

## Quel rôle pour le glucagon-like peptide 1 produit par l'estomac ?

Lara Ribeiro-Parenti<sup>1,2</sup>, André Bado<sup>1</sup>, Maude Le Gall<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

<sup>2</sup>Service de chirurgie digestive œsogastrique et bariatrique, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. [maude.le-gall@inserm.fr](mailto:maude.le-gall@inserm.fr)

> Le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) est une hormone peptidique issue de la maturation post-traductionnelle du proglucagon. Elle est produite principalement par les cellules endocrines L intestinales [1], qui sont plus nombreuses dans l'iléon et le côlon. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots du pancréas lors des repas [2]. Cette activité « incrétiline » du GLP-1 est dépendante de la glycémie [3]. Le GLP-1 agit également sur le cœur et sur l'estomac, comme l'indique la présence de récepteurs du GLP-1 dans ces organes [4]. Dans l'estomac, les récepteurs du GLP-1 sont présents sur les cellules pariétales, les cellules endocrines, les neurones du plexus myentérique et les terminaisons nerveuses du nerf vague. Le GLP-1 inhibe la sécrétion acide gastrique par une action directe sur la cellule pariétale, et par une action indirecte en augmentant la sécrétion de somatostatine par les cellules D gastriques [5]. De plus, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique en provoquant une contraction du muscle pylorique [6]. Au cours d'un repas, cette action peut contribuer à réduire les variations glycémiques post-prandiales, ce qui contribuerait à l'homéostasie glucidique [7].

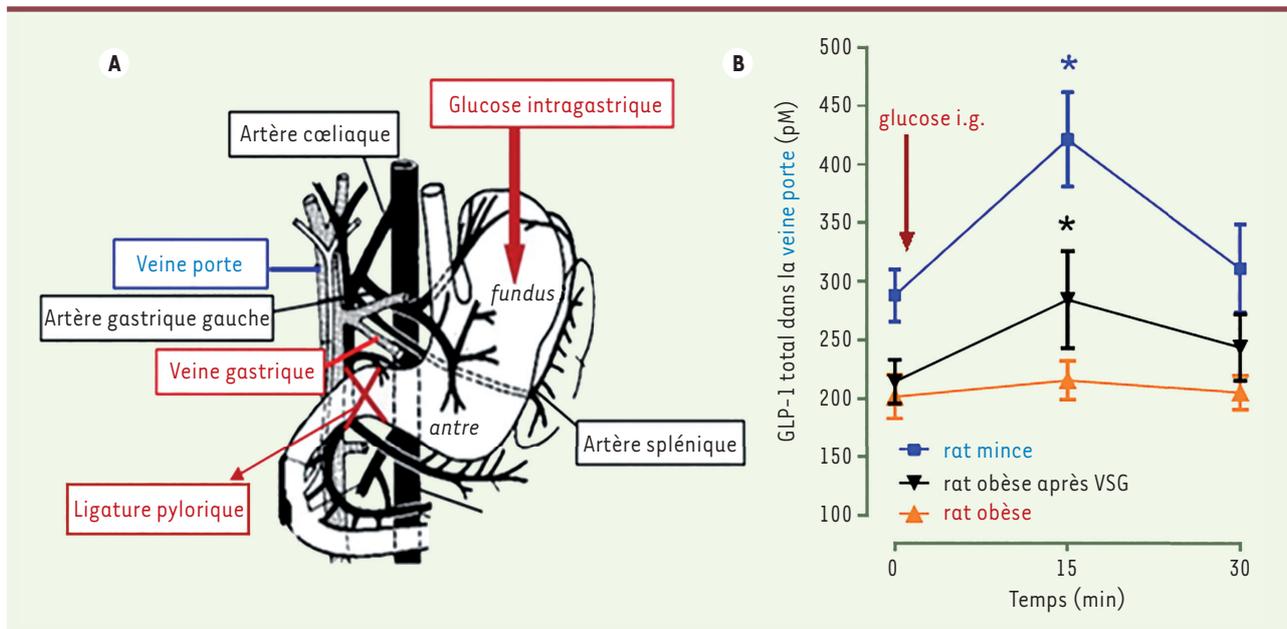
Toutefois, la possibilité que le GLP-1 produit par la partie distale de l'intestin atteigne les organes distants en concentration suffisante pour activer ses récepteurs est discutable du fait de sa demi-vie très brève, liée à une dégradation rapide par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Cette question de distance entre lieu de production et lieu d'action a été

en partie résolue par la mise en évidence du GLP-1 dans des extraits pancréatiques humains et des tumeurs pancréatiques productrices de proglucagon [8]. Le GLP-1 est co-localisé avec le glucagon dans les granules de sécrétion d'une sous-population de cellules  $\alpha$  des îlots pancréatiques. En parallèle, la suppression tissu-spécifique, par génie génétique, de la production de GLP-1 dans des modèles murins a permis de suggérer que l'activité « incrétiline » du GLP-1 résulterait en fait de sa synthèse locale dans le pancréas, et pas dans l'intestin [9]. Dans l'estomac, l'existence d'une petite population de cellules exprimant GLP-1 a été rapportée chez l'homme, le chien, le porc et le rat [10-12], mais elle a fait l'objet de nombreuses discussions, bien qu'une augmentation significative des taux circulants de GLP-1 après une charge en glucose par voie orale persiste en l'absence de la partie distale de l'intestin incluant l'iléon et le côlon, à la suite d'une résection chirurgicale chez l'homme [13]. La présence de cellules GLP-1<sup>+</sup> produisant du GLP-1 bioactif, dans les muqueuses fundique et antrale de l'estomac vient d'être confirmée chez le rat et chez l'homme [14]. La densité et le nombre de ces cellules augmentent dans la muqueuse gastrique après chirurgie bariatrique, dans un modèle murin d'obésité nutritionnelle et chez l'homme. En outre, en réponse à une charge gastrique en glucose, les taux de GLP-1 dans la veine porte (Figure 1) d'un rat mince participent à l'augmentation du taux circulant de cette hormone. Cette sécrétion gastrique de GLP-1 en réponse au glucose

n'existe plus chez le rat obèse, mais une gastrectomie partielle par plicature (*vertical sleeve gastrectomy*, VSG) la restaure chez ce dernier [14]. Les auteurs ont proposé que le GLP-1 produit par l'estomac aurait une action locale et contribuerait ainsi aux effets bénéfiques de cette chirurgie bariatrique, utilisée pour traiter l'obésité sévère.

Cette action locale du GLP-1 gastrique serait cohérente avec l'activation des récepteurs du GLP-1 du pylore et des terminaisons nerveuses vagues, conduisant à une réduction de la vidange gastrique. De plus, le GLP-1 produit par l'estomac pourrait atteindre le foie en concentration suffisante pour moduler la production et le métabolisme hépatique du glucose. En effet, l'injection de GLP-1 dans la veine porte active les afférences vagues hépatiques et augmente de manière synergique la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose [15], des effets qui peuvent concourir à l'homéostasie du glucose. Enfin, il est à noter que les cellules du fundus et de l'antrum gastrique exprimant GLP-1 produisent également de la ghreline et de la somatostatine, respectivement, ce qui illustre le fait qu'une même cellule endocrine peut produire et sécréter plusieurs hormones [16].

Les mécanismes impliqués dans la plasticité des cellules épithéliales gastriques (« gastroplasticité ») après une restructuration chirurgicale du tractus gastro-intestinal restent à comprendre. Cependant, il est possible que ces processus adaptatifs impliquent une reprogrammation de la différenciation des cellules



**Figure 1. Le glucose intragastrique augmente les concentrations de GLP-1 dans la veine porte.** **A.** Schéma de la vascularisation de l'estomac. **B.** Concentrations de GLP-1 total dans la veine porte avant (T0) et après une charge intragastrique (i.g.) de glucose (2 g/kg de masse corporelle) dans trois groupes de rats anesthésiés : minces, obèses, et obèses ayant subi une opération chirurgicale de gastrectomie partielle par plicature (VSG). Une ligature du pylore a été réalisée pour prévenir le passage du glucose dans le duodénum (ligature pylorique). Le GLP-1 a été quantifié par dosage radioimmunologique avec un anticorps anti-GLP-1, spécifique de toutes les formes moléculaires de ce peptide : GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37), GLP-1(9-36) amide, GLP-1(9-37), GLP-1(1-36) amide, et GLP-1(1-37). Chaque point correspond à la moyenne  $\pm$  erreur-type (*standard error of the mean*, s.e.m.) des valeurs obtenues chez 9 rats (\* indique une différence statistiquement significative par rapport à la valeur à T0, au risque d'erreur  $p < 0,05$ ). Noter qu'à l'état basal (T0) et en réponse à la charge en glucose, les concentrations de GLP-1 total dans le sang sont plus faibles chez le rat obèse que chez le rat mince.

endocrines le long du nouveau trajet des aliments.  $\diamond$

### What is the role of gastric glucagon-like peptide 1 ?

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Eissele R, Göke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992 ; 22 : 283-91.
- Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005 ; 128 : 125-34.
- Hodson DJ, Tarasov AI, Gimeno Brias S, et al. Incretin-modulated beta cell energetics in intact islets of Langerhans. *Mol Endocrinol* 2014 ; 28 : 860-71.
- Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021 ; 46 : 101090.
- Gros L, Hollande F, Thorens B, et al. Comparative effects of GLP-1-(7-36) amide, oxyntomodulin and glucagon on rabbit gastric parietal cell function. *Eur J Pharmacol* 1995 ; 288 : 319-27.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006 ; 3 : 153-65.
- Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4217-27.
- Utenthal LO, Ghiglione M, George SK, et al. Molecular forms of glucagon-like peptide-1 in human pancreas and glucagonomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 : 472-9.
- Chambers AP, Sorrell JE, Haller A, et al. The role of pancreatic preproglucagon in glucose homeostasis in mice. *Cell Metab* 2017 ; 25 : 927-34.
- Forssmann WG, Orci L, Pictet R, et al. The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. An electron microscope study. *J Cell Biol* 1969 ; 40 : 692-715.
- Sundler F, Alumets J, Holst J, et al. Ultrastructural identification of cells storing pancreatic-type glucagon in dog stomach. *Histochemistry* 1976 ; 50 : 33-7.
- Ravazzola M, Unger RH, Orci L. Demonstration of glucagon in the stomach of human fetuses. *Diabetes* 1981 ; 30 : 879-82.
- Nauck MA, Siemsglüss J, Orskov C, et al. Release of glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in response to oral glucose after upper and lower intestinal resections. *Z Gastroenterol* 1996 ; 34 : 159-66.
- Ribeiro-Parenti L, Jarry AC, Cavin JB, et al. Bariatric surgery induces a new gastric mucosa phenotype with increased functional glucagon-like peptide-1 expressing cells. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 110.
- Nakabayashi H, Nishizawa M, Nakagawa A, et al. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1. *Am J Physiol* 1996 ; 271 : E808-13.
- Beumer J, Artegiani B, Post Y, et al. Enteroendocrine cells switch hormone expression along the crypt-to-villus BMP signalling gradient. *Nat Cell Biol* 2018 ; 20 : 909-16.

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie  
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS  
www.filmemus.fr

