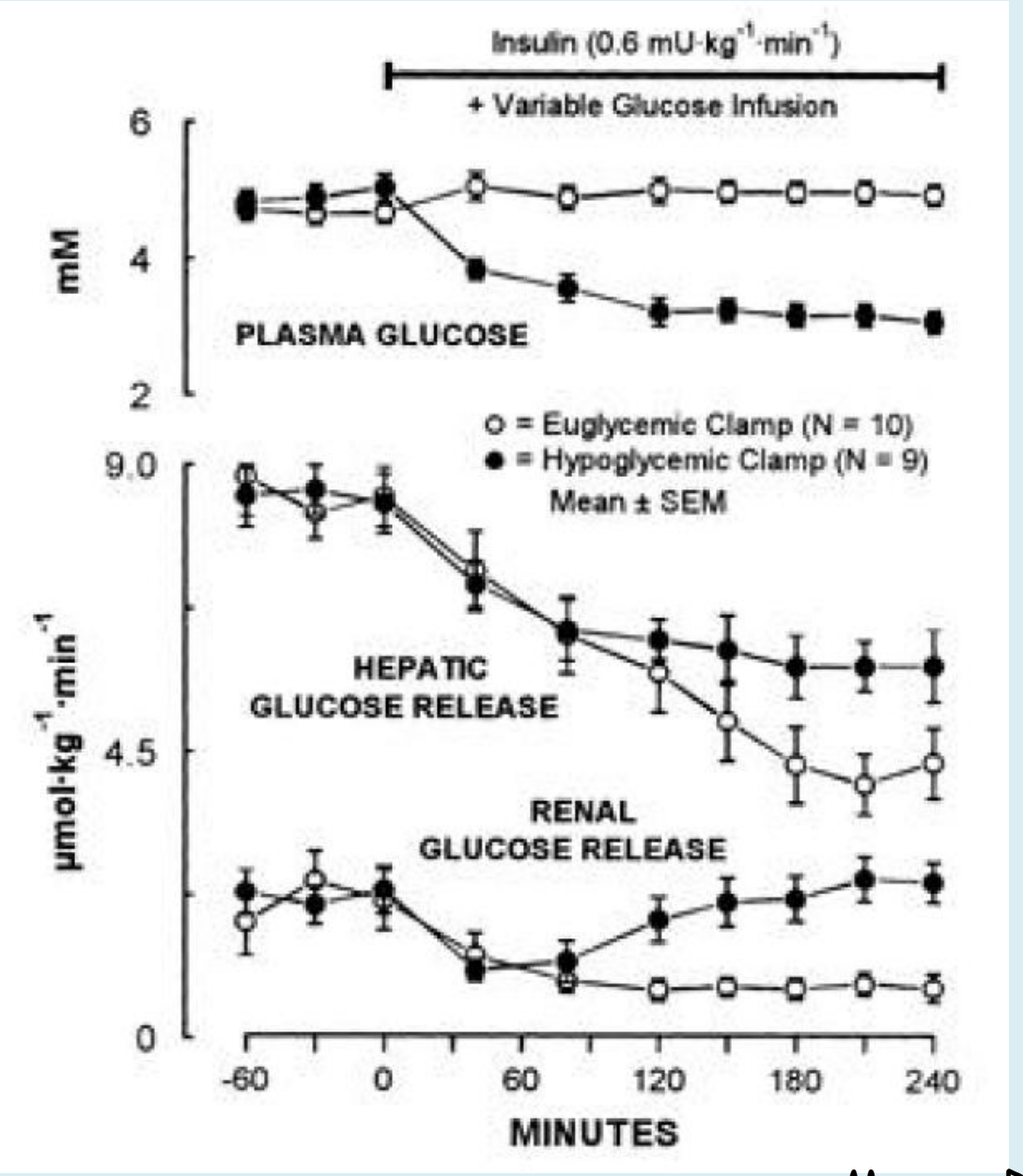
Mesure du débit sanguin organique

Mesure de la différence artério-veineuse de G*

Résultats

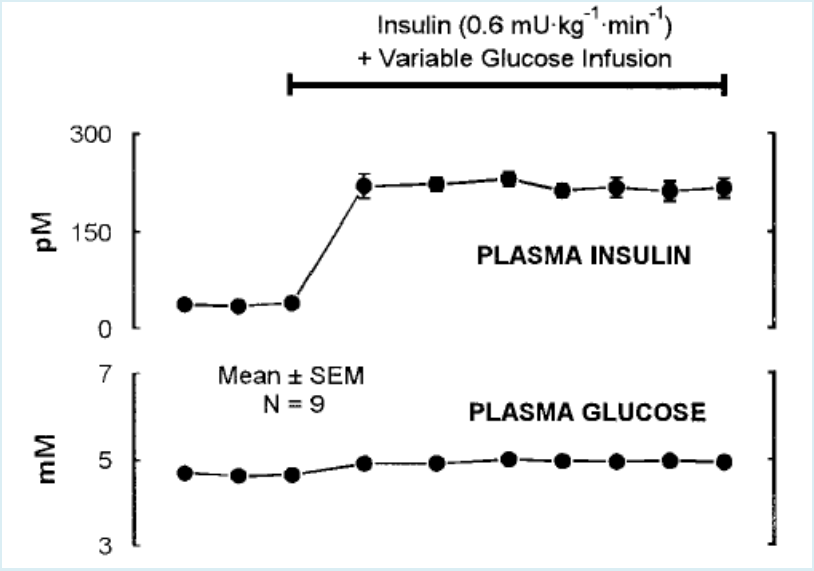
G* art – G* veine > 0 = extraction de glucose
G* art – G* veine < 0 = production de glucose

Réponse rénale à l'hypoglycémie chez l'homme

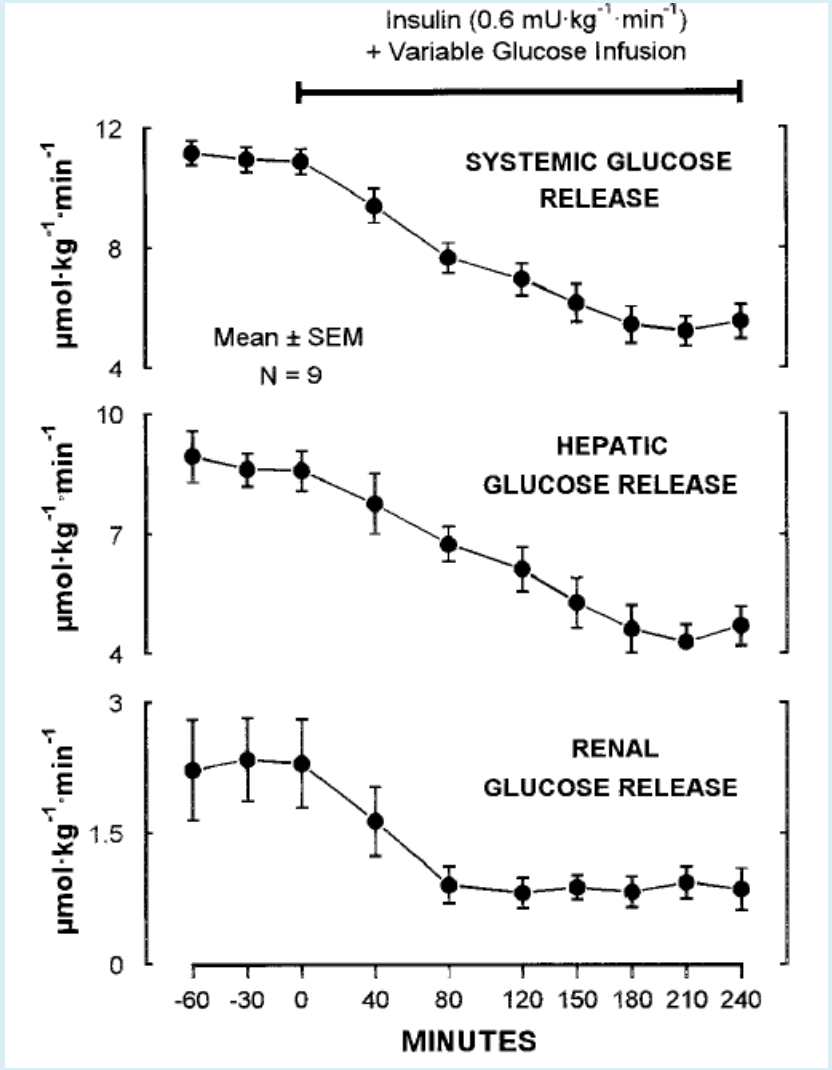


Meyer, Diabetes, 1999

Effets de l'insuline sur la néoglucogenèse rénale

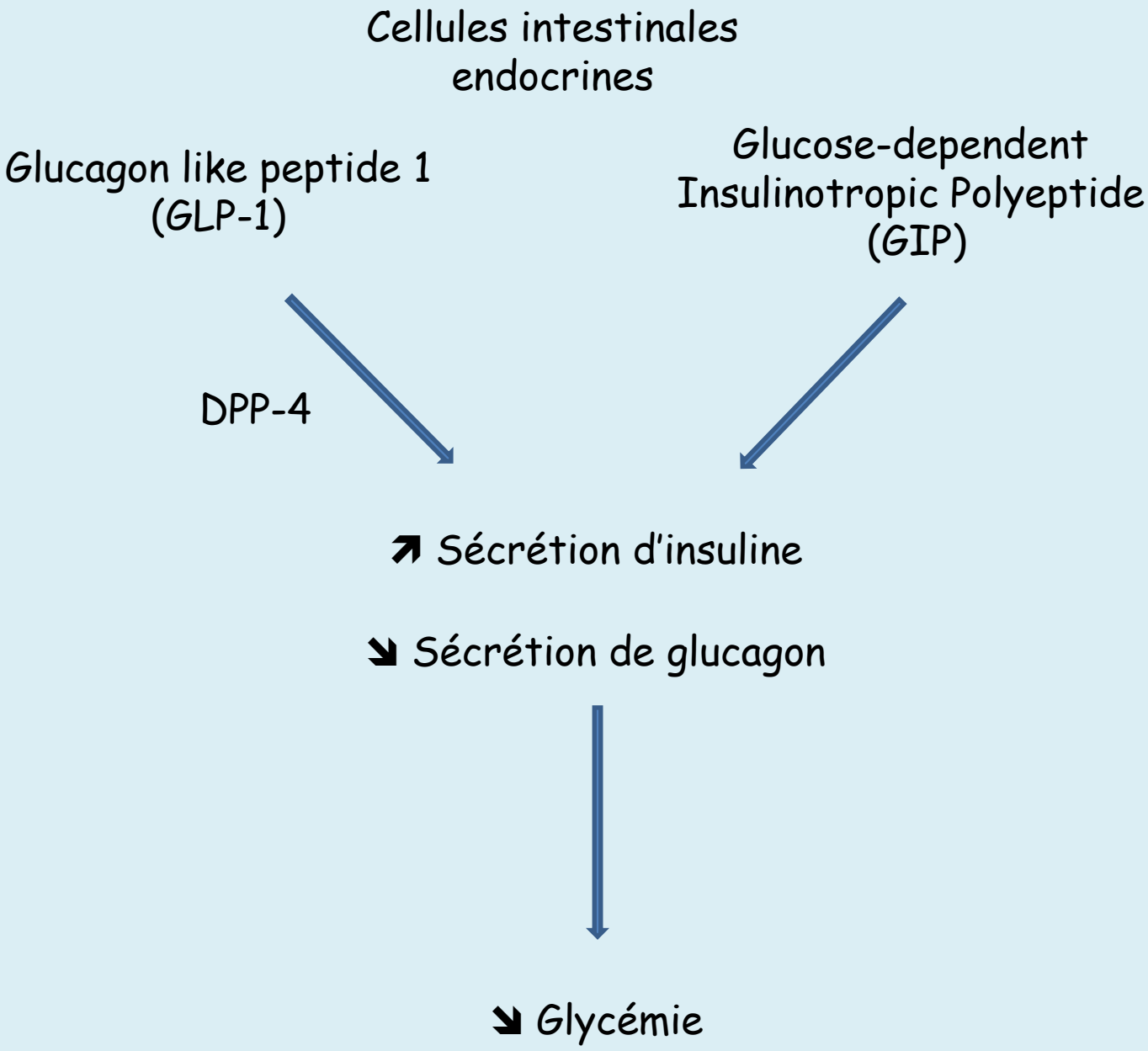


Volontaires sains



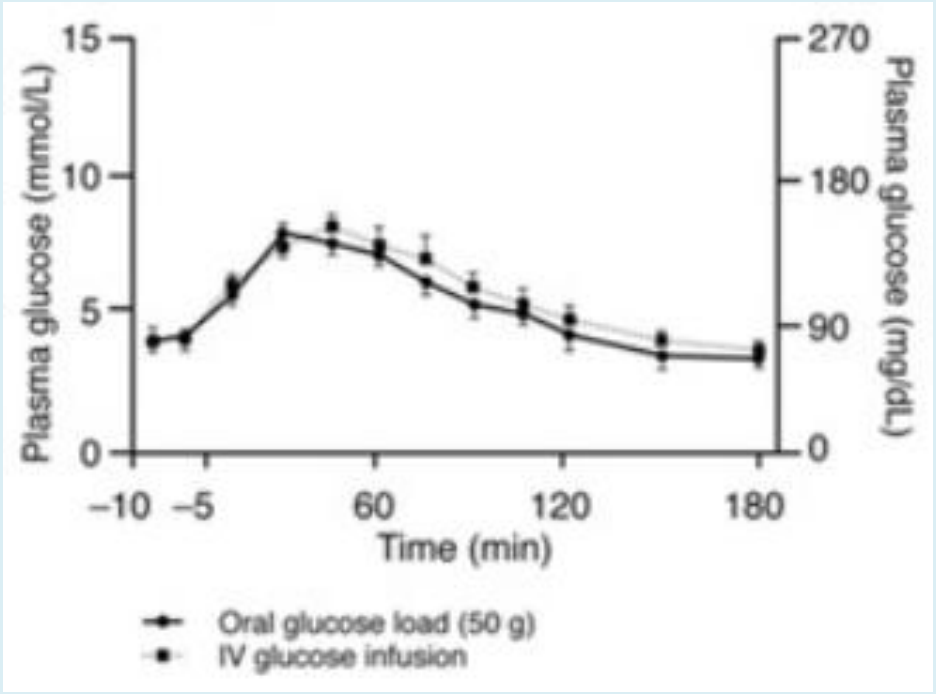
Meyer, AJP Renal Physiol 1998

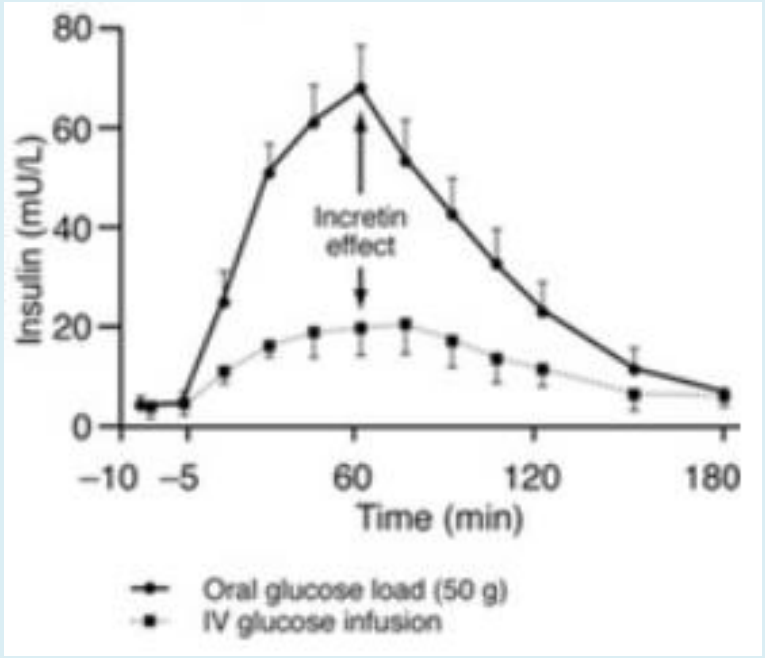
Epithélium et insuline


Cellules intestinales endocrines
Glucagon like peptide 1 (GLP-1)
Glucose-dependent Insulinotropic Polyeptide (GIP)
DPP-4
↗ Sécrétion d'insuline
↘ Sécrétion de glucagon
↘ Glycémie

Effet incrétine chez l'homme

Glycémie
(mmol/l)

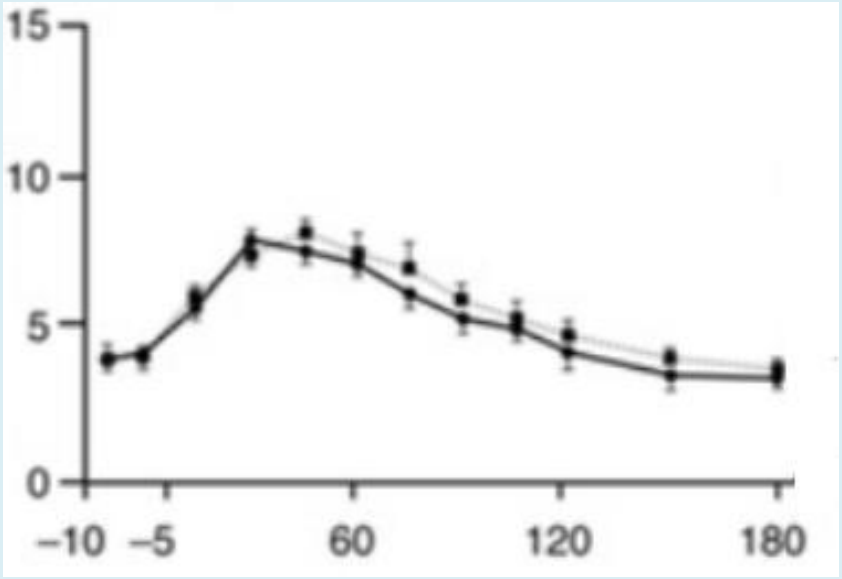




D'après Elrick, JCEM, 1964

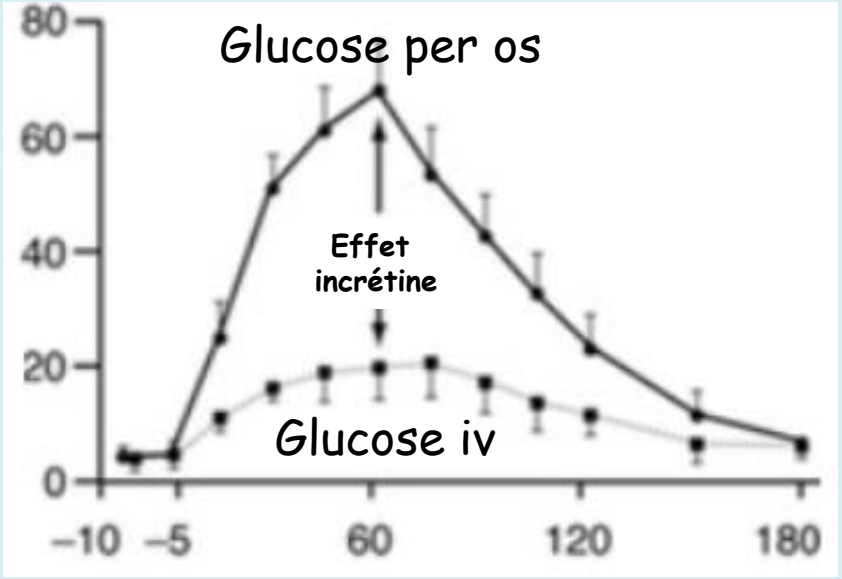
Effet incrétine chez l'homme

Glycémie
(mmol/l)



Temps (minutes)

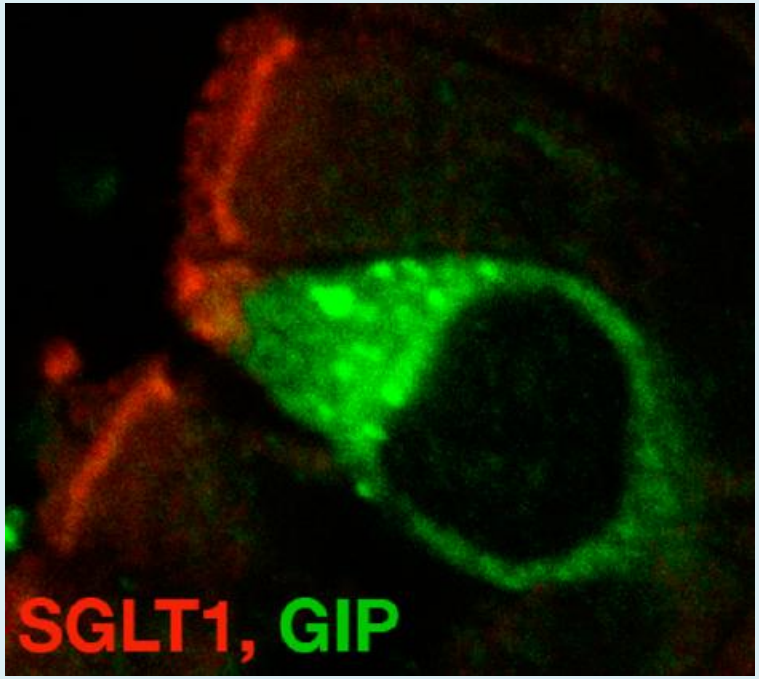
Insuline
(mU/l)

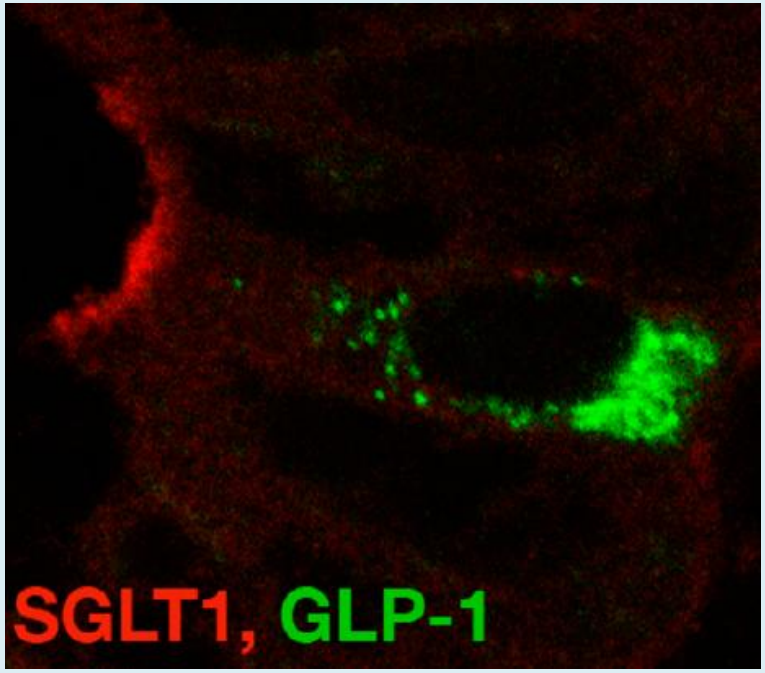


Temps (minutes)

D'après Elrick, JCEM, 1964

Présence de SGLT1 dans les cellules endocrines intestinales

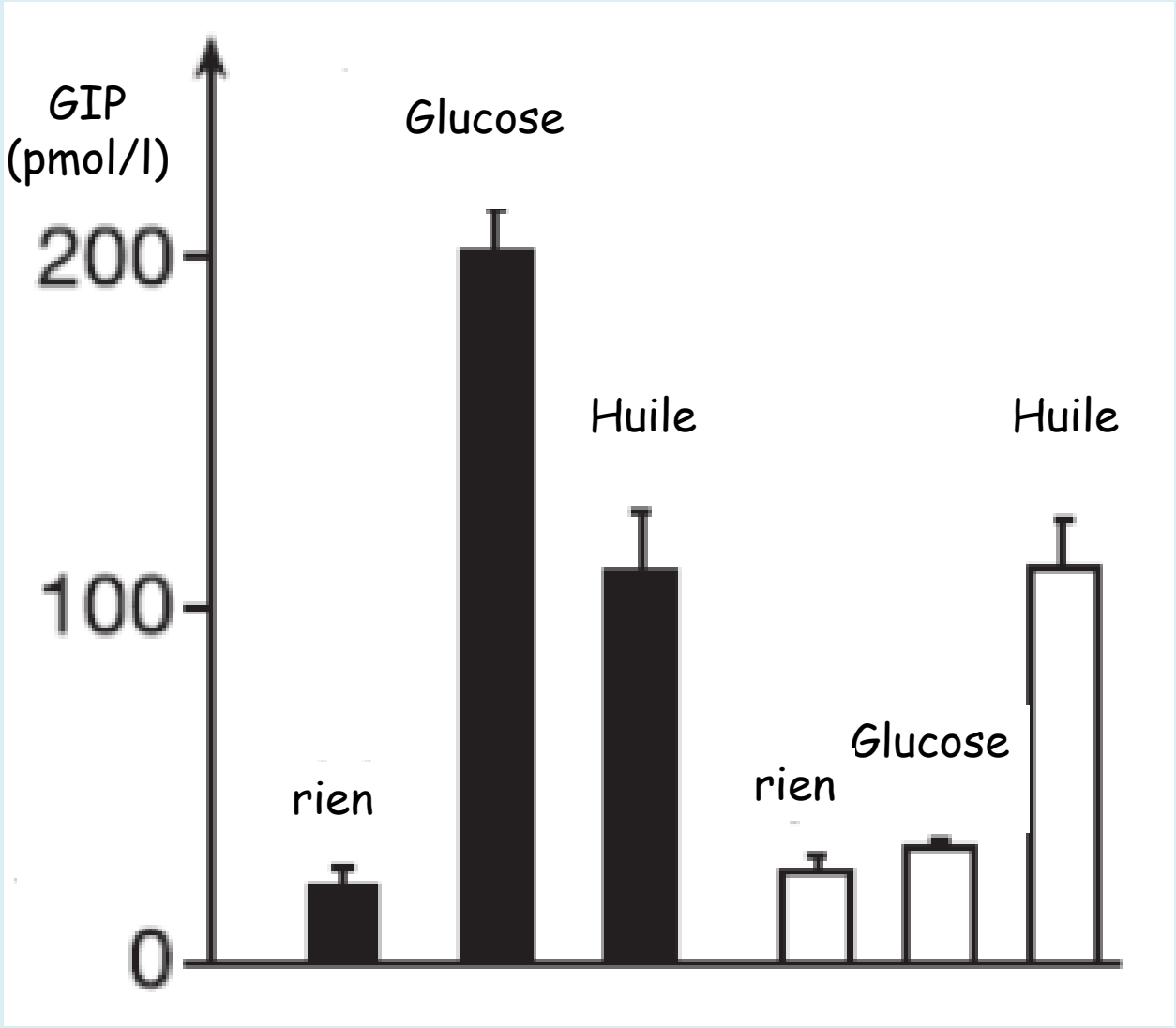




Gorboulev, Diabetes, 2012

KO SGLT1 et sécrétion de GIP

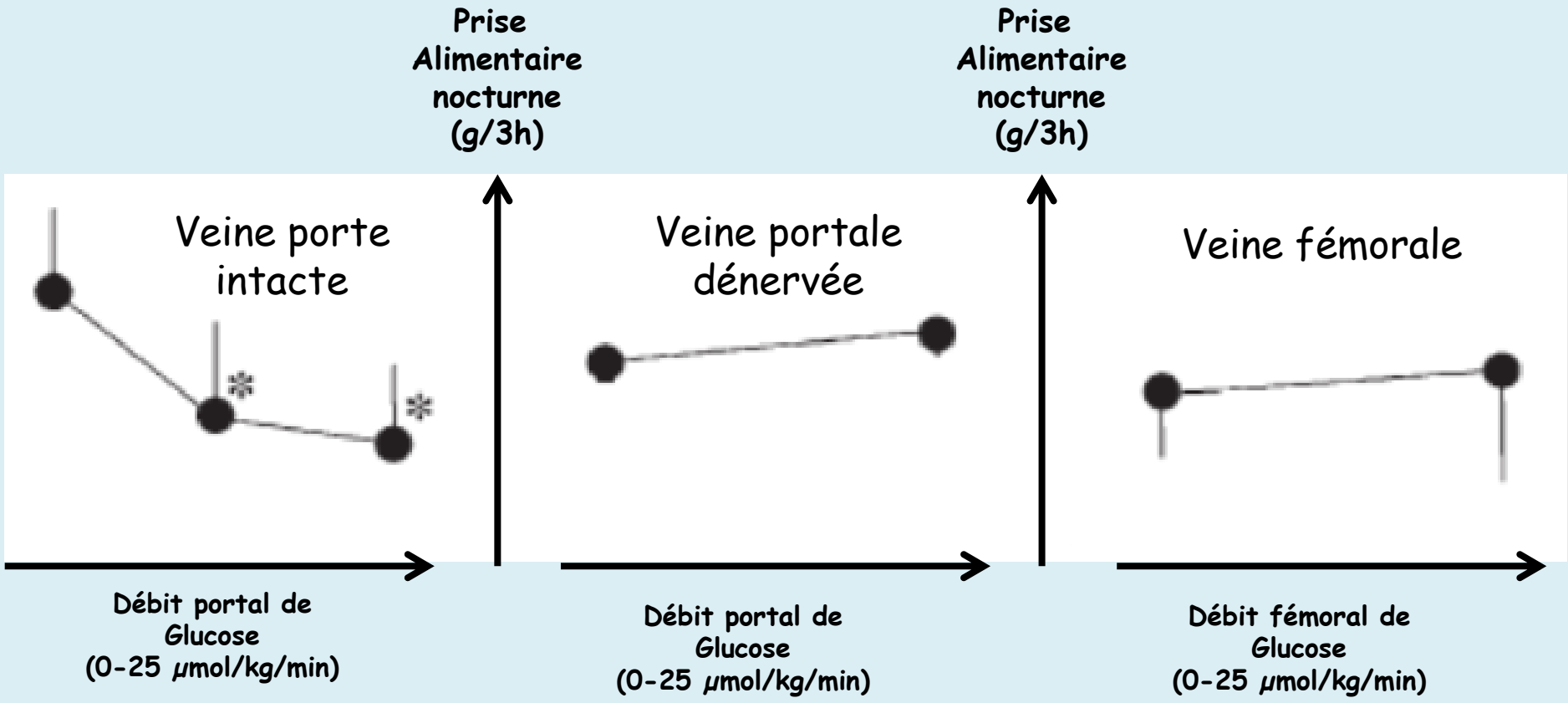
(administration orale)



Gorboulev, Diabetes, 2012

Contrôle de la satiété par la néoglucogenèse intestinale

Le flux portal de glucose diminue la prise alimentaire

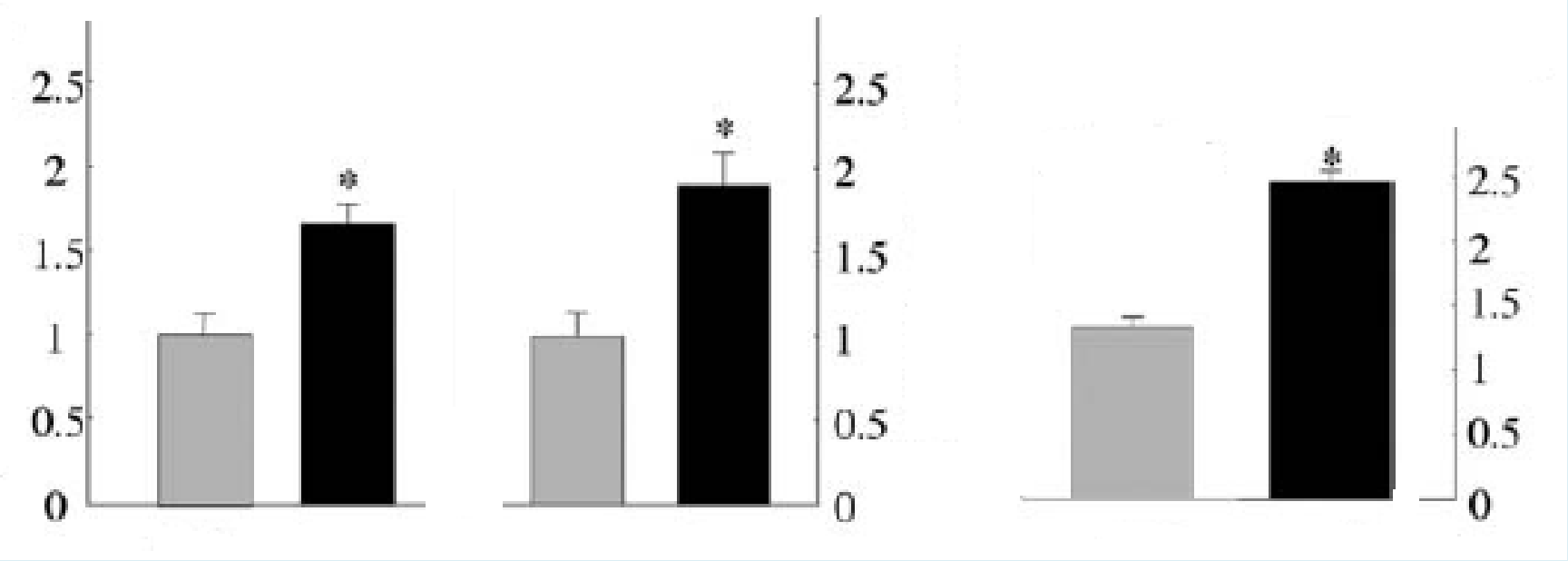


Mithieux, Cell Metab, 2005

Le régime protéique augmente la néoglucogenèse intestinale

Jejunum de rat

Glutaminase PEPCK G6Pase



Protéines en western-blot

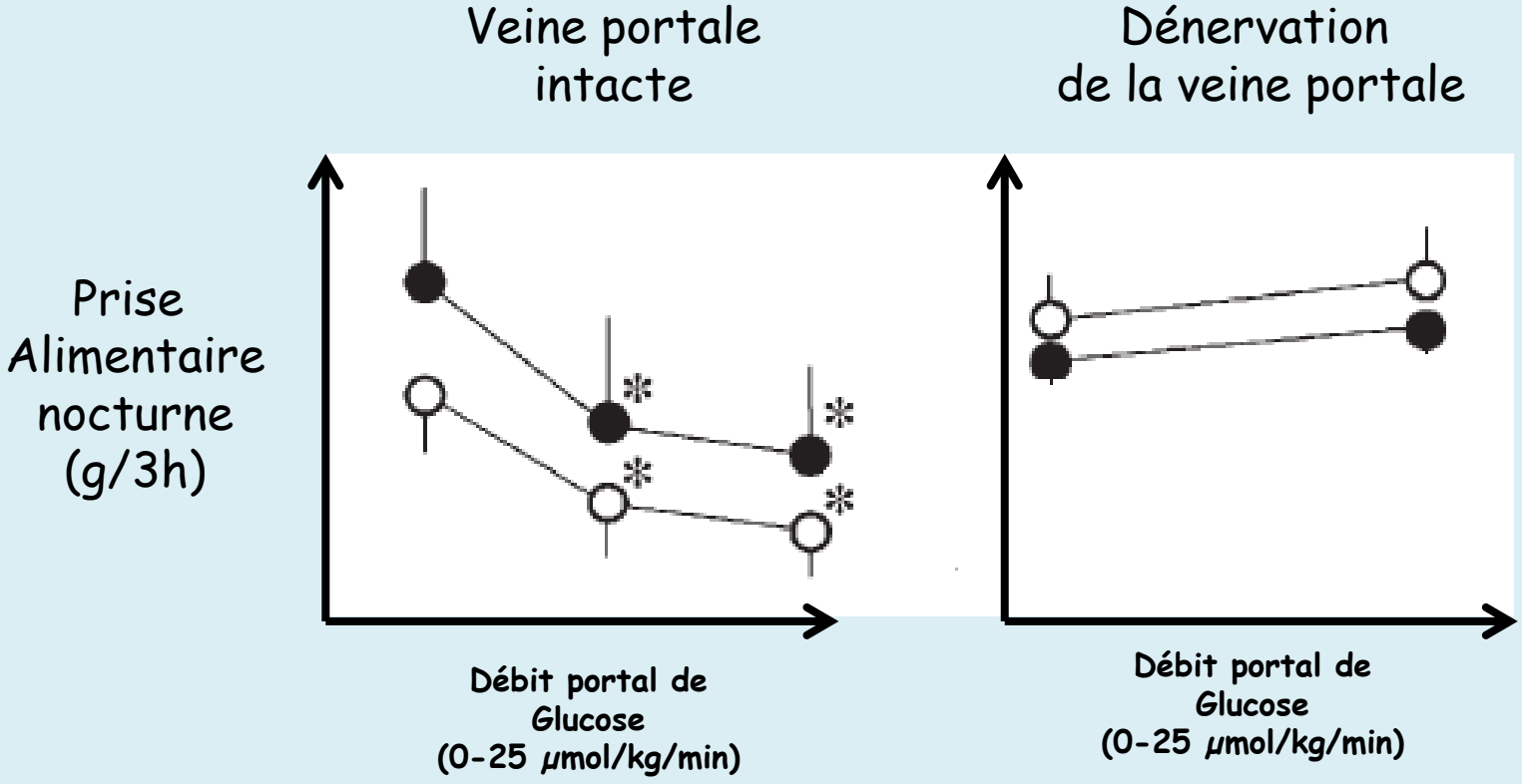
Activité enzymatique

Régime témoin

Régime protéique

Mithieux, Cell Metab, 2005

La néoglucogenèse intestinale diminue la prise alimentaire par le biais du flux portal de glucose



Mithieux, Cell Metab, 2005

Le microbiote intestinal = un organe à l'extérieur du corps ?

10^{13} bactéries commensales dans l'intestin
500 à 1000 espèces différentes (bactéries anaérobies pour la plupart)
100 fois plus de gènes que le génome humain

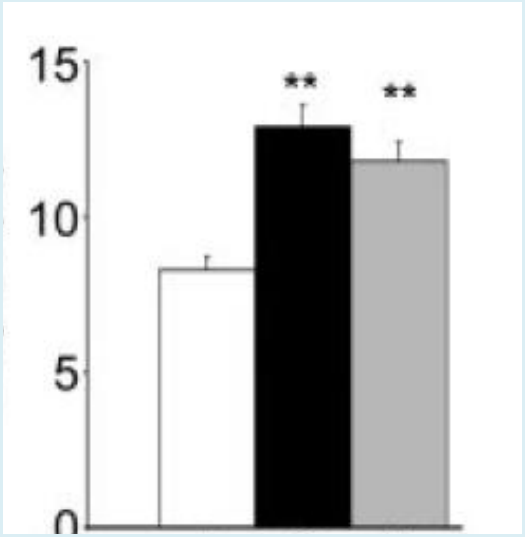
Digestion de polysccharides
Libération intestinale de petits acides gras
Contrôle des fonctions intestinales



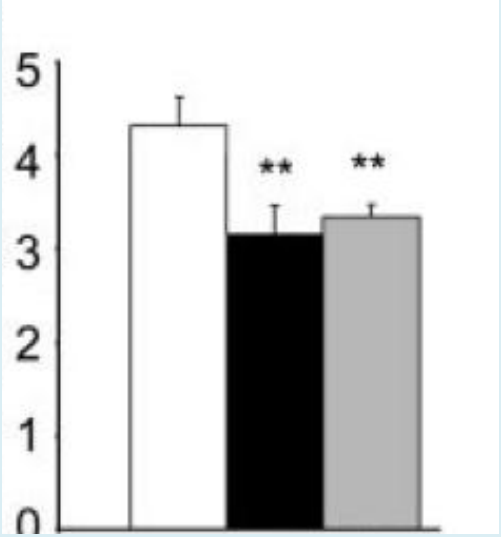
Bäckhed, PNAS, 2004

Effet de l'absence de bactéries intestinales

Pourcentage de graisse corporelle



Alimentation (g/j)



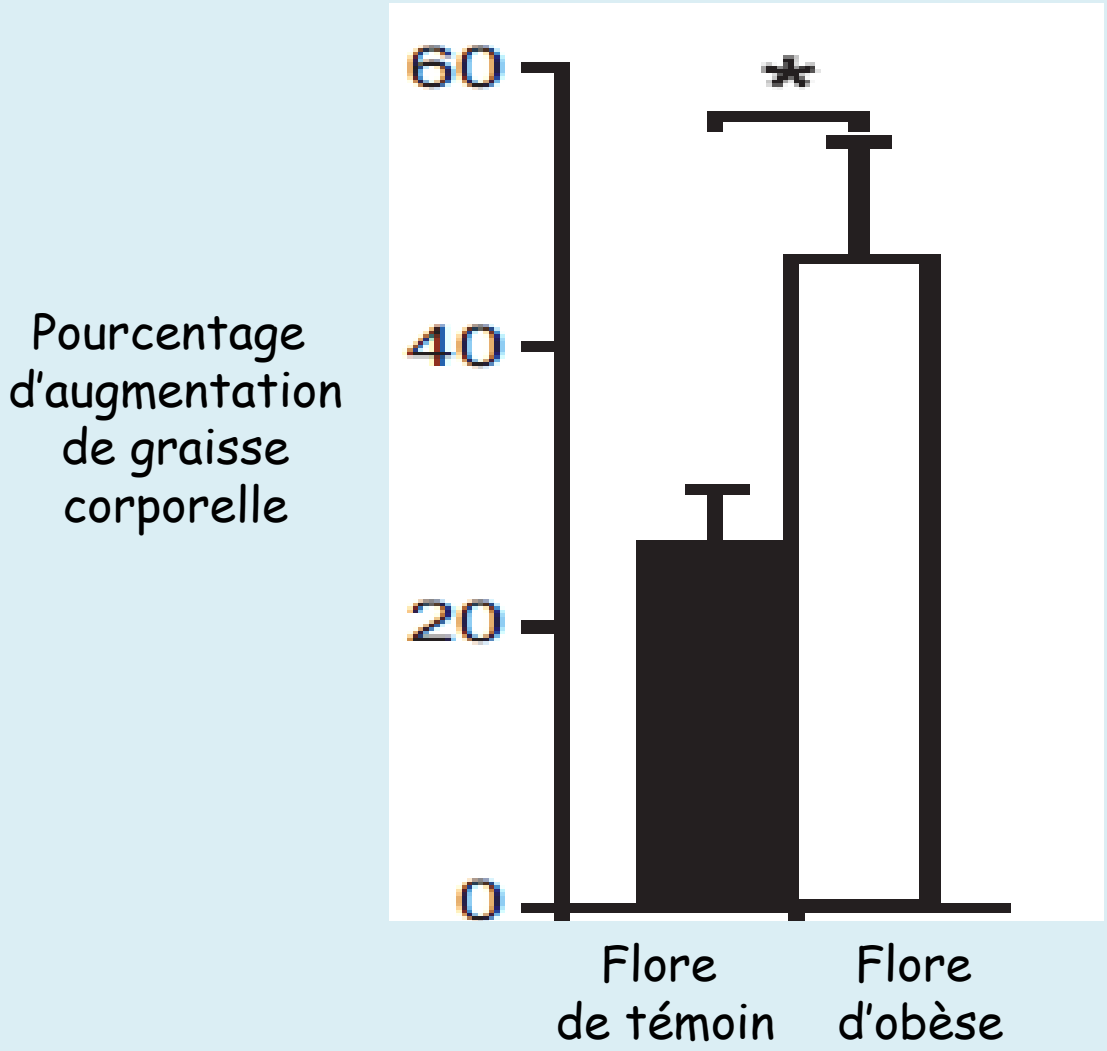
Souris axénique

Souris témoin

Souris axénique recolonisée

Bäckhed, PNAS, 2004

Transplantation de bactéries intestinales chez des souris axéniques

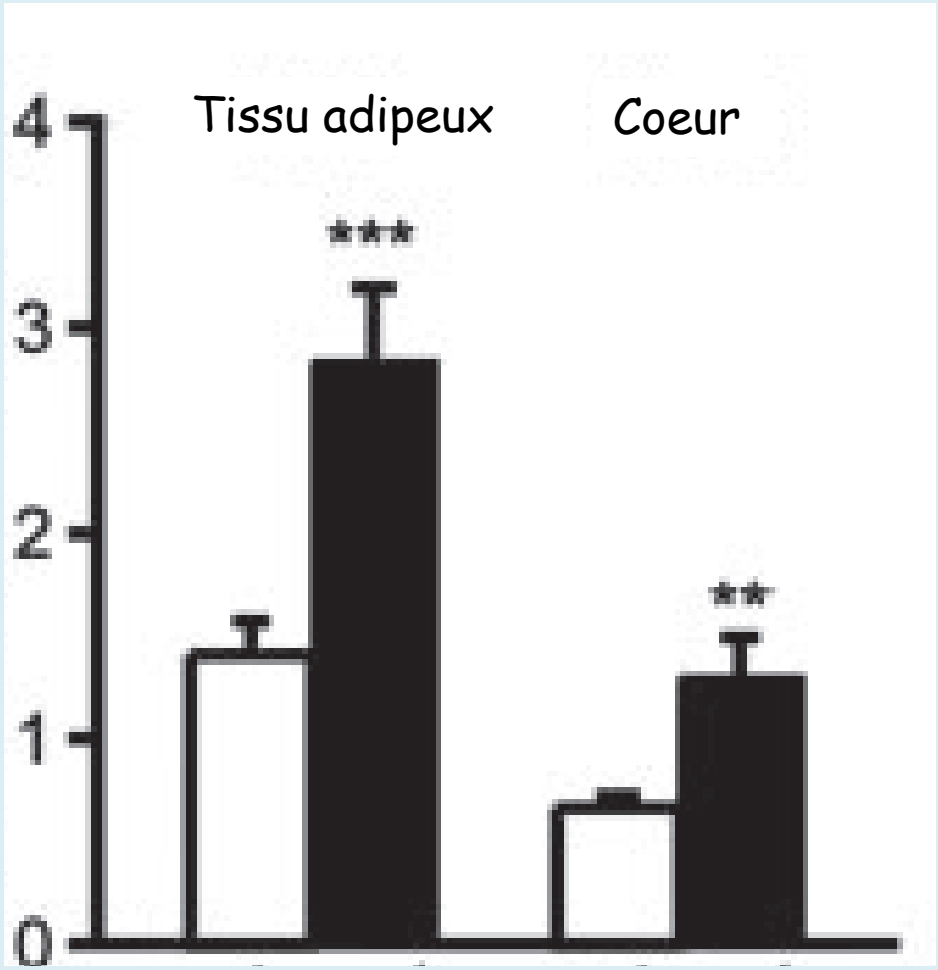


Obèse = ob/ob

Turnbaugh, Nature, 2006

Activation de la lipoprotéine-lipase par les bactéries intestinales

Activité de la lipoprotéine lipase



Souris axénique

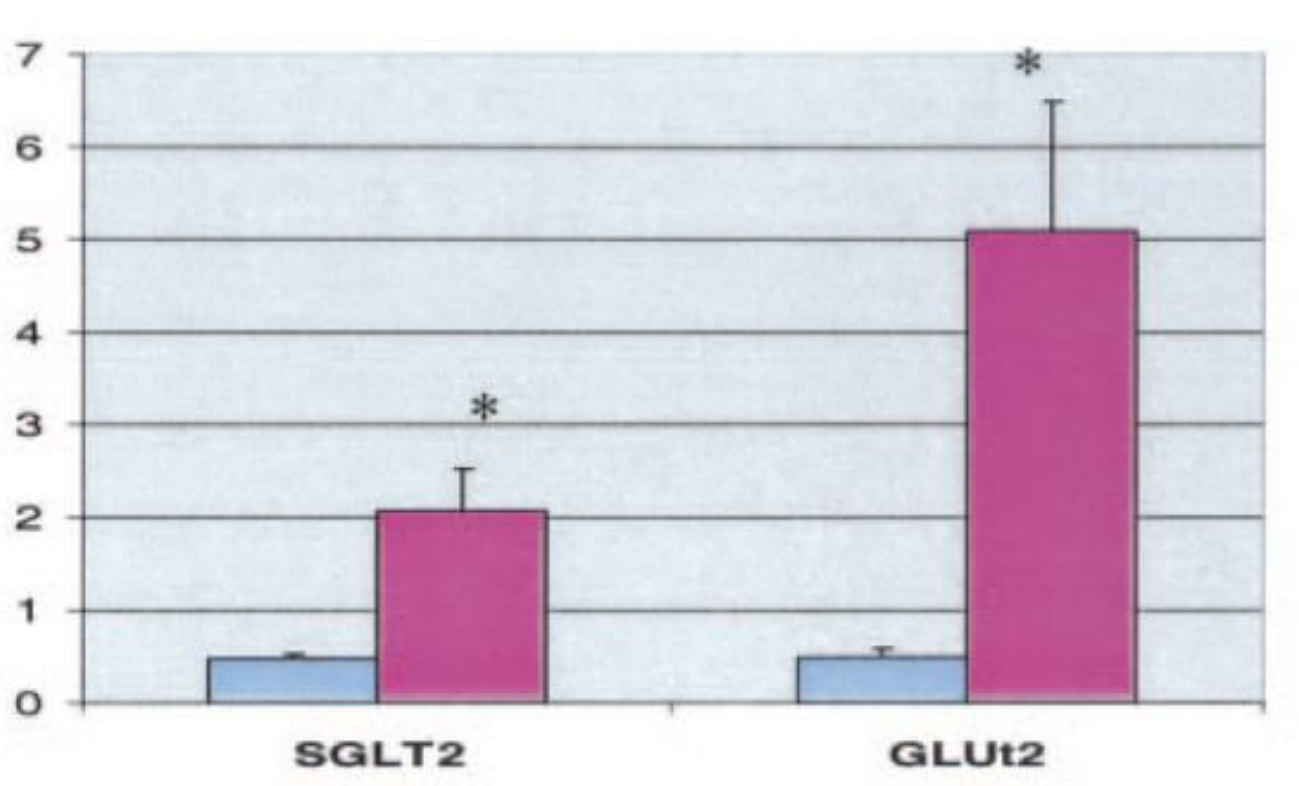
Souris témoin

Bäckhed, PNAS, 2004

Dysfonctions épithéliales et diabète

Culture de cellules tubulaires proximales isolées de l'urine

Niveau d'expression protéique

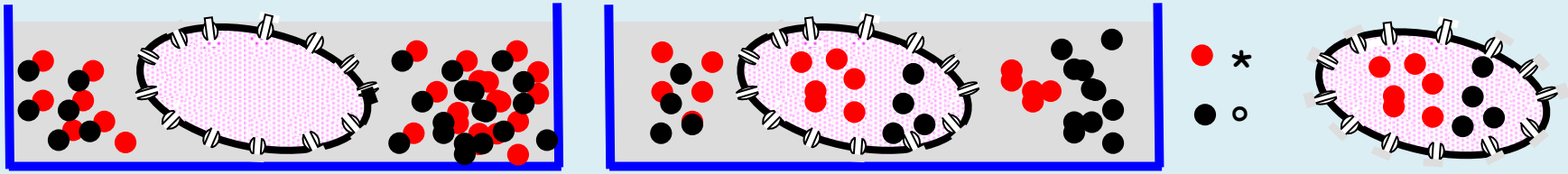


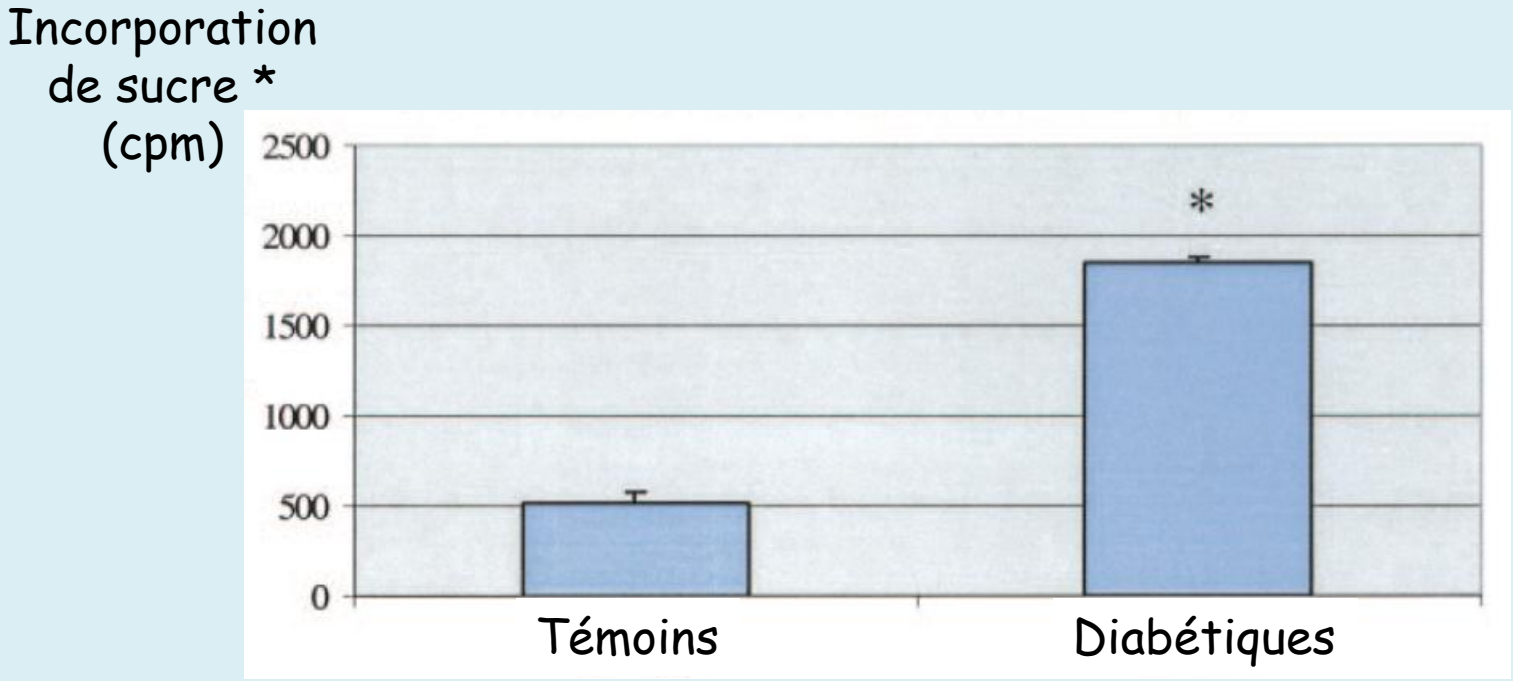
témoins

diabétiques

Rahmoune, Diabetes, 2005

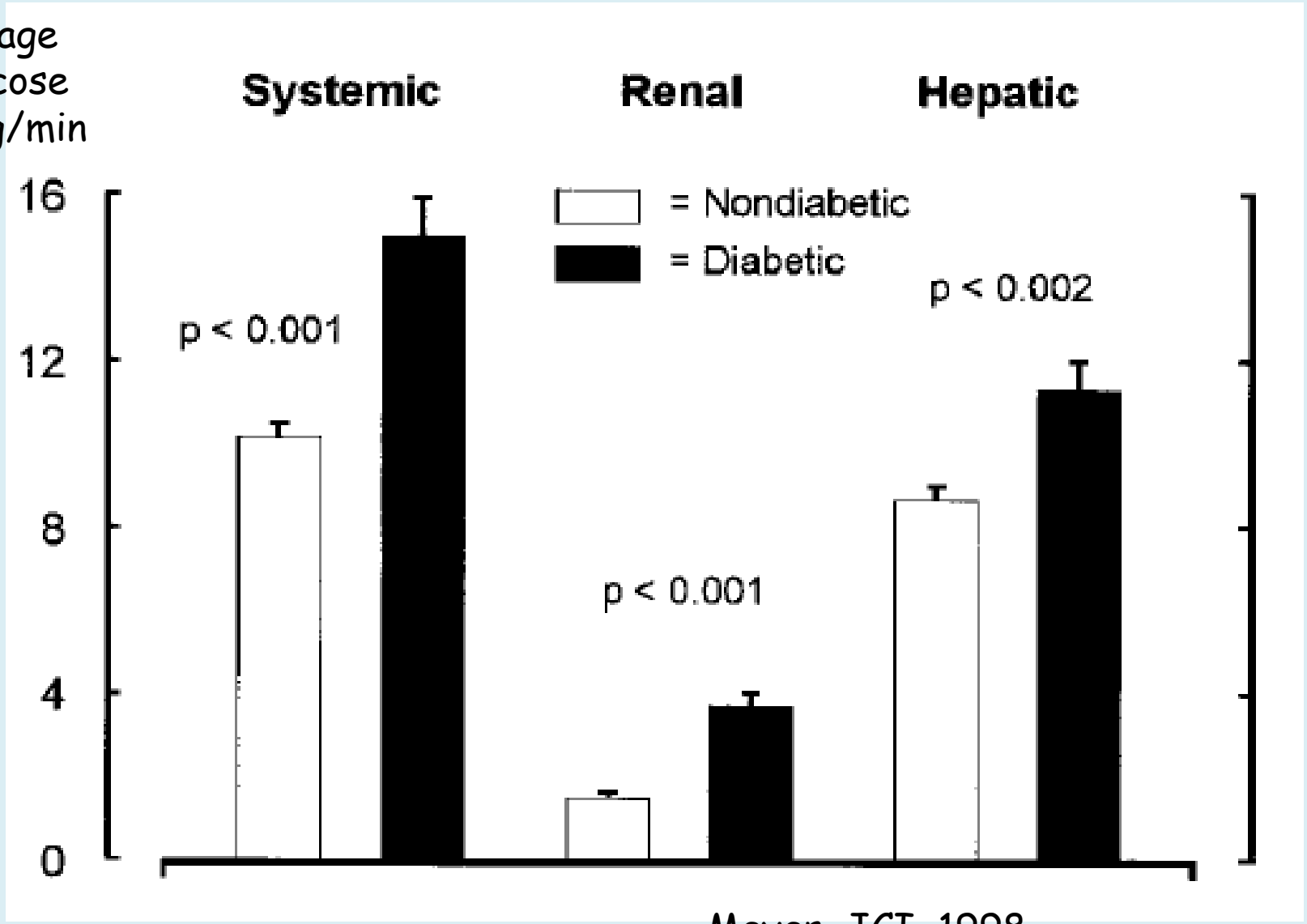
Culture de cellules tubulaires proximales isolées de l'urine





Rahmoune, Diabetes, 2005

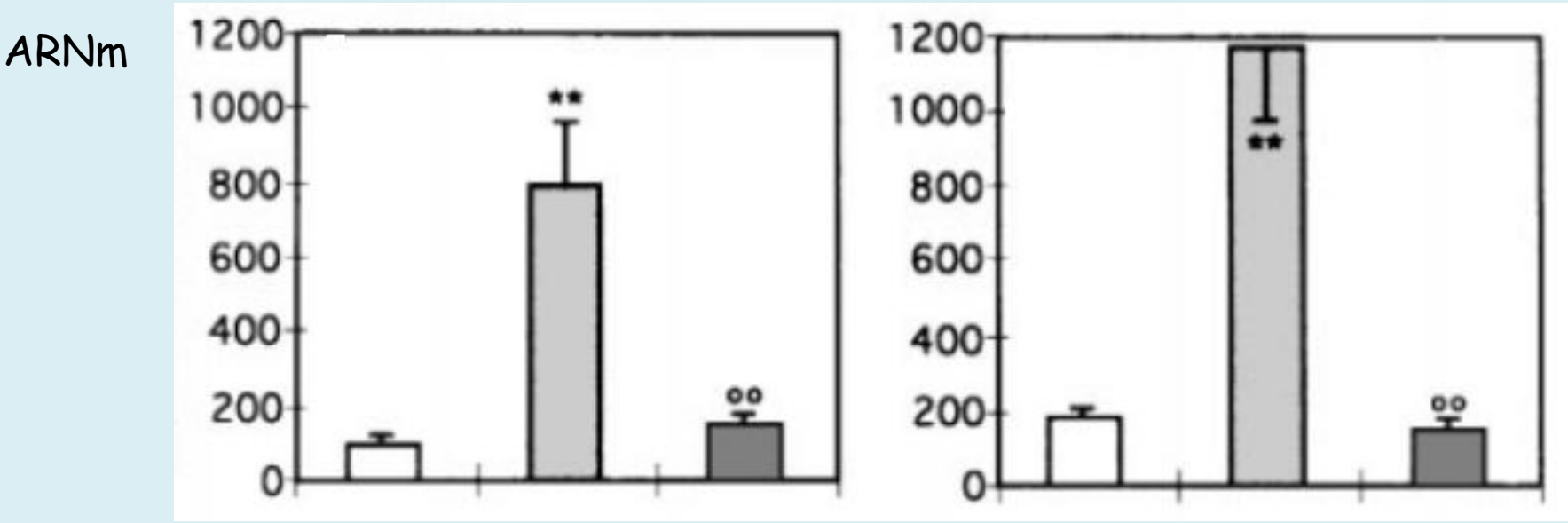
↗ synthèse endogène de glucose au cours du diabète



Meyer, JCI, 1998

Jeûne de 12 h, diabétiques sans néphropathie et sans traitement depuis 4 jours

↗Glucose-6-phosphatase au cours du diabète



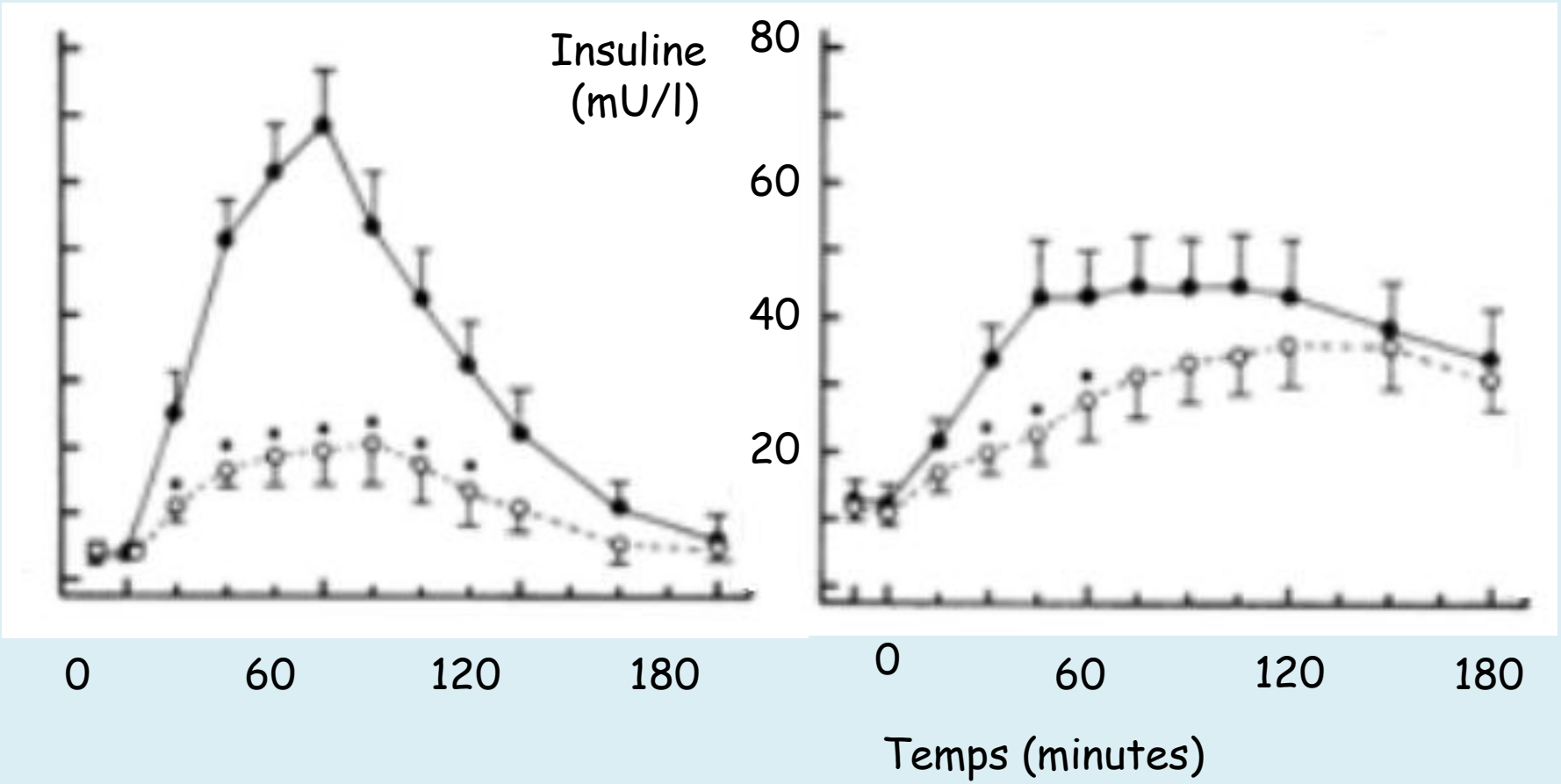
Rat témoin

Rat diabétique (STZ)

Rat diabétique traité par insuline

Rajas, Gastroenterology, 1999

↘ effet incrétine au cours du diabète



● Administration orale de glucose

○ Administration intraveineuse de glucose

Nauck, Diabetologia, 1986

Les traitements du diabète ciblant les fonctions épithéliales

Inhibiteur de SGLT2

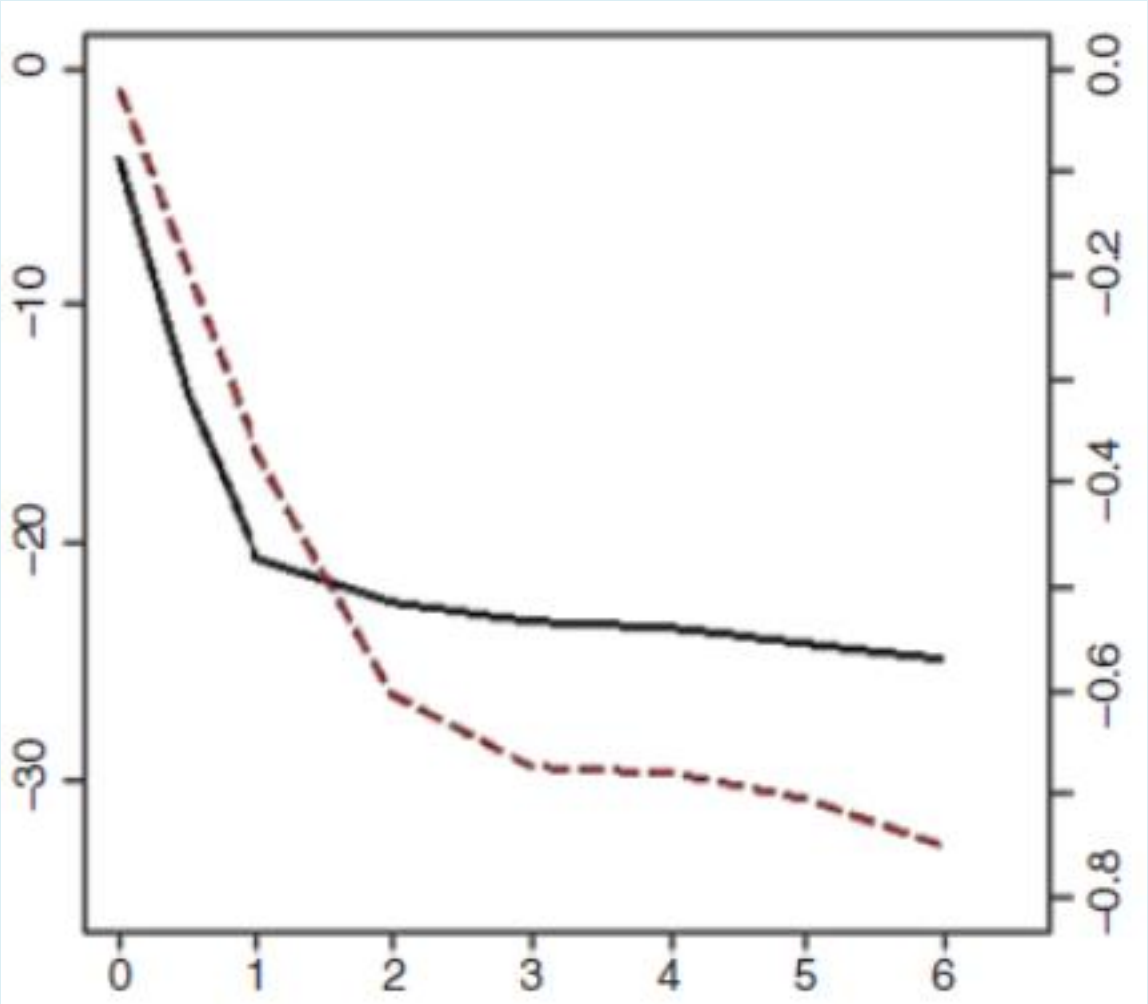
Effets de la dapagliflozine dans le diabète de type 2

- ↗ Tolérance au glucose mesurée par un test d'HGPO
- ↘ HbA1c
- ↘ Glycémie veineuse à jeun
- ↘ Poids
- ↗ Diurèse

Pfister, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011

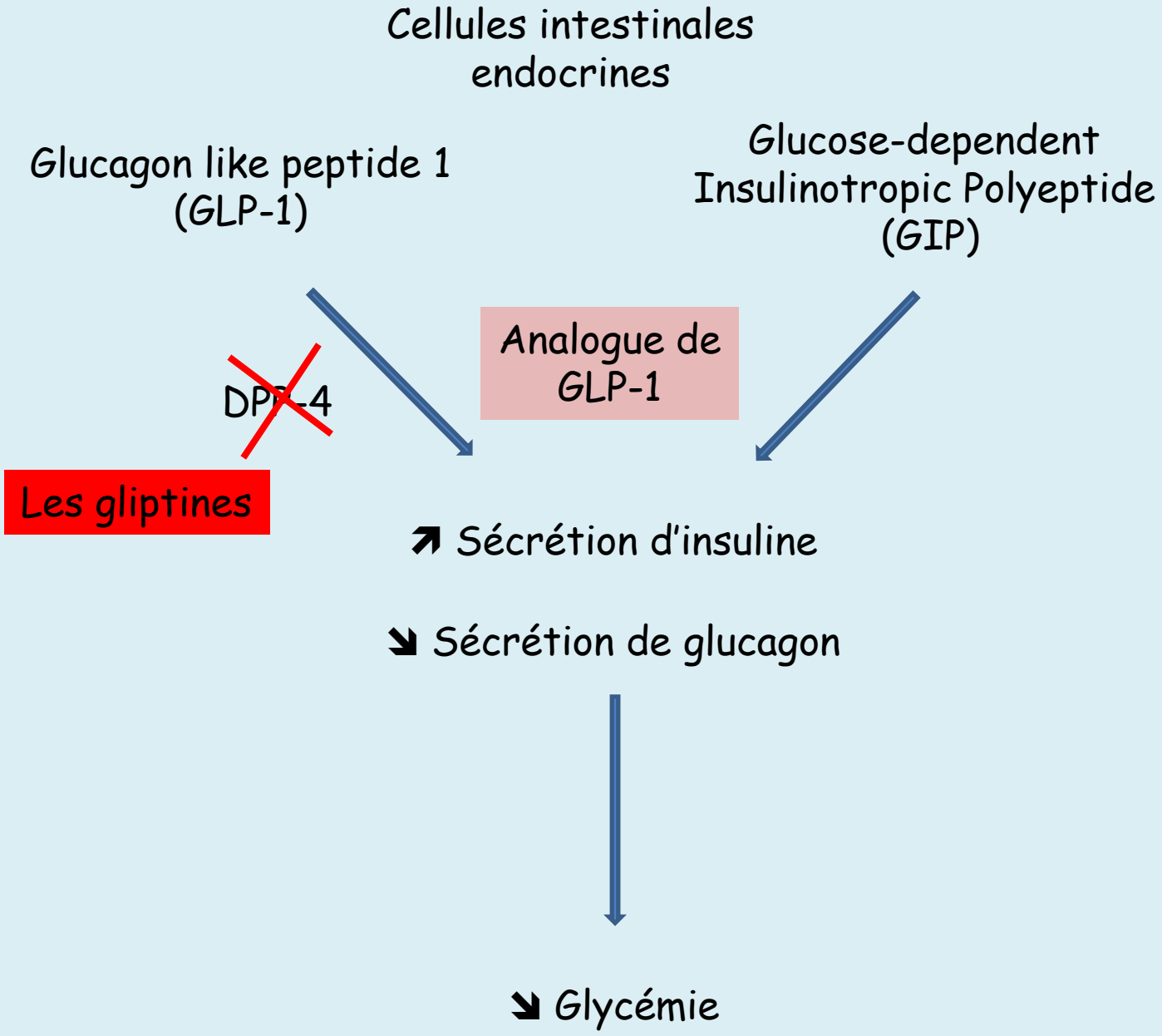
Effets de 10 mg/j de dapagliflozine chez le diabétique

Glycémie
à jeun
(% de variation)



HbA1c
(% de variation)

Pfister, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011


Cellules intestinales endocrines
Glucagon like peptide 1 (GLP-1)
Glucose-dependent Insulinotropic Polyeptide (GIP)
Analogue de GLP-1
DPP-4
Les gliptines
↗ Sécrétion d'insuline
↘ Sécrétion de glucagon
↘ Glycémie

	Analogue de GLP-1	Inhibiteurs de DPP-4
Molécules	Liraglutide	Linagliptine
↘ Poids	1.5 à 3 kg	non
↘ Glycémie post-prandiale	oui	oui
↘ HbA1c	0.5 à 0.8 %	0.6 à 1.9 %

Phillips, Ann NY Acad Sc, 2011

Approche chirurgicale

Intérêt

Traitement du diabète du sujet obèse avec complications (rein, cœur)

Efficacité

Le régime permet une perte de 5 % du poids corporel
La chirurgie permet une perte de poids de plus de 30% du poids corporel

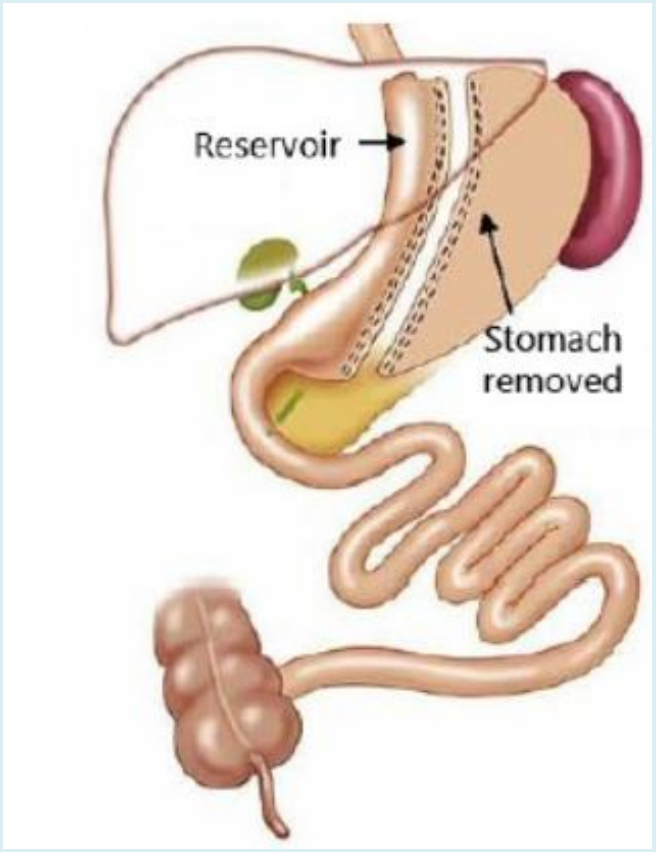
Modes d'action

Restriction calorique spontanée ou mécanique
Malabsorption
Modifications de la flore intestinale ?
Modifications hormonales ?

Approche chirurgicale



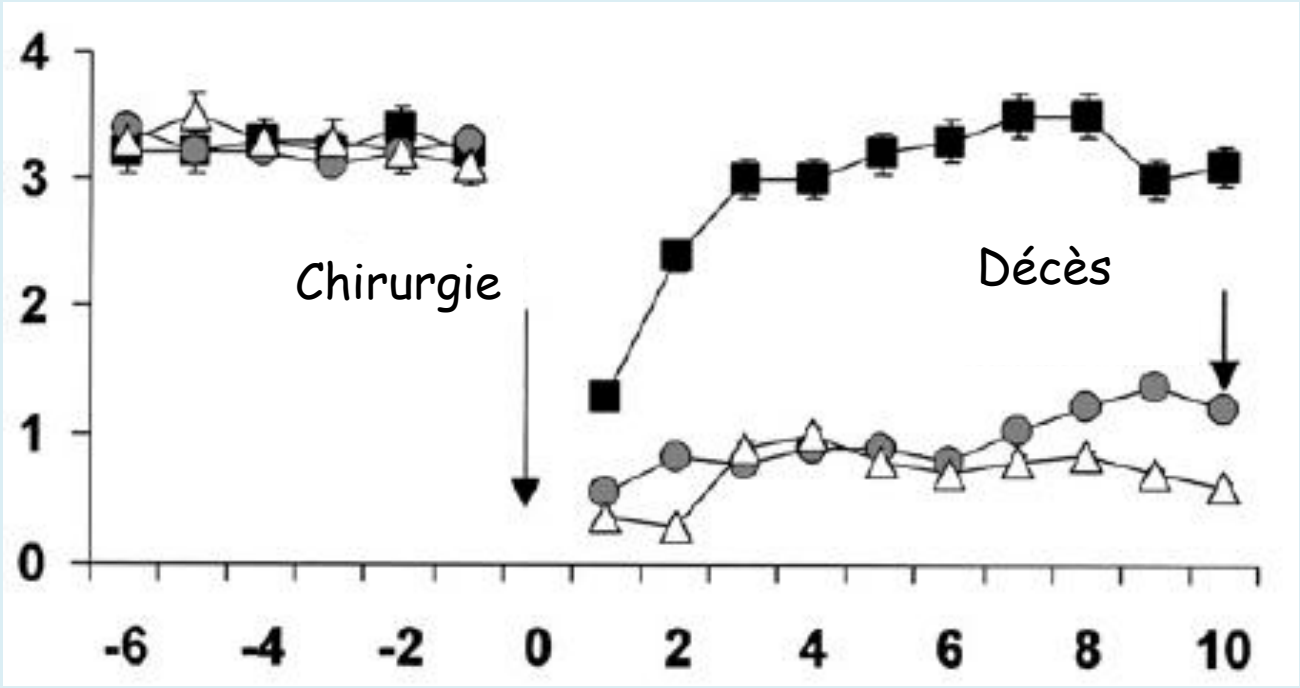
Court-circuit gastro-intestinal
Roux en Y



Gastrectomie verticale

Le montage en Y induit une satiété

Prise alimentaire (g/j)



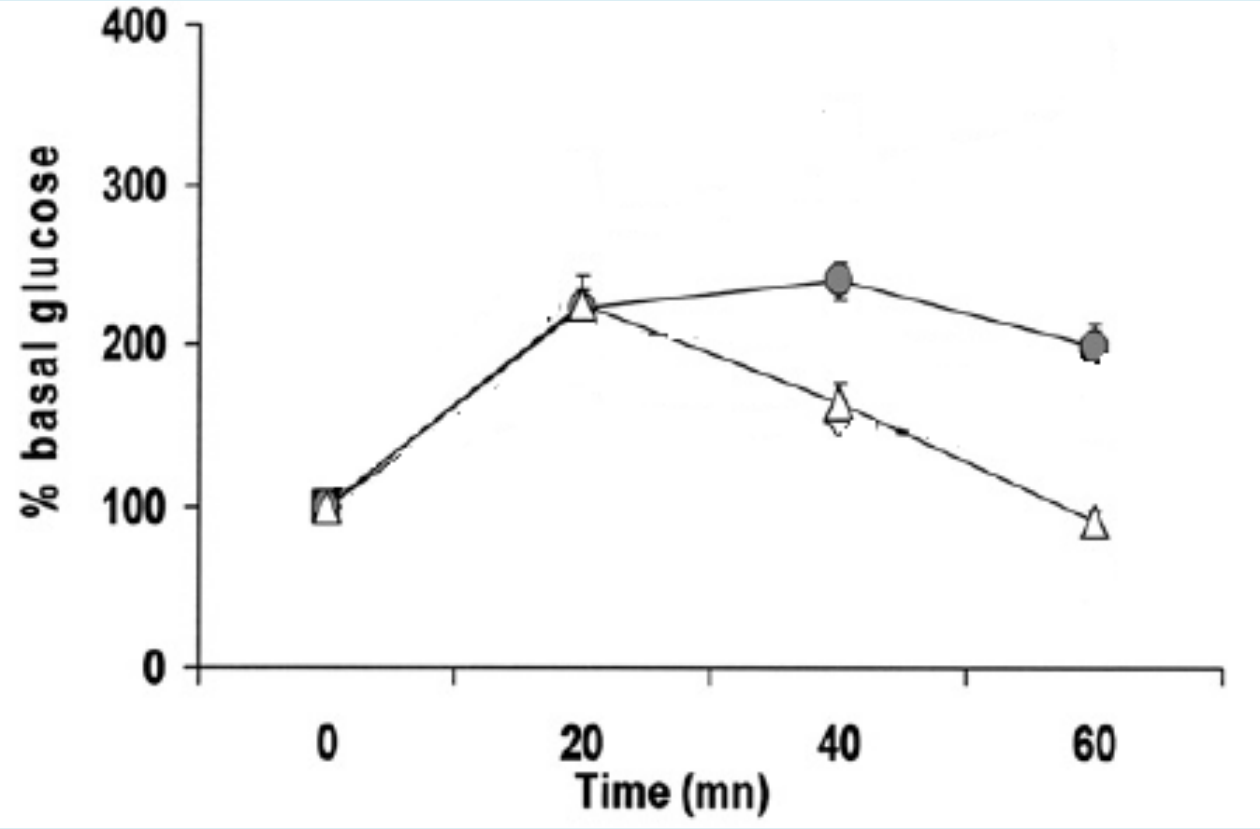
■ Témoin

○ Gastrectomie verticale

△ Roux en Y

Troy, Cell Metab, 2008

Le montage en Y améliore la tolérance au glucose



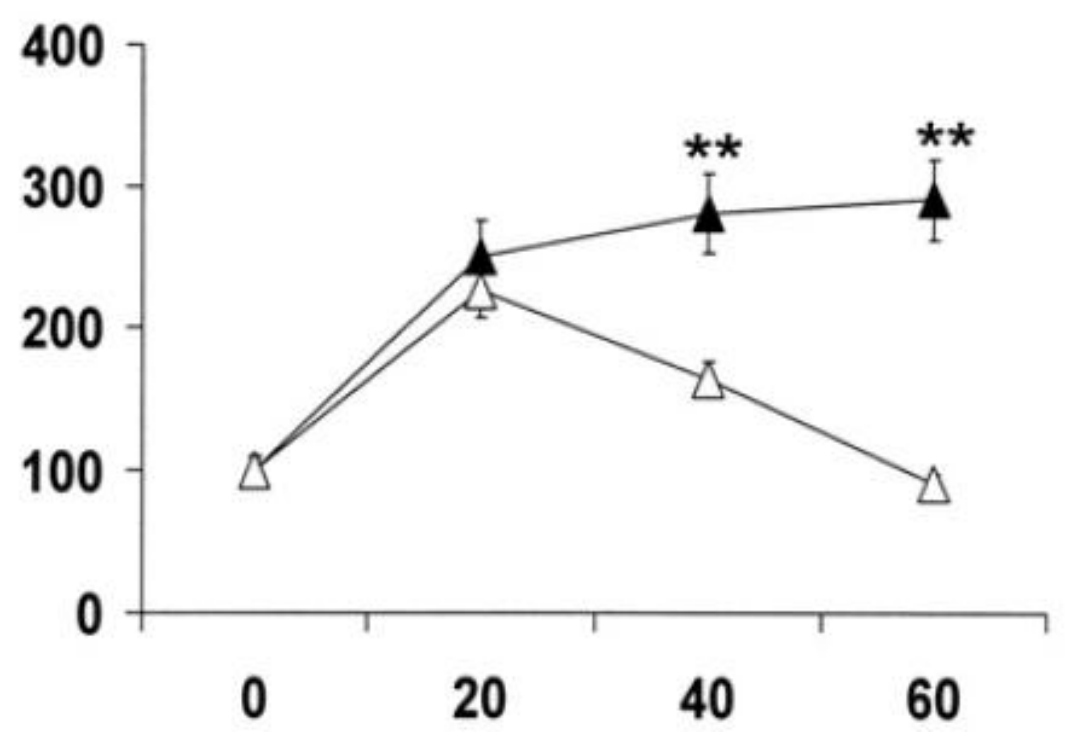
Gastrectomie verticale

Roux en Y

Ingestion de glucose (3 mg/ g) à J10 et à poids égal

Troy, Cell Metab, 2008

Le montage en Y améliore la tolérance au glucose grâce aux incrétines



Ingestion de glucose (3 mg/g) à J10 et à poids égal

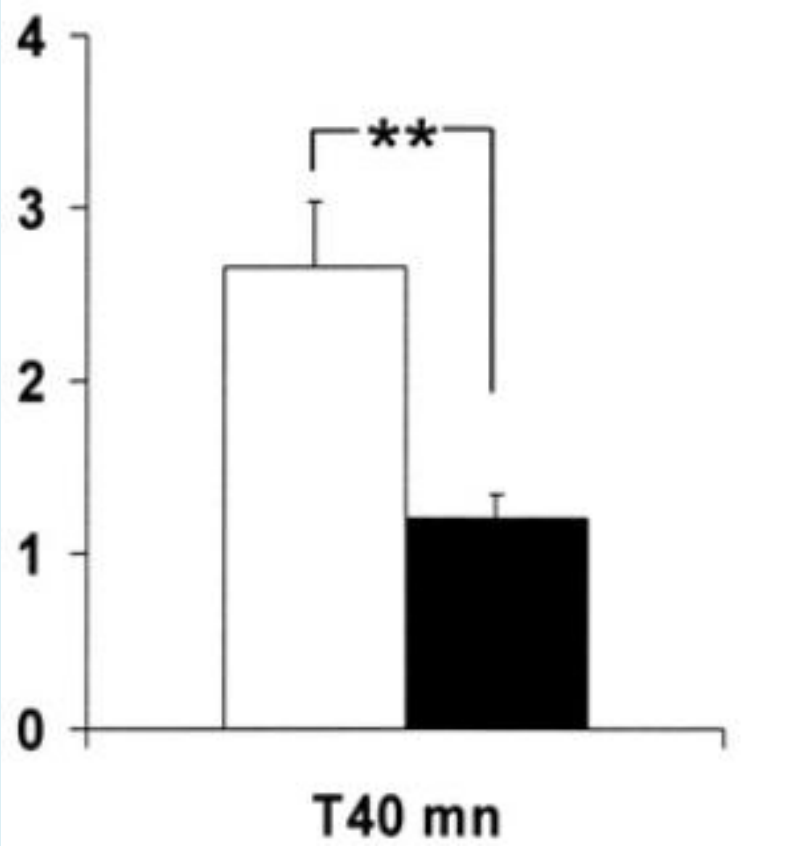
▲ Roux en Y et inhibiteur du récepteur de GLP-1

△ Roux en Y

Troy, Cell Metab, 2008

Le montage en Y améliore la tolérance au glucose grâce aux incrétines

Insulinémie (ng/ml)



Roux en Y et inhibiteur du récepteur de GLP-1

Roux en Y

Troy, Cell Metab, 2008

Effet du court-circuit intestinal (Roux en Y)

↘ prise alimentaire

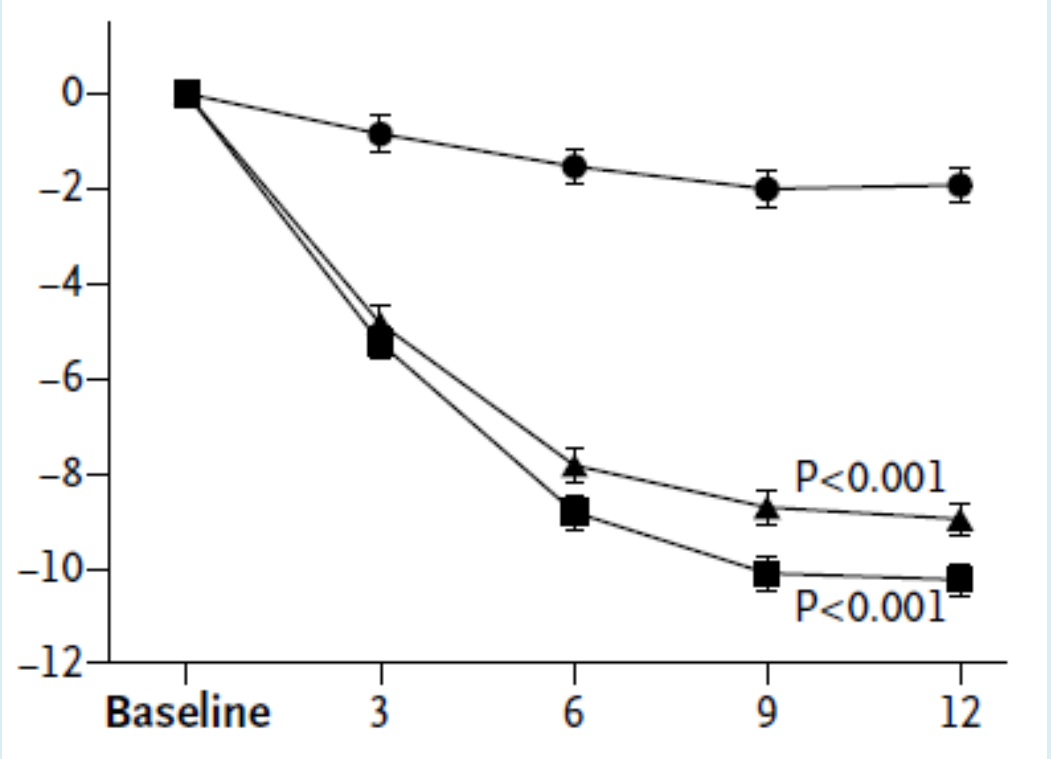
↗ néoglucogenèse intestinale

Ces effets dépendent de GLUT2

↗ tolérance au glucose par le GLP-1

Chirurgie du diabète chez l'homme

Variation de l'IMC



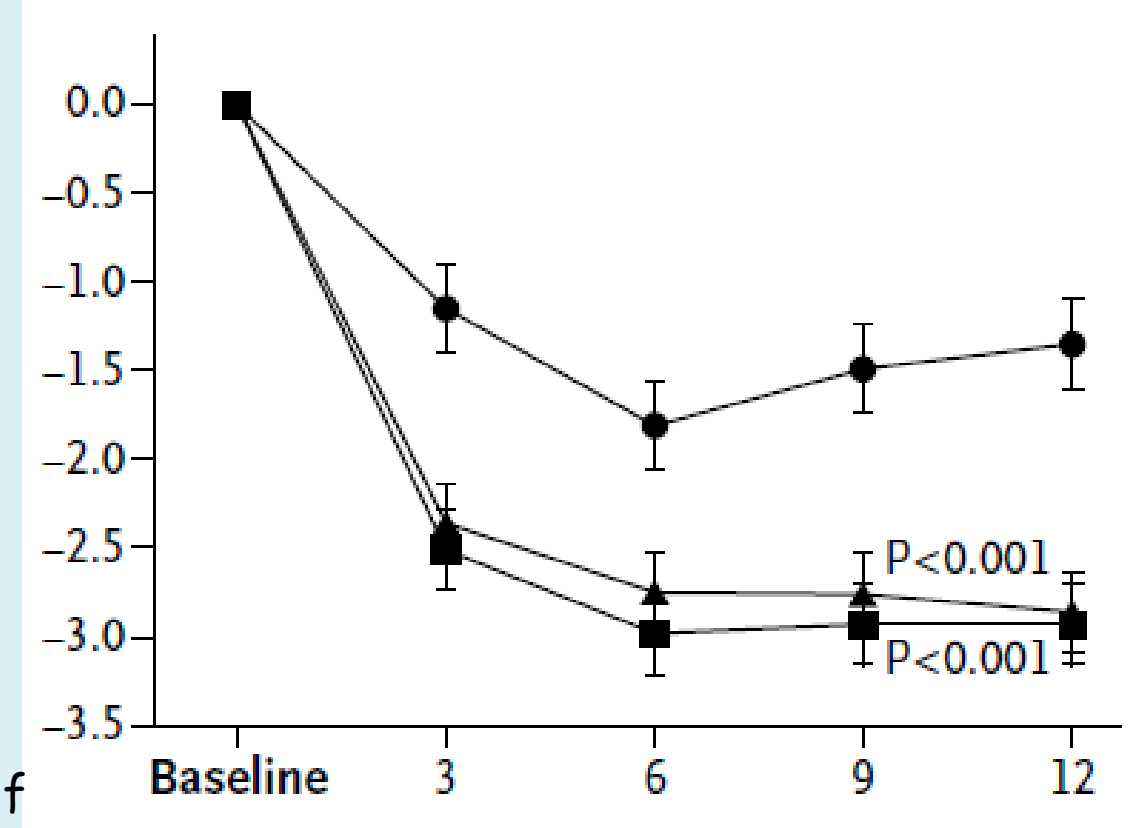
- ● Traitement médical intensif
- ▲ Roux en Y
- ■ Gastrectomie verticale

mois

Schauer, NEJM, 2012

Chirurgie du diabète chez l'homme

Variation de l'HbA1c

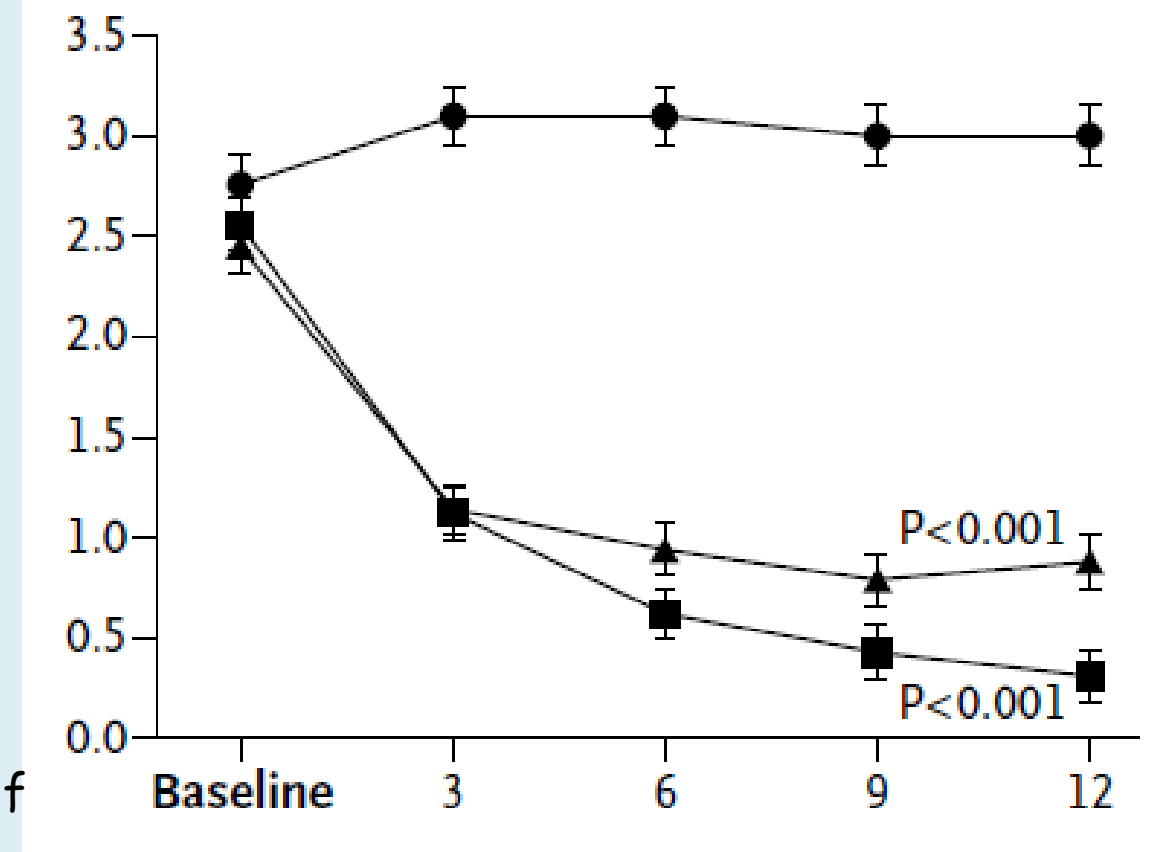


- ● Traitement médical intensif
- ▲ Roux en Y
- ■ Gastrectomie verticale

Schauer, NEJM, 2012

Chirurgie du diabète chez l'homme

Nombre de médicaments contre le diabète



- ● Traitement médical intensif
- ▲ Roux en Y
- ■ Gastrectomie verticale

Schauer, NEJM, 2012