

Détection cérébrale du glucose et homéostasie du glucose

Bernard Thorens, Gwenaël Labouèbe

Disponible sur internet le :
14 juin 2021

Université de Lausanne, centre intégratif de génomique, faculté de biologie et médecine, Lausanne, Suisse

Correspondance :

Bernard Thorens, Université de Lausanne, centre intégratif de génomique, faculté de biologie et médecine, Lausanne, Suisse.
bernard.thorens@unil.ch

Mots clés

Gluko-détection
Système nerveux central
Système nerveux autonome
Hypoglycémie
Glucagon

Keywords

Gluko-detection
Central nervous system
Autonomous nervous system
Hypoglycemia
Glucagon

Résumé

Le glucose est la source principale d'énergie métabolique pour le cerveau. Prévenir le développement d'hypoglycémies est donc nécessaire pour la survie de l'individu. L'insuline et le glucagon, des hormones produites, respectivement, par les cellules β et α des îlots de Langerhans et agissant sur le foie, les muscle et le tissu adipeux, jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Cependant, ces cellules endocrines, de même que leurs tissus cibles, sont sous le contrôle du système nerveux autonome. Celui-ci est régulé par le glucose, par le biais de neurones sensibles au glucose, activés soit par l'hyperglycémie, soit par l'hypoglycémie. Élucider les propriétés de ces neurones, les circuits neuronaux qu'ils forment, et les fonctions physiologiques qu'ils contrôlent, est un but important de la recherche sur les maladies métaboliques.

Summary

Brain glucose sensing and glucose homeostasis

Glucose is the main source of metabolic energy for the brain. Therefore, preventing the development of hypoglycemia is a key survival function. Insulin and glucagon, two hormones produced, respectively, by pancreatic islets of Langerhans β - and α -cells, and acting on the liver, muscles and adipose tissue, play a major role in maintaining glucose homeostasis. However, the function of these endocrine cells as well as that of their target tissues are also under the control of the autonomic nervous system, which is under the control of glucose-sensing neurons, activated either by hyperglycemia or by hypoglycemia. Deciphering the functional properties of these glucose-responsive neurons, the circuits they are involved in and the physiological processes they control is an important goal of current research on metabolic diseases.

Introduction

L'homéostasie glucidique est principalement contrôlée par la sécrétion d'insuline, qui induit le stockage de glucose sous forme de glycogène dans le foie et le captage et le stockage de glucose par le muscle (glycogène) et le tissu adipeux (triglycérides). L'action hypoglycémisante de cette hormone est contrecarrée par l'effet du glucagon qui stimule la dégradation du glycogène hépatique et la sécrétion de glucose, dans le sang, pour prévenir le développement d'hypoglycémies. Si les tissus périphériques deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline ou du glucagon, comme cela est le cas au cours du développement de l'obésité ou du diabète, une augmentation de la sécrétion de ces hormones peut avoir lieu afin de maintenir la normoglycémie [1]. Inversement, une augmentation de la sensibilité des tissus à ces hormones va réduire leur sécrétion [2]. Cet équilibre entre la sécrétion des hormones pancréatiques et leur action sur les tissus cibles est nécessaire au maintien de la glycémie à une valeur d'environ 5 mM. Cependant, cet équilibre est également sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA), qui module la sécrétion des hormones pancréatiques et certaines fonctions métaboliques des tissus périphériques [3]. L'activité du SNA est contrôlée par le biais de neurones, dont l'activité est contrôlée par les variations de glycémie, ou par des concentrations du glucose, présent dans le parenchyme cérébral, dont les valeurs sont d'environ le tiers de celles du glucose sanguin [4]. Ces neurones sensibles au glucose existent sous deux formes, les neurones activés par l'hyperglycémie (neurones GE, « *glucose excited* »), et ceux activés par l'hypoglycémie (neurones GI, « *glucose inhibited* ») [5]. En plus de contrôler l'activité du SNA, ces neurones sont aussi impliqués dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le comportement alimentaire et la dépense énergétique [6].

Des neurones sensibles au glucose sont présents dans l'hypothalamus, le tronc cérébral, en particulier dans le noyau dorsal du nerf vague (ou nerf parasympathique, DMNX) et dans le thalamus. Des neurones sensibles au glucose sont également présents dans la veine porte et sont activés suite à l'absorption de glucose au niveau intestinal. Le rôle du système nerveux central (SNC) dans le contrôle de la glycémie a été mis en évidence par les travaux de Claude Bernard, qui ont montré que la piqûre du plancher du quatrième ventricule, où se trouve le complexe vagal dorsal (DVC) et le DMNX, induisait une hyperglycémie [7].

Mécanismes de détection du glucose par les neurones GE et GI

Les mécanismes de détection du glucose par les neurones GE et GI ne sont pas encore complètement caractérisés. Les neurones GE, dont l'activité est augmentée par une élévation des concentrations extracellulaires de glucose,

pourraient utiliser un mécanisme similaire à celui de la cellule β -pancréatique. La signalisation par le glucose de la sécrétion d'insuline nécessite le captage et le métabolisme du glucose, qui induit la fermeture de canaux potassiques dépendants de l'ATP (canal K_{ATP}), la dépolarisation de la membrane plasmique et l'entrée de calcium qui stimule l'exocytose des granules à insuline [8]. Dans cette voie de signalisation, le transporteur de glucose Glut2, la glucokinase et le canal K_{ATP} sont des éléments-clés. Ces protéines sont également présentes dans le SNC et pourraient contrôler la réponse au glucose des neurones GE. L'activation des neurones GI par l'hypoglycémie nécessite l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMP (AMP-kinase, ou AMPK), un détecteur métabolique conservé au cours de l'évolution et qui est activé par une diminution de l'ATP intracellulaire [9,10]. Cette kinase contrôle ensuite l'activité de canaux ioniques, comme le canal CFTR (pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* ; gène de la mucoviscidose) [9], la pompe à sodium (Na^+/K^+ ATPase) [11] et l'expression de gènes contrôlant le stress oxydatif [12], pour induire une augmentation de l'activité électrique de ces neurones.

Mise en évidence du rôle physiologique des neurones sensibles au glucose GE et GI

La caractérisation des neurones GE et GI a été effectuée par des méthodes d'électrophysiologie, réalisées sur des tranches de cerveau et en utilisant divers inhibiteurs pharmacologiques pour tester le rôle des différentes protéines mentionnées ci-dessus. Cependant, une question essentielle est de savoir si ces neurones GE et GI participent effectivement au contrôle de fonctions physiologiques.

Pour répondre à cette question, il est nécessaire de générer des souris avec invalidation génétique d'un gène particulier, de tester l'impact de cette modification génétique sur l'activité des neurones GE ou GI et d'en déterminer les conséquences physiologiques.

L'inactivation du gène codant pour l'AMPK dans les neurones NPY/AGRP (pour *Neuropeptide Y/Agouti-related peptide*) et POMC (pour *Pro-opiomelanocortin*) du noyau arqué de l'hypothalamus (ARH), des neurones essentiels au contrôle de l'homéostasie glucidique, de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, supprime leur capacité de réponse aux variations du glucose extracellulaire [13]. Ceci est associé à une diminution ou, respectivement, une augmentation de la prise pondérale lorsque ce gène est inactivé dans les neurones NPY/AGRP ou POMC. L'inactivation de l'AMPK, dans les neurones du noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH), supprime l'activité des neurones GI, mais n'affecte pas celle des neurones GE [12]. Cependant, aucune conséquence physiologique de l'absence de la réponse GI du VMH n'a été mise en évidence. En effet, il était attendu, sur la base des études

pharmacologiques [14], que ceci conduise, en particulier, à un défaut de réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie associé à une diminution de la sécrétion de glucagon.

De même, l'analyse de neurones du VMH dans lesquels l'expression de la glucokinase a été supprimée a révélé que l'absence de cette enzyme n'affectait pas la réponse au glucose des neurones GE ou GI [15]. Cependant, les souris portant cette modification génétique montraient un défaut de sécrétion de glucagon et une perte de régulation de l'activité parasympathique en réponse à l'hypoglycémie ainsi qu'une augmentation de la masse du tissu adipeux blanc. Néanmoins, ces effets ne furent observés que chez les femelles. La glucokinase des neurones du VMH joue donc un rôle glucorégulateur dimorphique, encore non-identifié, mais distinct du contrôle de la réponse au glucose des neurones GE et GI.

Le rôle du canal K_{ATP} dans la réponse au glucose des neurones a été mis en évidence dans le VMH [16], ainsi que dans les neurones POMC [17] et les neurones à MCH (pour *melanin-concentrating hormone*) de l'aire latérale hypothalamique (LHA) [18]. L'expression dans les neurones POMC (neurones GE) d'une sous-unité du canal K_{ATP} qui rend le canal insensible à l'ATP, empêche l'activation de ces neurones par l'hyperglycémie et conduit à une intolérance au glucose.

Le transporteur de glucose Glut2 et la sécrétion d'insuline et de glucagon

Glut2 est le principal transporteur de glucose des cellules β -pancréatiques chez les rongeurs et est exprimé conjointement avec les transporteurs GLUT1 et GLUT3 dans les cellules β humaines. Des analyses de polymorphisme génétique chez l'homme ont mis en évidence que certains variants du gène *SLC2A2* (codant pour GLUT2) causent une forme transitoire de diabète néonatal [19] et que d'autres sont associés à un risque accru de progresser d'un état prédiabétique vers le diabète de type 2 (DT2) [20]. Des dysfonctionnements de ce transporteur peuvent donc jouer un rôle important dans la pathogénie du diabète [21].

Chez la souris, l'inactivation du gène *Glut2* (souris *Glut2*^{-/-}) conduit à une perte de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et, par conséquent, à une hyperglycémie sévère et à la mort des souris au moment du sevrage [22]. Ces souris *Glut2*^{-/-} présentent également une hyperglucagonémie. La ré-expression, par transgénése, d'un transporteur de glucose spécifiquement dans les cellules β de ces souris restaure la réponse sécrétoire en réponse au glucose et permet la survie des souris [23]. Par contre, l'hyperglucagonémie n'est pas corrigée, ce qui est étonnant, car les cellules α du pancréas n'expriment pas ce transporteur. Ceci indique que Glut2, exprimé en dehors du pancréas endocrine, est nécessaire pour générer un signal contrôlant la sécrétion de glucagon.

Le transporteur de glucose Glut2 et la détection neuronale du glucose

La veine porte

La recherche de mécanismes de gluco-détection extrapancréatiques dépendants de l'expression de Glut2 a conduit, dans un premier temps, à l'étude des signaux induits par le glucose au niveau de la veine porte (*figure 1*). En effet, lorsque le glucose absorbé au niveau intestinal arrive dans cette veine, il active des terminaisons nerveuses, en particulier du nerf vague [24,25], mais aussi des afférences spinales [26]. Les afférences vagues projettent vers le noyau du tractus solitaire (NTS) [27,28], un noyau du DVC qui sert de relais pour le transfert d'informations périphériques vers l'hypothalamus et qui, en retour, contrôle plusieurs fonctions physiologiques comme la terminaison de la prise alimentaire, la suppression de la sécrétion de glucagon, l'augmentation du captage de glucose par les muscles et le tissu adipeux et la première phase de sécrétion d'insuline [29-31]. La gluco-détection au niveau de la veine porte a donc un rôle important d'adaptation, rapide, de l'organisme à l'ingestion de glucose afin de minimiser les excursions hyperglycémiques. L'activation des afférences spinales joue également un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire et leur activité semble contrôlée par la production intestinale de glucose [32] et, dans certaines conditions, dans la réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie [26]. Le mécanisme de gluco-détection contrôlant l'activation des afférences vagues ressemble à celui de la cellule β -pancréatique, puisqu'il requière l'expression de Glut2 et qu'il peut être inactivé par la somatostatine [30]. Par ailleurs, son fonctionnement nécessite la présence du récepteur au *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) [33], activé par le GLP-1 libéré directement dans la veine porte lors de sa sécrétion par les cellules L de l'intestin [34]. Par conséquent, un des sites importants d'action du GLP-1 se situe au niveau de la veine porte et les fonctions physiologiques qu'il contrôle dépendent d'une régulation de l'activité du SNA.

Le système nerveux autonome

Pour déterminer le rôle de Glut2, spécifiquement dans le système nerveux, des souris avec inactivation de ce gène dans le système nerveux central et périphérique ont été étudiées [35]. Les observations faites ont révélé que l'expression neuronale de Glut2 était nécessaire à l'activation du nerf vague par l'hyperglycémie et à celle du nerf sympathique par l'hypoglycémie. Le défaut d'activation par le glucose du nerf vague a plusieurs conséquences : une diminution de la prolifération des cellules β pendant la période postnatale, ce qui empêche l'établissement d'une masse cellulaire β normale chez l'adulte et une perte de la première phase de sécrétion d'insuline induite *in vivo* en réponse à une charge de glucose [35]. La combinaison de ces défauts conduit à une diminution de la capacité sécrétoire des cellules β et au développement progressif d'une intolérance

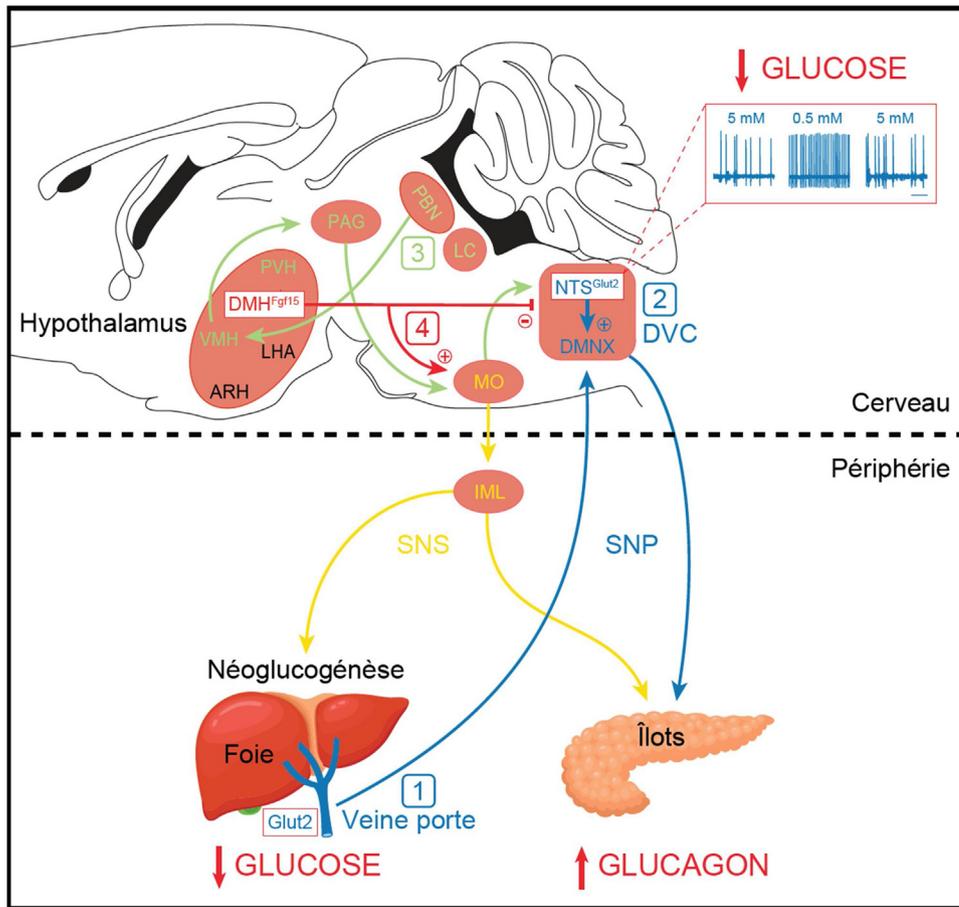


FIGURE 1

Réseau de neurones glucose-sensibles et contre-régulation

De multiples sites de gluco-détection périphérique et centrale interagissent pour un contrôle fin de la sécrétion des hormones pancréatiques et de la réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie.

- 1) Des terminaisons du nerf vague sont présentes au niveau de la veine porte. Celles-ci sont activées par le glucose après son absorption au niveau intestinal et transmettent un signal vers le complexe vagal dorsal (DVC), en particulier vers le noyau du tractus solitaire (NTS). Cette information peut être redirigée par des afférences vagales vers le pancréas endocrinien pour induire la première phase de sécrétion d'insuline en réponse à une arrivée de glucose dans la veine porte ou la stimulation de la sécrétion de glucagon lors d'hypoglycémie.
- 2) Au niveau du NTS, des neurones Glut2 (neurones GI) sont activés par l'hypoglycémie et augmentent l'activité du nerf vague, par le biais de leurs projections sur le noyau dorsal du vague (DMNX). Ceci conduit à une augmentation de la sécrétion de glucagon.
- 3) Des neurones GI du noyau parabrachial (PBN) stimulent la sécrétion de glucagon en activant un réseau neuronal qui inclut des neurones du VMH et leurs projections sur la substance grise périaqueducale (PAG) et le NTS pour, potentiellement, activer les nerfs vague et sympathique.
- 4) L'activation de neurones Fgf15 du DMH supprime l'activation du nerf vague induite par l'hypoglycémie mais augmente l'activité du nerf sympathique, ce qui augmente la production hépatique de glucose.

au glucose. Par ailleurs, ces défauts, ainsi qu'une hypergluconémie, se développent plus rapidement lorsque les souris reçoivent une nourriture hypercalorique [35]. L'absence de l'expression de Glut2 dans ce modèle de souris montre que la gluco-détection nerveuse joue un rôle important dans la prévention de dérégulations métaboliques caractéristiques du DT2.

Neurones Glut2 et réponse à l'hypoglycémie

Des neurones exprimant Glut2 ont été mis en évidence dans différentes régions du cerveau par des techniques d'immunohistochimie en microscopie à fluorescence et en microscopie électronique [36,37]. Plus récemment, des souris modifiées génétiquement ont été créées et expriment une protéine fluorescente dans les cellules exprimant Glut2 [38]. Ces souris ont

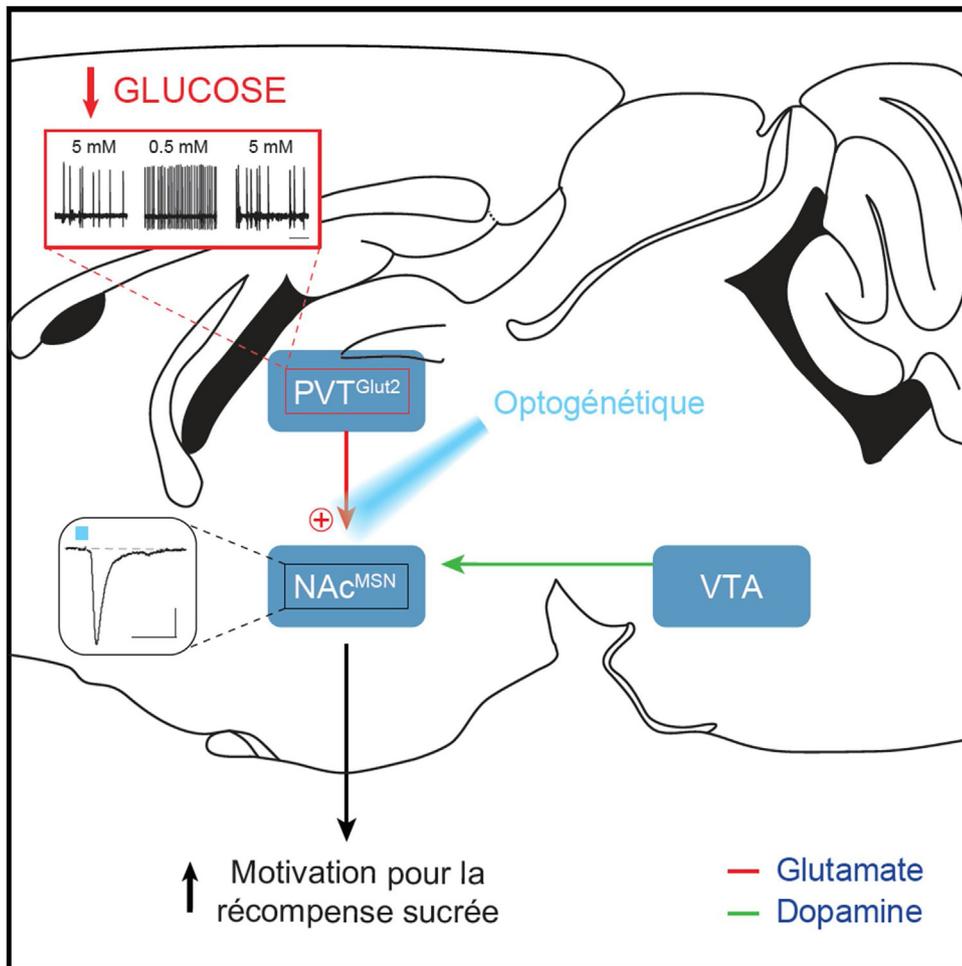


FIGURE 2

Activation du système de la récompense par les neurones Glut2 du noyau thalamique paraventriculaire

Le système de la récompense est constitué des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) qui projettent sur le noyau accumbens (NAc).

La sécrétion de dopamine dans le NAc est induite par les aliments palatables, comme le sucre, et augmente le comportement alimentaire motivé.

Les neurones MSN (pour *medium spiny neurons*) du NAc sont également connectés à des neurones Glut2 du noyau thalamique paraventriculaire (PVT).

Ces neurones Glut2 du PVT, activés par l'hypoglycémie, ou par des techniques d'optogénétique, stimulent les neurones du NAc et augmentent la motivation des souris à travailler pour obtenir une récompense sucrée.

L'activation de ces neurones par l'hypoglycémie peut être supprimée par le glucose, mais pas par le fructose ou les édulcorants non caloriques.

permis l'identification de neurones Glut2, en particulier dans le NTS et dans la partie ventrale du thalamus (figure 1 et figure 2). Les neurones Glut2 du NTS envoient des projections sur les neurones du DMNX, qui est constitué par les somas des neurones formant le nerf vague [39]. Les neurones Glut2 sont activés par l'hypoglycémie et leur activation conduit à une augmentation de l'activité vagale (figure 1). Ceci a pu être démontré directement en utilisant une approche d'optogénétique qui consiste à faire exprimer dans ces neurones un canal ionique activable par la lumière, la channelrhodopsine-2. La

stimulation optogénétique des neurones Glut2 du NTS conduit à une augmentation de l'activité vagale et de la sécrétion de glucagon. Ceci démontre l'existence d'un circuit neuronal liant la détection de l'hypoglycémie au niveau du SNC et le contrôle des cellules α du pancréas pour maintenir la normoglycémie via la sécrétion de glucagon.

L'une des réponses à l'hypoglycémie est la stimulation de la prise alimentaire, en particulier pour restaurer les stocks de glucose de l'organisme. L'appétence pour les aliments sucrés résulte d'un apprentissage qui met en jeu le système de la

récompense et la sécrétion, par les neurones de l'aire ventrale tegmentale, de dopamine dans le noyau accumbens (NAc) (figure 2). Le NAc reçoit également des projections de neurones de la partie ventrale du thalamus et certains de ces neurones expriment le transporteur Glut2 [49]. Ces neurones Glut2 sont activés par l'hypoglycémie et stimulent les neurones du NAc, ce qui a pour conséquence d'augmenter la motivation des souris pour l'obtention d'une récompense sucrée. Chez l'homme, des études d'imagerie ont montré que cette région du thalamus est également stimulée par l'hypoglycémie [40].

Il est intéressant de noter que l'activation des neurones Glut2 par l'hypoglycémie et, par conséquent, le désir d'absorber des aliments sucrés, peut être supprimé par le glucose, mais pas par le fructose ni par les édulcorants non-caloriques qui ne sont pas métabolisés par les neurones. On comprend mieux pourquoi les aliments et boissons enrichis en fructose ou édulcorés de façon artificielle n'ont aucun effet favorable pour réduire le développement de l'épidémie d'obésité et ont plutôt un effet négatif sur le syndrome métabolique [41,42].

La réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie dépend d'un réseau de neurones sensibles au glucose

En plus des neurones Glut2, d'autres neurones et circuits neuronaux sont impliqués dans la réponse à l'hypoglycémie. Il a, par exemple, été montré que des neurones du noyau parabrachial (PBN, une structure du tronc cérébral) contrôlent la sécrétion de glucagon par activation d'un circuit neuronal incluant des neurones du VMH. Ces derniers contrôlent l'activité des neurones du BNST et de la PAG sur lesquels ils projettent, deux régions impliquées dans le contrôle du SNA (figure 1) [43,44]. Par ailleurs, l'activation de ce circuit neuronal est freinée par la leptine, indiquant une interaction complexe entre hypoglycémie et statut énergétique de l'organisme pour induire la sécrétion de glucagon [45].

Un crible génétique chez la souris pour identifier de nouveaux régulateurs hypothalamiques de la sécrétion de glucagon induit par la neuroglucopénie (induite par injection de 2-désoxy-D-glucose) a conduit à l'identification de Fgf15 [46,47]. Cette protéine est considérée comme une hormone intestinale contrôlant la production d'acide biliaire [48]. Au niveau de l'hypothalamus, Fgf15 est exprimé par des neurones du noyau dorsomédian (DMH) et de l'aire périfornicale. Nous avons maintenant pu démontrer que l'activation de ces neurones supprimait l'activation du nerf vague par l'hypoglycémie et la sécrétion de glucagon. Par contre, ils activent très fortement l'activité sympathique, ce qui conduit à une augmentation de la

production hépatique de glucose et une intolérance au glucose [47].

Conclusion

Il est maintenant évident que le système nerveux central joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie glucidique et énergétique. Ce rôle dépend en grande partie de la présence de neurones sensibles au glucose, qui contrôlent l'activité autonome sympathique et parasympathique, ainsi que les aspects homéostatiques et hédoniques de la prise alimentaire. L'inactivation de gènes impliqués dans ces mécanismes de gluco-détection, comme le transporteur de glucose Glut2, la glucokinase, l'AMPK, ou le canal K_{ATP} conduit à des dérèglements métaboliques caractéristiques du pré-diabète : réduction de la masse cellulaire β , perte de la première phase de sécrétion d'insuline, diminution de la capacité sécrétoire de ces cellules, développement d'une intolérance au glucose et hyperglucagonémie. De plus, l'apparition de ces dysfonctions est généralement précipitée par un régime hypercalorique, riche en graisse. Ceci indique que ces mécanismes centraux jouent un rôle important pour le maintien, à long terme, de l'homéostasie glucidique. Ceci est probablement particulièrement nécessaire pour assurer une régulation fine de l'équilibre entre la sécrétion des hormones pancréatiques et leurs actions sur les tissus cibles, un équilibre qui est continuellement mis en jeu par les variations quotidiennes des apports nutritionnels et de la dépense énergétique.

De façon intéressante, on peut observer que la plupart des mécanismes de gluco-détection centrale, qui sont actuellement les mieux décrits, sont ceux activés par l'hypoglycémie, pour stimuler la réponse contre-régulatrice et la prise alimentaire. Ceci reflète certainement le besoin essentiel en glucose pour le fonctionnement du cerveau. Il est aussi important de noter que ces neurones GI sont présents dans de multiples sites du système nerveux central et périphérique et qu'ils fonctionnent en réseau afin de prévenir tout risque d'hypoglycémie. La complexité de ces réseaux neuronaux sensibles au glucose est seulement en train d'être déchiffrée. Une meilleure connaissance, aux niveaux moléculaire et cellulaire, de leur fonctionnement est essentiel pour, en particulier, comprendre les causes du développement d'hypoglycémies sévères induites par le traitement à l'insuline des patients diabétiques. Ces épisodes hypoglycémiques peuvent menacer la survie des patients et on ne comprend pas encore pourquoi l'insuline induit une perte de la réponse contre-régulatrice. Les études en cours sont donc importantes pour découvrir de nouvelles pistes pour une meilleure prise en charge des hypoglycémies iatrogéniques.

Les points essentiels

- Neurones sensibles au glucose et homéostasie glucidique :
 - des neurones activés par l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie sont présents dans plusieurs régions du cerveau et en périphérie (veine porte) et forment un système intégré de surveillance des variations glycémiques ;
 - ces neurones sensibles au glucose contrôlent, par modulation de l'activité des branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome (SNA), la sécrétion d'insuline et de glucagon, ainsi que certaines fonctions des tissus sensibles à l'insuline tels que le foie, le muscle et le tissu adipeux ;
 - le contrôle par le SNA de la sécrétion des hormones pancréatiques et de la fonction de leur tissu-cibles assure le maintien, à long terme, de l'homéostasie glucidique ;
 - la perte de sensibilité au glucose de ces neurones conduit à un état pré-diabétique, caractérisé par une masse cellulaire β réduite, une perte de la première phase de sécrétion d'insuline, une diminution de la capacité sécrétoire des cellules β , une intolérance au glucose et une hyperglucagonémie.
- Neurones sensibles au glucose et réponse contre-régulatoire à l'hypoglycémie :
 -

- les neurones sensibles au glucose jouent un rôle important pour prévenir le développement d'hypoglycémie, une condition rare chez l'individu sain, mais fréquente chez les patients diabétiques traités à l'insuline ;
- les neurones activés par l'hypoglycémie contrôlent, non seulement la sécrétion de glucagon, mais aussi l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la sécrétion de corticostérone et de catécholamines ;
- la caractérisation détaillée des réseaux neuronaux impliqués dans la réponse contre-régulatoire, ainsi que de leurs dérégulations induites par le traitement à l'insuline, nécessite encore de nombreuses études pour être en mesure de prévenir les hypoglycémies iatrogéniques.
- Neurones sensibles au glucose et prise alimentaire
 - les neurones sensibles au glucose contrôlent les aspects homéostatique et hédonique de la prise alimentaire ;
 - des neurones activés par l'hypoglycémie contrôlent, en particulier, le système de la récompense pour stimuler la recherche et l'ingestion d'aliments sucrés ;
 - ces effets participent à la réponse contre-régulatoire à l'hypoglycémie en assurant la restauration des stocks de glucose de l'organisme.

Remerciements : Les travaux effectués dans le laboratoire de Bernard Thorens ont reçu le soutien du fonds national suisse de la recherche scientifique (310030_1824969), du Conseil européen de la recherche (*Advanced ERC grant*, INTEGRATE No. 694798) et de l'Innovative Medicine Initiative-Joint Undertaking (RHAPSODY, Hypo-RESOLVE), ces projets reçoivent des financements du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne, de l'European Federation of

Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) et du Secrétariat d'État pour l'éducation, la recherche et l'innovation.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-81.
- [2] Kahn SE. The importance of the β -cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000;108(Suppl 6a):2S-8S.
- [3] Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:367-78.
- [4] Silver IA, Erecińska M. Extracellular glucose concentration in mammalian brain: continuous monitoring of changes during increased neuronal activity and upon limitation in oxygen supply in normo-, hypo-, and hyperglycemic animals. *J Neurosci* 1994;14:5068-76.
- [5] Routh VH. Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav* 2002;76:403-13.
- [6] Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:241-51.
- [7] Bernard C. Chiens rendus diabétiques. *CR Soc Biol* 1849;1:60-3.
- [8] Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell* 2012;148:1160-71.
- [9] Fioramonti X, Song Z, Vazirani RP, et al. Hypothalamic nitric oxide in hypoglycemia detection and counterregulation: a two-edged sword. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:505-17.
- [10] Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179-83.
- [11] Kurita H, Xu KY, Maejima Y, et al. Arcuate Na^+ , K^+ -ATPase senses systemic energy states and regulates feeding behavior through glucose-inhibited neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;309:E320-33.
- [12] Quenneville S, Labouèbe G, Basco D, et al. Hypoglycemia-sensing neurons of the ventromedial hypothalamus require AMPK-induced Txn2 expression but are dispensable for physiological counterregulation. *Diabetes* 2020;69:2253-66.
- [13] Claret M, Smith MA, Batterham RL, et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J Clin Invest* 2007;117:2325-36.
- [14] Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang L, et al. Glucokinase is the likely mediator of glucose-sensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. *Diabetes* 2002;51:2056-65.

- [15] Steinbusch LK, Picard A, Bonnet MS, et al. Sex-specific control of fat mass and counter-regulation by hypothalamic glucokinase. *Diabetes* 2016;65:2920-31.
- [16] Miki T, Liss B, Minami K, et al. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci* 2001;4:507-12.
- [17] Parton LE, Ye CP, Coppari R, et al. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature* 2007;449:228-32.
- [18] Kong D, Vong L, Parton LE, et al. Glucose stimulation of hypothalamic MCH neurons involves K_{ATP} channels, is modulated by UCP2, and regulates peripheral glucose homeostasis. *Cell Metab* 2010;12:545-52.
- [19] Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JA, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia* 2012;55:2381-5.
- [20] Laukkanen O, Lindström J, Eriksson J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2005;54:2256-60.
- [21] Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia* 2015;58:221-32.
- [22] Guillam MT, Hümmeler E, Schaerer E, et al. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut2. *Nat Genet* 1997;17:327-30 [Erratum in: *Nat Genet* 1997; 17:503].
- [23] Thorens B, Guillam MT, Beermann F, et al. Transgenic reexpression of GLUT1 or GLUT2 in pancreatic β cells rescues GLUT2-null mice from early death and restores normal glucose-stimulated insulin secretion. *J Biol Chem* 2000;275:23751-58.
- [24] Nijijima A. Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea-pig. *J Physiol* 1982;332:315-23.
- [25] Nijijima A. The effect of D-glucose on the firing rate of glucose-sensitive vagal afferents in the liver in comparison with the effect of 2-deoxy-D-glucose. *J Auton Nerv Syst* 1984;10:255-60.
- [26] Fujita S, Donovan CM. Celiac-superior mesenteric ganglionectomy, but not vagotomy, suppresses the sympathoadrenal response to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2005;54:3258-64.
- [27] Adachi A, Shimizu N, Oomura Y, Kobashi M. Convergence of hepatportal glucose-sensitive afferent signals to glucose-sensitive units within the nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett* 1984;46:215-8.
- [28] Berthoud HR, Kressel M, Neuhuber WL. An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system. *Anat Embryol (Berl)* 1992;186:431-42.
- [29] Thorens B, Larsen PJ. Gut-derived signaling molecules and vagal afferents in the control of glucose and energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:471-8.
- [30] Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Glucose sensing by the hepatportal sensor is GLUT2-dependent: in vivo analysis in GLUT2-null mice. *Diabetes* 2000;49:1643-8.
- [31] Preitner F, Ibberson M, Franklin I, et al. Glucocretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors. *J Clin Invest* 2004;113:635-45.
- [32] Soty M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Gut-brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metab* 2017;25:1231-42.
- [33] Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 2001;50:1720-8.
- [34] Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999;140:5356-63.
- [35] Tarussio D, Metref S, Seyer P, et al. Nervous glucose sensing regulates postnatal β cell proliferation and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2014;124:413-24.
- [36] Arluison M, Quignon M, Thorens B, et al. Immunocytochemical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain. II. Electron microscopic study. *J Chem Neuroanat* 2004;28:137-46.
- [37] Arluison M, Quignon M, Nguyen P, et al. Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain - an immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 2004;28:117-36.
- [38] Mounien L, Marty N, Tarussio D, et al. Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons. *FASEB J* 2010;24:1747-58.
- [39] Lamy CM, Sanno H, Labouèbe G, et al. Hypoglycemia-activated GLUT2 neurons of the nucleus tractus solitarius stimulate vagal activity and glucagon secretion. *Cell Metab* 2014;19:527-38.
- [40] Arbeláez AM, Rutlin JR, Hershey T, et al. Thalamic activation during slightly subphysiological glycemia in humans. *Diabetes Care* 2012;35:2570-4.
- [41] Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2019;11:1987.
- [42] Green CH, Syn WK. Non-nutritive sweeteners and their association with the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature. *Eur J Nutr* 2019;58:1785-800.
- [43] Meek TH, Nelson JT, Matsen ME, et al. Functional identification of a neurocircuit regulating blood glucose. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E2073-82.
- [44] Garfield AS, Shah BP, Madara JC, et al. A parabrachial-hypothalamic cholecystokinin neurocircuit controls counterregulatory responses to hypoglycemia. *Cell Metab* 2014;20:1030-7.
- [45] Flak JN, Patterson CM, Garfield AS, et al. Leptin-inhibited PBN neurons enhance responses to hypoglycemia in negative energy balance. *Nat Neurosci* 2014;17:1744-50.
- [46] Peirce JL, Lu L, Gu J, et al. A new set of BXD recombinant inbred lines from advanced intercross populations in mice. *BMC Genet* 2004;5:7.
- [47] Picard A, Metref S, Tarussio D, et al. Fgf15 neurons of the dorsomedial hypothalamus control glucagon secretion and hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2021;db201121. doi: 10.2337/db20-1121 [Online ahead of print].
- [48] Owen BM, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:22-9.
- [49] Labouèbe G, Boutrel B, Tarussio D, Thorens B. Glucose-responsive neurons of the paraventricular thalamus control sucrose-seeking behavior. *Nat Neurosci* 2016;8:999-1002.