

# Bases physiologiques et régulation de la barrière intestinale et de la protection cellulaire épithéliale – Application au porcelet au sevrage

**Dr. Jean-Paul Lallès**  
Ingénieur Agronome, PhD

**INRA Rennes, France**



ALIMENTATION  
AGRICULTURE  
ENVIRONNEMENT





# Plan

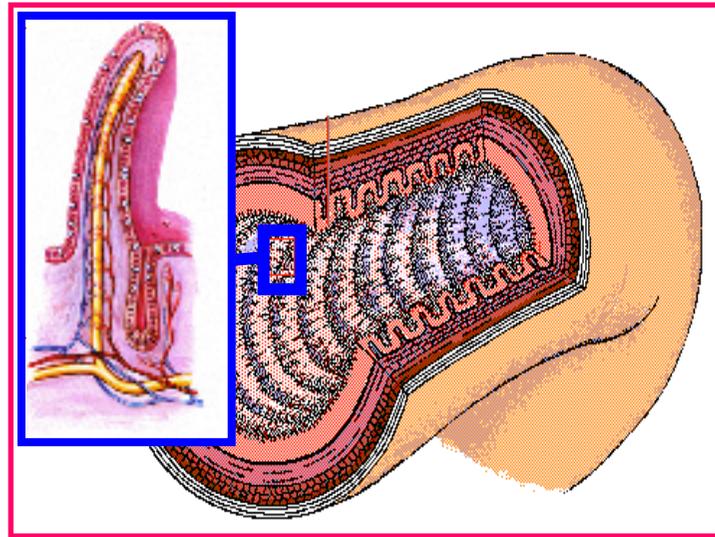
## Introduction

**I – Progrès récents sur la fonction de barrière intestinale et la cytoprotection épithéliale**

**II – Données récentes sur la physiologie du sevrage chez le porc**

**Conclusions & perspectives**

# Fonctions intestinales



## PHYSIOLOGIE

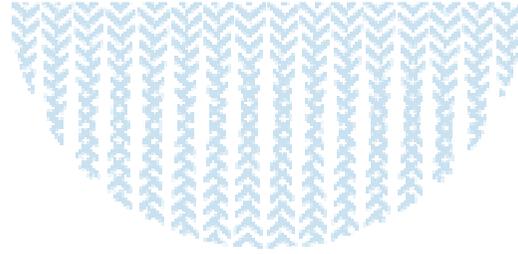
- Absorber nutriments, électrolytes et eau
- Sécréter électrolytes & eau
- Agir comme **barrière sélective** contre l'entrée des substances 'toxiques'

## MICROBIOLOGIE

- Héberger et nourrir des bactéries commensales
- Limiter la croissance et les effets des pathogènes (= résistance à la colonisation)

## IMMUNOLOGIE

- Tolérer les antigènes du self et les antigènes non dangereux (aliments, bactéries commensales)
- Développer des réponses immunitaires appropriées contre les pathogènes et les antigènes dangereux



# **I - Progrès récents sur la fonction de barrière intestinale et la cytoprotection épithéliale**

# Composants de la barrière intestinale

Mucus

Défensines

Immunoglobuline A (IgA)

Enzymes digestives et peptides

**Epithélium**

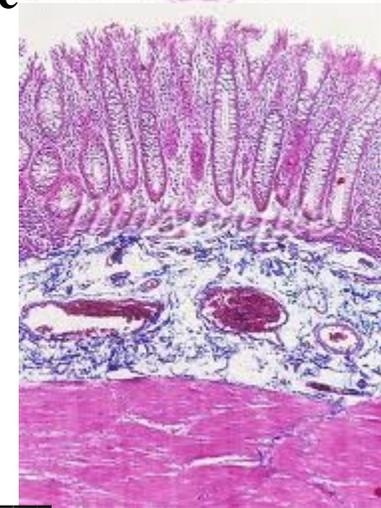
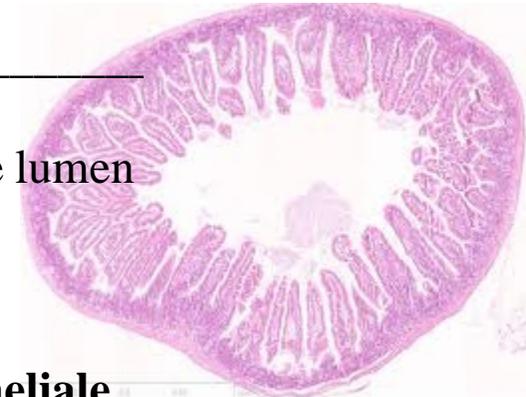
- **entérocytes/colonocytes**
- **jonctions serrées/protéines** (e.g. occludine, claudines, zonula occludens)
- **systèmes de cytoprotection** (e.g. HSP)

Réseau de cellules immunitaires (lymphocytes intra-épithéliaux, cellules dendritiques, lymphocytes T et B, mastocytes, etc.)

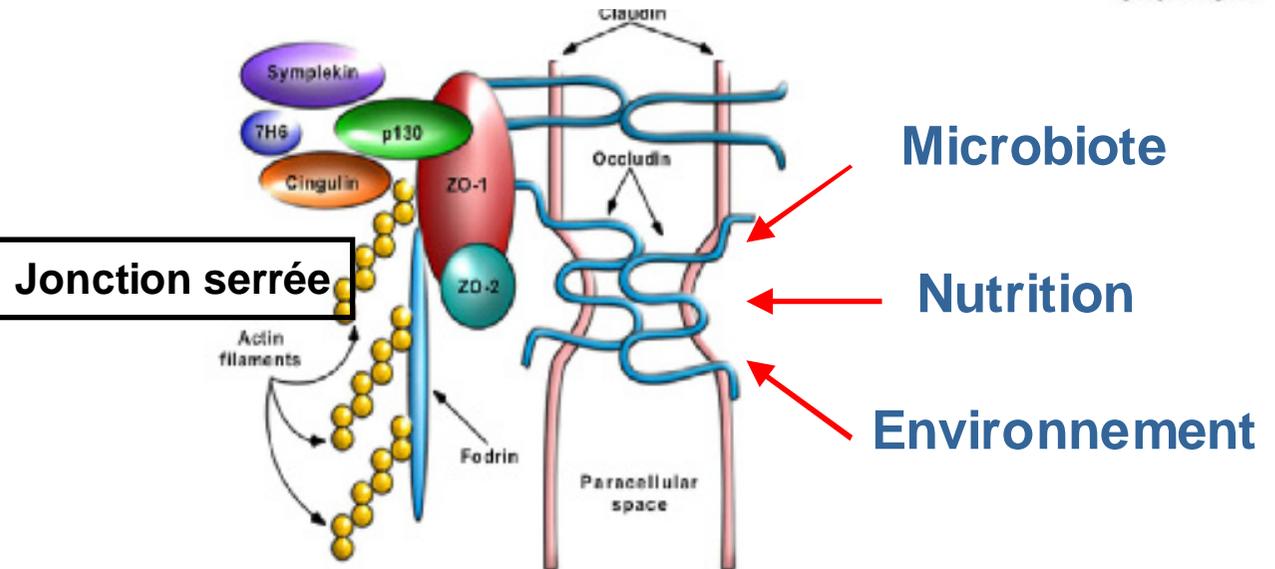
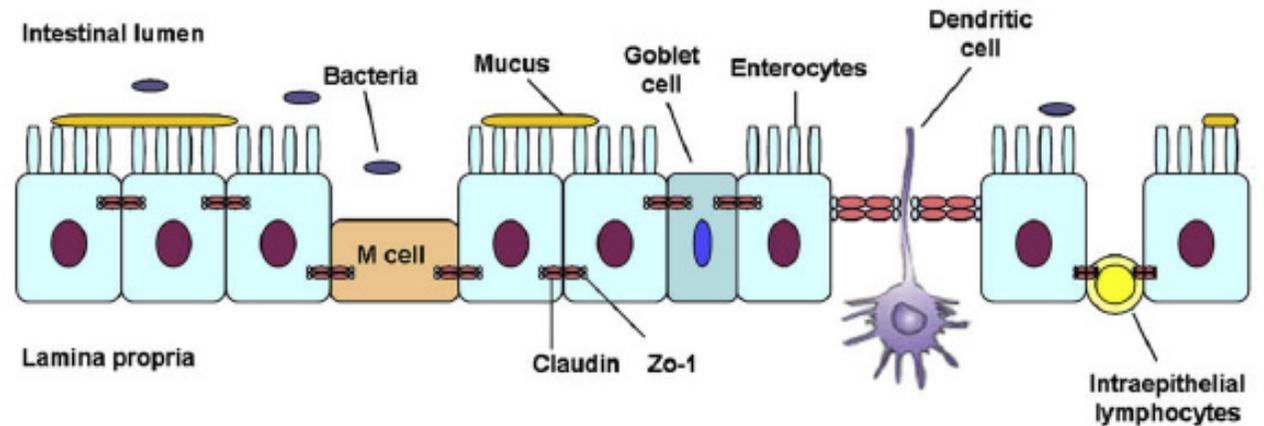
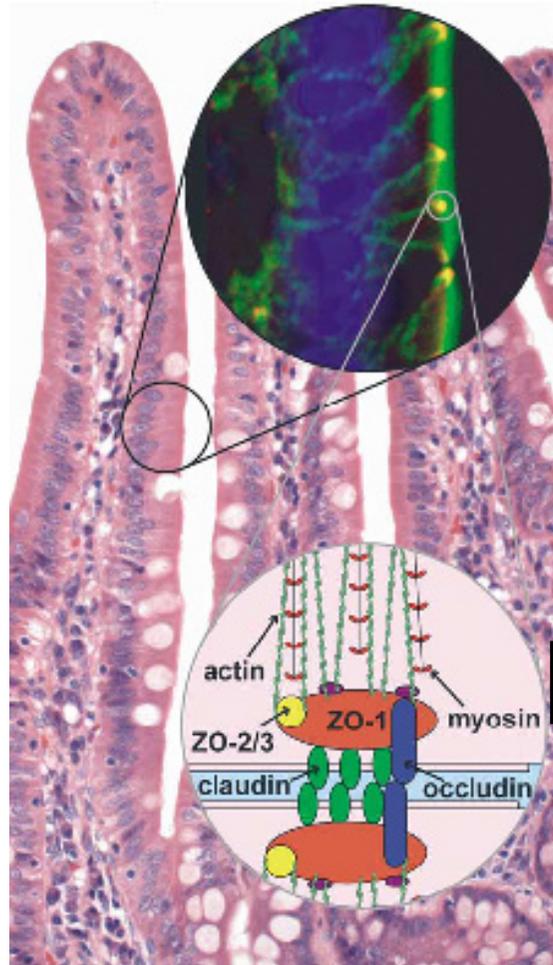
sécrétés dans le lumen

**barrière épithéliale**

lamina propria



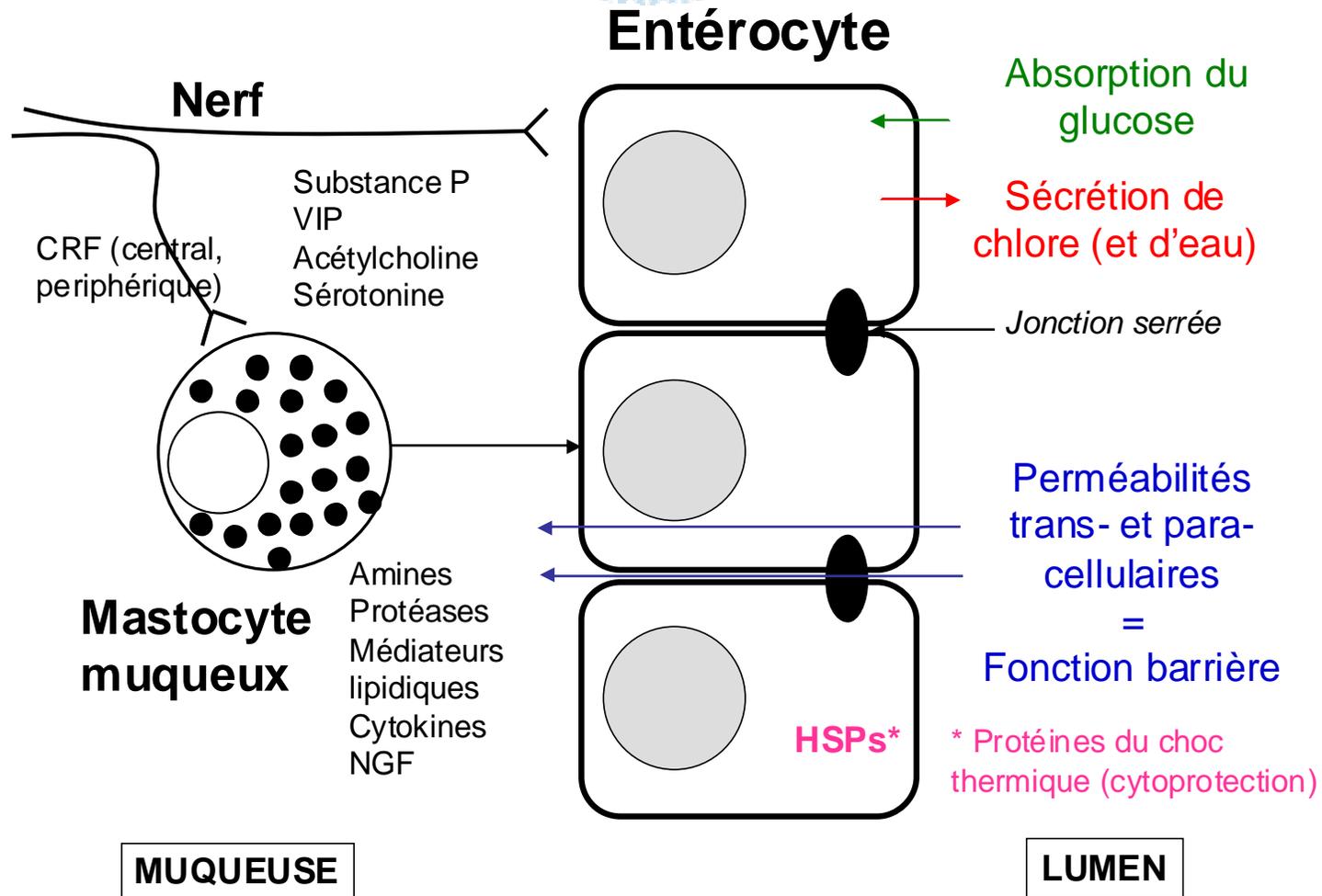
# Importance et complexité de la fonction barrière et des jonctions serrées



(Clayburgh et al., 2004; Fasano et al. 2004)



# Physiologie intestinale et sa régulation neuro-immune



(Adapté de Gareau et al. 2008)

# Protéines du choc thermique et cytoprotection du tube digestif

- Famille de protéines très conservées
- Poids moléculaire : de moins de 10 à plus de 110 kDa
- constitutives : chaperonnes moléculaires impliquées dans le 'pliage' des protéines + leur translocation à la membrane plasmique
- inductibles : en conditions de **stress** → stabilisation des protéines + prévention de leur dénaturation pendant le **stress (e.g. chaleur, toxiques, oxydation, nutrition (jeûne))**
- élevées dans l'estomac et le côlon, faibles dans l'intestin grêle, en conditions 'normales'

HSP70 (constitutive + inductible) : trafic cellulaire des protéines ; protéines mal conformées → protéasome ; **renaturation des protéines endommagées à la suite d'un stress → cytoprotection** ; (présentation des antigènes : APC)

HSP25/27 (inductible) : **stabilisation du cytosquelette (actine) et des contacts cellule-cellule → maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale**

# Facteurs modulant les protéines HSP intestinales et cytoprotection

## Bactéries et composants bactériens

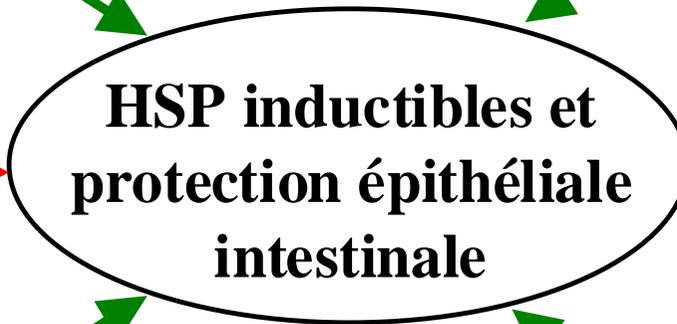
- Bactéries commensales (HSP72)
- LPS d'*E. coli* (HSP25)
- Super-antigène (HSP 25 et HSP 72)
- Autres...

## Métabolites bactériens

- Butyrate (HSP 25)
- fMLP (HSP 25)
- Autres...

Lectines des aliments

-



+

+

+

+

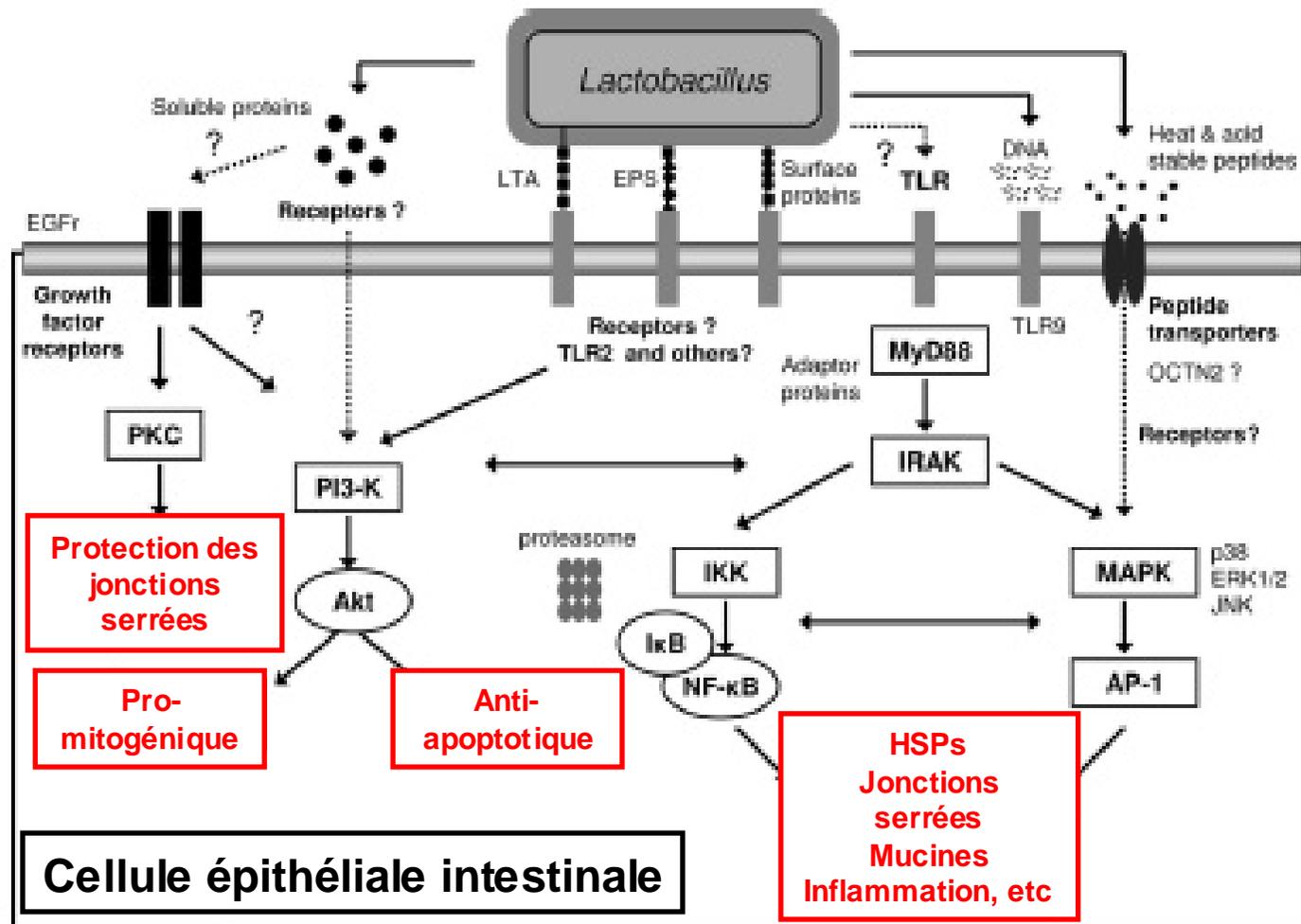
Acides aminés

- glutamine (HSP 70)

Bactéries probiotiques

- Facteurs solubles
- Autres...

# Probiotiques et homéostasie intestinale



(Lebeer et al. 2008)



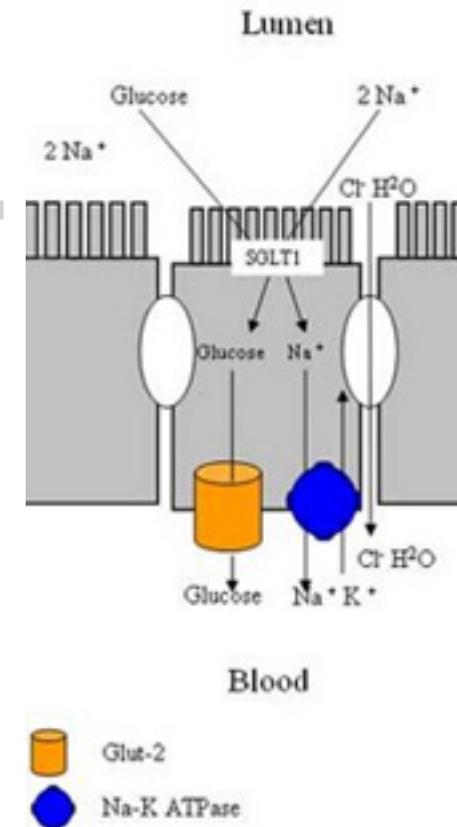
# L'absorption du glucose par le transporteur SGLT-1 induit la protection intestinale

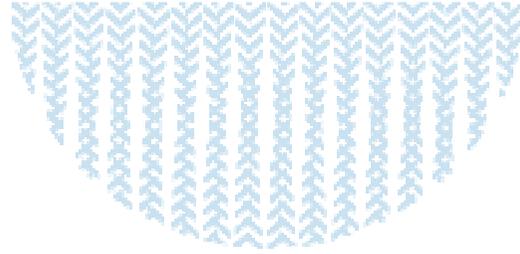
*The FASEB Journal* • Research Communication 2005. 19, 1825-1832.

## SGLT-1-mediated glucose uptake protects intestinal epithelial cells against LPS-induced apoptosis and barrier defects: a novel cellular rescue mechanism?

Linda C. H. Yu,\* Andrew N. Flynn,\* Jerrold R. Turner,<sup>†</sup> and Andre G. Buret<sup>\*,1</sup>

\*Department of Biological Sciences, Mucosal Inflammation Research Group, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; and <sup>†</sup>Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA





## **II - Données récentes sur la physiologie du sevrage chez le porc**

# Le processus du sevrage

- Transition du sevrage = **ACCUMULATION DE STRESS**

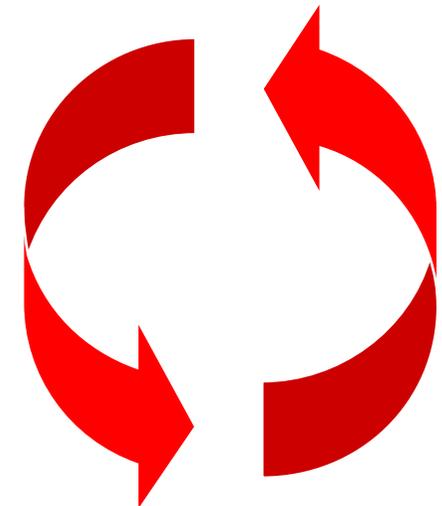
- séparation brutale de la mère
  - mélange de porcs, nouvel environnement
  - changement alimentaire du lait à des aliments (secs) moins digestibles et plus complexes → stress nutritionnel
- Stress psychologique

- Conséquence 1 = **SOUS-NUTRITION**

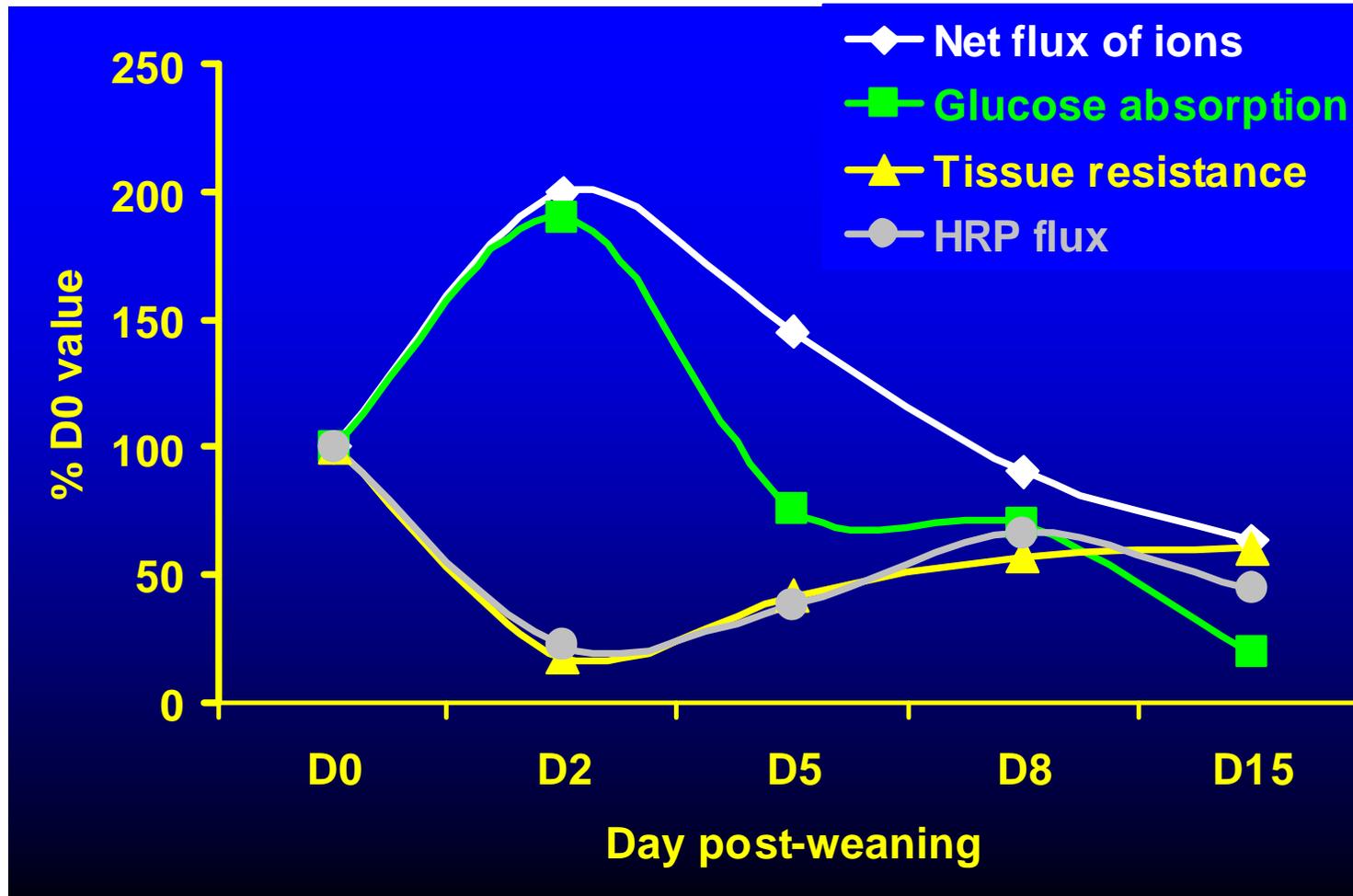
- arrêt de croissance (transitoire)
- niveau d'ingestion faible et très variable

- Conséquence 2 = **TROUBLES DIGESTIFS**

- architecture et fonctions intestinales
- microbiote intestinal
- système immunitaire local

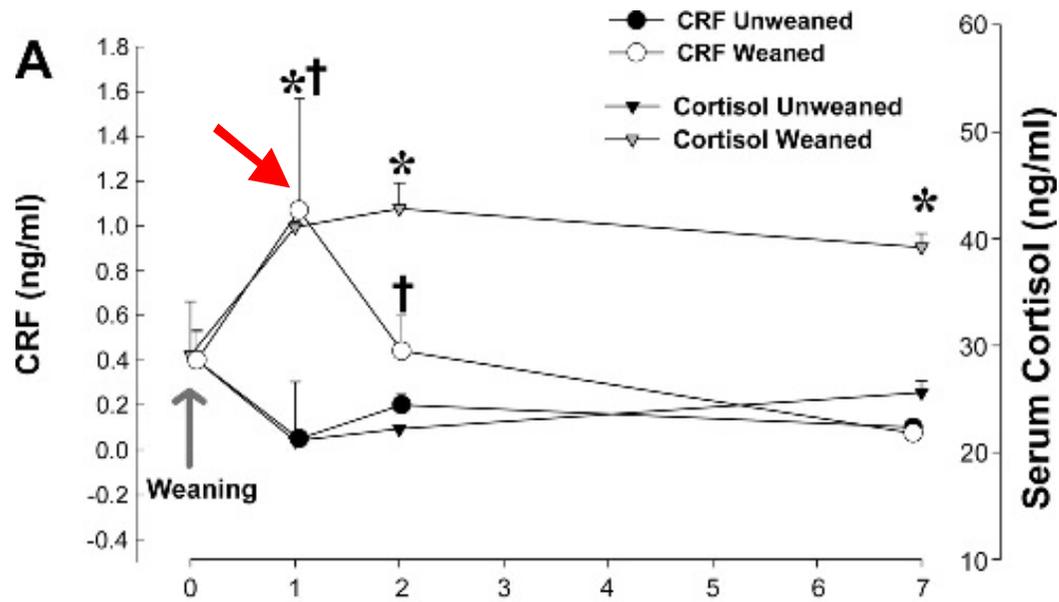


# Sevrage et fonctions barrière, absorption et sécrétion de la muqueuse intestinale

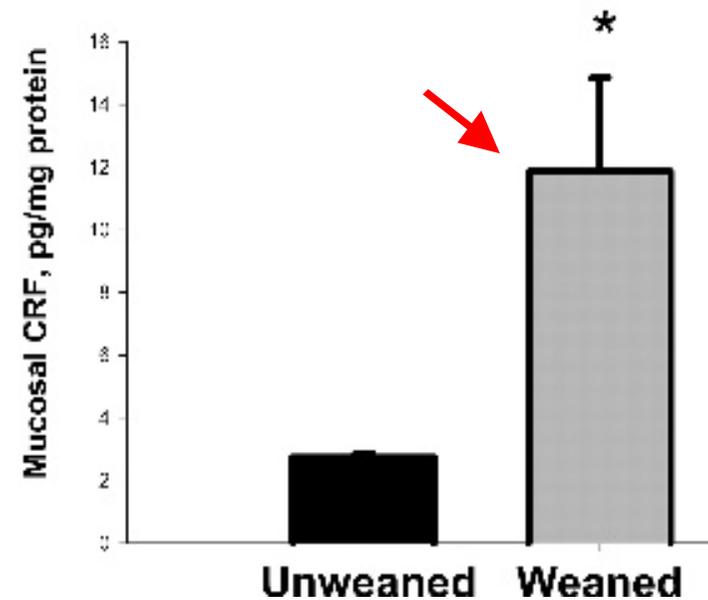


(Boudry et al 2004)

# CRF et sevrage chez le porc



**CRF plasmatique**

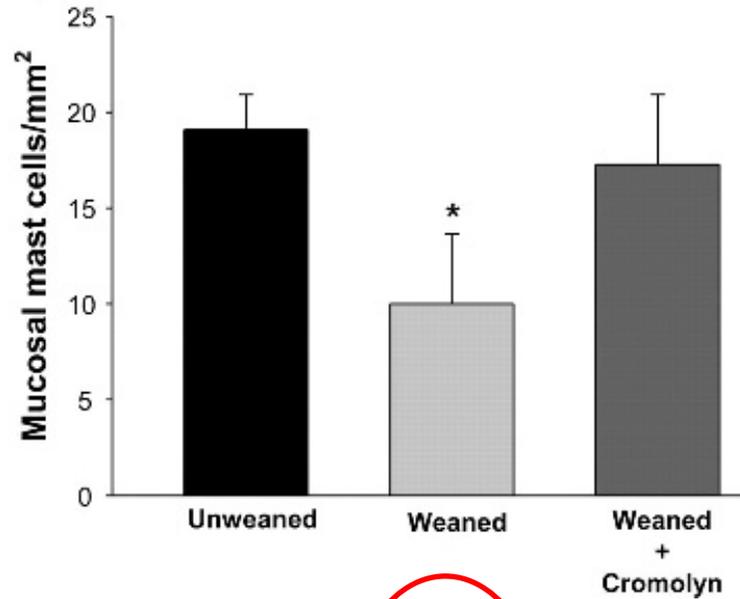


**CRF Intestinal**

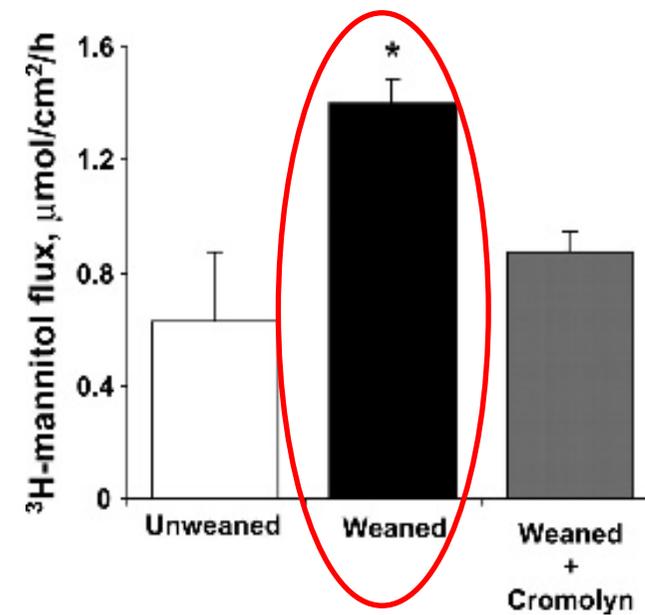
*Moesser et al. 2007 a,b (Am J Physiol)*

# Mastocytes intestinaux et sevrage chez le porc

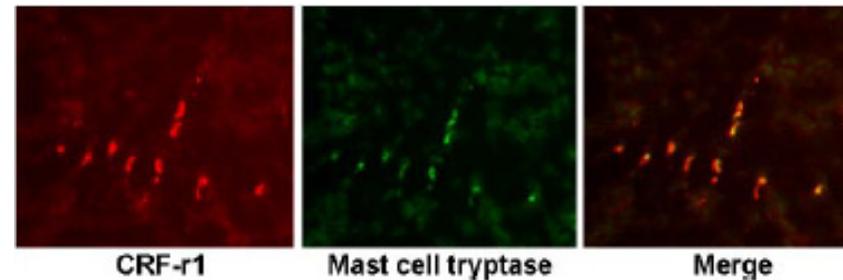
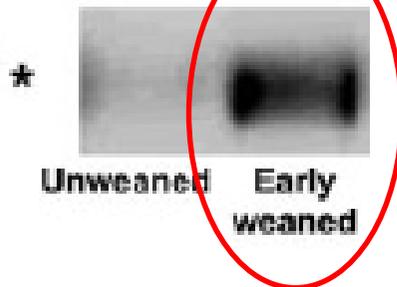
## Densité de mastocytes muqueux



## Perméabilité para-cellulaire



Mast cell tryptase



Moesser et al. 2007b (Am J Physiol)

# CRF, mastocytes et physiologie digestive post-sevrage chez le porc

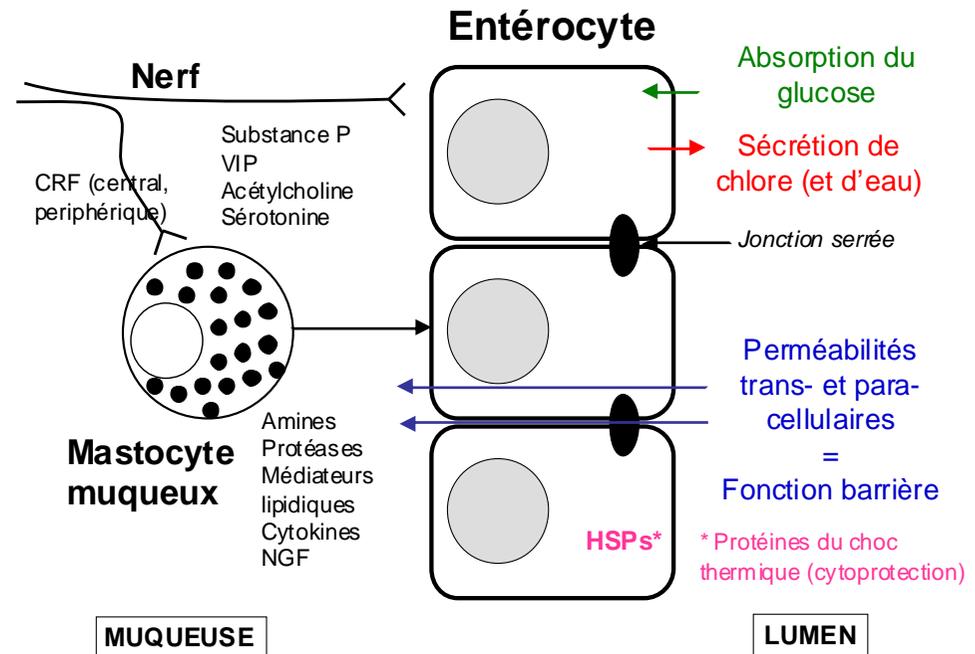
- **Corticotropin Releasing Factor (CRF)** : augmenté dans plasma et muqueuse intestinale
- Antagoniste des **récepteurs au CRF** : corrige hypersécrétion intestinale induite par le sevrage
- Dégranulation des **mastocytes et tryptase tissulaire** : augmentées après sevrage ;
- Anti-dégranulant des **mastocytes** : corrige défauts de perméabilité induits par le sevrage ;
- **Système nerveux entérique et prostaglandines** : impliquées dans les désordres sécrétoires et de perméabilité intestinales.

*Moeser et al. 2007 a,b (Am J Physiol)*  
*Smith et al. 2010 (Am J Physiol)*



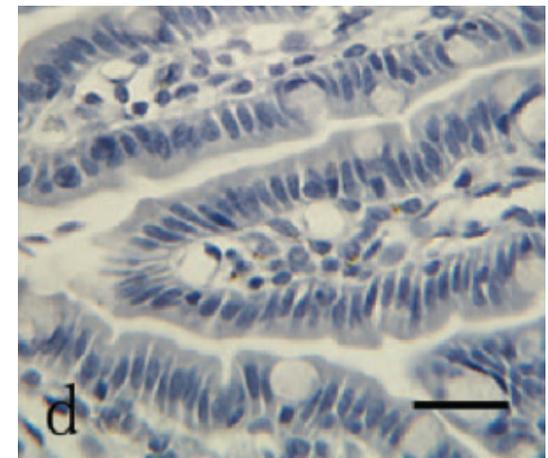
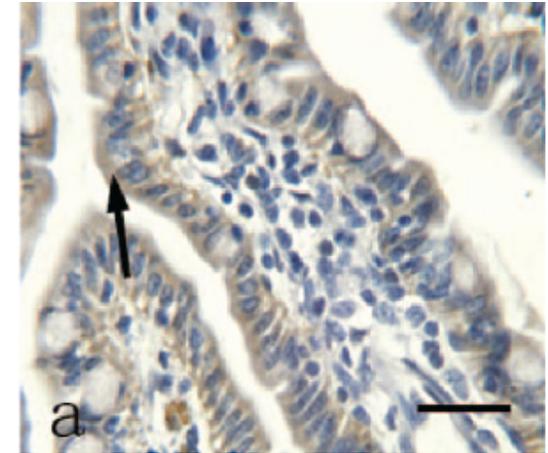
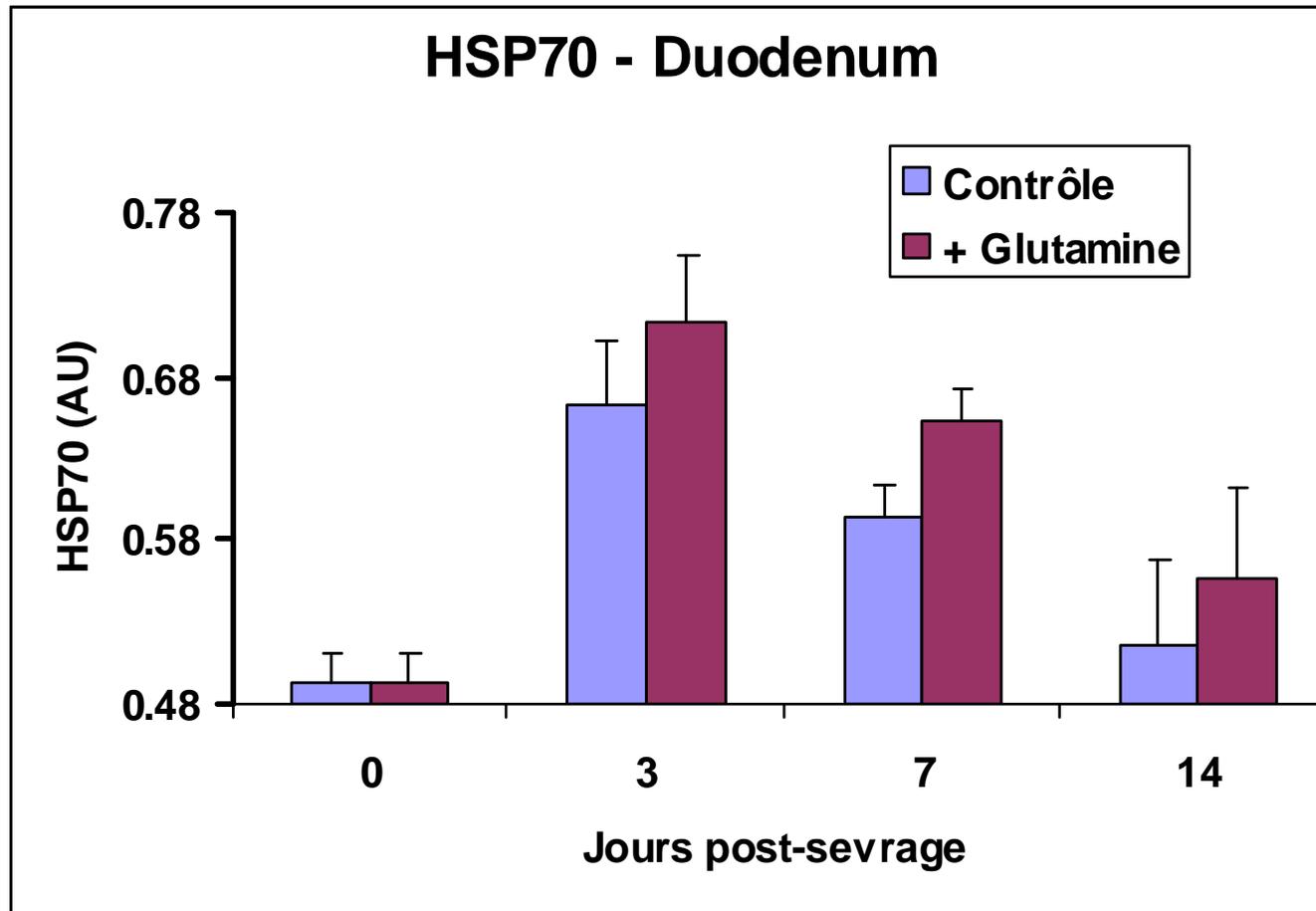
# Physiologie intestinale et sa régulation neuro-immune chez le porc

**Le schéma présenté précédemment est valide pour le porc**



(Adapté de Gareau et al. 2008)

# Glutamine et HSP intestinales chez le porcelet sevré



*Zhong et al. (2009)*

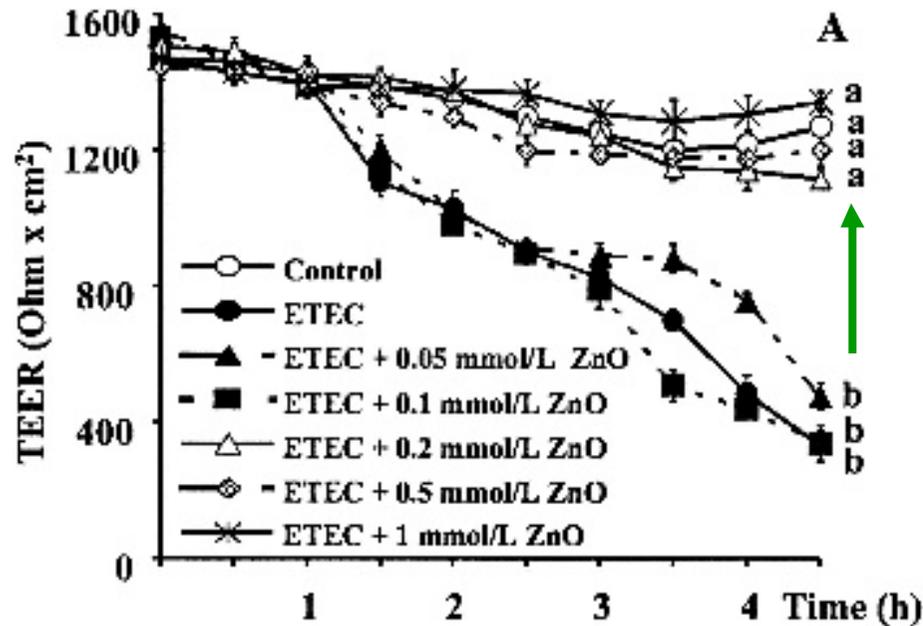
INRA

# Modulation des fonctions intestinales par le Zinc (oxyde) chez le porcelet sevré

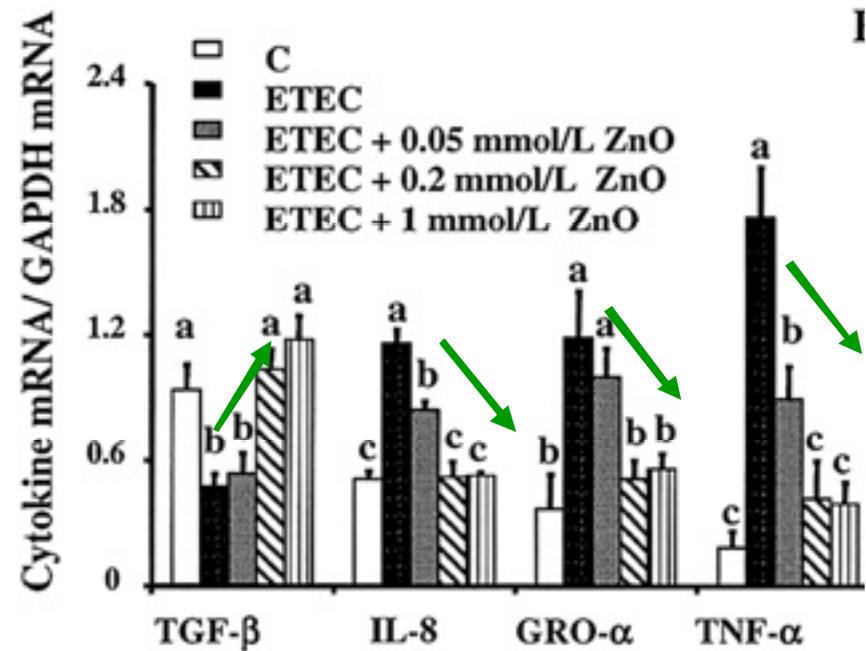
## Supplémentation en Zn (oxyde) des aliments sevrage :

- améliore la fonction de **barrière intestinale** en augmentant l'expression des protéines **occludine et ZO-1** (Zhang & Guo, 2009)
- réduit la densité de **mastocytes muqueux** et la **concentration d'histamine tissulaire** (Ou et al. 2007)
- augmente l'absorption intestinale de **glucose** (Carlson et al. 2004)
- atténue la **sécrétion de chlore (AMPC-dépendante)** observée après le sevrage (Feng et al. 2006)
- (stimule probablement l'expression des HSP inductibles)
- **Multiple actions bénéfiques du Zinc**

# Zinc, perméabilité et cytokines intestinales (Caco2)



Le zinc restaure la perméabilité para-cellulaire altérée par un pathogène (ETEC)



Le zinc restaure les profils de cytokines induites par un pathogène (ETEC)

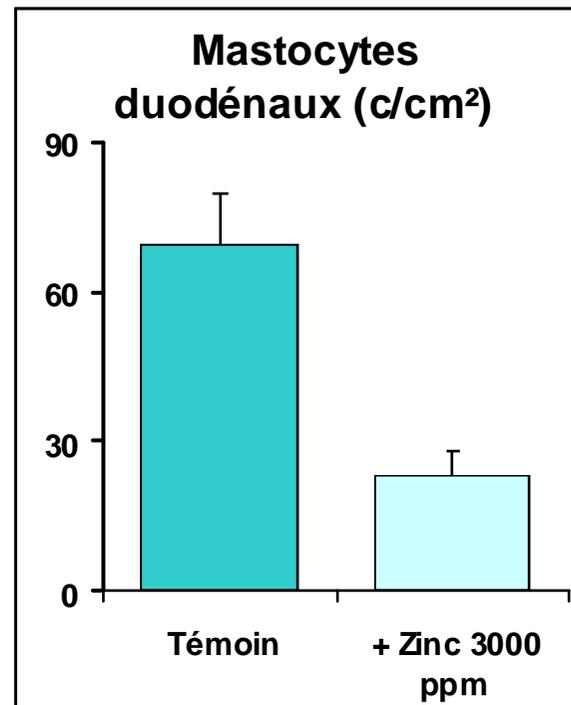
(Roselli et al. 2003)

# Modulation des fonctions intestinales par le Zinc (oxyde) chez le porcelet sevré

The numbers of mast cells (cells/cm<sup>2</sup>) in the small intestine of weanling piglets fed diets containing normal or high levels of ZnO in Experiment 1

Location	Control	Treatment	P value
Duodenum mucosa	64.9±10.2	23.4±4.8	<.01
Duodenum submucosa	100.8±9.7	38.9±4.8	<.01
Duodenum chorion	34.5±10.9	19.6±3.2	.22
Proximal jejunum mucosa	85.3±7.1	42.2±4.5	<.01
Proximal jejunum submucosa	119.0±7.1	70.4±4.3	<.01
Proximal jejunum chorion	28.6±2.9	14.1±2.0	<.01
Middle jejunum mucosa	88.5±5.9	40.5±4.9	<.01
Middle jejunum submucosa	143.3±7.4	79.9±10.4	<.01
Middle jejunum chorion	23.5±3.2	13.6±1.5	<.02
Distal jejunum mucosa	107.4±3.6	48.2±6.7	<.01
Distal jejunum submucosa	138.1±6.6	83.6±6.4	<.01
Distal jejunum chorion	16.6±3.1	19.6±4.9	.61
Ileum mucosa	79.2±5.7	51.2±3.7	<.01
Ileum submucosa	124.6±7.2	86.5±4.8	<.01
Ileum mucosa chorion	29.1±7.9	14.3±3.6	.12

The treatment diet contained 3000 mg Zn per kilogram. Data are means±S.D. n=6.



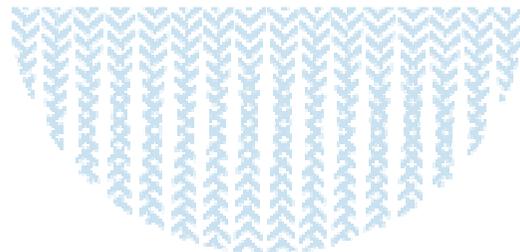
(Ou et al. 2007)

# Probiotiques et physiologie intestinale chez le porcelet sevré

PROBIOTIC	Model	Variable	variation	Ref
<b>E. coli (Nissle 1917)</b>	<b>weaned pig</b>	<b>Cl- secretion</b>	<b>decreased</b>	(1)
<b>E. coli (Nissle 1917)</b>	<b>weaned pig + ETEC</b>		"	(1)
<b>Saccharomyces boulardii</b>	<b>growing pig</b>		"	(2)
<b>Saccharomyces boulardii</b>	"		"	(3)
<b>Bacillus cereus, toyoi</b>	"		"	(3)
<b>Saccharomyces boulardii</b>	<b>growing pig</b>	<b>Na+ glucose absorption</b>	<b>increased</b>	(4)
<b>Bacillus cereus (caron, toyoi)</b>				(4)
<b>E. coli (Nissle 1917)</b>	<b>weaned pig + ETEC</b>	<b>Paracellular permeability</b>	<b>increased</b>	(1)
<b>Saccharomyces boulardii</b>	<b>growing pig</b>		<b>decreased</b>	(3)
<b>Saccharomyces boulardii</b>	<b>growing pig</b>	<b>Tissue conductance</b>	<b>increased</b>	(4)
<b>Bacillus cereus (toyoi)</b>				(4)

(1) Schroeder et al. 2006, (2) Schroeder et al. 2004

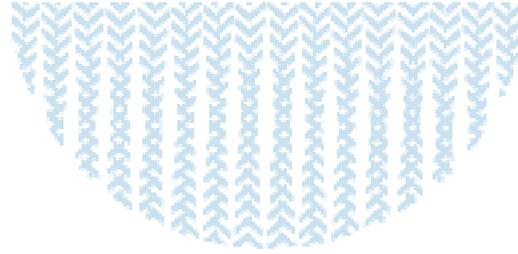
(3) Winckler et al. 1998, (4) Breves et al. 2000



## **Conclusions et perspectives**

# Conclusions and perspectives

- **Fonctions intestinales multiples et complexes (absorption, sécrétion ; barrière ; cytoprotection)**
- **Importance de :**
  - du système nerveux et des mastocytes intestinaux dans le contrôle de la plupart de ces fonctions, en particulier la barrière
  - des HSP dans la cytoprotection épithéliale intestinale ;
  - du microbiote et des nutriments dans la régulation de la physiologie intestinale
- **Compréhension croissante des bases moléculaires des fonctions intestinales doit permettre d'optimiser les conditions d'élevage et d'alimentation pour limiter les dysfonctionnements digestifs post-sevrage chez le porcelet.**



**Merci de votre attention !**



**INRA**