

# Les intérocepteurs gastro-intestinaux : quel rôle leur assigner aujourd'hui ?

Année 1988

Auteur Noël Mei

Centre de recherche Directeur de Recherche au C.N.R.S. - Laboratoire de Neurobiologie - C.N.R.S. : 31, chemin Joseph-Aiguier, 13402 Marseille Cedex 9

Type Benjamin Delessert

Les travaux modernes, basés sur l'utilisation de techniques morphologiques, électrophysiologiques et fonctionnelles appropriées, ont établi sans ambiguïté que l'innervation des viscères ne constituait pas un système essentiellement moteur, comme on l'admettait classiquement. En effet, il existe dans tous les nerfs du système nerveux autonome de nombreuses fibres afférentes qui, parce qu'elles sont le plus souvent fines et amyéliniques, avaient échappé à l'observation des chercheurs (ct. Mei et coll. 1980). Ces fibres proviennent de récepteurs (intérocepteurs) localisés dans toutes les couches des viscères : muqueuse, musculuse et séreuse. Sensibles à divers types de stimuli mécanosensibles, thermosensibles et chémosensibles, les intérocepteurs fournissent aux centres nerveux une information riche et variée dans les conditions physiologiques. Il en découle que la sensibilité viscérale paraît davantage impliquée dans les régulations normales de l'organisme que dans la douleur.

Cet exposé, consacré à la sensibilité de l'intestin, illustrera parfaitement l'importance quantitative et fonctionnelle de l'innervation sensitive viscérale. Il comprendra deux parties. Dans la première partie, nous rappellerons les données morphologiques et électrophysiologiques principales qui établissent la richesse de la sensibilité viscérale. La deuxième partie de l'exposé portera sur le rôle physiologique des afférentes intestinales.

## Les données morphologiques et électrophysiologiques

L'innervation sensitive du tractus gastro-intestinal procède des deux systèmes parasympathique et sympathique représentés essentiellement par les nerfs vagues et splanchniques. Les corps cellulaires des neurones principaux, les protoneurones, sont situés dans les ganglions craniens et spinaux de ces nerfs. En plus des protoneurones, les recherches contemporaines ont mis l'accent sur l'importance d'un autre type de neurones, les neurones sensitifs intrinsèques qui sont situés dans les plexus intramuraux de l'estomac et de l'intestin. La richesse de l'innervation sensitive est encore accrue par l'existence de collatérales périphériques de ces deux types de neurones qui se terminent soit dans les ganglions des plexus soit dans les ganglions prévertébraux. La plupart des fibres des neurones sensitifs (entre 50 et 80 % suivant les nerfs) appartiennent au type amyélinique. Les fibres myélinisées sont généralement de petit diamètre, exception faite des fibres émanant des corpuscules (moins de 8  $\mu$ ) de Pacini du mésentère qui possèdent un diamètre supérieur à 12  $\mu$  (Agostoni et Al., 1957).

A partir des observations effectuées en microscopie optique, on avait conclu que les intérocepteurs digestifs s'identifiaient à des terminaisons libres, ce qui d'ailleurs avait été l'un des arguments avancés pour attribuer à la sensibilité viscérale un rôle préférentiel dans la douleur. Les recherches modernes, bien qu'encore parcellaires

sur ce sujet, n'ont fait que confirmer la simplicité de structure des intérocepteurs. Toutefois dans le tube digestif, d'autres dispositions plus complexes pourraient coexister : par exemple, certains entérocytes pourraient jouer le rôle de cellules accessoires (ct. les chémorécepteurs artériels) et participer à la transduction de l'information sensitive.

En dépit de la simplicité et de l'uniformité de leur structure, les récepteurs sensitifs viscéraux émettent une grande diversité de signaux (Leek, 1977 ; Mei, 1985,). En effet grâce à l'emploi des techniques microphysiologiques, on a démontré que des informations de toute nature, mécanosensibles, thermosensibles et chémosensibles, sont engendrées au cours de l'activité digestive ; les unes concernent l'état du viscère (contraction du muscle, degré de distension de l'estomac ...) et les autres, les événements qui accompagnent l'absorption (détection de la nature et de la concentration des nutriments, de leur pression osmotique, de leur température...). Ces divers messages proviennent de récepteurs fonctionnellement différents, ayant une spécificité plus ou moins fine vis-à-vis des stimuli. Les récepteurs les plus élaborés de ce point de vue sont les chémorécepteurs : glucorécepteurs, aminoacidorécepteurs et lipidorécepteurs, puisque chacun d'entre eux présente un spectre de sensibilité particulier vis-à-vis des substances appartenant à chacune des trois catégories de nutriments. A l'opposé, on trouve des terminaisons peu spécifiques représentées par les récepteurs polymodaux, de la muqueuse gastro-intestinale, qui sont mis en jeu par une large gamme de stimuli. La mise en évidence dans le domaine viscéral, des trois types connus de récepteurs et surtout de différents types de chémorécepteurs pose problème quant au(x) mécanisme(s) responsable(s) de l'émission des potentiels d'action. Une telle diversité fonctionnelle ne peut effectivement s'expliquer sur la base d'une différenciation morphologique des intérocepteurs, comme on l'admettait pour d'autres types de récepteurs sensitifs : il faut faire intervenir d'autres hypothèses dont la présence d'accepteurs spécifiques sur la membrane de l'intérocepteur.

## Les données fonctionnelles : les rôles physiologiques des récepteurs intestinaux

Une telle richesse de l'innervation sensitive du tractus gastro-intestinal et une telle diversité des messages produits par les intérocepteurs dans les conditions normales supposaient une large implication de la sensibilité digestive dans les fonctions normales de l'organisme. C'est ce que démontrent ou suggèrent les travaux actuels consacrés au rôle des afférences digestives. Trois types de mécanismes sont concernés suivant qu'ils interviennent dans la régulation de la motricité digestive et des sécrétions exocrines, dans la régulation de l'homéostasie et dans la régulation du comportement alimentaire. Nous allons examiner successivement ces trois rôles pour en dégager ensuite les caractéristiques générales, par rapport aux mécanismes de nature différente (humorale et métabolique).

### 1) La régulation de la motricité digestive et des sécrétions exocrines.

Les afférences intestinales sont impliquées dans le maintien du tonus musculaire de l'intestin (la section des nerfs vagues provoque une atonie gastro-intestinale), dans l'ajustement de l'activité péristaltique (les afférences modulent la commande périphérique qui se situe dans les plexus, par l'intermédiaire des neurones sympathiques et parasympathiques) et dans la coordination de l'activité motrice gastro-intestinale (tous les types de récepteurs intestinaux participent, par exemple,

à la régulation de la vidange de l'estomac par le biais de réflexes intestinogastriques inhibiteurs). En ce qui concerne les sécrétions exocrines le rôle des afférences vagales paraît général. L'arrivée dans le duodénum de bile et de suc pancréatique est tributaire d'informations sensibles d'origine intestinale (valeur du pH, présence d'acides aminés par exemple). De plus, il est très possible que les afférences intestinales (celles issues des récepteurs polymodaux et des acidorécepteurs) soient à l'origine d'un réflexe freinateur de la sécrétion de suc gastrique, alors que les récepteurs gastriques produisent l'effet inverse.

## 2) Les régulations homéostasiques

Les récepteurs intestinaux, et plus particulièrement les chémorécepteurs, jouent un rôle important dans la conservation des constantes biologiques bien que cet aspect n'ait été mis en lumière que récemment.

La première régulation ayant fait l'objet d'une recherche approfondie est celle de l'insulinémie. Les glucorécepteurs intestinaux provoquent une libération quasi immédiate d'insuline qui survient avant la montée de la glycémie (Mei et coll., 1981). Par ailleurs, les glucorécepteurs intestinaux fournissent des informations, qui contribuent, en étroite association avec celles issues des glucorécepteurs hypothalamiques, au maintien de la glycémie (Nijima et Mei, 1987). En particulier, les récepteurs intestinaux sont susceptibles d'agir sur la libération de glucose à partir du glycogène hépatique. Ce phénomène aurait un double intérêt, d'abord stimuler au début des repas la glycogénolyse de sorte que la glycémie augmente très rapidement, et ensuite assurer un meilleur stockage du glycogène après la vidange initiale du foie.

La deuxième régulation, également étudiée dans notre Laboratoire, concerne la volémie. Les récepteurs osmosensibles de l'intestin (Mai et Garnier, 1986), sont stimulés pendant les repas par la pression osmotique du chyme et provoquent une diminution rapide de la diurèse. Ce phénomène met en jeu un double mécanisme : humoral (augmentation de la sécrétion de la vasopressine) et nerveux (stimulation des fibres sympathiques rénales qui agissent sur la vasomotricité des glomérules) (Mai et al., 1988).

Enfin, il est vraisemblable que les chémorécepteurs aux lipides contrôlent la lipolyse et la lipogenèse des tissus adipeux. On sait en effet que la stimulation des fibres sympathiques innervant le tissu adipeux brun et des noyaux médian et latéral de l'hypothalamus modifie l'activité des adipocytes (Takahashi et Shimazu, 1982). Il est donc logique de penser que les afférences engendrées par les liporécepteurs intestinaux participent au contrôle hypothalamique de la synthèse et de la libération des acides gras libres par ces cellules.

## 3) Régulation du comportement alimentaire

On sait que le comportement alimentaire met en jeu un très grand nombre de mécanismes de toutes sortes dont certains impliquent la participation de signaux internes, nerveux, humoraux ou métaboliques. L'intestin, de par sa situation et son rôle privilégiés, était supposé représenter l'une des sources principales des signaux nerveux. Les données électrophysiologiques modernes l'ont amplement démontré comme nous l'avons vu plus haut : l'équipement sensitif de l'intestin est tel que tous les changements qui affectent le secteur préabsorptif sont systématiquement détectés. Par exemple, l'arrêt de la prise alimentaire est fonction de la nature et du

volume des messages qui sont émis au moment de l'absorption des nutriments. Or, les chémorécepteurs intestinaux, qui sont spécifiquement mis en jeu par les glucides, les lipides et les acides aminés, apparaissent comme la source probable de la plupart de ces signaux. De plus, les afférences intestinales interviennent aussi d'une manière indirecte, par le biais des régulations de l'insulinémie et de la glycémie, auxquelles elles participent (cf. ci-dessus).

#### 4) Particularités des mécanismes dans lesquels sont impliquées les afférences intestinales.

En règle générale, la participation du système nerveux autonome à la régulation de la motricité digestive et des sécrétions exocrines avait été, sinon admise, du moins invoquée. Mais on pensait que, seule, la composante afférente était concernée (les informations de la périphérie étant transmises par la voie sanguine). En fait, la composante afférente intervient également en fournissant une information complète et variée sur l'état du viscères.

Cette information est non seulement indispensable à l'élaboration de la commande nerveuse, mais également à la coordination des autres mécanismes de nature humorale et métabolique. Les mécanismes nerveux de par la rapidité de leur mise en jeu précèdent les mécanismes humoraux et métaboliques. Cette précession leur permet d'exercer une action potentialisatrice sur les autres mécanismes (réflexes anticipateurs). Ainsi loin d'être accessoires, les régulations nerveuses - liées en partie aux informations sensibles - prennent une part active au fonctionnement physiologique du tube digestif, à l'homéostasie et au comportement alimentaire.

## Conclusion

Les travaux actuels ont mis en lumière la complexité morphologique et fonctionnelle de l'innervation sensitive du tube digestif. En dehors de leur intérêt pour la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la nutrition et le comportement alimentaire dans les conditions normales et pathologiques, ces recherches mettent en avant les avantages méthodologiques qu'offre l'étude de la sensibilité viscérale. Les modèles aujourd'hui disponibles (cellule en T, chémorécepteur, plexus intramural ...) étant largement utilisés en neurobiologie générale.

## Bibliographie

- AGOSTONI E., J.E. CHINNOCK, M. de B. DALY and J.G. MURRAY - Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol Lond.* 135 : 182-205, 1957.
- LEEK B.F. - Abdominal and pelvic visceral receptors. *Br Med. Bull.* 33 : 163-168, 1977.
- MEI N. - Intestinal Chemosensitivity. *Physiol. Rev.* 65 : 211-237, 1985.
- MEI N. and L. GARNIER - Osmosensitive vagal receptors in the small intestine of the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 16 : 159-170, 1986.
- MEI N., A. Blanc and A. BOYEB - Nervous regulation of insulin release by the intestinal vagal glucoreceptors. *J. Auton. Nerv. Syst.* 4 : 351-363, 1981.
- MEI N., M. CONDAMIN and A. BOYER - The composition of the vagus nerve of the cat. *Cell Tissue Res.* 209 : 423-431, 1980.
- MEI N., A. NIIJIMA, L. GARNIER and J. MELONE - Rôle des récepteurs intestinaux osmosensibles dans la régulation de la diurèse. *Reprod. Nutr. Develop.* 28 : 635, 1988.
- NIIJIMA A. and N. MEI - Glucose sensors in viscera and control of blood glucose

level. N.I.P.S. 2 : 164-167, 1987.

TAKAHASHI A. and T. SHIMAZU - Hypothalamic regulation of lipid metabolism in the rat : effect of hypothalamic stimulation of lipogenesis. J. Auton. Nerv. Syst. 6 : 225-235, 1982.