

Rôle des glucorécepteurs vagues de l'intestin dans la régulation de l'insulinémie

par N. MEI, Régine JEANNINGROS, A. BOYER

C.N.R.S., INP. 1, 31, chemin Joseph-Aiguier,
13274 Marseille Cedex 2.

Summary. *Role of vagal intestinal glucoreceptors in insulin regulation.*

This paper summarizes recent data on the existence of insulin nervous regulation by duodenal glucoreceptors which are connected to non-medullated fibres included in the vagal nerves. These glucoreceptors respond to intestinal perfusion of glucose or other carbohydrates, but other conventional mechanical stimuli are unable to activate them ; therefore, they must be considered as true specific glucoreceptors. Their activation produces an immediate increase of insulin which precedes changes in glycemia. From bivagotomy experiments and from experiments which pharmacologically exclude the efferent parasympathetic or sympathetic fibres, it has been shown that this regulation is chiefly mediated by the vagal nerves. On the other hand, it was found that glucoreceptor afferents project on the hypothalamic nuclei (VMH and LHA) like the whole splanchnic and vagal afferents. The physiological importance and the role of insulin nervous regulation are discussed.

La participation du système nerveux à la régulation de l'insulinémie semblait démontrée par un ensemble de faits parmi lesquels il faut retenir les deux suivants : 1) les cellules β du pancréas reçoivent une double innervation cholinergique et adrénergique. Cela a été établi aussi bien par les techniques histologique, histochimique que pharmacologique (Woods et Porte, 1974) ; 2) La stimulation électrique du bout périphérique du nerf vague accroît nettement la sécrétion d'insuline (voir en particulier Daniel et Henderson, 1967). Néanmoins, la réalité et l'importance fonctionnelle de la régulation nerveuse de l'insulinémie restaient controversées.

L'objet de ce travail est de faire la synthèse des données que nous avons obtenues en réalisant une approche inhabituelle de cette question. En effet, nous avons d'abord mis en évidence des glucorécepteurs spécifiques dans le cadre d'une étude générale de la sensibilité viscérale (Mei, 1978). Ce n'est qu'ensuite que nous avons étudié leur rôle dans la régulation nerveuse de l'insulinémie, ainsi que les voies par lesquelles s'exercent leurs effets.

Les glucorécepteurs périphériques.

Leurs propriétés morpho-fonctionnelles. — Grâce à l'enregistrement unitaire des afférences vagales dans le ganglion plexiforme (voir Mei, 1962, 1970), nous avons pu

démontrer l'existence de véritables glucorécepteurs dans le duodénum du chat (Mei, 1978). Ces récepteurs, très généralement dépourvus d'une activité de base, sont en effet stimulés par la perfusion de l'intestin avec des hydrates de carbone et en particulier avec du glucose. Divers facteurs tels que la valeur de la glycémie, la pression osmotique du perfusât, le degré d'activité de l'intestin peuvent agir sur leur décharge, mais d'une façon indirecte en modifiant l'absorption du glucose. Les récepteurs sont toujours en rapport avec des fibres vagues amyéliniques et doivent correspondre de par leurs caractéristiques fonctionnelles (précocité de leur réponse notamment) aux terminaisons libres sous-épithéliales que l'on observe fréquemment au microscopie électronique (Mei, 1978).

Leur effet sur l'insulinémie. — Le dosage radio-immunologique de l'insuline sanguine a permis de montrer que la décharge des glucorécepteurs vagues était concomitante d'une augmentation de l'insulinémie. Celle-ci, qui apparaît rapidement (entre 10 et 30 sec), peut être aisément dissociée de l'effet propre du glucose sur les cellules β (fig. 1). De même, on peut exclure un mécanisme reposant sur la libé-

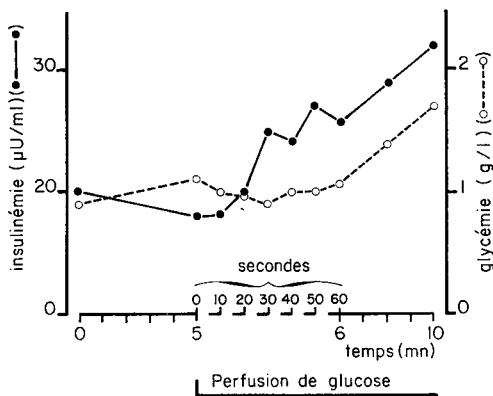


FIG. 1. — Exemple montrant chez un Rat anesthésié la variation rapide de l'insulinémie produite par la perfusion intestinale de glucose (200 g/l).

On a porté en fonction du temps les variations de la glycémie (graphique en trait pointillé) et de l'insulinémie (graphique en trait plein). On note que l'augmentation de l'insulinémie (ici à partir de 30 s) précède nettement celle de la glycémie (entre 1 et 3 min après le début de la perfusion de glucose).

ration des hormones intestinales et ce, pour deux raisons essentielles : 1) la brièveté de la réponse insulinémique n'est pas compatible avec la libération et surtout le transport de ces hormones jusqu'au pancréas ; 2) la stimulation du bout central d'un nerf vague, qui élimine toute possibilité d'une stimulation hormonale directe, provoque aussi une augmentation de l'insulinémie.

Voies et centres impliqués dans la régulation nerveuse de l'insulinémie.

Les voies. — La voie de ce réflexe est représentée essentiellement par les nerfs vagues : en effet, la bivagotomie supprime presque complètement l'augmentation de la libération d'insuline produite par la perfusion intestinale de glucose.

L'étude électrophysiologique précédente avait déjà établi *de facto* que la voie afférente est constituée par les deux nerfs vagues (Mei, 1978). Les résultats des expériences de bivagotomie montrent que les nerfs vagues constituent également la voie efférente principale. Ces données ont été confirmées par les expériences basées sur la suppression pharmacologique des fibres parasympathiques (injection i. v. d'atropine) et des fibres sympathiques (injection i. v. de propranolol — β bloquant — et de phentolamine — α bloquant —).

Les centres. — Il paraît maintenant bien établi (Jeanningros et Mei, 1980) que l'ensemble des afférences vagues et splanchniques projettent abondamment dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus (VMH). Cette étude globale a été confirmée pour les glucorécepteurs vagues, en perfusant l'intestin avec des solutions glucosées : des cellules du VMH sont en effet activées par ces stimulations. Ainsi, il semble bien que le VMH constitue un centre primordial dans la régulation nerveuse de l'insulinémie.

Rôle et importance de la régulation nerveuse de l'insulinémie.

La régulation nerveuse de l'insulinémie que nous avons étudiée dans ce travail a pour point de départ les glucorécepteurs de l'intestin et s'exerce essentiellement par la voie vagale. Le type de stimulations mis en œuvre (perfusion intestinale avec des solutions glucosées) démontre clairement qu'elle doit se produire dans les conditions physiologiques, lors des repas. Le rôle de cette régulation est de préparer, puis de renforcer l'effet insulinémiant du glucose. En dehors de ce rôle précis dans la régulation de l'insulinémie, les glucorécepteurs vagues de l'intestin pourraient intervenir dans des régulations plus générales (comportement alimentaire, balance énergétique, ...).

Ainsi les glucorécepteurs vagues représentent l'une des sources périphériques qui fournissent des informations sur l'absorption du glucose. Il était finalement logique que l'intestin, lieu privilégié de l'absorption, possède ses propres glucorécepteurs. Cela est d'autant moins surprenant que les données actuelles de la neurophysiologie viscérale ont mis l'accent sur l'extrême richesse de la sensibilité viscérale (Paintal, 1973 ; El Ouazzani et Mei, 1978 ; Mei, 1978).

Il ne faudrait cependant pas croire que cette régulation est unique. On sait que d'autres glucorécepteurs existent ailleurs, notamment dans le jéjunum (glucorécepteurs splanchniques : Sharma et Nasset, 1962 ; Harcastle *et al.*, 1978) et dans le foie (récepteurs vagues : Nijima, 1969). De plus, l'existence de réflexes anticipateurs à point de départ céphalique est bien connue (voir Nicolaidis, 1978). Cependant, ces autres régulations ne diffèrent pas seulement de celle que nous avons étudiée par leur point de départ et leurs voies afférentes, mais probablement aussi par leurs voies efférentes (participation plus grande des fibres sympathiques par exemple).

*Journées Ingestion-Digestion-Absorption
de l'Association française de Nutrition,
Paris, 15-16 novembre 1979.*

Références

- DANIEL P. M., HENDERSON J. R., 1967. The effect of vagal stimulation on plasma insulin and glucose levels in the baboon. *J. Physiol.*, **192**, 317-327.
- EL OUAZZANI T., MEI N., 1978. Innervation sensitive de la jonction gastroduodénale : données électrophysiologiques, histologiques et histochimiques récentes. *C. R. Soc. Biol.*, **172**, 283-288.
- HARCASTLE J., HARCASTLE P. J., SANFORD P. A., 1978. Effect of actively transported hexoses on afferent nerve discharge from rat small intestine. *J. Physiol. London*, **285**, 71-84.
- JEANNINGROS R., MEI N., 1980. Vagal and splanchnic effects at the level of the ventro-median nucleus of the hypothalamus in the cat. *Brain Res.* **185**, 239-251.
- MEI N., 1962. Enregistrement de l'activité unitaire des afférences vagales. Réception par micro-électrodes au niveau du ganglion plexiforme. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **2**, 361-364.
- MEI N., 1970. Disposition anatomique et propriétés électrophysiologiques des neurones sensitifs vagues chez le chat. *Exp. Brain Res.*, **11**, 465-479.
- MEI N., 1978. Vagal glucoreceptors in the small intestine of the cat. *J. Physiol. London*, **282**, 485-506.
- NICOLAIDIS S., 1978. Rôle des réflexes anticipateurs oro-végétatifs dans la régulation hydro-minérale et énergétique. *J. Physiol. Paris*, **74**, 1-29.
- NIIJIMA A., 1969. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **157**, 690-700.
- PAINTAL A. S., 1973. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol. Rev.*, **53**, 159-227.
- SHARMA K. N., NASSET E. S., 1962. Electrical activity in mesenteric nerves after perfusion of gut lumen. *Am. J. Physiol.*, **202**, 725-730.
- WOODS S. C., PORTE D., 1974. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.*, **54**, 596-619.
-