



CO-074 Métabolisme Intestin, microbiote 2019

Rôle des enképhalines sur l'activité du système nerveux entérique : Impact sur le métabolisme glucidique chez la souris diabétique

Arnaud BESSAC (1), Anne ABOT (1), Claire LAURENS (2), Alexandre LUCAS (2), Cedric MORO (2), Etienne MEUNIER (3), Gilles DIETRICH (1), Claude KNAUF (4)

1. INSERM U1220 Toulouse,
2. INSERM U1048 Toulouse,
3. ipbs Toulouse,
4. INSERM Toulouse,

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) se caractérise par un dysfonctionnement du système nerveux entérique (SNE) aboutissant à une hyper-contraction duodénale, elle-même détectée par l'hypothalamus. L'hypothalamus envoie alors un message aberrant déclenchant l'insulino-résistance périphérique. Dans ce contexte, restaurer l'activité du SNE représente une piste innovante dans le traitement du DT2. Notre groupe s'intéresse aux enképhalines et à leur récepteur mu, peptides opioïdes libérées par les lymphocytes T intestinaux, dans le contrôle de l'activité du SNE. Nous étudions en particulier leurs effets sur les contractions intestinales, l'axe intestin-hypothalamus et le métabolisme glucidique dans un modèle de souris diabétiques.

Matériels et Méthodes

Des souris contrôles ou n'exprimant pas les enképhalines dans les cellules immunitaires ont été mises sous régime gras (obésitogène/diabétogène). L'effet d'une stimulation au DAMGO, agoniste du récepteur opioïde mu ciblé par les enképhalines, a été mesuré sur : 1) la contractilité duodénale (contraction isotonique), 2) la libération de neurotransmetteurs dans le SNE (NO, acétylcholine), 3) le métabolisme glucidique.

Résultats

Au cours du DT2, l'expression de proenképhaline (PENK) diminue spécifiquement dans le duodénum. Les souris dont les cellules immunitaires n'expriment plus la PENK présentent un profil diabétique exacerbé en réponse au régime gras. Un traitement au DAMGO (aigu ou chronique) chez les souris diabétiques ralentit considérablement l'hyper-contraction duodénale, caractéristique du DT2. Cette action du DAMGO est liée à une diminution de la libération d'acétylcholine par les neurones du SNE du duodénum. A terme, cet effet se traduit par une amélioration du statut métabolique (tolérance au glucose) en lien avec une « brunisation » du tissu adipeux blanc et une diminution de la néoglucogenèse hépatique. Les résultats préliminaires sur les effets « centraux » du traitement au DAMGO seront également présentés.

Discussion-conclusion

Ces résultats suggèrent que les enképhalines, libérées par les lymphocytes T intestinaux, pourraient participer au contrôle de l'homéostasie glucidique via un double axe, l'axe « intestin-cerveau-foie » et l'axe « intestin-cerveau-tissu adipeux blanc » en agissant directement sur le couple SNE/muscles lisses du duodénum. Les enképhalines intestinales endogènes pourraient donc être considérées comme une cible thérapeutique potentielle pour lutter contre le DT2.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Références bibliographiques :

- [1] Inflammation and Gut-Brain Axis During Type 2 Diabetes: Focus on the Crosstalk Between Intestinal Immune Cells and Enteric Nervous System. Bessac A, Cani PD, Meunier E, Dietrich G, Knauf C. Front Neurosci. 2018
- [2] Impact of Intestinal Peptides on the Enteric Nervous System: Novel Approaches to Control Glucose Metabolism and Food Intake. Abot A, Cani PD, Knauf C. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jun 22;9:328

Mots-clés insulino-résistance Hyperglycémie Intestin et diabète