

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

Lara Ribeiro-Parenti^{1,2}, André Bado¹, Maude Le Gall¹

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

²Service 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

> 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 β 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 α 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⁺ 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

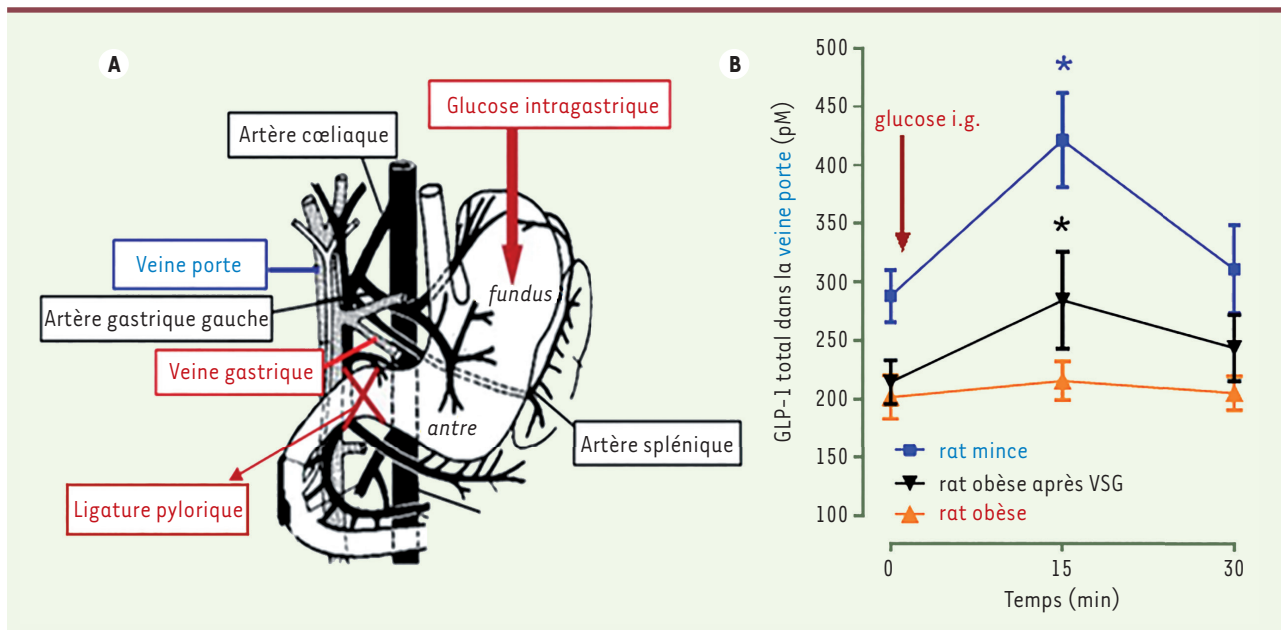


Figure 1. Le glucose intragastrique augmente les concentrations de GLP-1 dans la veine porte. **A.** Schéma de la vascularisation de l'estomac. **B.** Concentrations de GLP-1 total dans la veine porte avant (T0) et après une charge intragastrique (i.g.) de glucose (2 g/kg de masse corporelle) dans trois 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, Ghigliione 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

