



HAL
open science

L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition

Johanne Le Beyec-Le Bihan, Séverine Ledoux, Moïse Coëffier, Maude Le Gall

► To cite this version:

Johanne Le Beyec-Le Bihan, Séverine Ledoux, Moïse Coëffier, Maude Le Gall. L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2022, 36 (2), pp.75-88. 10.1016/j.nupar.2021.12.179 . hal-03729518

HAL Id: hal-03729518

<https://normandie-univ.hal.science/hal-03729518v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition

The gut is an endocrine organ: from physiology to therapy in nutrition

Johanne Le Beyec - Le Bihan^{a, b}, Séverine Ledoux^{a, c}, Moïse Coëffier^{d, e}, Maude Le Gall^a

^a- *INSERM U1149, Centre de Recherche sur l'inflammation, Université de Paris, Faculté de Médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France*

^b- *Service de Biochimie Endocrinienne et Oncologique, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP - Sorbonne Université, 47-83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris Cedex 13, France*

^c- *Service des Explorations Fonctionnelles Hôpital Louis Mourier, APHP, Centre Intégré Nord Francilien de prise en charge de l'Obésité (CINFO), 178, Rue des Renouillers, 92700 Colombes, France*

^d- *INSERM UMR 1073 "Nutrition, Inflammation and Gut-brain Axis", Université de Normandie UNIROUEN, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen Cedex, France*

^e- *Département de Nutrition, CHU Rouen, 37 Bd Gambetta, 76000 Rouen, France.*

*Corresponding author :

Johanne Le Beyec – Le Bihan
Inserm UMR1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation Paris Montmartre (CRI)
Faculté de Médecine Xavier Bichat
16, rue Henri Huchard
75890 Paris Cedex 18, France
Johanne.le-beyec@inserm.fr ou johanne.lebihan@aphp.fr
+33 06 26 96 40 21

Séverine Ledoux : severine.ledoux@aphp.fr

Moïse Coëffier : moise.coeffier@univ-rouen.fr

Maude Le Gall : maude.le-gall@inserm.fr

L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition

Résumé (223 mots)

Le tractus gastro-intestinal produit une très grande diversité de peptides et peut être considéré comme la plus grande et la plus complexe des glandes endocrines. Depuis la découverte de la sécrétine, plus de 30 gènes codant pour des pro-hormones ont été identifiés et, du fait d'épissages alternatifs et/ou de maturations post-traductionnelles, ils permettent la production et la sécrétion de plus de 100 peptides actifs différents. Ces hormones intestinales, appelées également entérohormones, exercent de nombreux effets sur le tractus gastro-intestinal lui-même mais également à distance (cerveau, pancréas, foie...) participant au contrôle de l'entrée des nutriments dans l'organisme, de la prise alimentaire, de l'homéostasie glucidique. Les entérohormones sont produites par les cellules entéroendocrines dispersées le long du tractus gastro-intestinal et sécrétées en réponse à des signaux luminaux mais également endocrines, paracrines, et neuronaux.

La fonction entéroendocrine est altérée au cours de la dénutrition ou de l'obésité. La chirurgie bariatrique, principal traitement des obésités sévères, et la résection étendue de l'intestin grêle menant au syndrome de grêle court, principale cause d'insuffisance intestinale, induisent des modifications importantes des sécrétions de plusieurs entérohormones.

Cette revue résume les dernières connaissances en physiologie de la fonction endocrine intestinale (les cellules entéroendocrines, les signaux les stimulant, les principaux rôles des entérohormones) mais aussi lors de pathologies nutritionnelles (obésité, dénutrition) et les possibles approches pour cibler cette fonction à des fins thérapeutiques.

Mots clés : entérohormones, cellules entéroendocrines, nutriments, glycémie, prise alimentaire

Abstract (208 words)

The gastrointestinal tract produces a very wide variety of peptides and is considered as the largest and most complex endocrine glands. Since the discovery of secretin, more than 30 genes encoding pro-hormones have been identified and, due to alternative splicing and / or regulated post-translational maturation, these genes allow the production and secretion of more than 100 different peptides. These intestinal hormones, also called enterohormones, exert numerous effects on the gastrointestinal tract itself but also at distance (brain, pancreas, liver ...) participating in the control of the entry of nutrients into the body, the food intake, carbohydrate homeostasis. Enterohormones are produced by enteroendocrine cells scattered along the gastrointestinal tract and secreted in response to luminal, but also endocrine, paracrine, and neuronal signals. Enteroendocrine function is impaired during undernutrition or obesity. Bariatric surgery, the main treatment for severe obesity, and extensive resection of the small intestine leading to short bowel syndrome (the main cause of intestinal failure) induce significant changes in the secretions of several enterohormones.

This review summarizes the latest knowledge in the physiology of intestinal endocrine function (enteroendocrine cells, the signals stimulating them, the main roles of enterohormones) but also during nutritional pathologies (obesity, undernutrition) and the possible approaches to target this function for specific therapeutic purposes.

Keywords : enterohormones, enteroendocrine cells, nutrients, glucoregulation, food intake

Le tractus gastro-intestinal (TGI) exerce trois grandes fonctions essentielles : une fonction de barrière et de défense immunitaire, une fonction de digestion des aliments et d'absorption des nutriments, et une fonction endocrine. Les cellules entéroendocrines, et les hormones qu'elles produisent, sont diverses et hétérogènes et s'adaptent aux modifications de l'environnement luminal et métabolique. Ces hormones appelées entérohormones sont considérées comme les médiateurs de l'arrivée des nutriments dans la lumière intestinale. Elles participent ainsi à ajuster la balance énergétique et le métabolisme à l'environnement nutritionnel.

I. Les cellules entéroendocrines

La fonction endocrine intestinale est portée par les cellules entéroendocrines (CEE) qui ne représentent que 1% des cellules épithéliales gastro-intestinales et qui sont dispersées tout le long du TGI. Elles représentent ainsi collectivement le plus grand tissu endocrine de l'organisme. Ces cellules peuvent être de type « fermé » ou « ouvert ». Dans le premier cas, elles n'ont pas ou peu de contact avec le contenu gastrique ou luminal, et leurs stimuli proviennent principalement du système nerveux et du sang. Les cellules de forme « ouverte » présentent à leur pôle apical des microvillosités qui sont équipées en récepteurs/transporteurs leur permettant de détecter différents stimuli présents dans le contenu luminal. Ouvertes ou fermées, ces cellules présentent à leur pôle basal des granules de sécrétions.

Les cellules entéroendocrines sont diverses, hétérogènes par les peptides qu'elles produisent. Elles ont tout d'abord été classées en fonction du principal peptide qu'elles produisaient, et cela a abouti au concept traditionnel d'un sous-type de cellule pour une hormone ou pro-hormone produite. Il a ainsi été montré des répartitions différentes de ces sous-types de cellules entéroendocrines tout le long de l'axe céphalo-caudal (Figure 1). Les gradients de production, mesurés le long de l'axe céphalo-caudal par des méthodes biochimiques, diffèrent selon les entérohormones. Ils sont, à quelques nuances près, globalement en cohérence avec les localisations qui ont été rapportées pour les cellules qui les produisent (1). Par exemple bien que les CEE produisant le GLP-1 ont surtout été « localisées » dans l'iléon et le colon, il existe également une production significative de GLP-1 par des cellules du jéjunum proximal ou même du duodénum et de l'estomac (1). Il faut aussi noter qu'il existe des différences entre les espèces, par exemple entre le cochon et les rongeurs (1).

Le système traditionnel de classification des cellules s'est en fait complexifié au cours du temps avec l'apparition de nouvelles techniques d'analyse. D'une part chaque cellule peut produire un grand panel de peptides (2,3). D'autre part les cellules adaptent l'expression de ce panel d'hormones selon leur position le long de l'axe crypto-villositaire. Une même cellule entéroendocrine exprimera, en fonction de sa position le long de l'axe céphalo-caudal, différents peptides au cours de sa migration de la crypte vers le haut de la villosité (2,4,5). Ainsi des CEE des régions proximales de l'intestin produisant l'hormone GIP, qui sont rapidement au contact des nutriments lors des repas, peuvent également produire du proglucagon, et donc du GLP-1 (figure 1) (2). On observe aussi dans ces régions proximales des cellules produisant de la CCK et du GLP-1 (et plus rarement du PYY) sans co-production de GIP (4). Par contre, on peut aussi trouver dans l'iléon ou le colon des cellules produisant du GIP et du GLP-1 et/ou du PYY (figure 1). Enfin dans l'estomac, qui est le 1^{er} organe à recevoir les aliments et à produire des médiateurs signalant leur arrivée, comme la gastrine, la ghréline, ou la leptine, l'existence de cellules co-produisant du GLP-1 avec de la ghréline ou avec de la somatostatine a également été mise en évidence (6).

La plasticité des CEE, c'est-à-dire la possibilité pour une même cellule d'exprimer différents peptides est très importante. Elle existe dans l'espace (axe céphalo-caudal et crypto-villositaire) mais aussi au cours du temps, en fonction des modifications de l'environnement luminal et métabolique, ceci de manière physiologique, mais également dans des conditions pathologiques par exemple d'obésité ou de dénutrition, comme nous le verrons plus loin.

II. Mécanismes moléculaires modulant la sécrétion des hormones intestinales en conditions physiologiques.

Mis à part la ghréline (et la motiline), dont la sécrétion par l'estomac est élevée à jeun et inhibée au moment des repas (7,8), la plupart des entérohormones sont faiblement sécrétées à jeun et leur sécrétion est augmentée après les repas. L'interaction entre le contenu intraluminal et les cellules entéroendocrines

pendant la digestion semble donc représenter le principal moteur de la sécrétion de ces hormones (tableau 1). Les cellules entéroendocrines expriment divers récepteurs, essentiellement des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (GPCRs), mais aussi des transporteurs et des canaux ioniques, permettant la détection des stimuli intraluminaux et induisant la sécrétion des hormones gastro-intestinales.

D'autres stimuli, acides biliaires, métabolites du microbiote, neuropeptides du système nerveux autonomes..., vont également moduler la sécrétion des hormones intestinales par les CEE dans les régions distales (tableau 1).

1- Nutriments (luminal ou sanguins)

La distribution des nutriments, ainsi que les processus digestifs dans le tractus gastro-intestinal vont avoir des implications majeures sur le contenu luminal et la façon dont les CEE seront stimulées en cohérence avec leur distribution. L'exposition aux nutriments de la partie supérieure de l'intestin est associée à une libération prédominante de GIP et de CCK qui précède celle du GLP-1 et du PYY qui sont produits par des CEE localisées en plus grand nombre dans les régions distales. De plus la sécrétion de certaines hormones semble être stimulée plus efficacement par un type de nutriment que par un autre.

Il a été largement démontré que la sécrétion du GIP et du GLP-1 était fortement stimulée par les **glucides** et en particulier le glucose. Les glucides peuvent être détectés par les CEE à la fois via leurs transporteurs de glucose SGLT-1 (9,10) et GLUT2 (11,12) mais aussi par les récepteurs du goût sucré (TasR) qui sont des hétérodimères des GPCRs T1R2 and T1R3 (13). Cependant la stimulation des TasR par les édulcorants artificiels ne semble pas suffisante pour induire la sécrétion de GLP-1 ou de GIP chez l'homme (14). En revanche la sécrétion de GLP-1 en réponse au transport du glucose dépendant du Na⁺ par SGLT1 et au métabolisme du glucose intracellulaire, qui conduit à la fermeture des canaux K⁺ATP et aboutit à l'exocytose des granules de sécrétion a été décrit très en détails (9,10). Les **fibres non digestibles**, sont métabolisées par les bactéries situées majoritairement dans le colon ce qui entraîne la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) qui peuvent également stimuler les CEE (PYY, GLP-1...(15)) situées dans la partie distale du TGI.

La stimulation des CEE par les **lipides alimentaires** dépend de leur degré de digestion (16,17) et implique un certain nombre de GPCRs tels que GPR40 (18), GPR119 (19) et GPR120 (20). Le transporteur des lipides FATP4 (21) et le senseur CD36 (22) semblent également pouvoir jouer un rôle. La CCK est probablement l'hormone dont la sécrétion est la plus sensible au contenu lipidique du repas

Les **protéines** ingérées sont capables de stimuler la sécrétion de GLP-1, GIP, CCK, PYY, et de somatostatine, après leur hydrolyse en oligopeptides et en acides aminés par des protéases de l'estomac et du pancréas. Les peptides sont transportés vers les cellules intestinales par le co-transporteur de peptides couplé aux protons PEPT1. Ce co-transporteur est exprimé par les CEE mais son rôle dans l'activation de la sécrétion de la CCK par exemple semble être indirect (23). Un GPCR (Gpr92) pourrait également jouer un rôle dans la détection de certains peptides (24). Les acides aminés (de type L) semblent majoritairement détectés par le récepteur sensible au calcium (senseur du calcium) CasR (11), néanmoins le grand nombre de transporteurs d'acides aminés suggère que leur détection pourrait être beaucoup plus complexe (25). Enfin la détection du glutamate par le récepteur au goût Umami (hétérodimère des TasR T1R1 et T1R3 et les protéines G associées α -gustducine et α -transducine pourrait être impliquée dans la sécrétion de la CCK (26).

Plus récemment, l'expression et l'activation des récepteurs du goût amer ont été rapportées dans les CEE. L'activation de ces récepteurs de la famille des Tas2R (TAS2R5, TAS2R38 TAS2R10) par une variété de composés naturels ou synthétiques pourraient déclencher la sécrétion d'entérohormones et jouer un rôle sur la prise alimentaire. Ainsi, il a été montré que les médicaments à base de plantes amères affectent la libération de GLP-1 et de CCK dans les lignées cellulaires de type entéroendocrine (27).

Enfin, il faut noter que la sécrétion de ghréline par des cellules de l'estomac est inhibée par l'activation de récepteurs comme GPR120 et CasR présents au pôle basolatéral. Ces récepteurs activeraient dans ces cellules une signalisation atypique (28) et l'inhibition de la sécrétion de ghréline impliquerait donc également l'absorption des nutriments.

2- Hormones et neurotransmetteurs

Le tractus gastro-intestinal est innervé par le système nerveux entérique qui peut moduler non seulement la motilité intestinale mais également les fonctions endocrines de l'intestin. Ainsi les CEE sont

sensibles aux neurotransmetteurs peptidiques, notamment CGRP, PACAP, VIP, mélanocortines et bombésine. Plus particulièrement, il a été montré que le GLP-1, le PYY et la neurotensine étaient régulés par la bombésine (29). Ces régulations nerveuses pourraient contribuer à expliquer comment les repas induisent très rapidement des sécrétions d'hormones par des cellules situées dans les parties distales de l'intestin (iléon et colon) alors que le chyme alimentaire est encore dans l'estomac ou le duodénum. La présence d'extensions de type neuropodes dans les CEE démontre la capacité pour ces cellules d'établir des interactions de type synapses avec les cellules nerveuses entériques (30).

La sécrétion de la ghréline est probablement stimulée par la noradrénaline libérée par les terminaisons sympathiques alors qu'elle est inhibée par l'insuline (28,31).

Les hormones gastro-intestinales elles-mêmes régulent les sécrétions hormonales des CEE dans les différentes régions du TGI. Il a été montré par exemple que dans l'épithélium gastrique, les hormones de l'intestin grêle, notamment la CCK, le GIP et le GLP-1, exercent probablement une rétro-stimulation des cellules gastriques sécrétant la somatostatine après le début de la période digestive (32). Réciproquement le GIP peut réguler la sécrétion d'hormones plus distales comme le GLP-1 (29) et la ghréline stimule la sécrétion de GLP-1 (33). Enfin la CCK pourrait moduler la sécrétion de PYY en réponse à un repas (34). **La somatostatine, sécrétée par des CEE de l'estomac, inhibe la sécrétion de la plupart des autres entérohormones.**

3- Acides Biliaires

Les acides biliaires primaires sont produits dans le foie à partir du cholestérol, puis libérés dans l'intestin en réponse à un repas riche en lipides et à la sécrétion de CCK. Ils sont convertis en acides biliaires secondaires par des enzymes bactériennes spécifiques de l'intestin. En plus de leurs rôles dans l'absorption des lipides, ils agissent comme des molécules « signal ».

Les CEE expriment les récepteurs des acides biliaires, tels que le récepteur nucléaire du farnésioïde X (FXR) (35) et le récepteur 5 couplé à la protéine G de Takeda TGR5 (35). Alors que la voie dépendante de FXR a plutôt un effet inhibiteur sur l'expression des entérohormones, la voie TGR5 stimule leur expression et leur exocytose (35). Il faut noter que FXR est intracellulaire et TGR5 est exprimé sur la membrane basolatérale des CEE, de sorte que l'absorption intestinale des acides biliaires est nécessaire pour obtenir l'activation du TGR5 (36). L'administration rectale de l'acide taurocholique (TCA), acide biliaire primaire, stimule la sécrétion de GLP-1 et de PYY de manière dose-dépendante (37) ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. **Il a été montré que l'administration de TCA en perfusion *ex vivo* stimule également la sécrétion de motiline (8).**

4- Microbiote

Les métabolites ou les acides biliaires secondaires issus de l'activité du microbiote sont maintenant bien connus pour stimuler la sécrétion de GLP-1 et PYY par les cellules distales du colon. Cependant le microbiote peut également induire la sécrétion des entérohormones par d'autres mécanismes.

Les acides biliaires secondaires sont issus de la déconjugaison et la dihydroxylation des acides biliaires primaires par le microbiote. La composition du pool d'acides biliaires secondaires va ainsi dépendre de la composition du microbiote et une dysbiose peut donc influencer la sécrétion des hormones intestinales.

Les acides gras à chaînes courtes (AGCC) produits par le microbiote, comme l'acétate, le butyrate et le propionate, stimulent *in vitro* la sécrétion de GLP-1 et PYY par les CEE du côlon de manière dose-dépendante probablement via les récepteurs GPR41 et GPR43 (15,38). L'infusion colique d'AGCC à des doses physiologiques augmente la sécrétion postprandiale de PYY chez des sujets obèses (39). Néanmoins, il a aussi été montré que des souris axéniques (dépourvues de microbiote) présentent un nombre de CEE productrices de GLP-1 et des concentrations plasmatiques de cette hormone nettement plus élevés que les souris contrôles. La colonisation de ces souris par des bactéries productrices d'AGCC diminue rapidement le nombre de cellules GLP-1 (40).

Des petites quantités d'acides aminés non absorbés servent de source d'azote pour le microbiote du côlon. Ainsi l'indole et le sulfure d'hydrogène sont des métabolites produits par le métabolisme microbien du tryptophane et de la cystéine, respectivement. L'indole stimule de manière aiguë la sécrétion de GLP-1 *in vitro* (41) et ses dérivés contrôlent la voie de signalisation AhR (Aryl hydrocarbon Receptor, un facteur de transcription de la famille des récepteurs nucléaires) qui régulerait également la sécrétion de GLP-1 *in vivo* chez la souris (42).

Les CEE possèdent des récepteurs Toll-like (TLR) fonctionnels, qui sont reconnus comme des acteurs cruciaux de la réponse immunitaire innée. Ces TLR peuvent détecter de multiples ligands bactériens (par

exemple, lipopolysaccharides bactériens ou LPS, flagelline, peptidoglycanes). Cependant le lien entre la stimulation de ces récepteurs sur les CEE et la sécrétion d'entérohormones n'est pas encore complètement élucidé. De plus, la localisation basolatérale de certains de ces récepteurs comme TLR4, suggère que la voie d'activation par ces ligands bactériens ne se ferait que dans un contexte d'un épithélium intestinal perméable et donc pathologique (obésité, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)...).

III. Les hormones intestinales exercent de nombreux rôles

Chaque hormone intestinale contrôle une grande variété de processus physiologiques. Elles agissent via un ou plusieurs récepteurs qui appartiennent à la famille des RCPGs (tableau 1). Ces récepteurs peuvent interagir avec différentes sous-unités alpha (Gs, Gq, Gi ...) selon le ligand ou la cellule cible dans laquelle ils sont exprimés. Leurs sécrétions par différentes régions du tractus gastro-intestinal, en réponse à différents stimuli, leur permettent de moduler de manière coordonnée dans le temps le métabolisme et l'homéostasie énergétique, ceci en régulant notamment l'assimilation des nutriments, les sécrétions d'autres hormones, la prise alimentaire (tableau 1 et figure 2).

La régulation du métabolisme implique l'intégration de l'activité de différents tissus et les hormones intestinales exercent leurs effets à distance sur différents organes (le cerveau, le pancréas, le foie...) ou localement au niveau du TGI. Ces effets peuvent être médiés de manière endocrine via leurs récepteurs exprimés dans les tissus cibles ou via des relais paracrines et nerveux avec l'activation de leurs récepteurs localisés par exemple sur les terminaisons nerveuses afférentes du nerf vague.

1- Contrôle de l'entrée des nutriments

En participant au contrôle de la digestion des aliments et de l'absorption des nutriments, en agissant sur la vidange gastrique et le transit intestinal, sur les transporteurs de nutriments et/ou en ayant un effet trophique sur la muqueuse intestinale, les entérohormones jouent un rôle clé pour l'entrée des nutriments dans l'organisme.

a. Motricité gastro-intestinale

Un grand nombre d'entérohormones modulent la motilité gastro-intestinale. La régulation de la vidange gastrique et de la motilité intestinale est un point important du contrôle de l'absorption et des concentrations circulantes des nutriments.

En effet, le ralentissement de la vidange gastrique en participant à l'apparition du sentiment de satiété et en modulant l'arrivée des nutriments, notamment le glucose, dans l'intestin (17,31,43,44) à un double effet sur la disponibilité des nutriments dans l'organisme. La CCK ralentit la vidange gastrique, notamment via les réflexes vagues stimulés par une signalisation endocrine et paracrine (31,45). La diminution chez l'homme des excursions glycémiques postprandiales en réponse à l'administration de CCK serait secondaire à son effet sur la vidange gastrique plutôt qu'à un effet direct de la CCK sur le métabolisme du glucose (17,46).

La neuromédine U ou NmU, produite par des CEE du duodénum et du jéjunum, est également un puissant inhibiteur de la vidange gastrique via son effet direct sur la contraction du pylore ou indirectement via une stimulation vagale (47). Cet effet a également un impact direct sur l'absorption des nutriments et sur la prise alimentaire.

Le GLP-1, et surtout le PYY, sont considérés comme les médiateurs de ce que l'on appelle le « frein iléal » qui est un mécanisme de rétrocontrôle déclenché par l'arrivée de nutriments dans l'iléon terminal pour ralentir la vidange gastrique et la motilité de l'intestin proximal (31,48). Cela permet de ralentir le flux des nutriments dans le duodénum, d'augmenter leur temps de contact avec l'intestin proximal et d'optimiser leur absorption. L'infusion de nutriments directement dans l'iléon induit l'augmentation des concentrations plasmatiques de PYY et de GLP-1 et ralentit la vidange gastrique (48). Une partie importante des effets du GLP-1, et probablement du PYY, sur l'homéostasie glucidique serait aussi liée à leurs effets sur la motilité gastro-intestinale (49-51).

La ghréline, dont la sécrétion est élevée à jeun et en périodes inter-prandiales, stimule au contraire la motilité gastro-intestinale et la sécrétion gastrique acide et accélère la vidange gastrique (7,31,52). **De même la motiline, co-produite avec la ghréline principalement dans le duodénum chez l'homme (figure 1), accélère la vidange gastrique (8).**

b. Fonctions digestives et d'absorption

Les sécrétions des acides biliaires par la vésicule biliaire et du bicarbonate et des enzymes digestives (lipase, amylase, protéases) par le pancréas exocrine sont essentiels à la digestion des aliments et l'absorption des nutriments. Ces sécrétions sont modulées par des entérohormones produites dans les régions proximales du TGI. Ces sécrétions sont activées par la sécrétine et la CCK mais sont inhibées par la ghréline (7). Le GLP-1 augmenterait également la sécrétion des enzymes pancréatiques (53). Parmi les hormones dont la sécrétion prédomine dans les régions distales de l'intestin, GLP-2 et le PYY, en induisant le relâchement de la vésicule biliaire, seraient aussi des acteurs de la boucle de rétrocontrôle postprandiale facilitant le remplissage de la vésicule biliaire pour le prochain repas (55).

Le GLP-2 améliore également l'absorption des nutriments par diverses actions, en augmentant l'expression des enzymes digestives et des transporteurs de nutriments (56–58), ainsi qu'en stimulant le flux sanguin intestinal (57).

c. Effet trophique

Les fonctions de digestion et d'absorption dépendent aussi de la surface épithéliale et du nombre de cellules disponibles pour réaliser ces fonctions. Le GLP-2 est la principale hormone intestinale présentant un effet trophique sur l'épithélium intestinal (57,59). Physiologiquement, le GLP-2 joue un rôle essentiel dans l'adaptation de la muqueuse intestinale, notamment aux conditions nutritionnelles (60). Ce sont surtout ses effets pharmacologiques qui ont été étudiés. L'administration de GLP-2, ou de ses analogues à ½ vie prolongée comme le teduglutide, augmente la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes intestinales et donc la surface de l'épithélium intestinal, en particulier au niveau proximal (59,61). Ces observations ont abouti au développement des analogues du GLP-2 pour le traitement de patients présentant une insuffisance intestinale, en particulier les patients avec Syndrome de Grêle Court (SGC) (57,59).

2- Glucorégulation et effet incrétine

Un rôle important d'un certain nombre d'hormones intestinales est le maintien de l'homéostasie glucidique, notamment en période postprandiale. Le contrôle de la glycémie postprandiale par l'intestin est directement liée à l'entrée du glucose dans l'organisme et donc à la quantité et au type de glucides ingérés, à la vitesse de vidange gastrique puis à la digestion et la capacité d'absorption intestinale de ces glucides (43,44,62). L'homéostasie glucidique va bien sûr aussi dépendre du contrôle coordonné de la production endogène du glucose par le foie et du captage du glucose sanguin par les tissus périphériques sensibles à l'insuline. Les sécrétions des hormones pancréatiques, insuline et glucagon, acteurs essentiels de ce contrôle sont modulées par les hormones intestinales.

L'effet incrétine a été défini comme l'amplification de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas qui se produit quand le glucose est administré par voie orale (62,63). Le GLP-1 et le GIP sont les deux principales hormones intestinales dites incrétines, et agiraient directement via leur récepteur (GIP-R et GLP-1-R) présents sur les cellules bêta du pancréas pour activer la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (64). Ces hormones agissent également sur les cellules alpha du pancréas en inhibant (pour le GLP-1) ou en stimulant (pour le GIP, en particulier en cas d'hypoglycémie) la sécrétion de glucagon. Chez les individus en bonne santé ces incrétines agissent de manière additive, et selon les études le GIP serait responsable de plus de 50% de l'effet incrétine (65,66). La présence du récepteur au GLP-1 sur les cellules bêta-pancréatiques est nécessaire au maintien de l'homéostasie glucidique (50,67,68). Une étude récente avec délétion de la production intestinale de GLP-1 a permis de confirmer un rôle clé du GLP-1 intestinal pour le maintien de l'homéostasie glucidique (51). En période postprandiale le GLP-1 atténue la production hépatique de glucose, probablement via une action sur les afférences vagales et via l'insuline, puisque le récepteur GLP-1 n'est pas présent au niveau du foie (50)

D'autres hormones intestinales, bien connues comme la CCK, la gastrine, l'oxyntomoduline, la glicentine, **la motiline**, seraient également capables de stimuler la sécrétion d'insuline bien qu'elles ne soient pas directement considérées comme des incrétines (8,69). **Enfin, des peptides plus récemment identifiés dans l'intestin, comme le 26Rfa, pourraient jouer ce rôle d'incrétine** (70). Inversement, il a été rapporté que la forme PYY1-36 pourrait inhiber la sécrétion d'insuline ex vivo et que des souris invalidées pour le PYY présentent une hyperinsulinémie à jeun et en postprandial (63) alors que la forme PYY 3-36 augmenterait la sensibilité à l'insuline (31)

La ghréline inhibe la sécrétion d'insuline et augmente la sécrétion de glucagon (71). En période de jeûne, la ghréline stimule la production hépatique de glucose via une signalisation vagale impliquant un axe

intestin-cerveau-foie et la sécrétion d'hormone de croissance (71) et joue un rôle important pour prévenir les hypoglycémies.

3- Prise alimentaire

De nombreuses hormones intestinales participent au contrôle de l'appétit et de la prise alimentaire, processus clé pour le maintien de la balance énergétique. Cet effet peut être médié en stimulant les fibres nerveuses vagues afférentes ou de manière endocrine via l'activation de récepteurs sur les régions cérébrales clés du contrôle de l'appétit, comme par exemple le noyau arqué hypothalamique. On considère deux grands groupes d'hormones intestinales au regard de leur effet sur le contrôle de la prise alimentaire : les hormones orexigènes qui stimulent la faim et les hormones anorexigènes qui induisent le rassasiement ou augmentent la satiété après le repas.

a. Effets orexigènes

La ghréline est la principale hormone du TGI connue pour ses effets orexigènes. Elle est produite majoritairement par des CEE de l'estomac et dans une moindre mesure par des cellules endocrines duodénales. Les concentrations circulantes de ghréline sont élevées en période inter-prandiale, en particulier le matin à jeun, et ont été corrélées à la taille du repas chez des sujets sains (31,72). La sécrétion de ghréline est inhibée après le début du repas. Son acylation par l'enzyme GOAT (Ghrelin O-acyl transférase) est cruciale pour son action sur son récepteur GHSR1a (Growth Hormone secretagogue receptor). L'administration de ghréline induit une augmentation de prise alimentaire dans de nombreuses espèces, néanmoins l'invalidation de la signalisation n'entraîne pas d'effet anorectique ou protecteur contre le développement d'une obésité (73). L'effet physiologique de la ghréline sur la prise alimentaire pourrait donc être limitée aux périodes à jeun ou inter-prandiales. **Une corrélation positive entre les scores de faim et les concentrations plasmatiques de motiline en période interprandilae suggère que cette enterohormone pourrait également exercer un rôle oréxigène (8).**

b. Effets anorexigènes

Les principales hormones intestinales étudiées pour leurs effets anorexigènes, toutes sécrétées en réponse au repas, sont la CCK, le PYY et le GLP-1, auxquelles on pourrait ajouter l'oxyntomoduline issue comme le GLP-1 de la maturation intestinale du proglucagon. Néanmoins notons que l'oxyntomoduline exerce ces effets via les récepteurs du GLP-1 et du glucagon avec une faible activité aux concentrations physiologiques (74).

L'effet de la CCK, sécrétée rapidement après la prise d'un repas, sur la prise alimentaire est médiée par l'activation du récepteur CCK-AR et l'utilisation d'antagonistes de ce récepteur augmente la prise alimentaire (31). L'infusion intraveineuse de CCK à des doses physiologiques est suffisante pour supprimer la faim et la prise alimentaire chez des sujets sains (34). Néanmoins il a été rapporté qu'une administration répétée de CCK pourrait induire une réduction de la taille des repas mais augmenter leur nombre (75), et donc au final ne modifierait pas la quantité de prise alimentaire quotidienne.

Le GLP-1 est probablement l'hormone intestinale la plus étudiée pour son rôle sur le rassasiement. L'administration de doses physiologiques de GLP-1 induit une diminution de la taille des repas chez des sujets sains (31,67). Une grande partie des études montrant l'effet anorexigène du GLP-1 a été menée après administration de doses pharmacologiques d'agonistes ou d'analogues du GLP-1 (67). En revanche, l'impact du GLP-1 intestinal endogène sur le contrôle de la prise alimentaire est plus discuté, notamment aux concentrations observées chez des sujets sains (28,50). Par exemple l'invalidation intestinale du gène du proglucagon chez des souris semble ne pas avoir d'effet sur leur prise alimentaire (51). Par ailleurs l'inhibition du récepteur au GLP-1 peut induire l'augmentation de sécrétion de PYY (76), ce qui limite l'évaluation de l'effet anorexigène propre du GLP-1 endogène dans ces conditions. En effet le PYY exerce également un effet anorexigène lorsque qu'il est sous sa forme clivée (PYY3-36), via son effet sur la vidange gastrique mais aussi en inhibant l'activité des neurones AgRP du noyau arqué hypothalamique via le récepteur NPYR2. Chez la souris, l'invalidation du gène codant pour le PYY entraîne une hyperphagie et une obésité (77), tandis que sa surexpression protège les souris du développement d'une obésité induite par un régime obésogène (78). Néanmoins les nombreuses études réalisées chez l'animal ne permettent pas non plus d'affirmer un rôle du PYY endogène à concentration physiologique sur la prise alimentaire et plusieurs groupes de recherche n'ont pas reproduit un effet satiétogène chez l'être humain chez qui le rôle anorexigène du PYY reste débattu (31).

4- Autres rôles

Les entérohormones exercent de nombreux autres effets, moins décrits ou discutés dans la littérature, et que nous ne détaillerons pas ici. Brièvement, certaines de ces hormones sont décrites pour avoir des rôles directs ou indirectes sur la protection des épithélia (en particulier le GLP-2 au niveau intestinal en renforçant la barrière, en augmentant le flux sanguin...), sur le système cardiovasculaire (GLP-1) et les cellules musculaires vasculaires, les muscles squelettiques (voir §VI-2), le système immunitaire avec des effets anti-inflammatoires (GLP-1...), sur le stockage lipidique dans le tissu adipeux (GIP, ghréline..) ou dans le foie (17,50,59).

Au final, l'extraordinaire étendue des actions des entérohormones et les particularités de leurs sécrétions rendent complexe l'appréhension synthétique de leurs effets pléiotropes.

IV. Modulation de la fonction endocrine en condition d'obésité ou de dénutrition

Si l'on considère le rôle clé des nutriments et de l'homéostasie énergétique dans la sécrétion et l'action des hormones intestinales il n'est pas surprenant que la fonction endocrine intestinale soit altérée dans les pathologies nutritionnelles conduisant à l'obésité ou à la dénutrition.

1- Obésité

Des modifications de la sécrétion des entérohormones sont décrites au cours de l'obésité (tableau 2) et du diabète, mais leurs responsabilités dans les dérégulations énergétiques associées à ces pathologies restent débattues (31,79).

Chez les sujets obèses, la concentration plasmatique de la ghréline est diminuée à jeun, et de façon plus inconstante en postprandial, suggérant qu'elle n'est pas impliquée dans la prise de poids. Ceci pourrait être la conséquence de l'hyperinsulinémie associée à l'obésité. En effet, la ghrélinémie est inversement corrélée au niveau d'adiposité et augmente lors d'une perte de poids induite par la restriction alimentaire. En revanche, il n'y a pas d'argument pour une modification d'efficacité de l'effet orexigène de la ghréline au cours de l'obésité. D'un autre côté, il existe dans plusieurs populations humaines une association entre la présence de certains polymorphismes sur le gène de la ghréline et des variations de l'IMC, suggérant que la ghréline pourrait jouer un rôle causal dans l'obésité. Néanmoins ces associations n'expliquent qu'une très faible part de la variabilité de l'IMC (31).

De nombreuses études ont montré que la sécrétion postprandiale de GLP-1 est réduite au cours de l'obésité et du diabète de type 2. Cette baisse semble être secondaire à l'obésité et non l'inverse, car il a été montré qu'une perte de poids obtenue par restriction calorique restaure la sécrétion de GLP-1. Cette diminution du GLP-1 au cours de l'obésité pourrait en partie s'expliquer par une réduction de la circulation des acides biliaires en postprandial. Récemment, une étude a montré que la densité intestinale des cellules produisant du GLP-1 est aussi diminuée chez les individus diabétiques obèses ce qui pourrait participer à la diminution de sa sécrétion (80). L'obésité ne semble pas influencer l'effet incrétine du GLP-1 comme l'ont montré des études de clamps hyperglycémiques et les analogues du GLP-1 restent efficace sur l'insulinosécrétion au cours de l'obésité et du diabète. Mais il a été retrouvé un lien entre l'IMC et certains polymorphismes du récepteur du GLP-1 et, bien qu'ils représentent une faible partie de la variance, ceci suggère que les défauts de signalisation du GLP-1 pourraient contribuer au risque d'obésité chez certains individus. De même certains polymorphismes de la DPP4, enzyme dégradant le GLP-1, pourraient être associés à l'adiposité (31,81).

A noter que le GIP, autre incrétine qui favorise le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux, est potentiellement obésogène. Certaines études suggèrent qu'il existe une hypersécrétion de GIP dans l'obésité, permettant probablement de compenser la résistance à l'insuline. Si certains travaux rapportent une augmentation de la densité intestinale des cellules K au cours de l'obésité (81) d'autres montrent une diminution de l'expression génique du GIP (80). Par contre, il est admis que l'effet insulino-trope du GIP est altéré au cours du diabète et de l'obésité. Certains polymorphismes des récepteurs GIP humains sont associés à des différences de masse corporelle, mais le lien entre le GIP et l'obésité chez l'homme reste à éclaircir (79).

Concernant les autres peptides satiétogènes, la sécrétion postprandiale de PYY est également réduite au cours de l'obésité et du diabète, mais son efficacité sur la satiété semble conservée. Cependant il a également été montré que la sécrétion de PYY diminue après une perte de poids par restriction calorique volontaire et que cette baisse persiste à long terme favorisant la reprise de poids (82). Un rôle causal du déficit en PYY a été suggéré dans le diabète et l'obésité : les altérations du PYY peuvent précéder la survenue du diabète chez les sujets à risque ayant des antécédents familiaux et certains polymorphismes du PYY sont associés au diabète de type 2 et à l'obésité (31). Enfin, une baisse de l'expression, dans les CEE, des gènes du PYY et de la CCK a également été décrite chez les patients ayant une obésité avec ou sans diabète (80). Néanmoins l'impact de l'obésité sur la sécrétion de CCK est controversé, celle-ci étant diminuée, augmentée ou inchangée après repas test selon les études. Par contre l'efficacité de la CCK semble diminuée au cours de l'obésité. Comme pour le PYY, sa sécrétion baisse après perte de poids induite par une restriction calorique volontaire. Enfin certains polymorphismes du récepteur de la CCK sont aussi associés à une augmentation des apports alimentaires et à l'obésité, ce qui suggère que les défauts de signalisation de la CCK peuvent contribuer au développement de l'obésité (31).

2- Entérohormones et chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, qui est actuellement le principal traitement de l'obésité sévère, aboutit à un remodelage très important du tractus gastro-intestinal (de son anatomie, du circuit des aliments et des sécrétions bilio-pancréatiques). De ce fait, de très nombreuses études ont rapporté de profondes modifications de la sécrétion des hormones gastro-intestinales après chirurgie bariatrique (tableau 2). De par leurs fonctions, on peut supposer que leurs altérations sont impliquées dans les bénéfices pondéraux et métaboliques de la chirurgie bariatrique. En effet, contrairement au profil défavorable obtenu après restriction calorique (augmentation de la ghréline et baisse des incrétines) (82), la chirurgie bariatrique induit au contraire un profil de sécrétion de ces hormones (baisse de la ghréline et augmentation des peptides satiétogènes et incrétines) à priori favorable pour la perte de poids et l'équilibre glycémique. Cependant nous disposons de peu d'arguments directs confirmant ces effets bénéfiques. En effet il y a au final chez les patients opérés, peu d'études de corrélation entre la prise alimentaire, la perte de poids ou même l'équilibre glycémique après chirurgie et les concentrations plasmatiques de ces hormones, et encore moins d'études d'interventions pharmacologiques après chirurgie bariatrique, montrant que l'inhibition de ces hormones réduit ses effets sur la perte de poids ou l'amélioration du diabète.

a. Modification de la sécrétion après chirurgie bariatrique :

Plusieurs études ont montré des modifications de la distribution des CEE après chirurgie bariatrique. Une augmentation du nombre et/ou de la densité des CEE positives pour le GLP-1, le PYY, le GIP et la CCK, ont été décrites après bypass gastrique ou sleeve gastrectomie (83), alors que la réduction de l'estomac après sleeve gastrectomie s'accompagne évidemment d'une réduction du nombre de cellules sécrétant de la ghréline et donc d'une baisse des concentrations circulantes de ghréline.

Parallèlement, après bypass gastrique, de nombreuses études ont décrit une augmentation de la sécrétion des peptides satiétogènes (CCK, PYY, GLP-1, oxyntomoduline) et des incrétines (GLP-1, GIP), qui s'accompagne d'une sécrétion accrue d'insuline après un repas test. Cette augmentation est imputée à l'arrivée rapide d'aliments non digérés dans des parties distales de l'intestin habituellement non soumises à de tels stimuli (84). Cette hypothèse est corroborée par les observations montrant que chez un même sujet, l'administration d'un repas test par le bypass gastrique entraîne une stimulation beaucoup plus importante de la sécrétion de ces hormones que par une sonde de gastrostomie empruntant le circuit « habituel » via le pylore et le duodénum. Cette augmentation est moins marquée après sleeve gastrectomie mais pourrait s'expliquer par une accélération de la vidange gastrique (85).

b. Rôle dans les modifications du comportement alimentaire et la perte de poids après chirurgie

Certaines entérohormones, comme le PYY ou le GLP-1, pourraient, via leurs récepteurs situés au niveau des bourgeons du goût, moduler le goût pour le sucre et le gras et expliquer des modifications des choix alimentaires observés après chirurgie bariatrique. D'autres entérohormones, comme la glicentine et l'oxyntomoduline, ont été associées à la réduction de la densité calorique de l'alimentation après chirurgie bariatrique (86).

De par leur effet satiétogène, le GLP-1, le PYY et l'oxyntomoduline ont été impliqués dans la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique. Cependant, chez l'homme, si les modifications de la glicentine et l'oxyntomoduline prédisent la perte de poids à 18 mois après sleeve gastrectomie ou bypass gastrique, cela

n'a pas été retrouvé pour la ghréline, le PYY et le GLP-1 (86). De plus, des animaux déficients en récepteurs du PYY ou du GLP-1 présentent toujours une perte de poids après chirurgie bariatrique (87). Enfin, le rôle du GLP-2 a très peu été étudié après chirurgie bariatrique, alors que par son effet trophique sur l'intestin, il pourrait participer à la stabilisation du poids après bypass gastrique (69).

Au final, il est probable, que l'absence de relation constatée entre la perte de poids et une hormone gastro-intestinale en particulier s'explique par le fait que la chirurgie entraîne la modification combinée des sécrétions de plusieurs hormones. En effet, la prendre en compte l'ensemble des modifications hormonales observées permet d'expliquer 60% de la variation de perte de poids (86). En accord avec cette étude, les analogues de la somatostatine, qui ont un effet inhibiteur pléiotrope sur les sécrétions de l'ensemble des peptides intestinaux, augmente la prise alimentaire après bypass gastrique (88).

c. Rôle dans les modifications métaboliques après chirurgie

L'observation d'une amélioration très rapide de l'équilibre glycémique après bypass gastrique avant toute perte de poids, a conduit au concept de chirurgie métabolique, où la chirurgie serait réalisée non pour contrôler le poids mais pour traiter le diabète de type 2. Pour de nombreux auteurs, les entérohormones sont impliquées dans une amélioration de l'équilibre glycémique en partie indépendamment de la perte de poids. Le GLP-1, en particulier, est un bon candidat compte-tenu de sa diminution au cours de l'obésité et du diabète de type 2 et de son augmentation après chirurgie bariatrique, ainsi que de l'efficacité des analogues du GLP-1 pour traiter le diabète (89,90). Cependant, la preuve de son implication dans l'amélioration de l'équilibre glycémique n'est pas formellement démontrée. Par exemple, certains auteurs ne retrouvent pas de différences de concentrations plasmatiques de GLP-1 chez les patients ayant eu ou non une rémission de leur diabète après RYGB. Chez l'homme, l'effet de l'exendine 9-39, un antagoniste du récepteur au GLP-1, sur les glycémies postprandiales après RYGB est controversé (91). De plus, les animaux déficients en récepteurs du GLP-1 présentent toujours une amélioration de leur tolérance au glucose après chirurgie (92). Enfin, chez des sujets atteints de diabète de type 2, à perte de poids égale, il n'est pas retrouvé de différences entre bypass gastrique et régime restrictif sur la sécrétion et la sensibilité à l'insuline lors que les concentrations de GLP-1 sont beaucoup plus élevées dans le premier cas (93).

Les incrétines ont également été impliquées dans les hypoglycémies postprandiales survenant après bypass gastrique. Certaines études, mais pas toutes, ont retrouvé une sécrétion de GLP-1 ou de glicentine plus importante chez les patients opérés qui font des hypoglycémies postprandiales mais pas de différences significatives pour les autres peptides intestinaux (glucagon PYY, GIP, Oxyntomoduline) (94,95). Cependant une amélioration incomplète des hypoglycémies a été observée après blocage des effets GLP-1 par l'exendine 9-39 alors qu'une amélioration des hypoglycémies est paradoxalement constatée sous analogues du GLP-1 (91).

3- Dénutrition et SGC

La dénutrition, conséquence d'un déséquilibre dans la balance énergétique c'est-à-dire entre les apports et les dépenses énergétiques, peut être observée à tous les âges de la vie, *in utero* et de l'enfant à la personne âgée. Elle a des conséquences majeures sur l'organisme: altérations des fonctions intestinales, diminution de la réponse immunitaire, augmentation du risque d'infections, modification de la composition corporelle - sarcopénie, perte d'autonomie, troubles dépressifs, diminution de la qualité de vie (96). Au cours de la dénutrition, des modifications de la trophicité intestinale, de l'absorption intestinale, de la motricité intestinale ou du microbiote intestinal peuvent être observées et impacter la sécrétion des entérohormones.

Chez les patientes souffrant d'anorexie mentale, qui sont souvent dénutries, les concentrations plasmatiques à jeun du PYY et de GLP-1 sont augmentées alors que celles de la CCK ou du GIP ne sont pas modifiées (97,98). Une augmentation de la concentration plasmatique à jeun d'acyl-ghréline est également fréquemment observée au cours de l'anorexie mentale (99,100) posant la question d'une éventuelle résistance centrale à la ghréline. Dans cette situation de dénutrition, le profil de réponse des entérohormones à l'ingestion d'un repas est assez proche de celui des sujets contrôles (97,98).

Une étude a montré que les concentrations plasmatiques de GLP-1, PYY et de ghréline sont très élevées chez des enfants souffrant de dénutrition aiguë sévère (101). Les auteurs de ce travail ont suggéré que ces niveaux élevés notamment de GLP-1 et PYY permettraient de ralentir la vidange gastrique et ainsi de favoriser l'absorption des nutriments. De même on peut imaginer que l'augmentation de ghréline est une réponse adaptative pour stimuler leur prise alimentaire et donc indirectement l'absorption de nutriments. Une prise en charge nutritionnelle entraîne une diminution des concentrations de ces hormones en association avec l'amélioration de l'état nutritionnel des patients (101).

Le syndrome de grêle court (SGC), survenant suite à une résection étendue de l'intestin grêle, est la première cause d'insuffisance intestinale chronique qui, sans intervention nutritionnelle, conduit à une dénutrition. Entre les 6ème et 24ème mois postopératoires une phase d'adaptation spontanée peut permettre d'améliorer l'absorption hydroélectrolytique et énergétique, notamment chez les patients ayant du colon en continuité du grêle restant. Elle se caractérise par une hyperphagie chez 2/3 des patients (102) une hyperplasie, notamment du colon (103,104) et une augmentation des sécrétions de PYY, GLP-1, GLP-2, et ghréline (105). Les patients SGC sont placés sous nutrition parentérale pour maintenir un apport énergétique correct ne présentent pas de dénutrition sévère, néanmoins ils présentent un profil hormonal similaire aux enfants souffrant de dénutrition aiguë sévère (101). On peut imaginer que les augmentations de GLP-1, GLP-2 et PYY d'une part (même en absence d'iléon, mais toujours en présence de colon) (105,106) et de ghréline d'autre part (105) sont bénéfiques en permettant respectivement de ralentir la vidange gastrique, d'augmenter la surface d'absorption et de stimuler la prise alimentaire chez ces patients. Pour certains patients, cette adaptation peut compenser la malabsorption, permettant ainsi un arrêt du support nutritif.

L'expression des entérohormones le long du TGI ou la densité des CEE n'ont été que peu étudiées dans ces situations de dénutrition. Dans le modèle murin mimant l'anorexie mentale, le modèle *activity-based anorexia*, une augmentation du nombre de cellules gastriques exprimant la ghréline a été rapportée (107). Dans un modèle murin de SGC après résection intestinale induisant une dénutrition (perte de 10 à 30% du poids corporel), on observe, en accord avec les données chez l'homme précédemment décrites, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ghréline, de GLP-1 et du PYY (105). De manière intéressante elle a été associée à une augmentation de l'expression des gènes codant pour le proglucagon et le PYY sans modification de la densité de CEE coliques exprimant le GLP-1 et le PYY. Ces effets sont probablement aussi la conséquence d'une adaptation intestinale plutôt que de la dénutrition *per se*.

Une dysbiose intestinale a été rapportée chez l'être humain : chez les enfants avec une dénutrition aiguë sévère (108), au cours de l'anorexie mentale (109) ou encore chez les sujets avec SGC (110). Les modèles animaux mimant ces situations ou pathologies présentent également une dysbiose (109,111). Le lien entre la dysbiose et la modification des hormones n'est pas complètement établie, mais une étude a montré que le transfert de microbiote d'un patient SGC à des rats sans microbiote (dits axéniques) induit une augmentation des concentrations de GLP-1 et de ghréline (112), suggérant que ce type de microbiote pourrait constituer un réservoir de signaux contribuant au contrôle de la sécrétion des entérohormones.

Les données dans la littérature sur l'expression et la sécrétion des entérohormones restent peu nombreuses dans les situations de dénutrition. Les travaux doivent donc se poursuivre pour mieux en appréhender les mécanismes.

V. Les entérohormones, base de traitements pharmacologiques : seules ou en combinaison (tableau 2)

1- Implications thérapeutiques pour l'obésité

De nombreuses publications ont démontré l'efficacité des analogues du GLP-1 sur le contrôle du diabète, qui s'accompagne d'une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques (113). Des effets bénéfiques des analogues du GLP-1 ont également été décrits sur la NASH (114), mais ils n'ont pas encore l'AMM dans cette indication. Leur effet sur le poids, bien que significatif, reste globalement modestes, atteignant environ une dizaine de kilos, et même si les plus fortes doses testées actuellement permettent d'améliorer les résultats pondéraux, ceux-ci restent nettement inférieurs à ceux de la chirurgie bariatrique (115). D'autres agonistes, comme les agonistes du PYY sont en phase 1 d'évaluation, et pourrait avoir un effet intéressant sur le poids, alors que les résultats concernant les antagonistes de la ghréline semblent décevants. Les analogues de la CCK n'ont pas dépassé le stade préclinique en raison d'effets secondaires pancréatiques sérieux. Enfin l'administration de l'oxyntomoduline a donné quelques résultats précliniques intéressants sur le poids et la glycémie (116).

L'infusion chez des sujets obèses durant 4 semaines d'une combinaison d'analogues/agonistes comprenant du GLP-1, de l'oxyntomoduline et du PYY à des taux identiques à ceux retrouvés en postprandial après bypass gastrique (117), induit une réduction de la prise alimentaire et, bien que la perte de poids soit moindre, une amélioration des glycémies proches de celles observées après bypass gastrique. L'administration de co-agonistes (comme par exemple glucagon/GIP/GLP-1) actuellement en

développement pour le traitement de l'obésité, du diabète de type 2 et de la NASH (116,118) pourraient donc constituer une alternative à la chirurgie. Il est néanmoins très probable que d'autres facteurs (acides biliaires, microbiote, vague...), dont les modifications induites par la chirurgie bariatrique sont plus difficiles à reproduire, contribuent à la perte de poids et aux bénéfices métaboliques de la chirurgie bariatrique. En conclusion, si les modifications des entérohormones sont bien décrites après chirurgie bariatrique, leurs rôles dans les effets bénéfiques de la chirurgie demeurent incomplètement connus. Pourtant, l'avancée des connaissances concernant l'implication des entérohormones dans les bénéfices de la chirurgie bariatrique, devrait permettre de trouver des alternatives thérapeutiques moins invasives.

2- Implications thérapeutiques lors de dénutrition ou d'insuffisance intestinale

Différents travaux ont cherché à évaluer les effets de traitements pharmacologiques basés sur les entérohormones pour lutter contre la dénutrition et en particulier contre la sarcopénie, la perte de masse maigre et de fonction musculaire. En effet, les analogues des entérohormones ou agonistes des récepteurs de celles-ci sont des pistes pour limiter la perte d'appétit, l'anorexie primaire ou secondaire, cibler la masse protéique musculaire, augmenter la surface d'absorption.

Pour lutter à la fois contre l'anorexie secondaire et la sarcopénie voire la cachexie, un agoniste du récepteur à la ghreline, le GHSR, a été évalué dans différentes situations, expérimentales et cliniques, il s'agit de l'anamoréline. Chez le rat, dans un modèle de fibrosarcome associé à une dénutrition, l'administration préventive d'anamoréline est associée à une prise alimentaire cumulée augmentée, à une limitation de la perte de poids et de la fonte musculaire (119). Cependant ces résultats disparaissent si l'administration d'anamoréline est plus tardive (119). Par ailleurs les données cliniques au cours du cancer restent controversées (120), les études ROMANA n'ayant montré que des effets mineurs de l'anamoréline sur la composition corporelle et aucun effet sur la force musculaire ou la qualité de vie (121).

Concernant la voie du GLP-1, des données *in vitro* sur des cellules myoblastiques C2C12 montrent que l'exendin-4, un agoniste des récepteurs au GLP-1, stimule la synthèse protéique et diminue la dégradation protéique associée au protéasome (évaluée par l'expression d'Atrogin-1 et de MuRF-1) en conditions cataboliques (122). Ces résultats sont retrouvés chez des souris traitées à la dexaméthasone : l'exendin-4 améliore le poids corporel, la masse musculaire mais également la fonction musculaire évaluée par grip test (122). D'autres auteurs montrent dans différents modèles associés à une perte de masse et de fonction musculaire que l'administration de liraglutide, un autre analogue de GLP-1, est aussi associée à une limitation de la perte de poids et à un gain de masse maigre et de fonction musculaire (123). L'administration de liraglutide est associée à une activation des voies de signalisation impliquées dans la synthèse protéique musculaire (Akt, mTOR, p70S6kinase) et une inhibition des marqueurs de la voie de dégradation associée au protéasome (MuRF-1, Atrogin-1). A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'étude clinique ayant eu pour objectif d'évaluer les effets d'un analogue de GLP-1 sur la sarcopénie. Une étude observationnelle réalisée chez des patients diabétiques âgés traités par inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (allongement de la demi-vie du GLP-1) montre qu'ils ont une masse maigre, une masse musculaire squelettique et une fonction musculaire plus élevées comparé à un groupe de patients traités par sulfamides (124) et que les données musculaires sont corrélés à la concentration plasmatique de GLP-1. Ces résultats soulignent donc le potentiel de ces traitements pour lutter contre la dénutrition et la sarcopénie mais des travaux futurs, en particulier cliniques, sont nécessaires pour démontrer leur efficacité.

Aussi, les effets de ces approches sur le cerveau doivent encore être évalués. Dans un modèle de dénutrition périnatale chez le rat, l'administration lors de la gestation de liraglutide limite la neuro-inflammation hippocampique de la descendance suggérant un effet bénéfique (125). Mais les effets sur la prise alimentaire dans ces situations de dénutrition restent à évaluer. Néanmoins, l'administration d'un analogue du GLP-1 chez 5 patients avec SGC n'a pas montré d'effet sur leur prise alimentaire, alors qu'un ralentissement du transit gastro-intestinal associé à une réduction bénéfique de la nutrition parentérale a été observé (126).

Il peut sembler surprenant de proposer l'utilisation des analogues du GLP-1 dans les traitements à la fois de patients dénutris et de sujets obèses. Ce paradoxe souligne bien les rôles pléiotropes du GLP-1, mais aussi des autres hormones intestinales, qui selon les contextes métaboliques vont avoir des effets différents.

Enfin, dans le syndrome de grêle court avec insuffisance intestinale chronique et dépendance à la nutrition parentérale, ce sont surtout des facteurs trophiques, en particulier le GLP-2, qui sont proposés pour

réduire la dépendance à la nutrition parentérale. Les analogues de GLP-2, comme le teduglutide, ont un effet bénéfique sur la baisse du recours à la nutrition parentérale grâce à leur puissant effet trophique, qui peut être évalué indirectement par le dosage de la citrulline (un acide aminé spécifiquement produit par les entérocytes) (127). Leurs effets sur le flux sanguin et la motricité contribuent également à l'amélioration de l'absorption (104). La société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN) recommande l'utilisation des analogues de GLP-2 au cours du syndrome de grêle court (128). Cependant, ce traitement est très onéreux (environ 250 000 €/patient/an) et, s'il est efficace, il existe une hétérogénéité de réponse chez les patients (129). Enfin, ses effets mitogènes et son administration à des doses supra-physiologiques soulèvent des inquiétudes quant aux risques potentiels de cancer à long terme (130) et invitent à poursuivre les études pour mieux comprendre les mécanismes de sécrétion et d'action physiopathologiques du GLP-2, ainsi que des autres entérohormones.

VI. Conclusion

Le tractus gastro-intestinal occupe une place centrale pour le contrôle de l'homéostasie énergétique. Les cellules entéroendocrines, bien qu'elles ne représentent que 1% des cellules épithéliales intestinales, jouent ainsi un rôle clé en sécrétant de nombreuses hormones et peptides en réponse à des signaux lumineux, sanguins et nerveux très variés permettant ainsi des réponses métaboliques adaptées de leurs tissus et organes cibles. L'altération du système entéroendocrine dans différentes pathologies fait des cellules entéroendocrines et des hormones qu'elles sécrètent des cibles thérapeutiques intéressantes.

L'extraordinaire étendue des actions des entérohormones et les particularités de leurs sécrétions rendent complexe l'appréhension synthétique de leurs effets pléiotropes. Stimuler les sécrétions individuelles ou en panel de ces hormones, caractériser la signalisation de leur(s) récepteur(s) dans les tissus cibles et l'étendue de leurs effets directs ou indirects et comprendre comment elles agissent en coordination sont donc des challenges de demain. L'enjeu pour la recherche clinique et thérapeutique est majeur, notamment pour identifier les associations de peptides mais aussi les durées et les formes de traitements les plus efficaces.

Conflits d'intérêts : aucun

REFERENCES

1. Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Toräng S, Holst JJ. The intestinal distribution pattern of appetite- and glucose regulatory peptides in mice, rats and pigs. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):60.
2. Cho H-J, Kosari S, Hunne B, Callaghan B, Rivera LR, Bravo DM, et al. Differences in hormone localisation patterns of K and L type enteroendocrine cells in the mouse and pig small intestine and colon. *Cell Tissue Res*. févr 2015;359(2):693-8.
3. Habib AM, Richards P, Cairns LS, Rogers GJ, Bannon CAM, Parker HE, et al. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry. *Endocrinology*. juill 2012;153(7):3054-65.
4. Svendsen B, Pedersen J, Albrechtsen NJW, Hartmann B, Toräng S, Rehfeld JF, et al. An analysis of cosecretion and coexpression of gut hormones from male rat proximal and distal small intestine. *Endocrinology*. mars 2015;156(3):847-57.
5. Beumer J, Artegiani B, Post Y, Reimann F, Gribble F, Nguyen TN, et al. Enteroendocrine cells switch hormone expression along the crypt-to-villus BMP signalling gradient. *Nat Cell Biol*. août 2018;20(8):909-16.
6. Ribeiro-Parenti L, Jarry A-C, Cavin J-B, Willemetz A, Le Beyec J, Sannier A, et al. Bariatric surgery induces a new gastric mucosa phenotype with increased functional glucagon-like peptide-1 expressing cells. *Nat Commun*. 4 janv 2021;12(1):110.
7. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. juin 2015;4(6):437-60.
8. Deloosse E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2019;15(4):238-50.
9. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, et al. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*. janv 2012;61(1):187-96.
10. Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab*. déc 2008;8(6):532-9.
11. Mace OJ, Schindler M, Patel S. The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine. *J Physiol*. 15 juin 2012;590(12):2917-36.
12. Schmitt CC, Arantias T, Viel T, Chateau D, Le Gall M, Waligora-Dupriet A-J, et al. Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis. *Mol Metab*. janv 2017;6(1):61-72.
13. Jang H-J, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim B-J, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 sept 2007;104(38):15069-74.
14. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. janv 2012;95(1):78-83.
15. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*. mars 2015;39(3):424-9.
16. Beglinger S, Drewe J, Schirra J, Göke B, D'Amato M, Beglinger C. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like Peptide-1 secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2010;95(2):879-86.
17. Martin AM, Sun EW, Keating DJ. Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *J Endocrinol*. 29 nov 2019;244(1):R1-15.
18. Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes*. sept 2008;57(9):2280-7.
19. Lauffer LM, Iakoubov R, Brubaker PL. GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes*. mai 2009;58(5):1058-66.
20. Sankoda A, Harada N, Iwasaki K, Yamane S, Murata Y, Shibue K, et al. Long-Chain Free Fatty Acid Receptor GPR120 Mediates Oil-Induced GIP Secretion Through CCK in Male Mice. *Endocrinology*. 1 mai 2017;158(5):1172-80.
21. Poreba MA, Dong CX, Li SK, Stahl A, Miner JH, Brubaker PL. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 oct 2012;303(7):E899-907.

22. Sundaresan S, Shahid R, Riehl TE, Chandra R, Nassir F, Stenson WF, et al. CD36-dependent signaling mediates fatty acid-induced gut release of secretin and cholecystokinin. *FASEB J.* mars 2013;27(3):1191-202.
23. Liou AP, Chavez DI, Espero E, Hao S, Wank SA, Raybould HE. Protein hydrolysate-induced cholecystokinin secretion from enteroendocrine cells is indirectly mediated by the intestinal oligopeptide transporter PepT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* mai 2011;300(5):G895-902.
24. Choi S, Lee M, Shiu AL, Yo SJ, Halldén G, Aponte GW. GPR93 activation by protein hydrolysate induces CCK transcription and secretion in STC-1 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* mai 2007;292(5):G1366-1375.
25. Jiang Y, Rose AJ, Sijmonsma TP, Bröer A, Pfenninger A, Herzig S, et al. Mice lacking neutral amino acid transporter B(0)AT1 (Slc6a19) have elevated levels of FGF21 and GLP-1 and improved glycaemic control. *Mol Metab.* mai 2015;4(5):406-17.
26. Tian M, Heng J, Song H, Zhang Y, Chen F, Guan W, et al. Branched chain amino acids stimulate gut satiety hormone cholecystokinin secretion through activation of the umami taste receptor T1R1/T1R3 using an in vitro porcine jejunum model. *Food Funct.* 19 juin 2019;10(6):3356-67.
27. Avau B, Depoortere I. The bitter truth about bitter taste receptors: beyond sensing bitter in the oral cavity. *Acta Physiol (Oxf).* avr 2016;216(4):407-20.
28. Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):226-37.
29. Dumoulin V, Dakka T, Plaisancie P, Chayvialle JA, Cuber JC. Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide, peptide YY, and neurotensin secretion by neurotransmitters and gut hormones in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology.* nov 1995;136(11):5182-8.
30. Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, Calakos N, et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest.* févr 2015;125(2):782-6.
31. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev.* 2017;97(1):411-63.
32. Egerod KL, Engelstoft MS, Lund ML, Grunddal KV, Zhao M, Barir-Jensen D, et al. Transcriptional and Functional Characterization of the G Protein-Coupled Receptor Repertoire of Gastric Somatostatin Cells. *Endocrinology.* nov 2015;156(11):3909-23.
33. Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, Brubaker PL. Ghrelin Is a Novel Regulator of GLP-1 Secretion. *Diabetes.* mai 2015;64(5):1513-21.
34. Brennan IM, Little TJ, Feltrin KL, Smout AJPM, Wishart JM, Horowitz M, et al. Dose-dependent effects of cholecystokinin-8 on antropyloroduodenal motility, gastrointestinal hormones, appetite, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* déc 2008;295(6):E1487-1494.
35. Kuhre RE, Wewer Albrechtsen NJ, Larsen O, Jepsen SL, Balk-Møller E, Andersen DB, et al. Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite- and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas. *Mol Metab.* mai 2018;11:84-95.
36. Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE, Glass LL, Schoonjans K, Holst JJ, et al. Bile Acids Trigger GLP-1 Release Predominantly by Accessing Basolaterally Located G Protein-Coupled Bile Acid Receptors. *Endocrinology.* nov 2015;156(11):3961-70.
37. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Gedulin B, Jones KL, Horowitz M, et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes Obes Metab.* mai 2013;15(5):474-7.
38. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* févr 2012;61(2):364-71.
39. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, Goossens GH, Holst JJ, Olde Damink SWM, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep.* 24 mai 2017;7(1):2360.
40. Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, Plovier H, Lundén GÖ, Larsson T, et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe.* 13 nov 2013;14(5):582-90.
41. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep.* 20 nov 2014;9(4):1202-8.

42. Natividad JM, Agus A, Planchais J, Lamas B, Jarry AC, Martin R, et al. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 6 nov 2018;28(5):737-749.e4.
43. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia.* sept 1993;36(9):857-62.
44. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care.* févr 2001;24(2):371-81.
45. Wickbom J, Herrington MK, Permert J, Jansson A, Arnelo U. Gastric emptying in response to IAPP and CCK in rats with subdiaphragmatic afferent vagotomy. *Regul Pept.* 5 juin 2008;148(1-3):21-5.
46. Liddle RA, Rushakoff RJ, Morita ET, Beccaria L, Carter JD, Goldfine ID. Physiological role for cholecystokinin in reducing postprandial hyperglycemia in humans. *J Clin Invest.* juin 1988;81(6):1675-81.
47. Jarry A-C, Merah N, Cisse F, Cayetanot F, Fiamma M-N, Willemetz A, et al. Neuromedin U is a gut peptide that alters oral glucose tolerance by delaying gastric emptying via direct contraction of the pylorus and vagal-dependent mechanisms. *FASEB J.* 2019;33(4):5377-88.
48. Maljaars PWJ, Peters HPF, Mela DJ, Masclee A a. M. Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. *Physiol Behav.* 20 oct 2008;95(3):271-81.
49. Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A, Phillips L, Jones KL, Nauck MA, et al. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and intragastric distribution in healthy subjects: relationships with postprandial glycemic and insulinemic responses. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2006;91(5):1916-23.
50. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the complexity of GLP-1 action-from sites of synthesis to receptor activation. *Endocr Rev.* 15 déc 2020;
51. Song Y, Koehler JA, Baggio LL, Powers AC, Sandoval DA, Drucker DJ. Gut-Proglucagon-Derived Peptides Are Essential for Regulating Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* 5 nov 2019;30(5):976-986.e3.
52. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Grybäck P, Jacobsson H, Degerblad M, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2006;91(9):3296-302.
53. Hou Y, Ernst SA, Heidenreich K, Williams JA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 janv 2016;310(1):G26-33.
54. Hoentjen F, Hopman WP, Jansen JB. Effect of circulating peptide YY on gallbladder emptying in humans. *Scand J Gastroenterol.* oct 2001;36(10):1086-91.
55. Yusta B, Matthews D, Koehler JA, Pujadas G, Kaur KD, Drucker DJ. Localization of Glucagon-Like Peptide-2 Receptor Expression in the Mouse. *Endocrinology.* 01 2019;160(8):1950-63.
56. Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol.* déc 1997;273(6 Pt 2):R1965-1971.
57. Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:561-83.
58. Hsieh J, Longuet C, Maida A, Bahrami J, Xu E, Baker CL, et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomicron production via CD36. *Gastroenterology.* sept 2009;137(3):997-1005, 1005.e1-4.
59. Brubaker PL. Glucagon-like Peptide-2 and the Regulation of Intestinal Growth and Function. *Compr Physiol.* 18 2018;8(3):1185-210.
60. Shin ED, Estall JL, Izzo A, Drucker DJ, Brubaker PL. Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent on the physiologic actions of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology.* mai 2005;128(5):1340-53.
61. Mouillot T, Boehm V, Treton X, Ferrandi E, Kapel N, Cazals-Hatem D, et al. Small-Bowel Adaptation: A Case of Morphological Changes Induced by Teduglutide in Short-Bowel Syndrome With Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(5):940-3.
62. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the Gut in Glucose Homeostasis. *Diabetes Care.* juin 2016;39(6):884-92.
63. Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:387.
64. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 1 déc 2017;127(12):4217-27.

65. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN, Sparre-Ulrich AH, et al. Separate and Combined Glucometabolic Effects of Endogenous Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-like Peptide 1 in Healthy Individuals. *Diabetes*. 2019;68(5):906-17.
66. Xie C, Jones KL, Rayner CK, Wu T. Enteroendocrine Hormone Secretion and Metabolic Control: Importance of the Region of the Gut Stimulation. *Pharmaceutics*. 21 août 2020;12(9).
67. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. déc 2019;30:72-130.
68. Smith EP, An Z, Wagner C, Lewis AG, Cohen EB, Li B, et al. The role of β cell glucagon-like peptide-1 signaling in glucose regulation and response to diabetes drugs. *Cell Metab*. 3 juin 2014;19(6):1050-7.
69. Moffett RC, Docherty NG, le Roux CW. The altered enteroendocrine repertoire following roux-en-Y-gastric bypass as an effector of weight loss and improved glycaemic control. *Appetite*. 1 janv 2021;156:104807.
70. Prévost G, Jeandel L, Arabo A, Coëffier M, El Ouahli M, Picot M, et al. Hypothalamic Neuropeptide 26RFa Acts as an Incretin to Regulate Glucose Homeostasis. *Diabetes*. août 2015;64(8):2805-16.
71. Lin Y, Liang Z, He L, Yang M, Liu D, Gu HF, et al. Gut ghrelin regulates hepatic glucose production and insulin signaling via a gut-brain-liver pathway. *Cell Commun Signal*. 25 janv 2019;17(1):8.
72. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2013;98(5):E847-855.
73. McFarlane MR, Brown MS, Goldstein JL, Zhao T-J. Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet. *Cell Metab*. 1 juill 2014;20(1):54-60.
74. Gros L, Thorens B, Bataille D, Kervran A. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide, oxyntomodulin, and glucagon interact with a common receptor in a somatostatin-secreting cell line. *Endocrinology*. août 1993;133(2):631-8.
75. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol*. mai 1984;246(5 Pt 2):R776-787.
76. Svane MS, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Nielsen S, Kristiansen VB, et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. nov 2016;40(11):1699-706.
77. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab*. sept 2006;4(3):223-33.
78. Boey D, Lin S, Enriquez RF, Lee NJ, Slack K, Couzens M, et al. PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides*. févr 2008;42(1):19-30.
79. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. févr 2018;20 Suppl 1:5-21.
80. Osinski C, Le Gléau L, Poitou C, de Toro-Martin J, Genser L, Fradet M, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired jejunal enteroendocrine GLP-1 cell lineage in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. janv 2021;45(1):170-83.
81. Chia CW, Egan JM. Incretins in obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. févr 2020;1461(1):104-26.
82. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1597-604.
83. Cavin J-B, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, et al. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. févr 2016;150(2):454-464.e9.
84. Larraufie P, Roberts GP, McGavigan AK, Kay RG, Li J, Leiter A, et al. Important Role of the GLP-1 Axis for Glucose Homeostasis after Bariatric Surgery. *Cell Rep*. 05 2019;26(6):1399-1408.e6.
85. Sista F, Abruzzese V, Clementi M, Carandina S, Cecilia M, Amicucci G. The effect of sleeve gastrectomy on GLP-1 secretion and gastric emptying: a prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. janv 2017;13(1):7-14.
86. Nielsen MS, Ritz C, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, le Roux CW, Sjödin A. Oxyntomodulin and Glicentin May Predict the Effect of Bariatric Surgery on Food Preferences and Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2020;105(4).
87. Boland B, Mumphrey MB, Hao Z, Gill B, Townsend RL, Yu S, et al. The PYY/Y2R-Deficient Mouse Responds Normally to High-Fat Diet and Gastric Bypass Surgery. *Nutrients*. 10 mars 2019;11(3).

88. Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(10):606-24.
89. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2479-85.
90. Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function. *J Clin Invest.* déc 2012;122(12):4667-74.
91. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology.* mars 2014;146(3):669-680.e2.
92. Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, Li B, Sandoval DA, Stoffers D, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes.* juill 2013;62(7):2380-5.
93. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *N Engl J Med.* 20 août 2020;383(8):721-32.
94. Poitou C, Bouaziz-Amar E, Genser L, Oppert J-M, Lacorte J-M, Le Beyec J. Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 19 mars 2018;
95. Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, Chahal H, Kenkre J, Miras AD, et al. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol.* déc 2017;177(6):455-64.
96. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers.* 21 sept 2017;3:17067.
97. Heruc GA, Little TJ, Kohn M, Madden S, Clarke S, Horowitz M, et al. Appetite Perceptions, Gastrointestinal Symptoms, Ghrelin, Peptide YY and State Anxiety Are Disturbed in Adolescent Females with Anorexia Nervosa and Only Partially Restored with Short-Term Refeeding. *Nutrients.* 28 déc 2018;11(1):E59.
98. Heruc GA, Little TJ, Kohn MR, Madden S, Clarke SD, Horowitz M, et al. Effects of starvation and short-term refeeding on gastric emptying and postprandial blood glucose regulation in adolescent girls with anorexia nervosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1 oct 2018;315(4):E565-73.
99. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* mars 2017;13(3):174-86.
100. Viltart O, Duriez P, Tolle V. Metabolic and neuroendocrine adaptations to undernutrition in anorexia nervosa: from a clinical to a basic research point of view. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 28 mars 2018;36(1).
101. Bartz S, Mody A, Hornik C, Bain J, Muehlbauer M, Kiyimba T, et al. Severe acute malnutrition in childhood: hormonal and metabolic status at presentation, response to treatment, and predictors of mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2014;99(6):2128-37.
102. Crenn P, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut.* sept 2004;53(9):1279-86.
103. Joly F, Mayeur C, Messing B, Lavergne-Slove A, Cazals-Hatem D, Noordine M-L, et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* juill 2009;297(1):G116-123.
104. Le Beyec J, Billiauws L, Bado A, Joly F, Le Gall M. Short Bowel Syndrome: A Paradigm for Intestinal Adaptation to Nutrition? *Annu Rev Nutr.* 23 sept 2020;40:299-321.
105. Gillard L, Billiauws L, Stan-Iuga B, Ribeiro-Parenti L, Jarry A-C, Cavin J-B, et al. Enhanced Ghrelin Levels and Hypothalamic Orexigenic AgRP and NPY Neuropeptide Expression in Models of Jejuno-Colonic Short Bowel Syndrome. *Sci Rep.* 21 2016;6:28345.
106. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* sept 2000;47(3):370-6.
107. François M, Barde S, Achamrah N, Breton J, do Rego J-C, Coëffier M, et al. The number of preproghrelin mRNA expressing cells is increased in mice with activity-based anorexia. *Neuropeptides.* juin 2015;51:17-23.
108. Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko J-R, Huus KE, et al. Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 sept 2018;115(36):E8489-98.

109. Breton J, Giallourou N, Nobis S, Morin A, Achamrah N, Goichon A, et al. Characterizing the metabolic perturbations induced by activity-based anorexia in the C57Bl/6 mouse using 1H NMR spectroscopy. *Clin Nutr.* août 2020;39(8):2428-34.
110. Joly F, Mayeur C, Bruneau A, Noordine M-L, Meylheuc T, Langella P, et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie.* juill 2010;92(7):753-61.
111. Mayeur C, Gillard L, Le Beyec J, Bado A, Joly F, Thomas M. Extensive Intestinal Resection Triggers Behavioral Adaptation, Intestinal Remodeling and Microbiota Transition in Short Bowel Syndrome. *Microorganisms.* 8 mars 2016;4(1).
112. Gillard L, Mayeur C, Robert V, Pingetot I, Le Beyec J, Bado A, et al. Microbiota Is Involved in Post-resection Adaptation in Humans with Short Bowel Syndrome. *Front Physiol.* 2017;8:224.
113. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 18 déc 2018;138(25):2908-18.
114. Tarantino G, Balsano C. Gastrointestinal peptides and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* févr 2020;27(1):11-5.
115. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 avr 2021;325(14):1414-25.
116. Gimeno RE, Briere DA, Seeley RJ. Leveraging the Gut to Treat Metabolic Disease. *Cell Metab.* 7 avr 2020;31(4):679-98.
117. Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Wewer Albrechtsen NJ, Kenkre J, et al. Combined GLP-1, Oxyntomodulin, and Peptide YY Improves Body Weight and Glycemia in Obesity and Prediabetes/Type 2 Diabetes: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care.* août 2019;42(8):1446-53.
118. Frias JP, Bastyr EJ, Vignati L, Tschöp MH, Schmitt C, Owen K, et al. The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 1 août 2017;26(2):343-352.e2.
119. Bernardo B, Joaquim S, Garren J, Boucher M, Houle C, LaCarubba B, et al. Characterization of cachexia in the human fibrosarcoma HT-1080 mouse tumour model. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* déc 2020;11(6):1813-29.
120. Wakabayashi et al Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2021 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/?term=Wakabayashi+et+al+Journal+of+cachexia%2C+sarcopenia+and+muscle+2021&sort=date&size=100>
121. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* avr 2016;17(4):519-31.
122. Hong Y, Lee JH, Jeong KW, Choi CS, Jun H-S. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* août 2019;10(4):903-18.
123. Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Das N, Pal S, China SP, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents. *Metabolism.* févr 2020;103:154044.
124. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, et al. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *J Am Med Dir Assoc.* 1 oct 2016;17(10):896-901.
125. Diz-Chaves Y, Toba L, Fandiño J, González-Matías LC, Garcia-Segura LM, Mallo F. The GLP-1 analog, liraglutide prevents the increase of proinflammatory mediators in the hippocampus of male rat pups submitted to maternal perinatal food restriction. *J Neuroinflammation.* 5 déc 2018;15(1):337.
126. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* août 2011;23(8):739-e328.
127. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee H-M, Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. *Clin Nutr.* août 2020;39(8):2479-86.
128. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* avr 2016;35(2):247-307.

129. Joly F, Seguy D, Nuzzo A, Chambrier C, Beau P, Poullenot F, et al. Six-month outcomes of teduglutide treatment in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure: A real-world French observational cohort study. *Clin Nutr.* sept 2020;39(9):2856-62.
130. Pevny S, Pape U-F, Elezkurtaj S, Rieger A, Jürgensen C, Blüthner E, et al. De Novo Development of Distal Jejunal and Duodenal Adenomas After 41 Months of Teduglutide Treatment in a Patient With Short-Bowel Syndrome: A Case Report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2 août 2020;

Peptide	Cellules (site majeur de production)	Stimuli	Récepteurs	Principaux effets
Ghréline	estomac	↗ Signaux neuronaux (noradrénaline...) Et inhibition par les macronutriments, hormones (insuline...)	GSH-R	↗ Appétit, vidange gastrique et motilité intestinale, ↗ production hépatique de glucose à jeun et la lipogénèse
CCK	duodénum, intestin proximal	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (longue chaîne)	CCK1 et CCK2-	↗ satiété, sécrétions biliopancréatiques ↘ motilité gastrique ↗ sécrétion insuline
GIP	intestin proximal	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (longue chaîne)	GIP-R	↗ sécrétion insuline en réponse au glucose ↗ la lipogénèse
GLP-1	intestin distal : iléon et colon	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (à longue chaîne et à chaîne courte), acides biliaires, hormones (ghréline, GIP...) métabolites bactériens (indole...)	GLP-1R	↗ satiété, vidange gastrique et sécrétion d'insuline en réponse au glucose, ↘ glucagon
GLP-2	intestin distal : iléon et colon	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (à longue chaîne et à chaîne courte), acides biliaires, métabolites bactériens (indole...)	GLP-2R	Hypertrophie intestinale ↗ barrière intestinale, flux sanguin intestinal (rôle protecteur)
PYY	intestin distal : iléon et colon	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (à longue chaîne et à chaîne courte), acides biliaires, hormones (CCK...) métabolites bactériens (indole...)	PYY ₍₃₋₃₆₎ : NPYR2 ou Y2R	↗ satiété ↘ vidange gastrique et motilité intestinale ↘ sécrétion pancréatique
OXM	intestin distal : iléon et colon	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (à longue chaîne et à chaîne courte), acides biliaires, métabolites bactériens (indole...)	GLP-1R, Glucagon R	↘ Appétit et vidange gastrique ↗ sécrétion insuline
Glicentine	intestin distal : iléon et colon	↗ glucose, acides aminés, Acides Gras (à longue chaîne et à chaîne courte), acides biliaires, métabolites bactériens (indole...)	Non connu	Peu décrit, effet possible sur sécrétion d'insuline et homéostasie glucidique ...

Tableau 1 : sécrétions et principaux effets des entérohormones intestinales (17, 28, 31, 66, 88, 114)

Peptide	Obésité	Chirurgie bariatrique	Agonistes/antagonistes
Ghréline	↘ sécrétion	↘ après sleeve, mais peu ou pas après bypass, ↘ appétit et prise alimentaire controversé	Pas d'effet sur le poids des antagonistes testés chez l'homme
CCK	controversé ↘ expression dans les cellules entéro-endocrines	↗ après sleeve, controversé après bypass ↘ poids et prise alimentaire ?	Risque de pancréatite et de cancer du pancréas démontré en phase préclinique
GIP	↗ sécrétion ↘ efficacité en cas de diabète	↗ après sleeve, controversé après bypass. ↘ du diabète ?	- Doubles agonistes GIP/GLP-1, phase 2, - triples agonistes GLP-1/GIP / Glucagon, phase 1 traitement du diabète et obésité
GLP-1	↘ sécrétion ↘ densité des cellules surtout chez les diabétiques	↗ après bypass et moindre après sleeve ↘ du poids et du diabète, ↗ hypoglycémies après bypass	- Simple agoniste largement utilisés pour le traitement du diabète et de l'obésité - Doubles et triples agonistes GLP-1/GIP et Glucagon
GLP-2	?	↗ après sleeve et bypass, stabilisation du poids ?	- Agonistes utilisés dans le syndrome du grêle court
PYY	↘ sécrétion ↘ expression dans les cellules entéro-endocrines	↗ après bypass et moindre après sleeve. ↘ poids et prise alimentaire	- Simples agonistes en phase 1 dans l'obésité
OXM	?	↗ après bypass Corrélée à perte de poids après bypass et sleeve	- Agonistes améliorent l'obésité et le diabète en phase préclinique
Glicentine	?	↗ après bypass et sleeve. Corrélée à perte de poids et aux hypoglycémies	- Fortes doses ↗ sécrétion d'insuline et croissance intestinale chez l'animal (effet GLP-1/GLP-2 ?)

Tableau 2 : entérohormones au cours de l'obésité et après chirurgie gastro-intestinale
(88, 114)

Légende des figures

Figure 1 : la distribution des cellules entéroendocrine selon les hormones qu'elles produisent est indiquée le long du tractus gastro-intestinal (de l'estomac au colon)

Figure 2 : exemples des nombreux effets locaux (en vert) ou à distance (en bleu) des hormones sécrétées par le tractus gastro-intestinal

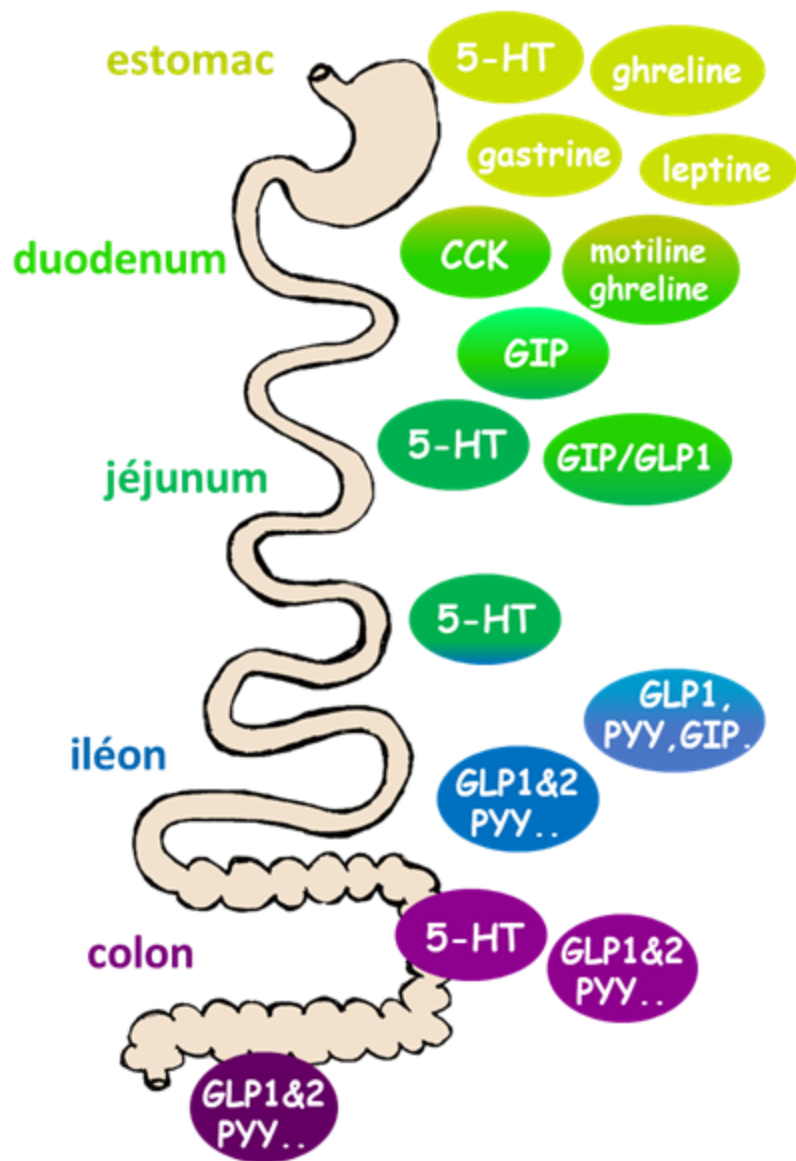


Figure 1 : la distribution des cellules entéroendocrine selon les hormones qu'elles produisent est indiquée le long du tractus gastro-intestinal (de l'estomac au colon)

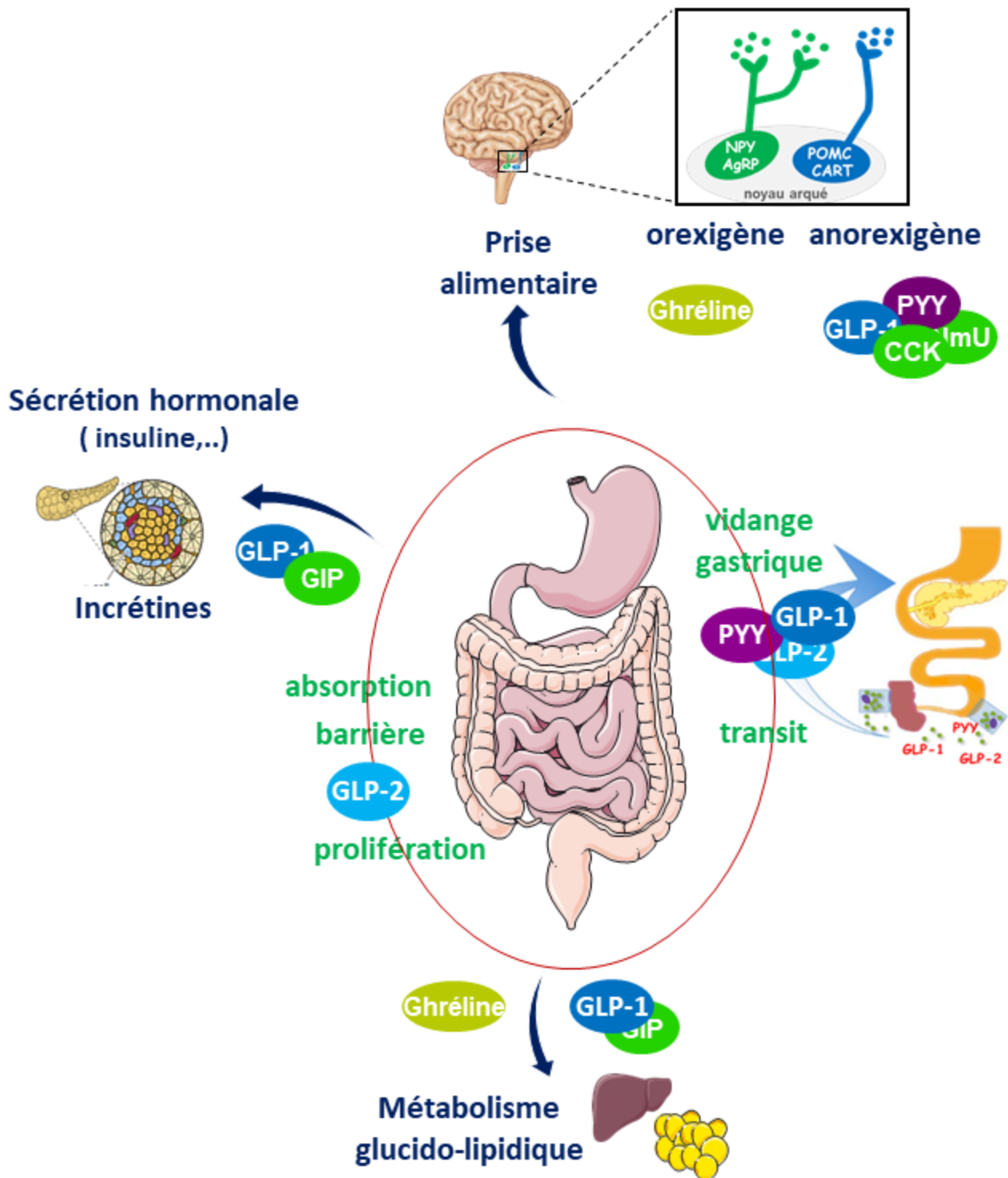


Figure 2 : exemples des nombreux effets locaux (en vert) ou à distance (en bleu) des hormones sécrétées par le tractus gastro-intestinal