

Détection du glucose sanguin par le système nerveux : pourquoi, où, comment ?

Sensing of blood glucose by the nervous system: why, where, how?

Gilles Mithieux^{1,2,3}

¹ Institut national de la santé
et de la recherche médicale, U1213,
Lyon, France

² Université de Lyon, Lyon, France

³ Université Lyon I, Villeurbanne, France

Résumé. Le maintien de la concentration plasmatique de glucose est une exigence critique pour l'organisme, ce qui rend la détection du glucose sanguin par le système nerveux essentielle. La raison généralement avancée est que le glucose est la principale source d'énergie des cellules vivantes. En fait, c'est pour des raisons autres que le glucose est si crucial. Le glucose alimente en effet deux voies métaboliques non oxydatives, la glycolyse et la voie des pentoses, qui permettent la synthèse de molécules essentielles à la survie et la division cellulaire, telles que les acides aminés ou les nucléotides. Le but de cette revue est d'argumenter cette affirmation et de discuter des processus de détection du glucose par le système nerveux central et périphérique.

Mots clés : *glucose, glycolyse, voie des pentoses, corps cétoniques, détection nerveuse du glucose*

Abstract. Maintaining plasma glucose concentration is a critical requirement for the body, making the detection of blood glucose by the nervous system essential. The reason generally given is that glucose is the main source of energy for living cells. In fact, other reasons make that glucose is so crucial. Glucose feeds two non-oxidative metabolic pathways, glycolysis and the pentose pathway, which allow the synthesis of molecules essential for cell survival and division, such as amino acids or nucleotides. The purpose of this review is to argue this statement and discuss the processes of glucose sensing by the central and peripheral nervous systems.

Key words: *glucose, glycolysis, pentose shunt, ketone bodies, nervous glucose sensing*

Article reçu le 19 novembre 2019,
accepté le 17 janvier 2020

Le maintien de la concentration plasmatique de glucose à environ 0,9 à 1 g/L est une exigence critique pour l'organisme. La plupart des mammifères, y compris les humains, sont incapables de tolérer des épisodes d'hypoglycémie pendant plus de quelques minutes seulement. Chez l'homme, la glycémie en dessous de laquelle les premiers symptômes neuroglycopéniques se produisent se situe autour de 0,5 g/L. Le glucose d'origine alimentaire est la source principale du glucose plasmatique à l'état nourri. Cependant, l'organisme a la capacité de réguler la glycémie pendant des semaines de jeûne, grâce à la production

endogène de glucose (PEG). Peuvent y participer le foie, les reins et l'intestin.

La capacité du foie à produire de la "matière sucrée" a été décrite pour la première fois par Claude Bernard dans sa thèse de doctorat au milieu du XIX^e siècle [1]. Il a fallu près d'un siècle pour parvenir à la découverte de la capacité néoglucogénique du rein dans les années 1960 [2]. La démonstration de la capacité néoglucogénique de l'intestin au cours du jeûne n'a été démontrée qu'au début des années 2000 [3]. La première suggestion du rôle régulateur de la néoglucogénèse intestinale (NGI) comme signal nerveux d'importance dans l'homéostasie énergétique a été publiée quelques années plus tard [4]. Cela a mis en lumière l'intérêt des communications nerveuses inter-organes dans la régulation de la PEG et de la glycémie (pour revue [5]).

Correspondance : G. Mithieux
<gilles.mithieux@inserm.fr>

Pourquoi le contrôle glycémique est-il une fonction physiologique de nécessité absolue ?

Des organes essentiels tels que ceux qui sont les plus actifs sur le plan métabolique (par exemple les reins et l'intestin), et surtout le cerveau, ne peuvent supporter plus de quelques minutes d'hypoglycémie, car ils subiraient des dommages potentiellement irréversibles. La raison généralement avancée est que le glucose est la principale source d'énergie pour chaque cellule vivante. Cependant, le dogme selon lequel le glucose est assimilé à une "source d'énergie" peut prêter à confusion. On peut en effet affirmer que la fonction glycolytique et, par conséquent, son substrat (le glucose) sont essentiels à la vie de toutes les cellules, puisque la glycolyse est le "squelette" biochimique dont dépendent toutes les autres voies biochimiques spécialisées. Cependant, l'oxydation du glucose jusqu'au stade de CO_2 respiratoire pour utiliser pleinement son contenu énergétique est loin d'être une nécessité. Le cerveau, par exemple, peut tirer jusqu'aux trois quarts de son énergie d'une autre source d'énergie essentielle que sont les corps cétoniques. C'est particulièrement vrai dans des conditions où l'apport en glucose d'origine alimentaire peut être insuffisant, comme dans les états post-absorptifs et au cours du jeûne [6]. De même, les corps cétoniques représentent une importante source d'énergie pour les reins, l'intestin et le cœur [7]. Cela permet à l'organisme de préserver le glucose pour des fonctions essentielles en plus de la glycolyse, par exemple le shunt des pentoses, une autre voie métabolique non oxydative du glucose. Cette voie est essentielle puisqu'elle fournit les squelettes carbonés nécessaires pour la synthèse des nucléotides et la duplication des chromosomes. Le renouvellement cellulaire permanent dans certains organes, en effet, est critique même pendant le jeûne prolongé. L'intestin en est un bon exemple puisque la durée de vie des cellules de la muqueuse intestinale est d'environ 3 jours. De plus, l'économie de glucose est une caractéristique du métabolisme de tout organe pendant le jeûne. Par conséquent, le métabolisme corporel s'adapte pendant le jeûne afin de réduire considérablement le taux de renouvellement global du glucose [3, 8]. De plus, l'oxydation systémique du glucose jusqu'au stade de CO_2 devient nulle à partir de 22 heures de jeûne chez l'homme [9]. En ce qui concerne l'intestin, alors qu'il est établi que cet organe peut représenter jusqu'à 20-25 % de l'utilisation « non-oxydative » du glucose de l'organisme, l'oxydation du glucose dans l'intestin est également indétectable à l'état de jeûne [7]. Il faut souligner que cela est très logique du point de vue énergétique. L'énergie nécessaire pour fabriquer une molécule de glucose-6 phosphate à partir de deux molécules de pyruvate chez les mammifères est

nettement inférieure à celle nécessaire pour fabriquer une molécule de glucose-6 phosphate à partir de 6 molécules de CO_2 , un processus que seules les plantes sont capables d'effectuer, puisqu'elles sont capables de tirer l'énergie de la photosynthèse dans le cycle de Calvin.

Ainsi, les besoins absolus en glucose des tissus biologiques, quelle que soit la situation, sont déterminés par la nécessité de soutenir la glycolyse et les voies métaboliques non oxydatives associées, afin de satisfaire des besoins spécifiques, plutôt que par la nécessité de fournir de l'énergie. Tous les organes sont concernés par cette nécessité, mais le cerveau, les reins et l'intestin, sont des organes particulièrement requérants en termes de besoin en glucose. Il faut souligner que, au contraire, l'approvisionnement en énergie constitue un besoin non spécifique qui peut être satisfait efficacement par d'autres moyens, tels que les corps cétoniques. Il est intéressant de noter que l'on a observé un fonctionnement comparable pour les fonctions cérébrales supérieures. En effet, l'activation de zones spécifiques du cerveau en réponse à divers stimuli a été associée à une augmentation de l'utilisation du glucose, mais pas à une augmentation de son oxydation [10]. Dans l'ensemble, cela explique pourquoi la présence d'une quantité suffisante de glucose dans le sang et l'apport continu de glucose aux cellules sont si cruciaux à tout moment. Surtout, cela souligne l'importance de la détection de la glycémie pour le cerveau, afin de réagir rapidement à toute hypoglycémie majeure par la réponse contre-régulatrice, et assurer ainsi la survie. Cette réponse est assurée par la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, telles que le glucagon et les catécholamines.

Dans l'éventualité d'un jeûne, la libération de glucose à partir des réserves de glycogène du foie (qui peut durer plusieurs heures : estimée à environ 10-12 h chez les rongeurs et 16 h chez l'homme) puis la néoglucogenèse, qui se produit dans le foie, les reins et les intestins, permettent de maintenir la glycémie [3, 8, 11]. Du point de vue énergétique, l'importance croissante de la néoglucogenèse du rein et de l'intestin est notable lorsque le jeûne se prolonge [3, 6, 8] (*figure 1*). Cela présente deux avantages majeurs. En effet, la néoglucogenèse hépatique à partir du lactate et de l'alanine (ses 2 principaux substrats) est un processus endergonique qui consomme de l'énergie. Au contraire, la néoglucogenèse rénale et intestinale est réalisée à partir de glutamine comme substrat principal. Cette réaction est exergonique et produit 4 molécules d'ATP par mole de glucose synthétisé [12]. Par conséquent, cette commutation du foie au profit du rein et de l'intestin présente 2 avantages majeurs : 1) elle permet à l'organisme de maintenir la glycémie constante et 2) elle préserve au mieux les réserves énergétiques de l'organisme à des fins anaboliques. Il faut souligner que la néoglucogenèse permet de maintenir une glycémie physiologique, sans hypoglycémie majeure, pendant plusieurs semaines (jusqu'à 2 mois) de jeûne chez l'homme.

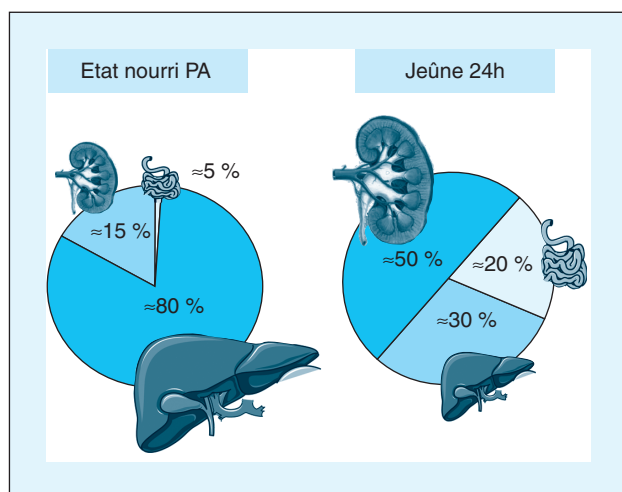


Figure 1. Contribution de chaque organe néoglucogénique à la production endogène de glucose à l'état nourri post-absorptif (PA, 6h après la dernière prise de nourriture) et à l'état de jeûne (24h), estimée en combinant les dilutions de traceur glucose 3-tritié et les différences glycémiques artério-veineuses [3, 8].

Détection du glucose : primauté de la veine porte ou du cerveau ?

Les aliments sont la source extérieure pérenne de glucose. La prise alimentaire est donc un moyen rapide de fournir du glucose dans le sang. Il semble ainsi logique qu'il existe une relation étroite entre le glucose dans le sang et la faim. Ce phénomène pourrait être relié à la préférence innée pour le goût sucré, observée chez la progéniture de tous les mammifères et chez les nourrissons humains, et à l'appétence pour les aliments supplémentés en sucre [5]. Ainsi, une baisse de la glycémie de seulement 5 % chez le rat est suffisante pour déterminer sa décision de manger [13]. La faim est contrôlée au niveau du cerveau. Cependant, la question de savoir si le cerveau lui-même ou un site périphérique est responsable de la détection de la glycémie a fait longtemps l'objet de débat. C'est Russek qui a proposé pour la première fois en 1963 [14] que des détecteurs nerveux de glucose dans la zone hépato-portale sont impliqués dans la diminution de la consommation alimentaire en réponse à une augmentation de la glycémie. Ceci a été abondamment documenté au cours des décennies suivantes, notamment par l'observation des effets coupe-faim de perfusions de glucose dans la veine porte chez le rat [15, 16], et l'identification des connexions nerveuses entre la veine porte et les zones hypothalamiques de contrôle de la prise alimentaire [17, 18].

Compte tenu du problème majeur posé par les hypoglycémies de déclenchement rapide, comme il peut se produire lors du traitement à l'insuline chez des patients diabétiques, la question de la localisation des sites possibles

de détection du glucose a reçu beaucoup d'attention. En cas d'hypoglycémie prolongée profonde, l'activation par le cerveau de la sécrétion d'hormones contre-régulatrices hyperglycémiantes (comme l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon pancréatique) se produit rapidement pour rétablir la glycémie à partir des sources endogènes, telles que les réserves de glycogène du foie. Cet effet hypoglycémiant de l'insuline a été utilisé pour poser la question de la primauté des détecteurs de glucose portaux ou centraux dans diverses conditions hypoglycémiques. Des données probantes ont fortement suggéré que les capteurs de glucose de la veine porte sont beaucoup plus sensibles que les détecteurs centraux pour contrer l'hypoglycémie, lorsque celle-ci s'établit lentement. Par exemple, au cours d'une hypoglycémie du corps entier (incluant le cerveau) chez l'animal, le maintien de la normoglycémie uniquement dans la veine porte diminue de façon marquée la réponse contre-régulatrice [19-21]. Au contraire, dans la même situation d'hypoglycémie du corps entier, la normalisation de la glycémie dans le cerveau par perfusion de glucose dans les artères carotides ou les artères vertébrales ne parvient pas à supprimer la contre-régulation [22, 23]. Inversement, l'établissement d'une hypoglycémie dans la veine porte uniquement, dans une situation de normoglycémie du corps entier, est suffisant pour déclencher la réponse contre-régulatrice [24].

Il est à noter que le cerveau est capable de déclencher une réponse contre-régulatrice chez des animaux présentant une dénervation sensorielle périportale, dans laquelle la détection portale du glucose est absente. Cependant, la réponse est plus faible que chez les animaux témoins présentant une innervation périportale intacte [25]. Ce type de réponse pourrait peut-être se produire en cas d'abaissement catastrophique de la glycémie (cas éventuel du diabète traité à l'insuline, comme évoqué ci-dessus). Cependant, on peut légitimement se demander si cela pourrait correspondre à d'éventuelles variations physiologiques de la glycémie, par exemple pendant les transitions à jeun-nourri et nourri-à jeun qui se produisent dans la nature, qui sont toujours graduelles et prennent du temps à s'établir. On peut donc supposer que cette réponse contre-régulatrice du cerveau à l'hypoglycémie rapide pourrait dépendre d'un mécanisme de stress cellulaire résultant d'un apport insuffisant en glucose (voir paragraphe 1), et non d'un véritable mécanisme de "détection du glucose".

Il est important de souligner que la veine porte est certainement l'endroit le plus approprié du corps pour détecter la glycémie. En raison de la consommation élevée de glucose dans l'intestin (voir ci-dessus), la concentration de glucose portale chute en dessous de la concentration systémique lorsque le glucose d'origine alimentaire commence à manquer pendant la période post-absorptive [3], car le foie compense ce manque en libérant du glucose dans le

sang périphérique. Inversement, la concentration de glucose portale augmente plus que la glycémie systémique pendant la transition entre l'état non alimenté et l'état alimenté [26], puisqu'une partie importante du glucose qui arrive dans la veine porte est extraite par le foie pour le stockage du glycogène. Par conséquent, la veine porte est exposée à de plus grandes plages de variation de la concentration de glucose que le reste du corps. C'est un avantage pour détecter avec précision les variations de cette concentration. Un autre avantage important est conféré par la nature du récepteur de glucose impliqué, appelé SGLT3, qui contrairement aux autres systèmes connus de détection du glucose (le transporteur de glucose Glut2 ou les récepteurs du goût sucré), possède des caractéristiques cinétiques idéales pour détecter les variations de glycémie [5, 27]. Le Km de SGLT3 (6 mM) est pratiquement égal à la glycémie physiologique [28]. Cette caractéristique lui permet d'être idéalement sensible aux variations de glycémie, dans le sens de l'augmentation comme dans le sens de la diminution. Ce n'est pas le cas pour Glut 2, dont le Km se situe autour de 17-20 mM et encore moins pour les récepteurs du goût sucré (Km entre 70 et 80 mM) [5].

Il faut enfin mentionner que le rôle clé de la détection de l'hypoglycémie portale dans la réponse contre-régulatrice a été démontré chez l'homme [29].

Conclusion

C'est donc pour alimenter deux voies d'utilisation non oxydatives, la glycolyse et la voie des pentoses, que toute cellule vivante a besoin d'être supplémentée en glucose en permanence. Ces deux voies constituent le « squelette » biochimique de la vie. On doit se souvenir que même les plantes, qui ne peuvent trouver de glucose dans leur « alimentation », doivent synthétiser le glucose-6 phosphate grâce au cycle de Calvin et à l'énergie qu'elles tirent du soleil. Chez les vertébrés, où la circulation sanguine a pour rôle de distribuer le glucose à tous les organes, la détection de la concentration de glucose sanguin est ainsi une fonction cruciale pour la survie.

Le dogme selon lequel le glucose serait une source d'énergie essentielle à la vie cellulaire mérite donc d'être réévalué, surtout dans les situations dans lesquelles le glucose alimentaire vient à manquer, où l'organisme s'adapte par tous les moyens à sa disposition pour « économiser » le glucose et les composés à 3 carbones capables d'en être les précurseurs. Dans ces situations, le rôle essentiel des corps cétoniques pour couvrir les besoins énergétiques cellulaires doit être souligné.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Bernard C. *Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux*. Paris : Baillière JB, 1853.
- Krebs HA. Renal gluconeogenesis. *Adv Enzyme Regul* 1963 ; 1 : 385-400.
- Croset M, Rajas F, Zitoun C, Hurot JM, Montano S, Mithieux G. Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes* 2001 ; 50 : 740-6.
- Mithieux G, Misery P, Magnan C, Pillot B, Gautier-Stein A, Bernard C, *et al*. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab* 2005 ; 2 : 321-9.
- Soty M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Gut-brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metab* 2017 ; 25 : 1231-42.
- Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967 ; 46 : 1589-95.
- Windmueller HG, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978 ; 253 : 69-76.
- Pillot B, Soty M, Gautier-Stein A, Zitoun C, Mithieux G. Protein feeding promotes redistribution of endogenous glucose production to the kidney and potentiates its suppression by insulin. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 616-24.
- Romijn JA, Godfried MH, Hommes MJ, Endert E, Sauerwein HP. Decreased glucose oxidation during short-term starvation. *Metabolism* 1990 ; 39 : 525-30.
- Dienel GA. Fueling and imaging brain activation. *ASN Neuro* 2012 ; 4.
- Mithieux G. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001 ; 4 : 267-71.
- Mithieux G, Rajas F, Gautier-Stein A. A novel role for glucose 6-phosphatase in the small intestine in the control of glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 44231-4.
- Louis-Sylvestre J, Le Magnen J. Fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci Biobehav Rev* 1980 ; 4(Suppl. 1) : 13-5.
- Russek M. Participation of hepatic glucoreceptors in the control of intake of food. *Nature* 1963 ; 197 : 79-80.
- Langhans W, Grossmann F, Geary N. Intrameal hepatic-portal infusion of glucose reduces spontaneous meal size in rats. *Physiol Behav* 2001 ; 73 : 499-507.
- Tordoff MG, Tluczek JP, Friedman MI. Effect of hepatic portal glucose concentration on food intake and metabolism. *Am J Physiol* 1989 ; 257 : R1474-80.
- Adachi A, Shimizu N, Oomura Y, Kobashi M. Convergence of hepatoportal glucose-sensitive afferent signals to glucose-sensitive units within the nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett* 1984 ; 46 : 215-8.
- Shimizu N, Oomura Y, Novin D, Grijalva CV, Cooper PH. Functional correlations between lateral hypothalamic glucose-sensitive neurons and hepatic portal glucose-sensitive units in rat. *Brain Res* 1983 ; 265 : 49-54.
- Donovan CM, Halter JB, Bergman RN. Importance of hepatic glucoreceptors in sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes* 1991 ; 40 : 155-8.

20. Donovan CM, Hamilton-Wessler M, Halter JB, Bergman RN. Primacy of liver glucosensors in the sympathetic response to progressive hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; 91 : 2863-7.
21. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM. Novel glucosensor for hypoglycemic detection localized to the portal vein. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1521-5.
22. Cane P, Haun CK, Evered J, Youn JH, Bergman RN. Response to deep hypoglycemia does not involve glucoreceptors in carotid perfused tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1988 ; 255 : E680-7.
23. Donovan CM, Cane P, Bergman RN. Search for the hypoglycemia receptor using the local irrigation approach. *Adv Exp Med Biol* 1991 ; 291 : 185-96.
24. Lamarche L, Yamaguchi N, Péronnet F. Selective hypoglycemia in the liver induces adrenomedullary counterregulatory response. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : R1307-16.
25. Saberi M, Bohland M, Donovan CM. The locus for hypoglycemic detection shifts with the rate of fall in glycemia: the role of portal-superior mesenteric vein glucose sensing. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1380-6.
26. Strubbe JH, Steffens AB. Blood glucose levels in portal and peripheral circulation and their relation to food intake in the rat. *Physiol Behav* 1977 ; 19 : 303-7.
27. Delaere F, Duchampt A, Mounien L, Seyer P, Duraffourd C, Zitoun C, *et al.* The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab* 2013 ; 2 : 47-53.
28. O'Malley D, Reimann F, Simpson AK, Gribble FM. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing. *Diabetes* 2006 ; 55 : 3381-6.
29. Smith D, Pernet A, Reid H, Bingham E, Rosenthal JM, Macdonald IA, *et al.* The role of hepatic portal glucose sensing in modulating responses to hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1416-24.