

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ À  
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN SCIENCES DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

PAR  
RÉJEAN DROUIN

**AUGMENTATION DE LA SENSIBILITÉ DU FOIE AU GLUCAGON  
CHEZ DES SUJETS ENTRAÎNÉS EN ENDURANCE**

OCTOBRE 1997

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

## RÉSUMÉ

L'objectif de la présente étude était de caractériser l'effet de l'entraînement en endurance sur la sensibilité du foie au glucagon. Nous avons donc mesuré au repos l'effet du glucagon sur la production hépatique de glucose en utilisant le D-[6,6<sup>2</sup>H]-glucose, chez des sujets entraînés ( $\text{VO}_2\text{max}$  de  $65,9 \pm 1,6 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $n = 8$ ) et non-entraînés ( $\text{VO}_2\text{max}$  de  $46,8 \pm 0,6 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $n = 8$ ) ( $p < 0,001$ ). Les sécrétions endogènes d'insuline et de glucagon étaient supprimées par l'infusion de somatostatine (SRIF). La SRIF ( $450 \mu\text{g/h}$ ) et l'insuline ( $0,15 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) étaient infusées de façon continue durant la période d'étude de 4 heures. Durant les deux premières heures de l'étude, la glycémie était maintenue à  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  par une infusion de glucose à débit variable. Pendant les deux dernières heures, l'infusion de glucose était maintenue à débit fixe et le glucagon infusé à  $1,5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Durant cette période de l'étude, la glucagonémie et l'insulinémie étaient constantes à  $138 \pm 3,1$  versus  $145 \pm 2,1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  et à  $95,5 \pm 4,5$  versus  $96,2 \pm 1,9 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés, respectivement. Sous la stimulation du glucagon, la glycémie augmentait à  $11,4 \pm 1,1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets entraînés, comparativement à  $8,9 \pm 0,8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets non-entraînés ( $p < 0,05$ ). Parallèlement, la production hépatique de glucose durant la première heure d'infusion du glucagon augmentait de  $15,6 \pm 2,8 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets entraînés, comparativement à  $7,1 \pm 1,7 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets non-entraînés ( $p < 0,05$ ). Durant la deuxième heure, une plus faible augmentation de la production hépatique de glucose était observée soit de  $7,0 \pm 2,7$  et  $4,9 \pm 1,4 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés, respectivement. En conclusion, ces observations indiquent que l'entraînement en endurance est associé à une augmentation de la sensibilité du foie au glucagon.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais avant tout, exprimer mes plus sincères remerciements au Dr Jean-Louis Chiasson du Centre de Recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal pour m'avoir permis d'intégrer son équipe de recherche. Je dois également le remercier pour ses nombreux conseils, sa patience, son professionnalisme et sa rigueur scientifique à mon égard. Merci à Suzanne Bordeleau-Chénier pour son excellent travail, sa patience hors frontière et sa disponibilité. J'aimerais également remercier l'équipe d'infirmières: Francine Ducros et Danielle Poisson pour leur professionnalisme et leurs conseils toujours appréciés. Mille fois merci à Josée Bourque pour sa patience, son dévouement et pour sa constante poursuite de la perfection; mais plus que tout, un merci pour sa confiance et son amitié. Merci également à Hélène Langelier, Nathalie Julien et Marie-Hélène Perron.

Merci également à François Péronnet PhD de l'Université de Montréal pour son laboratoire et à Éric Bronsard pour son aide précieuse que j'ai grandement appréciée.

À Carole Lavoie PhD, je voudrais exprimer toute ma gratitude pour les heures incalculables de support et de dévotion. Merci pour les conseils, pour les encouragements et surtout pour avoir partagé avec moi sa passion pour les sciences de l'exercice. Merci également pour les moments de détente musicale, enfin merci pour tout !

Du département des sciences de l'activité physique de l'Université du Québec à Trois-Rivières, j'aimerais remercier Claude Dugas PhD et Martin C. Normand PhD pour leur support et leur confiance tout au long de mon séjour à Trois-Rivières.

*Felix qui potuit rerum cognoscere causas*

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
RÉSUMÉ .....	i
REMERCIEMENTS .....	iii
LISTE DES TABLEAUX .....	viii
LISTE DES FIGURES .....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xi
 CHAPITRES	
I INTRODUCTION .....	1
II REVUE DE LITTÉRATURE .....	4
Glucose .....	4
Rôle du foie dans l'homéostasie du glucose.....	6
Glycogénolyse .....	13
- Régulation de la glycogénolyse.....	14
Néoglucogenèse .....	21
- Régulation des cycles métaboliques	23
- Cycle pyruvate/PEP.....	23
- Cycle F-6-P/F-1,6-P <sub>2</sub> .....	25
- Cycle glucose/G-6-P.....	27
- Précurseurs de la néoglucogenèse.....	27
Glucagon .....	31
- Sécrétion du glucagon .....	31
- Action du glucose et de l'insuline sur la sécrétion du glucagon.....	32
- Action des neurotransmetteurs sur la sécrétion du glucagon.....	35
- Récepteurs au glucagon .....	36
- Action via l'AMPc .....	36
- Action non-médiée par l'AMPc.....	35
- Rôle du glucagon.....	38
Production hépatique de glucose à l'exercice .....	43

	- Régulation hormonale de la production hépatique de glucose à l'exercice .....	45
	- Effet de l'entraînement en endurance .....	46
	Problématique.....	56
	- Objectif.....	56
	- Hypothèse.....	57
III	MÉTHODOLOGIE.....	58
	Sujets .....	58
	Évaluation des sujets.....	58
	- Test de tolérance au glucose .....	59
	- Test d'effort maximal progressif.....	60
	Protocole expérimental .....	61
	Collecte des échantillons sanguins.....	62
	Analyses .....	63
	- Production hépatique de glucose .....	63
	- Instrumentation.....	64
	- Procédure de dérivation et d'injection des échantillons sur le spectromètre de masse .....	66
	- Calculs isotopiques .....	67
	- Glucose.....	69
	- Insuline.....	70
	- Glucagon.....	70
	- Acides gras libres .....	71
	- Glycérol .....	71
	- $\beta$ -hydroxybutyrate .....	72
	- Alanine .....	72
	- Lactate .....	73
	Analyses statistiques .....	73

IV	RÉSULTATS.....	74
	Caractéristiques des sujets.....	75
	Hormones et le glucose.....	76
	Cinétique du glucose.....	77
	Métabolites.....	78
V	DISCUSSION .....	87
	Résumé.....	87
	Protocole expérimental.....	87
	Effet transitoire du glucagon sur la production hépatique de glucose.....	88
	Différence de la production hépatique de glucose entre les sujets entraînés et non-entraînés .....	91
	- Récepteurs .....	92
	- Glycogène hépatique.....	94
	- Modifications enzymatiques .....	94
	- Entraînement en endurance et la néoglucogenèse.....	95
	- Acides gras libres .....	97
	- Glycérol.....	99
	- Alanine .....	100
VI	CONCLUSION.....	102
	RÉFÉRENCES .....	103

## LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Page
1. Caractéristiques des transporteurs de glucose (GLUT) chez l'homme .....	12
2. Activateurs de la sécrétion du glucagon.....	41
3. Inhibiteurs de la sécrétion du glucagon .....	42
4. Production hépatique de glucose après un jeûne de 12-14h chez l'homme .....	52
5. Effet de l'entraînement en endurance sur la glucagonémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance .....	53
6. Effet de l'entraînement en endurance sur l'insulinémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance .....	53
7. Effet de l'entraînement en endurance sur la glycémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance .....	55
8. Caractéristiques des sujets.....	80
9. Concentrations plasmatiques d'acides gras libres (AGL), de glycérol, de $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -OH), de lactate et d'alanine chez les sujets entraînés (n = 8) et non-entraînés .....	86



## LISTE DES FIGURES

Figures	Page
1. Structure de la molécule de glucose .....	8
2. Aperçu de la glycolyse.....	9
3. Le cycle de Cori .....	10
4. Le cycle glucose-alanine.....	11
5. La structure du glycogène.....	16
6. Régulation de l'activité de la glycogène phosphorylase .....	17
7. Régulation de la glycogénolyse par l'augmentation d'AMPc .....	18
8. Régulation de la glycogénolyse par l'augmentation de $Ca^{2+}$ .....	19
9. La néoglucogénese.....	29
10. Le cycle F-6-P/F-1,6-P <sub>2</sub> .....	30
11. Représentation de l'organisation des différentes cellules d'un îlot de Langerhans .....	40
12. Effet de l'intensité et de la durée de l'exercice sur la production hépatique de glucose chez l'homme après 12-14h de jeûne.....	50
13. Régulation de la production hépatique de glucose à l'exercice....	51
14. Protocole expérimental .....	74
15. Variation de la concentration plasmatique d'insuline chez les sujets entraînés (n = 8) et non-entraînés .....	80
16. Variation de la concentration plasmatique de glucagonchez les sujets entraînés (n = 8) et non-entraînés.....	81
17. Variation de la concentration plasmatique de glucosechez les sujets entraînés (n = 8) et non-entraînés .....	82

18.	Variation de la production hépatique de glucose suite à l'infusion de glucagon chez des sujets entraînés (n = 8) et non-entraînés (n = 8).....	83
19.	Variation moyenne de la production hépatique de glucose .....	84

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGL	Acides gras libres
ADP	Adénosine diphosphate
AMP	Adénosine monophosphate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
CO <sub>2</sub>	Gaz carbonique
CP	Créatine phosphate
FADH	Flavine adénine dinucléotide
F-1,6-P <sub>2</sub>	Fructose-1,6-bisphosphate
F-1,6-P <sub>2</sub> ase	Fructose-1,6-bisphosphatase
F-2,6-P <sub>2</sub>	Fructose-2,6-bisphosphate
F-6-P	Fructose-6-phosphate
GLUT	Transporteur de glucose
GK	Glucokinase
GPhase	Glycogène phosphorylase
G-1-P	Glucose-1-phosphate
G-6-P	Glucose-6-phosphate
G-6-Pase	Glucose-6-phosphatase
H <sup>+</sup>	Ion hydrogène
HK	Hexokinase
IP <sub>3</sub>	Inositol - 1,4,5 - triphosphate
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidyl - 4,5 - inositol

IMP	Inositol monophosphate
LDH	Lactate déhydrogénase
MG <sup>2+</sup>	Ion de magnésium
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
NH <sub>4</sub>	Ammoniaque
OAA	Oxaloacétate
PC	Pyruvate carboxylase
PDH	Pyruvate déhydrogénase
PEP	Phosphoénolpyruvate
PEPCK	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PFK	Phosphofructokinase
PFK/FBPase-2	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase
PK	Pyruvate kinase
Pi	Phosphate inorganique
SRIF	Somatostatine
VO <sub>2</sub> max	Consommation maximale d'oxygène
	(note: VO <sub>2</sub> max doit se lire $\dot{V}O_2$ max)

## **CHAPITRE I**

### **INTRODUCTION**

Les cellules du corps humain utilisent plusieurs substrats énergétiques pour subvenir à leurs besoins. Le plus important de ces substrats, cependant, est le glucose. Le glucose représente le seul substrat utilisé par les cellules du système nerveux en condition physiologique et est également une source énergétique importante pour les muscles en action.

L'homéostasie du glucose est assurée en grande partie par le foie qui relâche ou capte le glucose afin de maintenir la glycémie relativement stable en tout temps. Le foie joue donc un rôle majeur dans la régulation de la glycémie dans diverses situations physiologiques, y compris l'exercice. Lors d'un exercice d'intensité modérée, la glycémie demeure relativement stable, c'est-à-dire que le foie est en mesure de contrebalancer l'utilisation accrue de glucose par les muscles en action. Cette régulation est le fruit d'une interaction complexe entre les systèmes nerveux et endocrinien.

Le glucagon, une hormone pancréatique, stimule la libération de glucose par le foie. Lors d'une activité physique d'intensité modérée, elle augmente en concentration dans la circulation (Böttger, Schlein, Faloona, Knochel et Unger 1972; Galbo, Holst, Christensen et Hilsted 1976; Bell, Henry, Buchanan et Alberti 1984) et est responsable en grande partie de l'augmentation de la production hépatique de glucose (Wasserman,

Lavine, Lickley et Vranic 1984; Wasserman, Spalding, Brooks Lacy, Colburn, Goldstein et Cherrington 1989). Chez les sujets entraînés en endurance, cette augmentation de la concentration plasmatique de glucagon est moindre, c'est-à-dire que pour une même activité physique, l'augmentation de la concentration plasmatique de glucagon est inférieure chez les sujets entraînés que chez les sujets non-entraînés (Bloom, Johnson, Park, Rennie et Sulaiman 1976; Gyntelberg, Rennie, Hickson et Holloszy 1977; Winder, Hickson, Hagberg, Ehsani, McLane 1979; Koivisto, Hendler, Nadil et Felig 1982; Coggan, Kohrt, Spina, Bier et Holloszy 1990; Coggan, Swanson, Mendenhall, Haborg et Kien 1995; Mendenhall, Swanson, Habash et Coggan 1994). Malgré une plus faible augmentation de la concentration plasmatique de glucagon, l'entraînement en endurance se caractérise par un meilleur contrôle glycémique via l'activation de la production hépatique de glucose (Bloom et al 1976; Gyntelberg et al. 1977; Winder et al. 1979; Koivisto et al. 1982; Coggan et al. 1990; Coggan et al. 1995; Mendenhall et al. 1994). Ces observations sont à la base de notre hypothèse de travail voulant que l'entraînement physique en endurance augmente la sensibilité du foie au glucagon.

Le but du présent projet était donc de mesurer la sensibilité du foie au glucagon, c'est-à-dire l'effet du glucagon sur la production hépatique de glucose au repos chez des hommes entraînés et non-entraînés.

Le projet se justifie, premièrement, du fait qu'aucune étude n'a évalué l'effet de l'entraînement en endurance sur la sensibilité du foie au glucagon. Deuxièmement, le projet devient encore plus pertinent du fait qu'une diminution de la sensibilité du foie au

glucagon a été démontrée dans diverses conditions cliniques y compris le diabète insulino-dépendant. Si l'entraînement en endurance est associée à une augmentation de la sensibilité du foie au glucagon, ce type d'activité pourrait alors être envisagé comme partie intégrante du traitement de ces conditions cliniques.

## CHAPITRE II

### REVUE DE LITTÉRATURE

#### Glucose

Le glucose est un hexose, c'est-à-dire un monosaccharide composé de 6 atomes de carbone (figure 1). Le glucose est le seul substrat énergétique utilisé par les érythrocytes et les cellules du système nerveux en conditions physiologiques. De plus, le glucose représente une source énergétique très importante pour les cellules musculaires au travail (Ahlborg, Felig, Hagenfeldt, Hendler et Wahren 1974; Felig et Wahren 1975). Le glucose est également nécessaire à l'entreposage des acides gras libres (AGL) dans les adipocytes. Le glucose est donc une source vitale d'énergie pour plusieurs organes et tissus et c'est pour cette raison que sa concentration plasmatique est contrôlée de façon très serrée.

La concentration plasmatique normale de glucose est de  $\sim 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . À la suite d'un repas, chez un sujet sain, la glycémie augmente légèrement pouvant atteindre une concentration de  $\sim 9 \text{ mM}$ . Chez les sujets diabétiques insulino-dépendants ou non insulino-dépendants mal contrôlés avec déficience en insuline, la glycémie peut même atteindre jusqu'à  $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (hyperglycémie). Dans le cas contraire, où il y aura un surplus

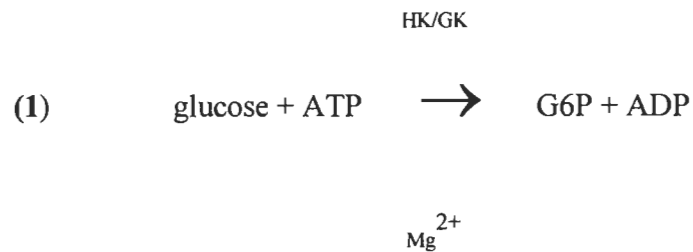


d'insuline, l'utilisation de glucose peut dépasser la production endogène et l'apport exogène, entraînant une chute de la glycémie pouvant aller jusqu'à l'hypoglycémie ( $\sim 2,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ). Or, dans le cas d'une hyperglycémie ou d'une hypoglycémie, le sujet se retrouve en état d'instabilité métabolique se traduisant par le développement, selon le cas, d'une multitude de symptômes tels que la polyurie et le polydypsie ou des palpitations, de la transpiration et des tremblements. Ces symptômes peuvent entraîner des morbidités si l'état hyperglycémique ou hypoglycémique se prolonge.

La captation cellulaire du glucose, une molécule hydrophobe, pour les tissus et organes dépendants du glucose, s'effectue par une glycoprotéine spécifique, insulino-dépendante ou non (tableau 1), localisée dans la membrane plasmique qui le reconnaît et facilite son transport à travers la bicouche lipidique des cellules musculaires et adipocytaires (Hue 1987; Postic, Letruque et Ferré 1992). Le glucose peut également entrer dans la cellule sans l'action de l'insuline sur le transporteur, c'est-à-dire qu'il peut entrer dans la cellule selon son gradient de concentration. En fait, c'est ce qui peut arriver au niveau des érythrocytes, des reins, du foie et aussi des muscles.

Une fois entré dans la cellule, le glucose est rapidement phosphorylé par l'hexokinase (HK, cellules musculaires) ou la glucokinase (GK, cellules pancréatiques et hépatiques) en glucose-6-phosphate (G-6-P, équation 1). Le G-6-P peut alors être entreposé sous forme de glycogène (un polymère) ou simplement métabolisé en pyruvate via la voie glycolytique afin de fournir de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate

(ATP, figure 2). Les cellules hépatiques peuvent entreposer jusqu'à 8% de leur poids sous forme de glycogène comparativement à environ 3% pour les cellules musculaires. Cependant, la masse musculaire étant relativement supérieure à la masse hépatique, on retrouve beaucoup plus de glycogène entreposé au niveau des muscles squelettiques (McArdle, Katch et Katch 1991).



### **Rôle du foie dans l'homéostasie du glucose**

Il est généralement reconnu que le muscle ne peut contribuer directement à la concentration plasmatique de glucose car il ne possède pas l'enzyme glucose-6-phosphatase (G-6-Pase); seuls le foie et le rein possèdent cette enzyme. Dans les conditions physiologiques, le foie est la seule source endogène de glucose. Les reins peuvent y contribuer mais seulement lors d'un jeûne prolongé ou d'une acidose (Exton 1972; Hue 1987).

Les transporteurs de glucose appelés GLUT-2 (glycoprotéines spécifiques) sont responsables du transport du glucose dans le foie. Ces derniers sont non insulino-

dépendants. Le foie capte le glucose selon son gradient de concentration. Donc, après un repas, lorsque la glycémie est élevée, les GLUT-2, avec un  $K_m$  élevé, facilitent la captation de glucose par le foie et l'entrepose sous forme de glycogène ou de triglycérides.

Lorsque la glycémie chute, lors d'un jeûne ou d'un exercice prolongé, les mêmes transporteurs facilitent le relâchement du glucose dans la veine hépatique.

Le foie produit le glucose par l'activation de deux processus métaboliques: (1) la glycogénolyse et (2) la néoglucogenèse. La glycogénolyse, c'est-à-dire la dégradation du glycogène emmagasiné, est le mécanisme le plus accessible et répond donc immédiatement à la demande périphérique de glucose. Le foie peut également libérer le glucose dans la circulation sanguine par l'activation de la néoglucogenèse, c'est-à-dire la biosynthèse de glucose à partir du recyclage de précurseurs non-glucidiques comme le pyruvate, le lactate, l'alanine et le glycérol se retrouvant en circulation (Exton 1972; Hue 1987). De cette façon, le muscle contribue indirectement à la concentration plasmatique de glucose par la libération de lactate et d'alanine, recyclés via le cycle de Cori (figure 3) et le cycle glucose-alanine (figure 4) respectivement.

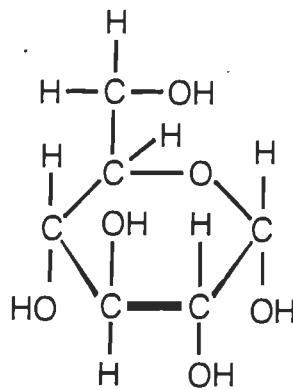


Figure 1. Structure de la molécule de glucose. Cinq atomes de carbone (6 au total) et un atome d'oxygène forment un anneau (un hexagone). Tirée de Brooks, G A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.54.

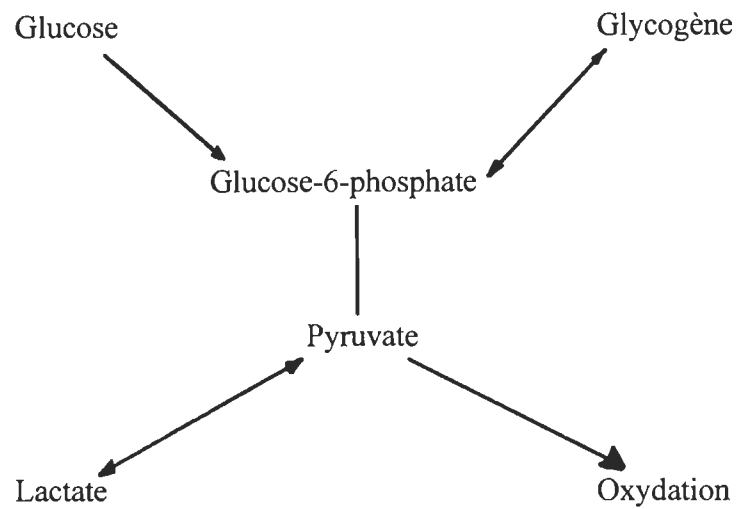


Figure 2. Aperçu de la glycolyse. Le G-6-P peut être entreposé sous forme de glycogène (un polymère) ou simplement métabolisé en pyruvate via la voie glycolytique afin de fournir de l'énergie sous forme d'ATP. Tirée de Houston, M. E., Biochemistry primer for exercise science, Human Kinetics, 1995, p.60.

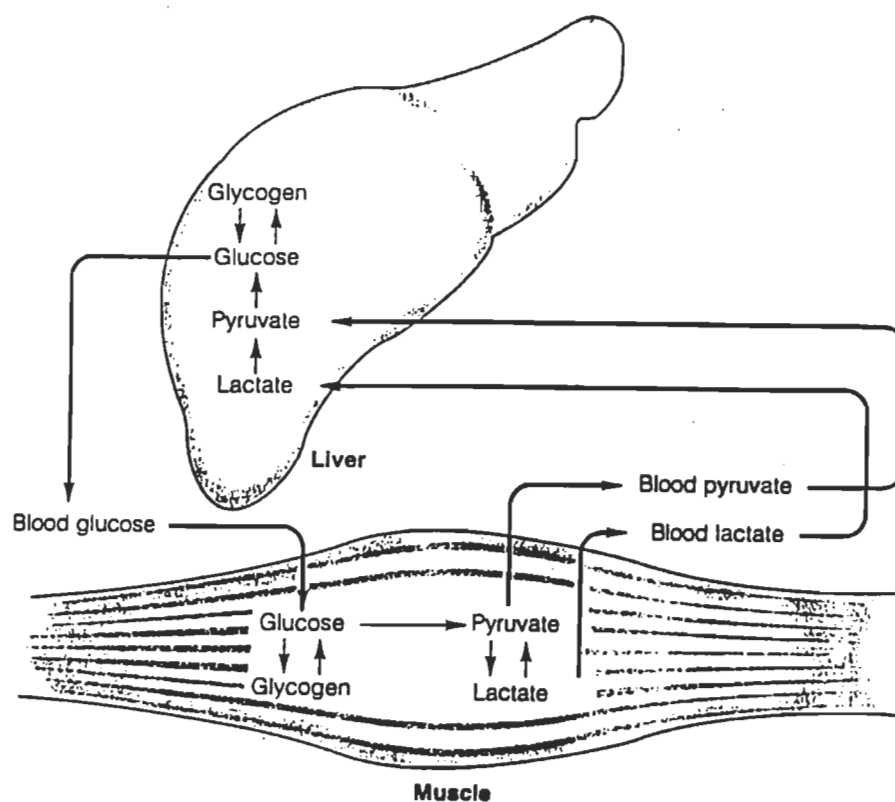


Figure 3. Le cycle de Cori. Le lactate et le pyruvate formés dans le muscle, suite à la glycolyse, entrent dans la circulation sanguine où ils sont captés par le foie et les reins. À ce niveau, les acides carboxyliques peuvent être synthétisés en glucose. Le glucose formé peut ensuite entrer de nouveau dans la circulation. Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.76.

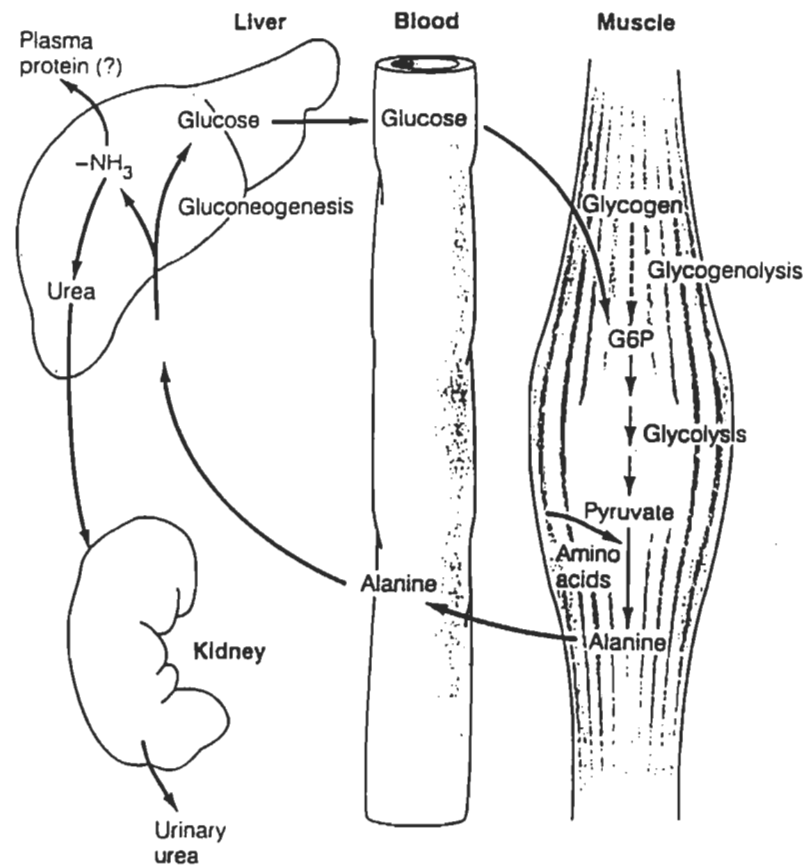


Figure 4. Le cycle glucose-alanine. L'alanine produit par la transamination du pyruvate est capté par le foie où il peut être synthétisé en glucose. Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.136.

**Tableau 1**

Caractéristiques des transporteurs de glucose (GLUT) chez l'homme. Adapté de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.150.

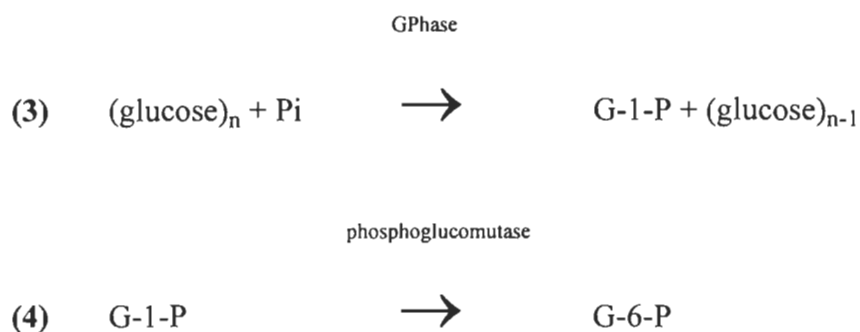
Transporteurs	Tissus
GLUT-1	Érythrocytes, cerveau, reins, microvaisseaux et muscles
SGLUT-1	Transporteurs sodium-glucose du petit intestin
GLUT-2	Foie, cellules bêta du pancréas, reins et petit intestin
GLUT-3	Cerveau, placenta et reins
GLUT-4 (insulino-dépendant)	Muscles squelettiques, adipocytes et coeur
GLUT-5	Petit intestin



## Glycogénolyse

Par la glycogénolyse hépatique, le foie libère du glucose dans la circulation via la dégradation des réserves de glycogène. Le glycogène est constitué de molécules formées majoritairement de liens C1-C4, c'est-à-dire que le glycogène est formé de glucose unifié l'un à l'autre par leur atome de carbone en première et quatrième positions (figure 5). Lors de la glycogénolyse, lors de la dégradation du glycogène, ce dernier est scindé en glucose-1-phosphate (G-1-P) par la glycogène phosphorylase (Gphase, équation 3 et figure 6). La GPhase existe sous deux formes: la forme phosphorylée qui est active (GPhase *a*) et la forme déphosphorylée qui est inactive (GPhase *b*) (van de Werve et Jeanrenaud 1987; Morand, Remésy et Demigné 1992). Le produit de la glycogénolyse, le G-1-P est ensuite converti en G-6-P (équation 4). Le G-6-P peut par la suite suivre deux voies: il peut entrer dans la voie glycolytique pour être dégradé et fournir de l'ATP ou être converti en glucose sous l'effet du G-6-Pase et être libéré dans la circulation. Dans les cellules musculaires et la plupart des autres cellules, le G-6-P provenant de la glycogénolyse est captif, car il n'y a pas de G-6-Pase. Cependant, les cellules hépatiques et rénales, tel que mentionné dans la section précédente, possèdent cette enzyme unique, la G-6-Phase, qui enlève le groupement phosphate terminal pour produire du glucose. Le glucose peut alors diffuser à travers la membrane plasmique des cellules hépatiques et rénales afin d'atteindre le liquide

interstitiel et entrer dans la circulation sanguine. La glycogénolyse constitue donc une façon rapide et efficace pour le foie de subvenir aux besoins des différents tissus glucodépendants.



### Régulation de la glycogénolyse

La glycogénolyse est activée, dans un premier temps, par l'augmentation de la concentration cytoplasmique d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Winder et al. 1979; Winder 1988). Cette dernière se lie à la sous-unité régulatrice de la protéine kinase AMPc-dépendante, provoquant ainsi la dissociation de la sous-unité catalytique de la protéine kinase (figure 7). La sous-unité catalytique ainsi activée catalyse l'incorporation de phosphate, provenant de l'ATP, sur le résidu sérine de la phosphorylase kinase, activant celle-ci. La phosphorylase kinase activée, stimule

ensuite la phosphorylation du résidu sérine de la PGhase *b* la transformant en GPhase *a* active. Finalement, la GPhase *a* (ou la GPhase *b* activée) catalyse la dégradation du glycogène en G-1-P (van de Werve et al. 1987; Morand et al. 1992).

La glycogénolyse peut également être activée sans augmentation de l'AMPc cytoplasmique (Winder et al. 1979; van de Werve et al. 1987; Morand et al. 1992). Le  $\text{Ca}^{2+}$  agit alors comme un second messenger (Walkelam, Murphy, Hruby et Houslay 1986). Cette cascade enzymatique est aujourd'hui bien caractérisée (Exton, 1985; Williamson 1986). La phospholipase C est activée par l'unité hormone-récepteur (figure 8). Cette dernière catalyse le bris du lien phosphodiester du phosphatidylinositol 4,5-biphosphate ( $\text{PIP}_2$ ), causant ainsi l'accumulation d'inositol 1,4,5-triphosphate ( $\text{IP}_3$ ) dans le cytoplasme. Le  $\text{Ca}^{2+}$  est ensuite relâché dans le cytoplasme lorsque le  $\text{IP}_3$  se lie à une protéine du réticulum sarcoplasmique. Ce  $\text{Ca}^{2+}$  rejoint par la suite l'unité calmoduline de la phosphorylase kinase et active allostériquement cette dernière. La phosphorylase kinase activée catalyse par la suite la phosphorylation et l'activation de la GPhase *b*.

La GPhase *a* ou *b* peut également être modifiée allostériquement par l'adénosine monophosphate (AMP), l'inositol monophosphate (IMP), le G-6-P et le phosphate inorganique (Pi). La forme inactive de la GPhase, la GPhase *b*, est activée, sans toutefois être phosphorylée, par l'AMP, l'IMP et le Pi et peut être facilement désactivée par l'ATP et le G-6-P. Le glucose est également reconnu comme un

inhibiteur de la GPhase. La régulation hormonale de la glycogénolyse fera l'objet d'une section ultérieure.

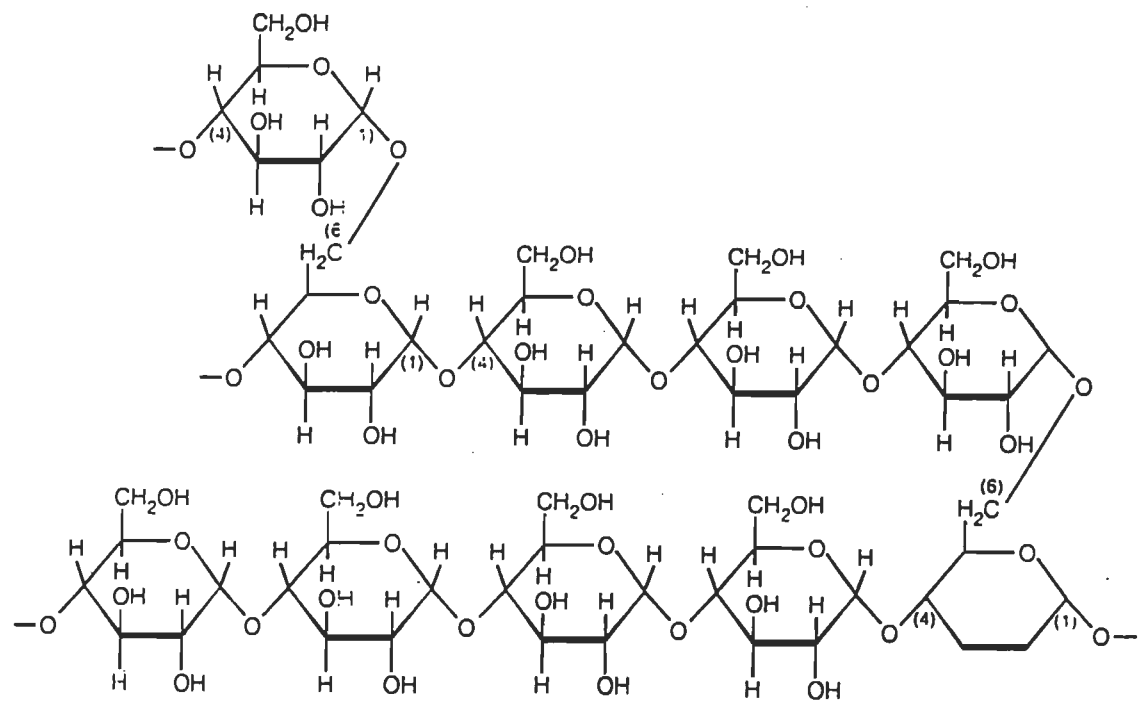


Figure 5. La structure du glycogène. L'unification des molécules de glucose se fait majoritairement par les liens C1-C4, mais des liens C1-C6 existent également. Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.70.

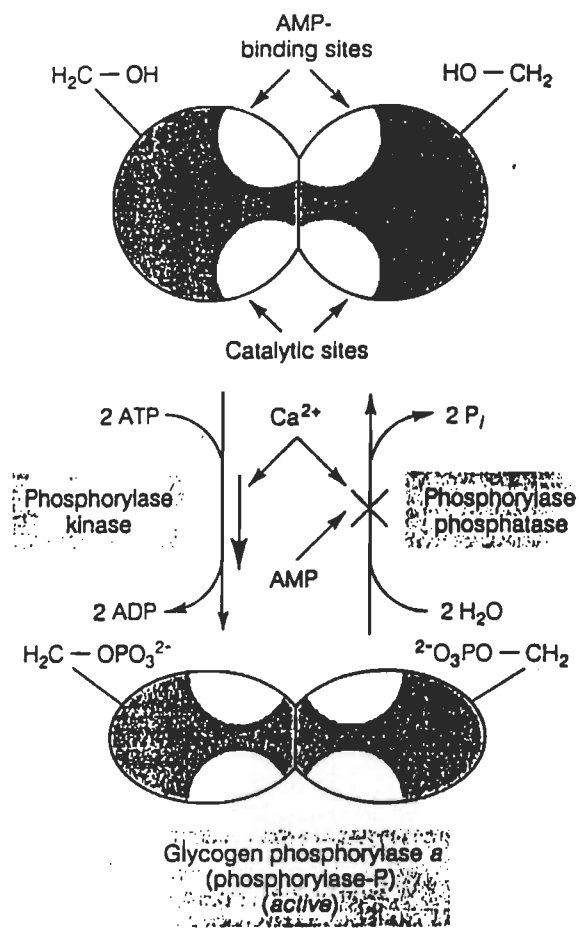


Figure 6. Régulation de l'activité de la glycogène phosphorylase. Contrôle de la conversion de la GPhase *b* (la forme inactive) en GPhase *a* (la forme active). Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.74.

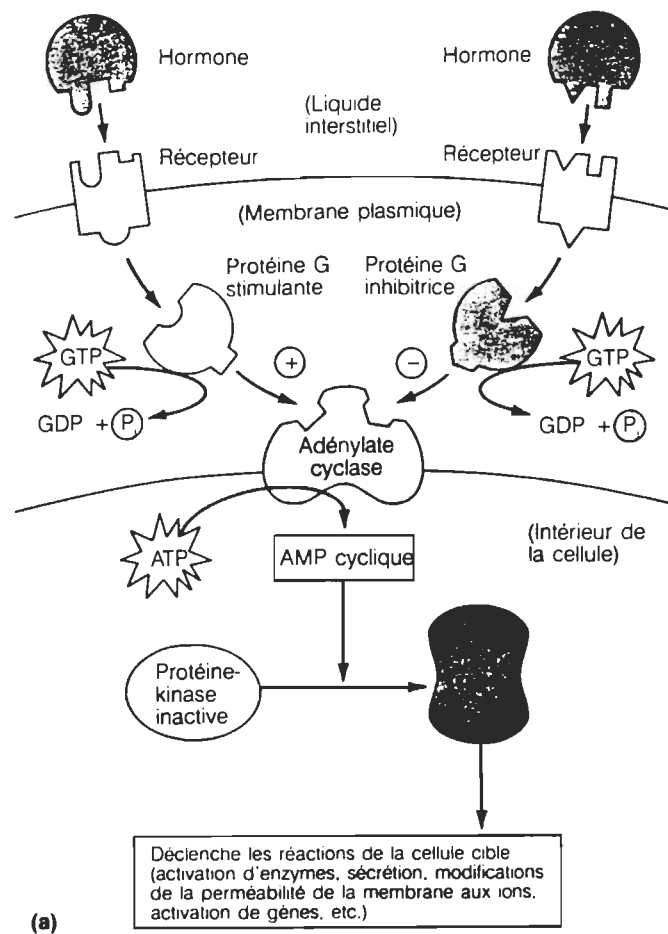
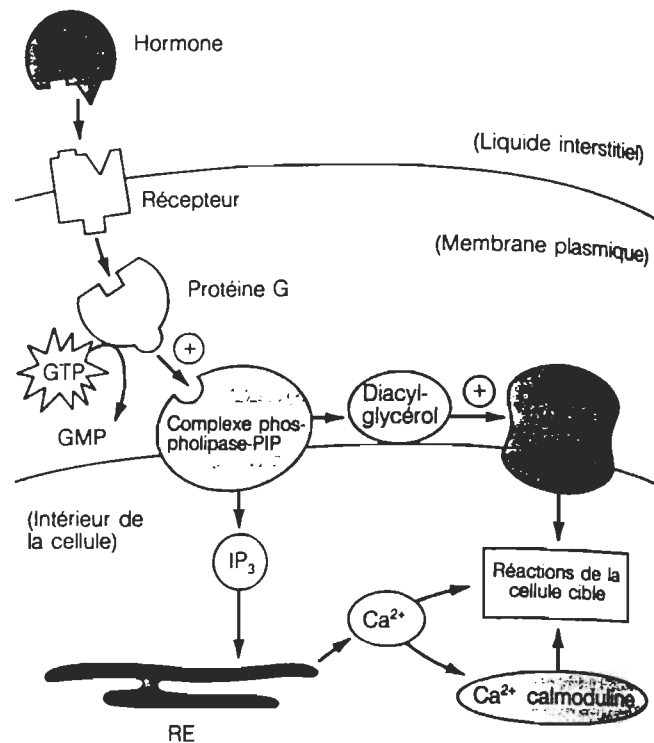


Figure 7. Régulation de la glycogénolyse par l'augmentation d'AMPc. L'activation de l'adénylate cyclase et la production d'AMPc qui s'ensuit sont déclenchées par la protéine G. Les protéines sont activées par la liaison de l'hormone aux récepteurs membranaires. Elles ont une activité GTPase qui catalyse la libération d'énergie par transformation de la GTP. Une fois produit, l'AMPc agit comme second messenger à l'intérieur de la cellule de manière à activer des protéines kinases qui induisent les réactions de l'hormone. Tirée de: Marieb, E.N. Anatomie et physiologie humaines. Ed. du Renouveau Pédagogique Inc., Québec, 1993, p. 544.



(b)

Figure 8. Régulation de la glycogénolyse par l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$ . Le diacylglycérol active des protéines kinase, et l'inositol triphosphate ( $\text{IP}_3$ ) augmente la concentration cytoplasmique d'ions calcium; tous agissant comme second messenger. La  $\text{Ca}^{2+}$  sert ensuite de troisième messenger pour modifier l'activité des protéines cellulaires. Tirée de: Marieb, E.N. Anatomie et physiologie humaines. Ed. du Renouveau Pédagogique Inc., Québec, 1993, p. 544.



### **Néoglucogenèse**

Lors d'un jeûne ou d'une activité physique prolongée, les réserves hépatiques de glycogène s'épuisent graduellement. Dès lors, la production hépatique de glucose dépend progressivement, selon le taux de dégradation du glycogène hépatique, de la néoglucogenèse c'est-à-dire de la biosynthèse de glucose à partir de précurseurs non-glucidiques.

Le rôle de la néoglucogenèse ne se limite pas à la restauration des réserves hépatiques de glycogène et à l'approvisionnement de glucose aux tissus extra-hépatiques. La néoglucogenèse contribue également, en état postprandial, à l'utilisation des acides aminés relâchés par les intestins et la contraction musculaire à l'exercice. Le foie représente également le site d'évacuation du lactate continuellement produit par la glycolyse érythrocytaire ou par l'accumulation marquée lors d'une activité physique intense. Le glycérol relâché lors de la lipolyse est également soustrait de la circulation par le foie et peut participer à la biosynthèse de nouveau glucose (Exton 1972).

La figure 9 illustre la séquence abrégée de la transformation en glucose du pyruvate, du lactate et de l'alanine au niveau des hépatocytes. Les acides aminés et le lactate en circulation sont transportés dans le milieu intracellulaire et transformés en pyruvate principalement dans le cytoplasme. Le pyruvate est alors transporté dans la mitochondrie où il est converti en partie en oxaloacétate (OAA) par la pyruvate carboxylase (PC). L'OAA mitochondriale est ensuite convertie en malate, ce qui lui

permet de sortir de la mitochondrie. Par la suite, une fois sorti de la mitochondrie, le malate est transformé en OAA. C'est à ce moment, que l'OAA est converti en phosphoénolpyruvate (PEP) par la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Le PEP peut ensuite suivre deux voies. Il peut, soit retourner sous la forme pyruvate grâce à l'action de la pyruvate kinase (PK), ou soit être converti en fructose-1,6-bisphosphate (F-1,6-P<sub>2</sub>). Ce métabolite est ensuite transformé en fructose-6-phosphate (F-6-P) par la fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-P<sub>2</sub>ase). Cependant, la présence de cette enzyme crée un second cycle entre le F-1,6-P<sub>2</sub> et le F-6-P. La fraction du F-6-P non reconvertie en F-1,6-P<sub>2</sub> est transformée en G-6-P par la phosphoglucose isomérase. Le glucose est ensuite libéré par l'action de la G-6-Pase.

On pourrait penser que la néoglucogenèse n'est qu'en fait le renversement de la cascade enzymatique de la glycolyse. Bien que la glycolyse et la néoglucogenèse possèdent plusieurs enzymes en commun, ces dernières catalysent des réactions réversibles n'ayant que peu d'influence sur le flot global. Le caractère unidirectionnel de la néoglucogenèse est assuré par des étapes clés. Un flot unidirectionnel de la néoglucogenèse survient lorsque les réactions de l'ensemble des étapes clés correspondantes favorisent la néoglucogenèse (Cahill 1986). Il existe trois cycles: le cycle glucose/G-6-P, le cycle F-6-P/F-1,6-P<sub>2</sub> et le cycle pyruvate/PEP.

Le cycle F-6-P/F-1,6-P<sub>2</sub> et le cycle pyruvate/PEP représentent respectivement les premières étapes de la glycolyse et de la néoglucogenèse. Ces deux cycles sont déterminants dans le flot néoglucogénique.

### **Régulation des cycles métaboliques**

Un cycle futile se définit comme étant une conversion métabolique, de laquelle résulte l'hydrolyse d'une molécule d'ATP en ADP et en Pi. Le flot dans une direction se produit par exemple, lorsque deux réactions opposées ne sont pas en équilibre et impliquent une kinase et une phosphatase et que le substrat d'une réaction est le produit de l'autre. Si les deux réactions se font au même rythme, aucun flot net de métabolite n'est observé, ce qui induit une perte d'énergie sous forme de chaleur d'où l'appellation de cycle futile.

#### **Cycle pyruvate/PEP**

Le cycle pyruvate/PEP est le premier cycle métabolique dans la régulation de la néoglucogenèse. Afin de favoriser le néoglucogenèse, la PK doit être inhibée et la PC ainsi que la PEPCK doivent être activées. En général, le flot de la néoglucogenèse et par

le fait même le passage du pyruvate au PEP est accéléré lorsque la cellule est riche en ATP et en substrats énergétiques.

En règle générale, tous facteurs ou toutes hormones permettant l'augmentation de la concentration cytoplasmique de l'AMPc inhibent la PK et la pyruvate déshydrogénase (PDH) et activent la PC et la PEPCK favorisant ainsi l'augmentation de la néoglucogenèse. L'augmentation de l'AMPc permet la phosphorylation de la PK et inhibe l'enzyme et par le fait même le recyclage du pyruvate (Feliu, Hue et Hers 1976; Blair, Sattangi et Hartwell 1986; Pilkis, Fox, Wolfe, Tothbarth, Colosia, Stewart et El Maghrabi 1986; Pilkis, El Maghrabi 1988). La phosphorylation, et donc l'inhibition de la PK, est aussi catalysée par la protéine kinase C camoduline-dépendante (Schoworer, El Maghrabi, Pilkis, Soderling 1985). La PK est également stimulée allostériquement par le F-1,6-P<sub>2</sub> et inhibée par l'ATP, l'alanine, les AGL ainsi que l'acétyl-CoA (Pilkis et al. 1986).

La PDH est un complexe enzymatique qui catalyse la conversion du pyruvate en acétyl-CoA. Son activité décroît lorsqu'elle est phosphorylée et augmente une fois déphosphorylée. Sa kinase est activée (l'enzyme est désactivée) par l'AMPc, provoquant une augmentation des ratios acétyl CoA/CoA, NADH/NAD<sup>+</sup> et ATP/ADP. L'inhibition de la PDH décroît la proportion de pyruvate oxydé et promouvoit la formation d'OAA, qui à son tour peut être convertie en PEP.

La PC catalyse la conversion du pyruvate en OAA et est activée par l'acétyl CoA et les hormones provoquant l'augmentation de la concentration cytoplasmique d'AMPc. Tandis qu'elle est inhibée tout comme la PEPCK par l'ADP (Pilkis et al. 1986), l'activation de la PC promouvoit la néoglucogenèse en augmentant la quantité d'OAA disponible afin d'être converti en PEP.

La PEPCK catalyse la conversion de l'OAA en PEP. Elle est activée par l'augmentation de l'AMPc (Pilkis et al. 1986). Une augmentation de son activité est associée avec une diminution d'activité de la PK.

### **Cycle F-6-P / F-1,6-P<sub>2</sub>**

Le cycle F-1,6-P<sub>2</sub>/F-6-P est également un site majeur de la régulation de la néoglucogenèse (figure 10). C'est à ce niveau que le flot favorise la glycolyse ou la néoglucogenèse. Le F-2,6-P<sub>2</sub> représente le régulateur majeur favorisant l'une ou l'autre des voies métaboliques (Pilkis et al. 1990). Ce métabolite stimule allostériquement la phosphofructokinase (PFK-1) et inhibe la F-1,6-P<sub>2</sub>ase (Hers et Hue 1983; Pilkis et al. 1988) par l'AMP, favorisant la glycolyse sur la néoglucogenèse. À son tour, ce métabolite dépend essentiellement de l'activité d'une enzyme unique bifonctionnelle; la PFK-2/FP<sub>2</sub>ase-2. Cette enzyme bifonctionnelle permet, une fois phosphorylée par une protéine kinase AMPc-dépendante, la transformation du fructose-2,6-bisphosphate (F-2,6-P<sub>2</sub>) en F-

6-P diminuant ainsi la concentration de F-2,6-P<sub>2</sub> (Pilkis, Chrisman, El Maghrabi, Colosia, Pilkis et Claus 1983; Pilkis, El Maghrabi et Claus 1990). Ceci amène une diminution de la concentration de F-1,6-P<sub>2</sub> résultat de l'inhibition de la PFK parallèlement à l'activation de la F-1,6-P<sub>2</sub>ase. Cette diminution de la concentration de F-1,6-P<sub>2</sub> inactive la PFK favorisant ainsi la néoglucogenèse. Inversement, la forme déphosphorylée de l'enzyme bifonctionnelle, permet la transformation du F-6-P en F-2,6-P<sub>2</sub>, augmentant ainsi la concentration de ce métabolite. Or la forme phosphorylée de l'enzyme bifonctionnelle favorise la néoglucogenèse.

La néoglucogenèse peut également être activée au niveau de ce cycle par l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> via l'activation de la protéine kinase Ca<sup>2+</sup>-calmoduline-dépendante (Garrison et al. 1982). Cependant, cette activation ne résulte pas en la phosphorylation de l'enzyme bifonctionnelle, de la PFK ou de la F-1,6-P<sub>2</sub>ase. La contribution de l'activation de la néoglucogenèse via le Ca<sup>2+</sup> à ce niveau est relativement inférieure à celle réglée par l'AMPc. Inversement, l'insuline en diminuant la concentration d'AMPc, réduit la phosphorylation de la PK et de l'enzyme bifonctionnelle ce qui renverse le processus décrit plus haut et inhibe ainsi la néoglucogenèse .

### **Cycle glucose / G-6-P**

Il n'y a pas de mécanisme "on/off" de la GK et de la G-6-Pase, ce qui implique que ces deux enzymes peuvent être activées simultanément au niveau du foie. Ces deux enzymes sont contrôlées par la quantité de substrat, et théoriquement un cycle futile continu pourrait se produire, c'est-à-dire l'augmentation du produit d'une réaction entraînant un flot métabolique en sens inverse. Cependant, cela ne se produit pourtant pas, car lorsque la concentration du glucose est élevée, la glycogène synthétase et le F-1,6-P<sub>2</sub> sont stimulées entraînant le flot des métabolites vers la synthèse du glycogène ou vers la glycolyse. D'autre part, lorsque la concentration du G-6-P est élevée, sa conversion en glucose est stimulée et puisque le glucose sort du foie et est dilué dans la circulation sanguine, il n'y a pas d'accumulation de ce dernier.

### **Précurseurs de la néoglucogenèse**

La variation de la concentration plasmatique des différents précurseurs représente le premier niveau de contrôle de la néoglucogenèse. Comme mentionné plus haut, le foie peut extraire de la circulation différents substrats non glucidiques et les transformer en glucose pour être soit libéré immédiatement en circulation ou soit mis en réserve sous forme de glycogène. Les substrats utilisés pour la néoglucogenèse sont nombreux mais ne

possèdent pas tous la même efficacité (Ross, Herms et Krebs 1967; Hue et Bartrons 1984). Le fructose et le dihydroxyacétone sont les plus efficaces avec respectivement une formation de glucose équivalente à 2,56 et 1,45  $\mu\text{mol glucose} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de foie. Le pyruvate, le lactate et le glycérol forment respectivement 0,83, 0,71 et 0,56  $\mu\text{mol glucose} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de foie tandis que l'alanine ne contribue qu'à la formation de 0,43  $\mu\text{mol glucose} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de foie (Hue 1987).

Le lactate provient des érythrocytes et est également libéré par les muscles en contraction. Ce recyclage du lactate fut décrit par Cori en 1931. Il a démontré que le glucose et le glycogène utilisés en périphérie n'étaient pas totalement oxydés, mais qu'une certaine quantité était relâchée sous forme de lactate et de pyruvate et reconvertie au niveau du foie en glucose. Ce cycle est reconnu aujourd'hui comme le cycle de Cori (Pilkis, Regen, Claus et Christensen 1985; Pilkis et al. 1990). L'alanine provient de la transamination du pyruvate au niveau du muscle squelettique et une fois en circulation, est capté par le foie et converti en glucose. Parmi les acides aminés glucoformateurs, l'alanine représente l'acide aminé participant le plus à la néoglucogenèse. Ce cycle fut décrit par Felig comme le cycle glucose-alanine (Felig, Marliss, Pozefsky et Cahill 1970a; Felig, Pozefsky, Marliss et Cahillb 1970b; Felig 1973). Le glycérol provient tout comme les AGL de la lipolyse des triglycérides. Au niveau du foie, le glycérol formé est phosphorylé et ensuite isomérisé en glycéraldéhyde-3-phosphate. Cet intermédiaire peut par la suite suivre la voie glycolytique ou néoglucogénique.



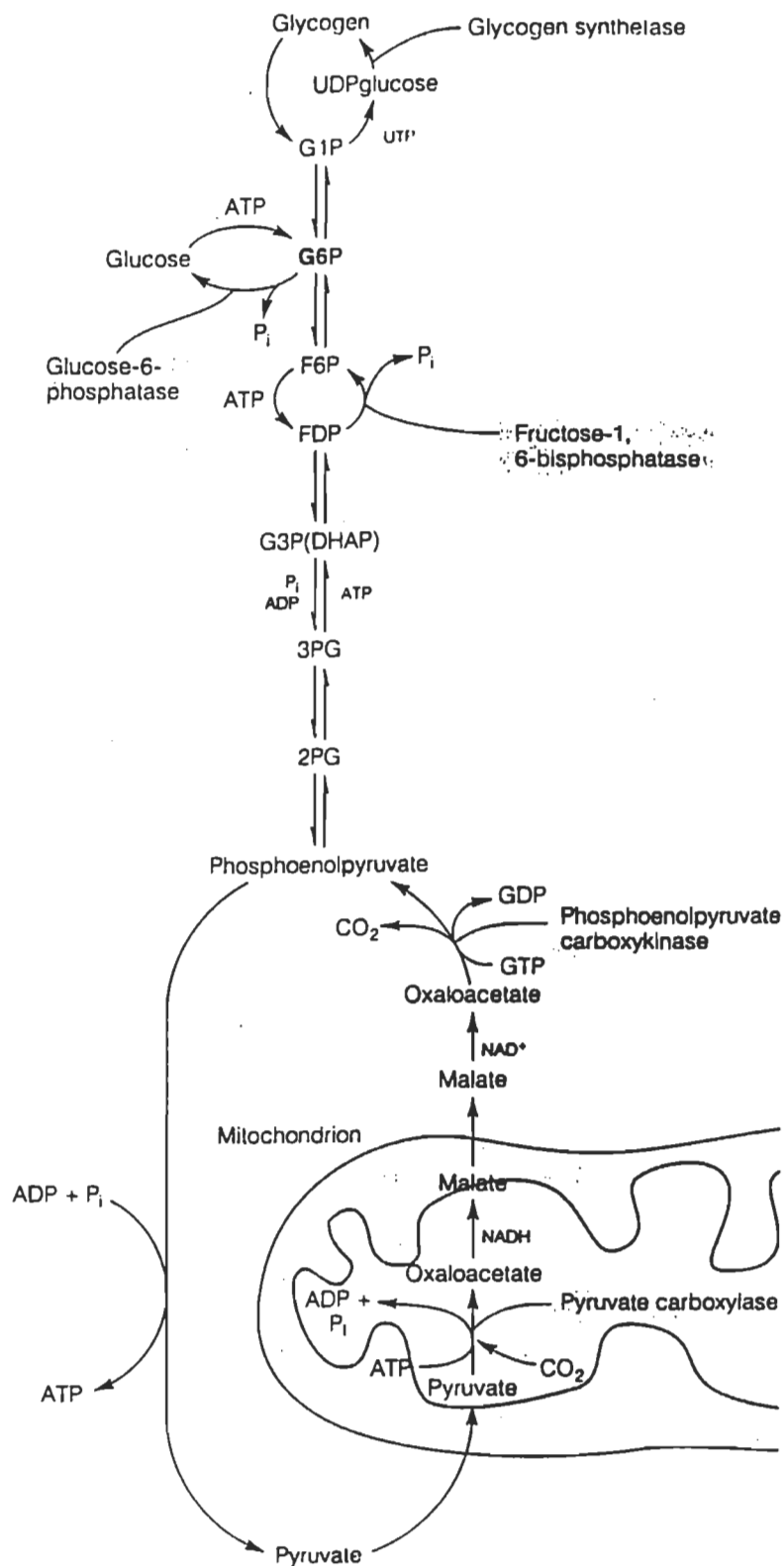


Figure 9. La néoglucogénèse. Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P.

Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.160.

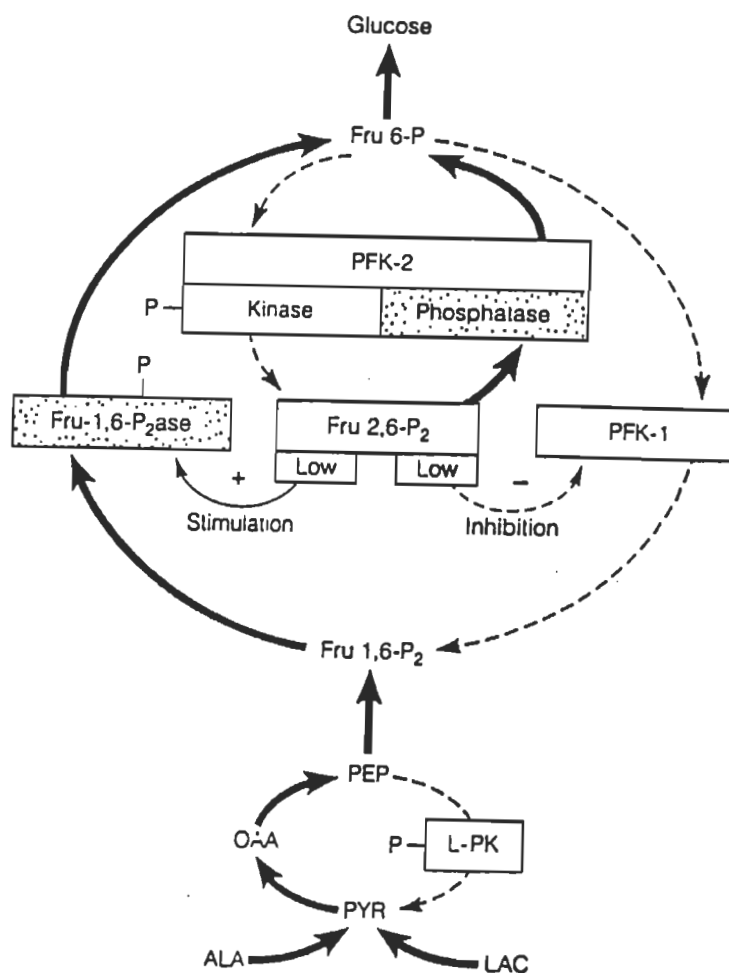


Figure 10. Le cycle F-6-P/ F1,6-P<sub>2</sub>. Activation et inhibition de l'enzyme bifonctionnelle.

Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.161.

## **Glucagon**

Le glucagon (**glucose-agonist**), est une hormone polypeptidique d'un poids moléculaire de 3486, constituée d'une simple chaîne de 29 acides aminés. Cette hormone hyperglycémiante fut introduite par le groupe de Kimball en 1923 (Kimball et Murlin 1923) suite aux travaux de Banting et Best en 1922 qui, deux ans auparavant, avaient découvert l'insuline. Cependant, le glucagon n'a été reconnu comme la deuxième hormone pancréatique qu'en 1959, suite à la mise au point des essais radioimmunologiques assez sensibles pour détecter les variations de sa concentration plasmatique (Unger, Einsentraut et McCall 1959).

## **Sécrétion du glucagon**

Le glucagon provient des cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans (figure 11). Ces cellules pancréatiques furent découvertes en 1869 par Paul Langerhans, anatomiste, pathologiste et médecin allemand, qui, par ses observations purement histologiques, a identifié, sans le savoir, le lieu d'origine des hormones pancréatiques. Ce fut, cependant, près de vingt-cinq ans plus tard que Joseph vonMering et Oskar Minkowski ont identifié ces cellules comme étant le point d'origine des hormones pancréatiques. Plus particulièrement, Sutherland et deDuc ont identifié les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans (figure 11) comme le site de sécrétion du glucagon.

La stimulation et l'inhibition de la sécrétion du glucagon reposent sur plusieurs facteurs métaboliques, neurohumoral, hormonaux ainsi que pharmacologiques ou environnementaux (tableaux 2 et 3). Cependant, l'insuline, la glycémie et le système nerveux représentent, par leurs actions directes et indirectes sur les îlots de Langerhans, les facteurs prédominants de la régulation de la sécrétion du glucagon.

### **Action du glucose et de l'insuline sur la sécrétion du glucagon**

La chute de la concentration plasmatique de glucose entraîne automatiquement une stimulation de la sécrétion du glucagon et simultanément une inhibition de la sécrétion de l'insuline. Tandis qu'une augmentation de la sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans provoque l'effet inverse c'est-à-dire une inhibition de la sécrétion du glucagon (Samols et Harrison 1976).

Depuis l'observation par Samols et al. (Samols, Marri et Marks 1966) de l'effet inhibiteur puissant de l'insuline sur la sécrétion du glucagon, de nombreuses études ont tenté d'élucider l'importance relative de l'effet du glucose comparativement à l'effet de l'insuline sur la sécrétion du glucagon. Il est très difficile, même aujourd'hui, de séparer les effets du glucose et de l'insuline sur la sécrétion du glucagon. Car le parallèle étroit entre la concentration de glucose et d'insuline dans le sang introduit un obstacle expérimental majeur. *In vitro*, le glucose supprime la sécrétion du glucagon en agissant sur les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans. Cependant, il a été démontré que *in vivo*, une

hyperglucagonémie chez le chien diabétique ne peut être atténuée par une hyperglycémie mais peut être réduite dramatiquement suite à l'infusion d'insuline, suggérant ainsi que le glucose contrôle la sécrétion du glucagon indirectement via son effet stimulateur sur la sécrétion d'insuline (Pipeleers, Schuit, van Schravendijk et de Winkel 1985). Chez le chien (Unger, Eisentraut, McCall et Madison 1962) et chez l'homme (Morand et al. 1992), l'hyperglucagonémie peut être corrigée par l'infusion de glucose, confirmant donc le rôle directe du glucose dans la régulation de la sécrétion du glucagon par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans.

L'insuline joue également un rôle important dans la régulation de la sécrétion du glucagon. Ce concept fut d'abord introduit par Samols et Harrison (1971). Depuis, cette théorie est acceptée et appuyée par les résultats de différentes études démontrant l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion du glucagon autant *in vitro* (Hue 1987; Samols 1976; Consoli 1990), que *in vivo* (Maraudama, Davis et Shamoan 1984; Winder 1985; Winder, Arogyasami, Barton, Elayan et Velms 1989; Winder, Arogyasami, Elayan et Cartmill 1990; Starke, Imamura et Unger 1987; Samols, Stagner, Ewart et Marks 1988) tant chez le chien (Unger, Eisentraut, McCall et Madison 1962), le rat (Maraudama, Hisatomi, Orci, Grodsky et Unger 1984) que chez l'homme (Unger 1983; Mellman 1992).

Plus spécifiquement, l'insuline se trouvant au niveau des îlots de Langerhans serait responsable de l'effet inhibiteur sur la sécrétion du glucagon (Unger 1983; Mellman et al. 1992). De plus, Philippe a démontré que l'insuline, non seulement régularise la sécrétion de glucagon mais également l'expression du gène de l'hormone (Philippe 1989).

Les îlots de Langerhans forment un groupe de trois types de cellules sécrétant entre autres trois différentes hormones impliquées dans la régulation de la glycémie. On retrouve, comme mentionné plus haut, les cellules  $\alpha$  responsables de la sécrétion du glucagon, les cellules  $\beta$  responsables de la sécrétion de l'insuline et les cellules  $\delta$  d'où origine la somatostatine (SRIF). Ces cellules ne sont pas distribuées au hasard mais plutôt en structure fonctionnelle très bien organisée (figure 11). Les cellules  $\alpha$  sont distribuées vers l'extérieur des îlots et représentent environ 25% du pancréas endocrinien. Ceci suggère donc, que *in vivo*, les cellules périphériques  $\alpha$  sont exposées à de grande concentration d'insuline relâchée par les cellules  $\beta$  plus au centre des îlots. Cette structure permet aux cellules d'interagir les unes avec les autres selon un schème bien défini (Samols et al. 1988).

Les cellules peuvent interagir entre elles selon deux voies: premièrement via une voie "paracrine", c'est-à-dire via l'espace interstitiel entre les cellules et deuxièmement via les "gap junctions". Il a été démontré successivement que le glucagon stimule la sécrétion d'insuline et de la SRIF (Samols et al. 1966) et inversement, l'insuline inhibe la sécrétion du glucagon (Samols et al. 1976). En plus, Koerker et al. (1974) ont démontré l'effet inhibiteur de la SRIF sur la sécrétion de l'insuline et du glucagon. Et plus récemment, McCulloch et al. (1989) ont suggéré que la réponse du glucagon à une hypo- ou hyperglycémie serait dépendante de l'état des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Toutes ces études appuyent la théorie de la communication entre les cellules pancréatiques.

### **Action des neurotransmetteurs sur la sécrétion du glucagon**

Les signaux transmis aux îlots de Langerhans par les neurotransmetteurs peuvent déclencher, indépendamment de la glycémie, la sécrétion du glucagon en quelques secondes ce qui représente un net avantage par rapport aux signaux transmis par voies sanguines. En effet, si les cellules  $\alpha$  répondaient seulement lorsque le besoin en glucose se fait ressentir, la réponse n'apparaîtrait qu'une fois l'état hypoglycémique atteint; ce qui n'est pas le cas. Les cellules  $\alpha$  peuvent répondre selon un système d'anticipation via un signal provenant de la partie ventrale de l'hypothalamus permettant de prévenir l'hypoglycémie ou toute augmentation d'utilisation périphérique de glucose pouvant affecter le maintien de la normoglycémie (Borg, During, Sherwin, Borg, Brines et Shulman 1994; Borg, Sherwin, During, Borg et Shulman 1995).

Le pancréas est richement innervé par les fibres nerveuses du système nerveux autonome (Yamaguchi 1992). Une stimulation des fibres sympathiques provoque directement le relâchement du glucagon chez le chien (Marliss, Girardier, Seydoux, WoWollheim, Kanazawa, Orci et Renold 1973, Havel, Veith, During et Taborsky 1991) et chez l'homme (Yamaguchi 1992). Cette stimulation de la sécrétion du glucagon par les fibres sympathiques serait transmise via les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  des cellules  $\alpha$  par l'augmentation de la concentration plasmatique de norépinéphrine et d'épinéphrine.

## Récepteurs au glucagon

Les récepteurs hépatiques au glucagon sont des récepteurs spécifiques. Aujourd'hui, deux groupes (GR-1 et GR-2) de récepteurs hépatiques au glucagon sont connus (Wakelman, Murphy, Hraby et Houslay 1986). Le complexe hormone-récepteur (GR-2) active l'adénylate cyclase via la stimulation d'une protéine-G (Gs) (Johnson et Dhanasekaran 1989). L'adénylate cyclase, étant activée, provoque l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. L'AMPc est le second messenger qui se liera à l'unité régulatrice des protéines kinases AMPc-dépendantes provoquant ainsi l'activation d'une cascade enzymatique favorisant entre autre la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Le glucagon peut également agir avec un autre type de protéine-G régulatrice (Gp). Cette activation est AMPc-indépendante et stimule, via les récepteurs GR-1, la dissociation du  $\text{PIP}_2$  et augmente la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  activant ainsi la protéine kinase C via l' $\text{IP}_3$ .

## Action via l'AMPc

L'AMPc stimule la protéine kinase A qui permet la phosphorylation de plusieurs protéines du métabolisme glucidique et par le fait même stimule la production hépatique du glucose. La protéine kinase A phosphoryle les protéines suivantes: 1) la phosphorylase kinase *b*; 2) la glycogène synthase, et ; 3) l'enzyme bifonctionnelle PFK-2/FBPase-2. La



phosphorylase kinase *b* ainsi phosphorylée sera activée et ira phosphoryler la GPhase, l'enzyme limitante de la glycogénolyse qui sera à son tour activée. La glycogène synthase, enzyme responsable de la synthèse de glycogène est inhibée par la protéine kinase *a* tandis que la phosphorylation de l'enzyme bifonctionnelle PFK-2/FBPase-2 va activer la partie phosphatase et ainsi en diminuer la concentration de F-2,6-P<sub>2</sub>, un stimulateur puissant de PFK-1 et un inhibiteur de F-1,6-P<sub>2</sub>ase favorisant ainsi la néoglucogenèse.

Il a été suggéré par Wakelman et al. (1986), qu'en présence d'une faible concentration de glucagon, l'action de cette hormone serait médiée via les récepteurs GR-1. Tandis qu'en présence d'une forte concentration de glucagon, ce dernier exercerait son action via les récepteurs GR-2. Mais cette théorie n'est encore aujourd'hui que pure spéculation.

### **Action non-médiée par l'AMPc**

Le complexe hormone-récepteur (GR-1), serait responsable de l'action du glucagon non-médiée par l'AMPc. Ce complexe augmente l'activité de la phosphodiesterase via une protéine-G (Gp) intermédiaire. L'activation de la phosphodiesterase résulte en la formation de deux messagers, le diacylglycérol et IP<sub>3</sub> (Berridge 1984). Le diacylglycérol peut se lier à la sous-unité régulatrice de la famille des kinases-C tandis que l'inositol triphosphate permet la libération de Ca<sup>2+</sup> dans la cellule.

Ce  $\text{Ca}^{2+}$  se lie à la calmoduline qui est la sous-unité régulatrice de la protéine kinase  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante.

### **Rôle du glucagon**

Le glucagon est la principale hormone de contrerégulation, c'est-à-dire que le glucagon est biologiquement un antagoniste de l'insuline. En stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique, le glucagon provoque une augmentation de la production hépatique de glucose. Le glucagon, travaillant en tandem avec l'insuline, est donc une hormone cruciale dans l'homéostasie du glucose. Le glucagon est également une hormone catabolique, stimulant la lipolyse et la formation de corps cétoniques lorsque le niveau d'insulinémie est bas (Cryer et Gerich 1985).

Le rôle fondamental du glucagon est donc de stimuler la production hépatique de glucose afin d'éviter les périodes d'hypoglycémie associées à diverses situations physiologiques. Le glucagon peut influencer les deux processus de la libération hépatique de glucose, soit la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Le glucagon stimule la glycogénolyse par le mécanisme AMPc-dépendant. Comme le glucagon prévient l'accumulation de F-2,6- $\text{P}_2$  diminuant ainsi la glycolyse, le G-6-P provenant de la glycogénolyse est déphosphorylé et sort du foie. Le glucagon stimule également la néoglucogenèse à partir du lactate et de l'alanine qui entrent au

niveau du pyruvate, du glycéraldéhyde ainsi que du dihydroxyacétone qui entrent au niveau des trioses-P. Le glucagon agit en phosphorylant les enzymes dépendantes de la protéine kinase médiée par l'AMPc. Les enzymes de la néoglucogenèse/glycolyse touchées sont la PFK-1/F-1,6-P<sub>2</sub>, la PFK-2/F-2,6-P<sub>2</sub>ase et la PK. Lorsque phosphorylées, la cinétique des enzymes PFK-2/F-2,6-P<sub>2</sub>ase et PK est modifiée alors que l'effet sur l'enzyme PFK-1/F-1,6-P<sub>2</sub> est indirecte via la concentration du F-2,6-P<sub>2</sub>. Le glucagon agit donc au niveau des cycles F-6-P/ F-1,6-P<sub>2</sub> et PEP/pyruvate. La concentration des métabolites influence également l'action hormonale. En effet, lors de la néoglucogenèse, l'inactivation de la PK augmente la concentration du PEP qui à son tour inhibe la PFK-2 et stimule la F-2,6-P<sub>2</sub>ase, diminuant ainsi la concentration du F-2,6-P<sub>2</sub>. Ceci stimule le flot des métabolites vers le F-1-P (Hers et al. 1983).

L'effet du glucagon sur la glycolyse mais non sur la gluconéogenèse est transitoire. En effet, si une perfusion de SRIF avec ou sans glucagon est administrée à des sujets sains, la glycémie et la production hépatique de glucose s'élèvent de façon transitoire (Felig et al. 1976; Bloomgarden, Liljenquist, Cherrington et Rabinowitz 1978; Rizza et Gerich 1979; Fradkin, Shamoan, Felig et Sherwin 1980; Cherrington, Diamond, Green et Williams 1982; Magnusson, Rothman, Gerard, Katz et Sulman 1995). Cependant, la production hépatique de glucose reste plus élevée avec perfusion de glucagon que sans cette dernière, suggérant que le glucagon a un effet persistant sur la néoglucogenèse (Rabin et al. 1982).

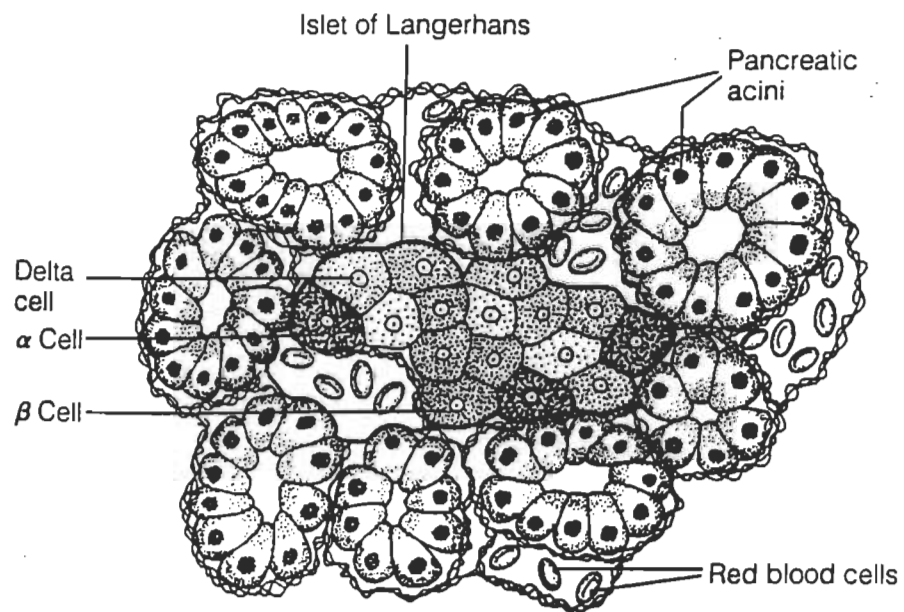


Figure 11. Représentation de l'organisation des différentes cellules d'un îlot de Langerhans. Tirée de Brooks, G.A., Fahey, T.D., White, T.P. Exercise Physiology, deuxième édition, Mayfield Publishing Company, 1996, p.149.

**Tableau 2**

Activateurs de la sécrétion du glucagon. Adapté de Lefèbvre et al. 1995.

---

Substrats	Hypoglycémie, 2-déoxyglucose Faible concentration plasmatique d'AGL La plupart des acides aminés Fumarate et glutamate
Facteurs nerveux	Stimulation adrénergique et cholinergique, et stimulation de la partie ventromédiale de l'hypothalamus
Facteurs locaux	Épinéphrine, norépinéphrine, acétylcholine, dopamine, peptide intestinal, neurotensin, bombésin, substanceP, prostglandines, AMPc et b-endorphine
Hormones	Gastrine, cholecystokinine, peptide gastrique inhibitrice et hormone de croissance
Ions	Absence totale de $\text{Ca}^{2+}$ , manque de phosphate, de magnésium et présence de potassium (?)
Pharmacologie	Furosemide, venin de scorpion, phospholipase A <sub>2</sub> et L-dopa
Facteurs environnementaux	Jeûne, exercice, stress et alimentation

---

**Tableau 3**

Inhibiteurs de la sécrétion du glucagon. Adapté de Lefèbvre et al. 1995.

---

Substrats	Hyperglycémie ( également fructose et xylitol) Concentration plasmatique élevée d'AGL
Facteurs locaux	Serotonine et somatostatine
Hormones	Insuline, GLP-1, sécrétine, estrogènes
Ions	Calcium et magnésium
Pharmacologie	Atropine, bêta-bloqueur, indométhacine, méclofenamate, ibuprofène, diphénylhydantion, procaine, diazépam, phénoformin, analogue de la SRIF
Facteurs environnementaux	Repas riche en glucides

---

### **Production hépatique de glucose à l'exercice**

Suite à un jeûne de 12h, lorsqu'il n'y a plus de glucides disponibles au niveau des intestins, le foie est la seule source endogène de glucose. Dans ces conditions, environ 75% du glucose libéré par le foie provient de la glycogénolyse et environ 25% provient de la néoglucogenèse (Wahren, Felig, Ahlborg et Jorfeldt 1971; Wahren, Felig et Hagenfeldt 1978). Le tableau 4 tiré des travaux de Lavoie (1993) nous indique l'importance quantitative de la production hépatique de glucose (PHG), mesurée par diverses techniques isotopiques, suite à un jeûne de 12-14h. Ce tableau démontre que chez les sujets à jeun la production hépatique de glucose se situe dans une plage relativement large entre  $\sim 7$  et  $18 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

L'augmentation de l'utilisation de glucose par les muscles squelettiques lors de l'initiation d'une activité physique représente un défi de taille au maintien de la glycémie. Du fait que les reins ne participent pas à la régulation glycémique pendant une période d'activité physique (Wahren et al. 1971), le foie, mis à part le glycogène musculaire, représente la seule source endogène de glucose chez un sujet à jeun lors de l'exercice. Bien que dans certaines conditions extrêmes, des périodes hypoglycémiques et hyperglycémiques peuvent survenir (Ahlborg et al. 1974; Ahlborg et al. 1982; Kjaer, Farrell, Christensen et Galbo 1986), la glycémie demeure relativement stable lors d'une activité physique d'intensité modérée et de durée moyenne. Ceci indique que le foie, via

l'activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, est en mesure de contrebalancer l'utilisation accrue de glucose par les muscles squelettiques lors d'une activité physique.

L'augmentation de la production hépatique de glucose à l'exercice est influencée par deux facteurs: la durée et l'intensité de l'exercice. L'intensité de l'activité physique semble être le facteur majeur de la régulation de la production hépatique de glucose à l'exercice, le temps jouant un rôle moins important. En effet, la corrélation entre la production hépatique de glucose et l'intensité selon les études relevées par Lavoie (1993) est de 0,75 (figure 12).

La contribution relative de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse à l'augmentation de la production hépatique de glucose à l'exercice est également influencée par le temps et l'intensité de l'exercice. Le glycogène hépatique est la source la plus accessible de glucose endogène. Lors d'une activité physique, d'intensité modérée à élevée de courte durée, on attribue majoritairement l'augmentation de la production hépatique de glucose à la glycogénolyse (Ahlborg et al. 1974; Ahlborg et Felig 1982; Wahren et al. 1971; Wasserman, Phillip, Brooks Lacy, Green et Cherrington 1988). Cette utilisation accrue du glycogène se traduit par une diminution de la réserve de glycogène dans le foie (Hultman et al. 1971).

La contribution de la néoglucogenèse augmente avec le besoin du glycogène hépatique (Hultman et al. 1971). La contribution de la néoglucogenèse à l'augmentation de la production hépatique de glucose n'est que de l'ordre de 5-15% pour les 60 premières minutes d'une activité d'intensité légère (Wasserman et al., 1988; Wasserman, Brooks



Lacy, Bracy et Cherrington 1990). Cependant, pour une activité de même intensité se poursuivant au-delà de 60 minutes, la contribution de la néoglucogenèse atteint 20-25% (Wasserman et al. 1988; Wasserman, Brooks Lacy, Bracy et Cherrington 1990) et 50% après 4 heures d'activité (Ahlborg et al. 1974).

### **Régulation hormonale de la production hépatique de glucose à l'exercice**

L'activité physique d'intensité modérée entraîne une diminution de la concentration plasmatique d'insuline (Felig et al. 1975; Felig et Wahren 1979; Wasserman et Cherrington 1991) et une augmentation de la concentration plasmatique de glucagon (Böttger et al. 1972; Galbo et al. 1976; Bell et al. 1984).

Certaines études qui utilisent la SRIF pour bloquer les sécrétions endogènes d'insuline et de glucagon, ont démontré que l'augmentation du glucagon chez le chien, serait responsable de l'augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse lors d'une activité physique (Wasserman et al. 1984; Wasserman et al. 1989). Wasserman et al. (1988) ont estimé que l'augmentation du glucagon induite par l'exercice serait responsable de 60% de l'augmentation de la production hépatique de glucose. De plus, Lavoie et al. (1997) ont démontré, dans le même genre d'étude, mais chez l'homme, que le glucagon est essentiel à l'augmentation de la production hépatique de glucose, et par le fait même au maintien de la glycémie, lors d'un exercice à 40% du  $\text{VO}_2\text{max}$ . Malgré

l'importance en soi de la chute insulinémique et de l'augmentation de la glucagonémie, il semble que chez le chien (Vranic, Gauthier, Biblinski, Wasserman, El Tayeb, Hekuyi et Lickley 1984) comme chez l'humain (Hirsch et al. 1991) que le rapport insuline/glucagon (I:G) est le facteur déterminant dans l'importance de l'augmentation de la production hépatique de glucose induite par l'exercice. En effet, l'action du glucagon sur la production hépatique de glucose est encore plus prononcée (figure 13) si cette dernière est jumelée à une baisse de l'insuline (Wasserman et al. 1988). L'importance de la baisse de l'insuline dans l'augmentation de la production hépatique de glucose à l'exercice a été démontré par Vranic et al. (Vranic et al. 1976a; Vranic et al. 1976b). Wasserman et al (1989) ont démontré chez le chien, que la chute insulinémique est responsable à 50-60% de l'augmentation de la production hépatique de glucose à l'exercice. Malgré l'augmentation d'épinéphrine lors de l'exercice chez l'homme, cette hormone ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans l'augmentation de la production hépatique de glucose lors d'une activité physique.

### **Effet de l'entraînement en endurance**

L'activité physique d'intensité modérée est associée à une augmentation du glucagon (Böttger et al. 1972; Galbo et al. 1976; Bell et al. 1984). Cette augmentation permet de stimuler la production hépatique de glucose de façon parallèle à l'utilisation périphérique de glucose et ainsi de maintenir la glycémie relativement stable lors d'une

activité physique d'intensité modérée (Felig et al. 1975; Felig et al. 1979; Wasserman et al. 1991). Suite à un entraînement en endurance, il est aujourd'hui bien connu, que les variations hormonales provoquées par l'exercice sont amoindries. Par exemple, pour une intensité donnée d'activité physique, la chute insulinémique est moindre (Hartley et al. 1972ab; Gyntelberg et al. 1977; Winder et al. 1979; Koivisto et al. 1982; Coggan et al. 1990; Coggan et al. 1995; Mendenhall et al. 1994) et inversement, l'augmentation de la concentration plasmatique de glucagon est diminuée (Bloom et al. 1976; Gyntelberg et al. 1977; Winder et al. 1979; Koivisto et al. 1982; Coggan et al. 1990; Coggan et al. 1995; Mendenhall et al. 1994).

Le tableau 5 retrace les différentes études effectuées sur l'effet de l'entraînement en endurance sur la concentration plasmatique de glucagon lors d'une activité physique.

Dès la première étude de Bloom et al. (1976), il y a une vingtaine d'années, une différence significative était observée au niveau de la concentration plasmatique de glucagon. Cette étude est toutefois particulière. Bloom et al. (1976) ont noté une diminution de la glucagonémie suite à l'initiation de l'activité physique. L'activité choisie était réalisé à 60% du  $\text{VO}_2\text{max}$ , la chute glucagonémique était de 14% chez les sujets non-entraînés comparativement à 35% chez les sujets entraînés. Ceci démontre donc néanmoins, que les sujets entraînés à l'exercice possèdent une plus faible concentration plasmatique de glucagon. Les études de Koivisto et al. (1982), Mendenhall et al. (1994) et Coggan et al. (1990) démontrent des résultats sensiblement identiques. Dans les premières

60 minutes de l'activité physique d'intensité modérée, la glucagonémie demeure relativement constante, tandis que lors de la deuxième heure, elle augmente d'environ 25% chez les sujets non-entraînés et d'environ 8% chez les sujets entraînés. Ces résultats confirment que lors d'une activité physique de même intensité relative (Winder et al. 1979), les sujets entraînés ont une augmentation moindre de la glucagonémie que les sujets non-entraînés.

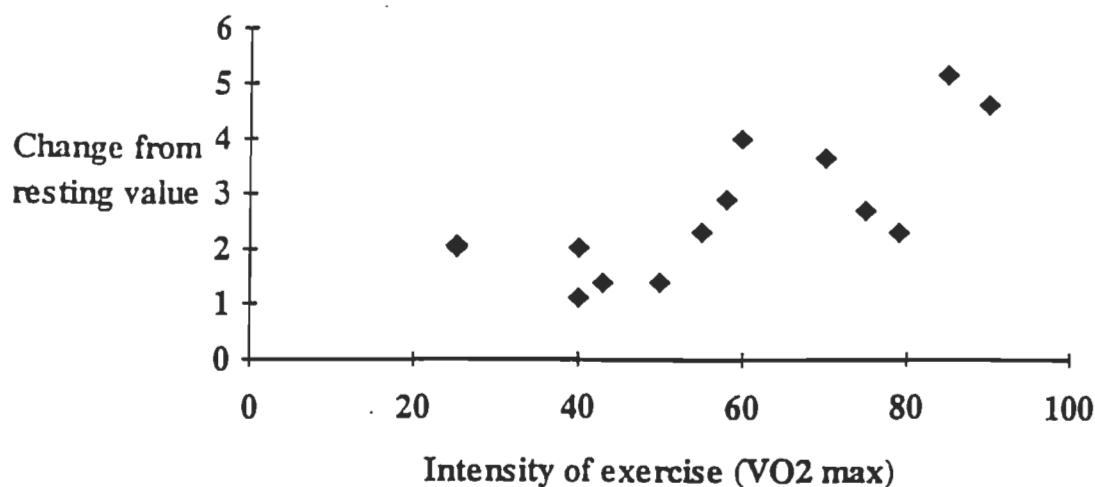
Ces études démontrent également une plus faible diminution de l'insulinémie lors de l'activité physique (tableau 6) chez les sujets entraînés. En effet, lors d'une activité physique d'intensité modérée (120 minutes), on observe en moyenne une chute de l'insulinémie d'environ 60% chez les sujets non-entraînés comparativement à environ 43% chez les sujets entraînés, soit une différence approximative de 23%.

Donc, si les sujets entraînés lors d'une activité physique ont une plus faible diminution de l'insulinémie et une plus faible augmentation de la glucagonémie, cela amène donc une augmentation du rapport insuline:glucagon. Théoriquement, cet environnement hormonal favoriserait une plus faible augmentation de la production hépatique de glucose avec possibilité de baisse de la glycémie. Toutefois, cela n'est pas le cas (tableau 7). En effet, l'ensemble de ces études démontre une stabilité glycémique supérieure chez les sujets entraînés. Par exemple, Koivisto et al. (1982) ont dénoté une chute de la glycémie 60% inférieure chez les sujets entraînés comparativement aux sujets non-entraînés. Également, après 12 semaines d'entraînement Mendenhall et al. (1994) ont observé une chute glycémique de 3% comparativement à 16% (120 minutes) chez les

sujets entraînés et non-entraînés respectivement. Une question se pose donc: comment expliquer le maintien de l'homéostasie du glucose en présence d'une moins grande augmentation de la glucagonémie face à une plus faible diminution de la concentration plasmatique d'insuline lors d'une activité physique chez des sujets entraînés en endurance?

## Hepatic Glucose Production ( $R_a$ )

### A. Duration of exercise (30 to 60 min)



### B. Intensity of exercise (40 to 60% $VO_2$ max)

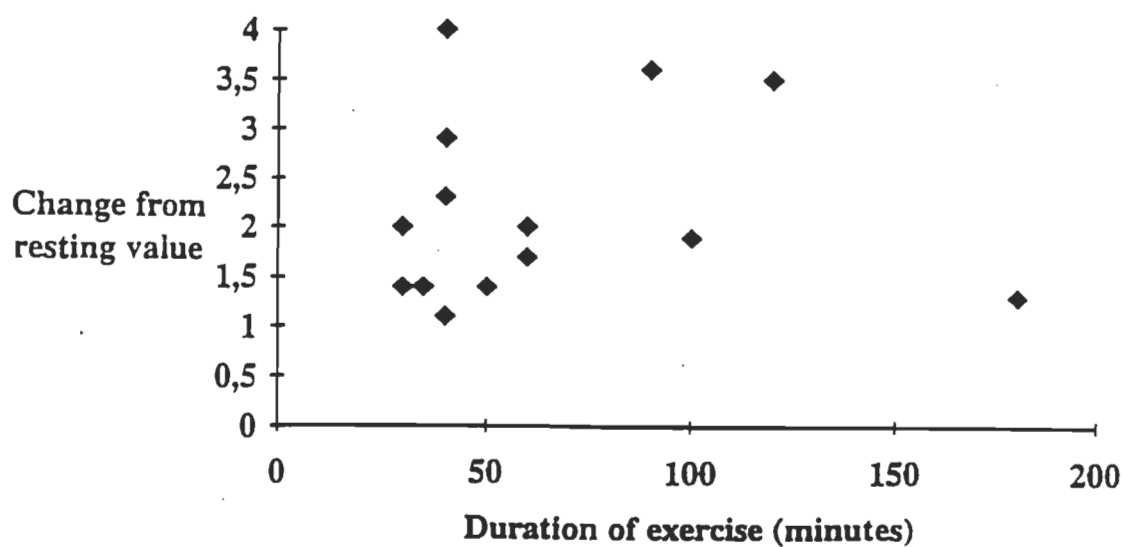


Figure 12. Effet de l'intensité et de la durée de l'exercice sur la production hépatique de glucose chez l'homme après 12-14h de jeûne. Ce graphique représente l'augmentation de la production hépatique de glucose (exprimé selon la différence de la valeur de base) en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice. Tirée de Lavoie (1993).

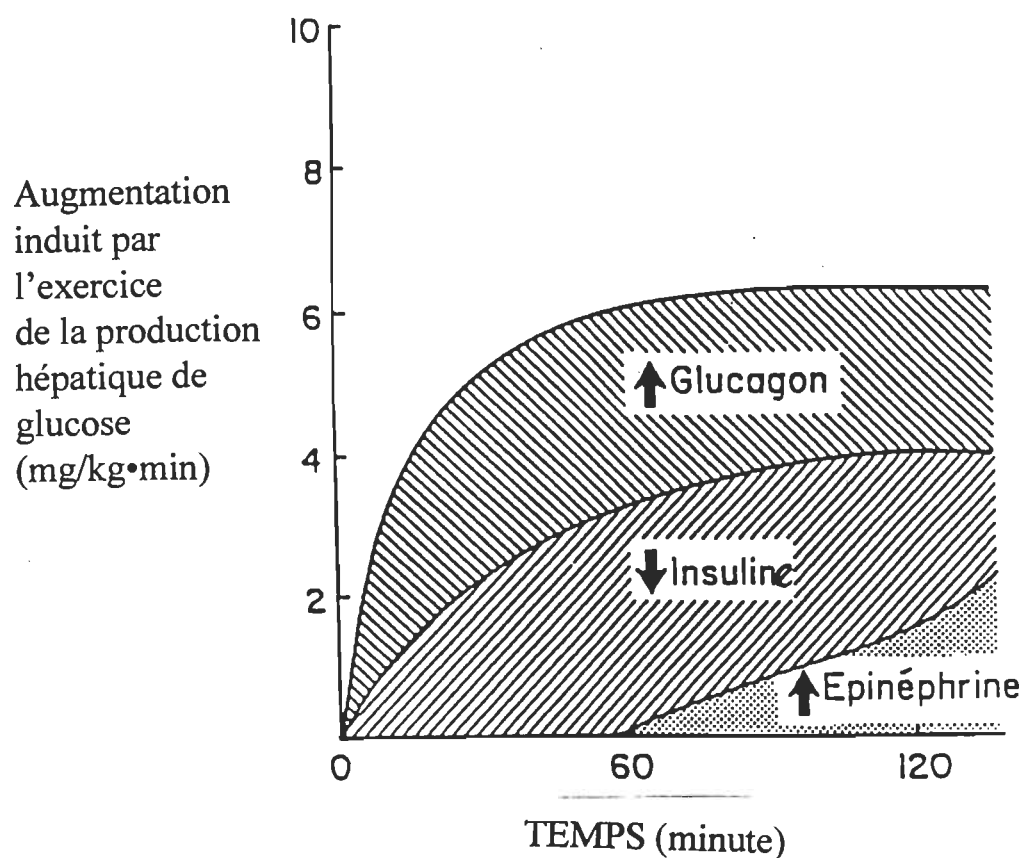


Figure 13. Régulation de la production hépatique de glucose à l'exercice. Représentation schématique de l'influence de la chute insulinémique et de l'augmentation de la glucagonémie sur l'augmentation de la production hépatique de glucose à l'exercice d'intensité modérée. Tirée de Wasserman, D.H. et Cherrington, A.D. Hepatic fuel metabolism during muscular work: role and regulation. *Am.J.Physiol.* 260: E811-E824, 1991.

Tableau 4

Production hépatique de glucose après un jeûne de 12-14h chez l'homme.

Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Tiré de Lavoie (1993).

TECHNIQUES	AUTHORS	RESULTS
<i>Arteriovenous catheter</i> Hepatic vein catheter	Ahlborg et al., 1974 Björkman et al., 1981 Cahill and Owen, 1968 Wahren, 1975, 1978 Wahren et al., 1979	10.79 9.96 10.81 to 18.92 8.16 to 13.37 8.16 to 13.37
<i>Isotopic dilution</i> Radioactive tracers [6- $^{14}\text{C}$ ]-glucose [3- $^3\text{H}$ ]-glucose	Virkamäki et al., 1990 Clare et al., 1991a Jackson et al., 1984 Jenkins et al., 1985 Levy et al., 1989 Rizza et al., 1979, 1980 Saccà et al., 1979b Consoli and Nurjhan, 1990b Consoli et al., 1987 Consoli et al., 1990a Lecavalier et al., 1989 Lecavalier et al., 1990 Virkamäki et al., 1990	$10.3 \pm 0.5$ $11.6 \pm 1.1$ $13.11 \pm 0.77$ $13.20 \pm 0.61$ $11.4 \pm 0.7$ $10.55 \pm 0.55$ $10.89 \pm 0.72$ to $11.22 \pm 0.55$
[6- $^3\text{H}$ ]-glucose		$12.52 \pm 0.50$ $11.69 \pm 0.14$ $12.8 \pm 0.4$ $11.0 \pm 0.7$ $11.7 \pm 0.4$
Stable Isotopes [6,6- $^2\text{H}$ ]-glucose	Cobelli and Ferrannini, 1987 Knapick et al., 1989 McMahon et al., 1988 Reinauer et al., 1990	$13.39 \pm 0.33$ 8.9 $11.11 \pm 1.11$ $13.44 \pm 0.61$
[2,3,4,6,6- $^2\text{H}_5$ ]-glucose	Lecavalier, 1987 Martineau et al., 1985 Tserng and Kalhan, 1983	$7.76 \pm 0.39$ 7.3 $11.22 \pm 1.05$
<i>Arteriovenous difference and radioactive tracer</i> [3- $^3\text{H}$ ]-glucose	DeFronzo and Ferrannini, 1987	12.22 to 12.78



**Tableau 5**

Effet de l'entraînement en endurance sur la glucagonémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance.

	exercice	$\Delta$ glucagonémie pré- et post-exercice	
		non-entraînés	entraînés
Gyntelberg et al. (1977)	60 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 10 sem.)	↑ 92%	↑ 16% *
Bloom et al. 1976	60%VO <sub>2</sub> max (entr.: ind.)	↓ 14%	↓ 35% **
Koivisto et al. (1982)	180min 40% VO <sub>2</sub> max (entr.: 6 sem.)	cte (60min) ↑ 23% (120min) ↑ 130% (180min)	cte (60min) ↑ 7% (120min) * ↑ 7% (180min) *
Coggan et al. (1990)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)		-40% * (vs non-entraînés)
Mendenhall et al. (1994)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 10 jrs/12 sem)	cte (60min) ↑ 30% (120min)	cte ↑ 9% *
Coggan et al. (1995)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)	cte (60min) ↑ 25% (120min)	cte ↑ 8% *

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

**Tableau 6**

Effet de l'entraînement en endurance sur l'insulinémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance.

	exercice	<b>Δ insulinémie</b>	
		pré- et post-exercice non-entraînés	entraînés
Gyntelberg et al. (1977)	60 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 10 sem.)	↓ 84%	↓ 63% *
Bloom et al. 1976	60%VO <sub>2</sub> max (entr.: ind.)	↓ 50%	cte *
Koivisto et al. (1982)	180min 40% VO <sub>2</sub> max (entr.: 6 sem.)	↓ 25% (60min) ↓ 25% (120min) ↓ 30% (180min)	↓ 25% (60min) ↓ 37% (120min) ↓ 43% (180min)
Coggan et al. (1990)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)		↑ 22% (vs non-entraînés)
Mendenhall et al. (1994)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 10 jrs/12 sem)	cte (60min) ↓ 70% (120min)	cte ↓ 40% *
Coggan et al. (1995)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)	cte (60min) ↓ 66% (120min)	cte ↓ 33% *

\* p < 0,05

**Tableau 7**

Effet de l'entraînement en endurance sur la glycémie lors d'un exercice d'intensité modérée suite à un entraînement en endurance.

	exercice	$\Delta$ glycémie pré- et post-exercice	
		non-entraînés	entraînés
Gyntelberg et al. (1977)	60 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 10 sem.)	↓ 6%	↑ 17% *
Bloom et al. 1976	60%VO <sub>2</sub> max (entr.: ind.)	cte	↑ 25%*
Koivisto et al. (1982)	180min 40% VO <sub>2</sub> max (entr.: 6 sem.)	↓ 20%	↓ 12%*
Coggan et al. (1990)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)	cte	cte
Mendenhall et al. (1994)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.:10 jrs/12 sem)	↓ 11% (60min) ↓ 16% (120min)	5% (60min) ↓ 3% (120min)**
Coggan et al. (1995)	120 min 60%VO <sub>2</sub> max (entr.: 12 sem.)	↓ 11% (60min) ↓ 15% (120min)	↓ 2% (60min) ↓ 7% (120min)

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

## **Problématique**

Le glucagon est une hormone clé dans la régulation de la glycémie. Par son rôle antagoniste à l'insuline tout en travaillant en tandem avec cette dernière, le glucagon permet la libération de glucose par le foie. Lors d'un exercice d'intensité modérée, la production hépatique de glucose augmente proportionnellement à l'utilisation périphérique de ce substrat résultant en une glycémie relativement constante. Cette production endogène de glucose est régulée par une augmentation de la glucagonémie et la diminution de l'insulinémie.

L'entraînement en endurance amène à l'exercice, une moindre augmentation de la glucagonémie et une plus faible diminution de l'insulinémie avec une augmentation du rapport insuline/glucagon (I:G). Malgré ses variations hormonales qui favorisent l'insuline, l'entraînement en endurance se caractérise par une augmentation de la capacité de maintenir la glycémie stable lors d'une période d'exercice. Il semble donc, que l'entraînement en endurance optimise l'action du glucagon responsable de l'augmentation de la production hépatique de glucose.

## **Objectif**

L'objectif du projet est de mesurer la sensibilité hépatique au glucagon chez des sujets entraînés. Spécifiquement, à l'aide d'une technique isotopique, la production

hépatique de glucose a été mesurée au repos chez des sujets entraînés en endurance et des sujets non-entraînés.

### **Hypothèse**

Il est bien démontré que chez les sujets entraînés, l'augmentation du glucagon plasmatique à l'exercice est diminuée. Il est également démontré que, chez les sujets entraînés, la baisse de l'insuline plasmatique à l'exercice est également diminuée. L'entraînement physique est donc associé, lors d'un exercice, à un rapport I:G qui favorise l'insuline. Cela a d'autant plus d'importance que l'entraînement physique augmente la sensibilité des tissus, par travail musculaire, à l'insuline. Toutefois, lors d'un exercice d'intensité modérée, et malgré une augmentation moindre du glucagon, le sujet entraîné est capable d'augmenter de façon appropriée sa production hépatique de glucose pour maintenir une glycémie stable. Ces observations nous amènent à notre hypothèse de travail: les sujets entraînés sont capables de maintenir l'homéostasie glucidique lors d'un exercice grâce à une sensibilité accrue du glucagon comparativement aux sujets sédentaires.

## **CHAPITRE III**

### **MÉTHODOLOGIE**

#### **Sujets**

Seize sujets masculins, 8 sujets entraînés en endurance et 8 sujets non-entraînés, âgés de 18 à 26 ans, non-fumeurs et à 10% de leur poids idéal ont participé à l'étude. Les sujets entraînés étaient sélectionnés au sein de l'équipe de triathlètes de l'Université de Montréal. Les sujets non-entraînés étaient pairés aux sujets entraînés selon leur âge et leur indice de masse corporelle (IMC).

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du Centre du Recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal. En conformité avec les directives de l'American College of Sports Medicine (1995), le consentement éclairé de chacun des participants était obtenu.

#### **Évaluation des sujets**

Les deux tests pré-études permettaient de vérifier si les sujets rencontraient les critères de sélection. Tous les sujets devaient avoir une réponse normale au test

d'hyperglycémie provoquée orale ainsi qu'à l'électrocardiogramme au repos (première visite). Les sujets entraînés devaient obtenir un  $\text{VO}_{2\text{max}} > 60 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  tandis que les sujets non-entraînés devaient obtenir un  $\text{VO}_{2\text{max}} < 50 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

### **Test de tolérance au glucose**

À la première visite au laboratoire du Centre de Recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal, le but, les avantages et les inconvénients de leur participation à cette étude étaient clairement expliqués aux sujets. Après avoir signé un consentement éclairé, ils étaient soumis à un test de tolérance au glucose.

Le test de tolérance au glucose est communément utilisé pour la détection de toute forme d'intolérance au glucose. Le test est fait après une nuit de jeûne. Le sujet doit ingérer 75 g de glucose (Glucodex®, Rougier inc., Chambly, Québec) et les réponses glycémique et insulinémique sont mesurées aux temps 0 et 120 minutes. Une glycémie supérieure à  $7,8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  à 120 minutes après la surcharge indique une intolérance au glucose. Une quantité de sang était également prélevée au temps 0 pour la formule sanguine et la fonction hépatique du sujet. L'électrocardiogramme (PageWriter XLE, Hewlett Packard) au repos (position couchée) était également fait à cette première visite.

### **Test d'effort maximal progressif**

La consommation maximale d'oxygène ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) peut être déterminée au moyen de tâches physiques qui sollicitent d'importants groupes musculaires, en autant que l'exercice soit d'une intensité et d'une durée suffisante pour mobiliser au maximum la capacité de transfert d'énergie. Le  $\text{VO}_2\text{max}$  était évalué à la deuxième visite.

Cette deuxième visite se déroulait au laboratoire de physiologie de l'exercice du département d'éducation physique de l'Université de Montréal. Après avoir pris connaissance des objectifs du test, des risques et après avoir signé le Q-AAP, le sujet prenait place sur un ergocycle. Pour la totalité du test, le sujet devait suivre un rythme de 80 révolutions/minute. L'épreuve se divisait en paliers de 2 minutes. La charge initiale de 1 Kp augmentait de 0,5 Kp à tous les paliers sauf à partir du palier de la 14<sup>e</sup> minute où on augmentait alors la charge de 0,3 Kp. L'épreuve d'effort était arrêtée lorsqu'un plateau de la consommation maximale d' $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) était enregistré ou que l'un des critères d'arrêt décrit par l'American College of Sports Medicine (1995) était observé. La consommation d' $\text{O}_2$  était mesurée au 30 secondes par un analyseur de gaz (Analyzer Marquette, Medical gas analyzer MGA-110). Le sujet bénéficiait, avant le début de l'épreuve, d'une période d'échauffement de une minute (1 Kp à 80 révolutions/minute).



### **Protocole Expérimental**

Les 3 jours précédant le test de la sensibilité hépatique au glucagon (la troisième visite), les sujets devaient maintenir une diète sans restriction contenant au moins 250 g de glucides par jour. Il était également indiqué aux sujets d'éviter toute forme d'activité physique les 48 heures précédant l'étude. Le protocole pour déterminer la sensibilité du foie au glucagon est une modification du protocole utilisé par Orskov et al. (1991).

Le sujet se présentait à jeun (~10-12h) au Centre de Recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal à 07h30. Une fois le sujet confortablement assis, deux cathéters flexibles en teflon étaient installés. Un premier au niveau de la main gauche afin de recueillir les échantillons sanguins et un deuxième au niveau de la veine cubitale du bras droit pour les diverses infusions (glucose, glucagon, somatostatine (SRIF), insuline et D-[6,6<sup>2</sup>H]-glucose). Une pompe Harvard (Harvard Apparatus, South Natick Mass, UAS 01760) calibrée, était utilisée pour l'infusion. La SRIF était utilisée pour l'inhibition des sécrétions endogènes d'insuline et de glucagon. Les échantillons sanguins étaient recueillis à partir de la veine de la main gauche maintenue à 68°C, dans une boîte chauffante, afin d'assurer l'« artérialisation » du sang veineux (Abumrad, Rabin, Diamond et Lacy 1981).

L'expérimentation se déroulait sur une période de 4 heures (figure 14). La SRIF était infusée à  $450 \text{ ug} \cdot \text{h}^{-1}$  pendant les 4 heures pour supprimer l'insuline et le glucagon endogène; l'insuline était remplacée par une infusion constante à  $0,15 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Le

traceur D-[6,6<sup>2</sup>H]-glucose était également administré par voie intraveineuse avec bolus (250 mg) suivi d'une infusion continue (2,5 mg•min<sup>-1</sup>). Durant les 2 premières heures de l'étude, la glycémie était maintenue à 5 mmol•L<sup>-1</sup> par infusion de glucose à débit variable. Pour les 2 dernières heures, le glucagon était infusé à 1,5 ng•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup> alors que l'infusion du glucose était maintenue constante. Pendant les 2 premières heures, la glycémie était mesurée par un réflectomètre (Accu-Chek<sup>®</sup> Advantage<sup>MC</sup>, Boehringer Mannheim, Canada) afin de pouvoir réajuster le débit de glucose pour maintenir la glycémie à 5 mmol•L<sup>-1</sup>. Ces résultats étaient par la suite confirmés par le laboratoire.

### **Collecte des échantillons sanguins**

Au total, 130 ml de sang était prélevés. Pour la détermination de l'enrichissement isotopique, de la glycémie et de l'alanine, le sang était prélevé à partir d'une seringue héparinée. Pour la détermination du glucose marqué et non marqué, les échantillons sanguins étaient prélevés aux 5 minutes pour les 35 premières et par la suite, aux temps 60, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 165, 180, 195, 210, 225 et 240. Les échantillons sanguins réservés à la mesure de l'alanine plasmatique étaient prélevés aux 30 minutes.

L'insuline et le glucagon étaient déterminés à partir d'échantillons sanguins recueillis sur EDTA (Becton Dickson Vacutainer Systems, Rutherford, NJ, USA 07070) et mis sur glace. L'échantillonnage se faisait aux 30 minutes pour les 130 premières minutes,

aux 10 minutes jusqu'au temps 150 et enfin aux 15 minutes pour les 90 dernières minutes.

Pour la détermination de la glucagonémie, 500 ul de Trasylol par 4 ml de sang étaient ajoutés.

Pour la détermination de la concentration plasmatique de lactate, le sang était recueilli d'un tube EDTA aux 30 minutes. Les concentrations plasmatiques d'AGL, de  $\beta$ -OH et de glycérol étaient mesurées à partir d'un même échantillon sanguin recueilli aux 30 minutes dans des tubes contenant de l'EDTA.

### **Analyses**

#### **Production hépatique de glucose**

L'utilisation de marqueurs isotopiques nous permet de quantifier des événements métaboliques *in vivo*. C'est-à-dire que le marqueur isotopique nous permet de suivre, de façon dynamique, le cheminement d'un substrat métabolique. Le marqueur idéal se veut chimiquement identique au substrat mesuré, mais spécifiquement reconnaissable et précisément quantifiable. Un isotope est un élément composé d'atomes chimiquement identiques mais différents par leur masse. L'utilisation de l'isotope  $[6,6^2\text{H}]$ -glucose nous permet dans cette étude de quantifier la production hépatique totale de glucose. Cette

nomenculture signifie que deux atomes d'hydrogène attachés au carbone en position 6 sont spécifiquement remplacés par des atomes de masse 2 (deutérium).

L'utilisation d'isotopes stables (non-radioactifs) comme le  $[6,6^2\text{H}]$ -glucose présente aucun ou très peu de risque chez l'humain. L'avantage d'utiliser ces isotopes est l'absence d'irradiation du sujet, ce qui nous permet de les utiliser à plusieurs reprises chez le même sujet, chez l'enfant et même chez la femme enceinte. Bier et al. (1977) a été un pionnier de l'utilisation des isotopes stables pour la mesure du taux de renouvellement du glucose (turnover) du glucose. Le  $[6,6^2\text{H}]$ -glucose a généralement été utilisé pour mesurer le taux de renouvellement du glucose.

### **Instrumentation**

La technologie analytique a fait un grand pas dans les années 50 avec l'introduction du chromatographe gazeux (CG) et de son union au spectromètre de masse (SM). Le pouvoir du CG comme technique de séparation a permis l'analyse de substance biologique par le SM qui autrement était impossible à séparer.

Le CG offre une méthode simple, rapide et reproductible de séparation des composés volatiles. L'hélium (gaz inerte) est utilisé, dans le cas présent, comme transporteur de l'échantillon. Ce gaz passe au niveau du site d'injection de l'échantillon (l'injecteur) et le transporte à la colonne. C'est au niveau de cette colonne, disposée dans

un environnement à température contrôlée (un four), que la séparation du composé organique se produit. Les émanations entrent alors directement, dans le cas présent, dans le SM.

Le fonctionnement du SM part du principe que le cheminement d'une molécule ionisée peut être contrôlé, selon sa masse, par un champ magnétique. Pour l'analyse de l'enrichissement isotopique, l'ionisation par impact d'électron (70 eV) est utilisée.

Une fois transféré au SM, l'échantillon entre alors dans la chambre d'ionisation et traverse un faisceau d'électron. Si l'échantillon est percuté par un électron, une quantité suffisante d'énergie permet le relâchement d'un électron, formant ainsi un ion de la molécule:



Le flot doit ensuite traverser le quadripole, c'est-à-dire l'analyseur de masse. Le quadripole consiste simplement en 4 tiges de métal émettant un champ électrodynamique. Ce champ permet aux ions d'une masse définie ( $m/z$ ) de passer au travers et aller retentir au niveau du filtre. Les masses ioniques sélectionnées dépendent essentiellement du voltage du quadripole. Les ions non-sélectionnés, n'appartenant pas à la masse sélectionnée, sont tout simplement pompés à l'extérieur du quadripole.

Les ions sortant de l'analyseur de masse et du filtre bombardent alors la surface d'un multiplicateur d'électron et permettent l'éjection de l'électron de la surface métallique. L'amplification dépend de l'énergie et de la masse de l'ion, de l'âge et de la condition de l'électron ainsi que du voltage appliqué au multiplicateur d'électrons. Les résultats obtenus sont alors traités par système informatique.

### **Procédure de dérivation et d'injection des échantillons sur le spectromètre de masse**

La séparation des composés organiques par le CG demande tout d'abord que ces derniers soient convertis en dérivé thermiquement stable, chimiquement inerte et volatile à des températures inférieures à 300°C. La dérivation permet d'augmenter la volatilité et dans certains cas d'améliorer le seuil de détection du composé.

Le dérivation de l'échantillon se fait en deux étapes (Dessage, Guilly et Brazier 1989). Suite à la déprotéinisation de l'échantillon (7,5 ul) avec de l'éthanol, l'échantillon est incubé à 85 °C pour 60 minutes avec un mélange de 150 ul de methoxamine HCl 2% et de pyridine. Après refroidissement, 75 ul de bis-triméthylsilyl-trifluoacétamine et du trimethylchlorosilane 1% sont ajoutés à l'échantillon pour être ensuite chauffés à 85 °C pour 90 minutes.

Les mesures isotopiques ont été faites sur un appareil Hewlett-Packard GC5890-MS5970 avec une colonne DB-1701 (17%). L'ion était mesuré au  $m/z$  319 (glucose non marqué) et 321 (glucose marqué).

## Calculs Isotopiques

Le taux d'apparition du glucose (Ra) ( $\text{umol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) se définit comme l'apparition totale dans la circulation sanguine du substrat tracé provenant de l'ensemble de l'organisme. Suite à un jeûne d'une nuit (~ 10-12 heures), le glucose en circulation provient exclusivement du foie. Cependant, en état dynamique, après un repas par exemple, le glucose provient également du tube digestif.

Le Ra était calculé à partir de l'enrichissement isotopique selon les équations de Steele (1951) sous des conditions stables.

### Calculs Isotopiques

319 = glucose dérivé froid

321 = glucose dérivé marqué

319/321 = valeur obtenue par le GC-MS

319/321 COR =  
 (319/321 - ordonnée à l'origine) / pente (courbe standard 319/321)

$N = 0,65$  (pool fraction) • glycémie ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) • volume de distribution (ml)

$Efd_2 = (319/321 \text{ COR} / (1 + 319/321 \text{ COR}))$

(1)  $\text{Rad}_2 (\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}) =$

$$\frac{(Fd_2(\text{vitesse d'infusion}) - (N \cdot (\Delta Efd_2)))}{\Delta t} \cdot Efd_2$$

(2)  $\text{Rad}_2 (\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) =$

$$\frac{\text{Rad}_2 (\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1})}{\text{poids (kg)}}$$

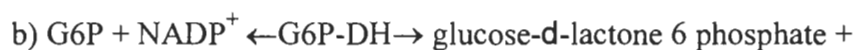
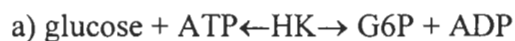
(3) Production hépatique de glucose ( $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) =

$$\text{Rad}_2 (\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) - \text{infusion de glucose} (\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$$



## Glucose

La concentration plasmatique de glucose peut être déterminée avec simplicité et précision par l'utilisation d'une méthode enzymatique dite hexokinase. Comme le démontre l'équation (a) le glucose est phosphorylé en G-6-P par l'ATP en présence d'hexokinase. Le G-6-P ainsi produit est converti en glucose-d-lactone 6 phosphate dans la réaction catalysée par la G6P-DH (b). C'est la quantité de NADPH formée (b), mesurée par la variation d'absorbance, qui permet de déterminer la quantité de glucose dans l'échantillon.



Cette analyse était faite avec les réactifs de Beohringer Mannheim (MPR 3 1-442-457) en utilisant l'analyseur COBAS<sup>®</sup> BIO (Roche Analytical Instruments inc., Nutley, NJ, USA.).

## **Insuline**

La trousse I<sup>125</sup>-INSULINE RIA PHASE SOLIDE (KTSP-11002, Immunocorp Sciences Inc., Montréal, PQ, Canada.) permet de quantifier la concentration plasmatique d'insuline par une technique radio-immunoétalonnage (RIA) dans laquelle l'insuline marquée à l'iode<sup>125</sup> fait compétition avec l'insuline non marquée de l'échantillon pour les sites de l'anticorps couplé à la paroi interne des tubes de la trousse. Après une période d'incubation, le contenu de chaque tube est décanté, lavé et la quantité de I<sup>125</sup>-insuline liée à l'anticorps est mesurée dans un compteur gamma. Cette valeur est ensuite comparée aux valeurs standards de concentrations connues en insuline. La concentration plasmatique d'insuline de chacun des échantillons est interpolée à partir de cette courbe standard

## **Glucagon**

La détermination de la glucagonémie s'effectue également par essai radioimmunologique. Après une préincubation du plasma avec l'anticorps, le glucagon marqué à l'iode<sup>125</sup> était mis en compétition avec le glucagon de l'échantillon pour les sites disponibles de l'anticorps. Après l'incubation, la séparation des complexes glucagon-anticorps se fait par précipitation au PEG. La radioactivité du précipité est alors mesuré

dans un compteur gamma. Cette valeur est ensuite comparée avec les valeurs standards de concentrations connues en glucagon. La concentration plasmatique de glucagon de chacun des échantillons est interpolée à partir de cette courbe étalon.

### **Acides gras libres**

Les essais d'AGL, de glycérol et de  $\beta$ -OH, s'effectuaient sur le plasma obtenu du sang prélevé à partir de tubes contenant de l'anticoagulant (EDTA). Le plasma obtenu était alors divisé en 3 parties également distribuées entre les cuvettes du glycérol, du  $\beta$ -hydroxybutyrate et des AGL. La trousse de Wako NEFA C (no.990-75401, Wako Pure Chemical Industries Ltd, Richmond V.A., USA) est utilisée pour la détermination de la concentration plasmatique d'AGL. La concentration d'AGL dans l'échantillon est déterminée par colorimétrie.

### **Glycérol**

La concentration plasmatique de glycérol est, tout comme les AGL, déterminée par colorimétrie. Les réactifs Triglycérides (Sigma Diagnostic<sup>®</sup>) destinés au dosage enzymatique du glycérol, des triglycérides vrais et des triglycérides totaux et permettent

l'utilisation de l'analyseur COBAS<sup>®</sup>BIO (Roche Analytical Instruments inc., Nutley N.J., USA.) pour la mesure du glycérol.

### **$\beta$ -hydroxybutyrate**

La concentration plasmatique de  $\beta$ -hydroxybutyrate est également déterminée par colorimétrie. Les réactifs  $\beta$ -hydroxybutyrate (no.310-UV, Sigma Diagnostic<sup>®</sup>) destinés au dosage enzymatique du  $\beta$ -hydroxybutyrate du plasma permettent l'utilisation de l'analyseur COBAS<sup>®</sup>BIO (Roche Analytical Instruments inc., Nutley, NJ, USA.).

### **Alanine**

Le plasma était recueilli à partir d'une seringue héparinée. Le plasma (0,5 ul) est ensuite transféré dans 3,5 ml de PCA 6% et recentrifugé. Par la suite, 3 ml du surnageant sont prélevés pour l'analyse. La concentration plasmatique d'alanine dans le plasma peut être déterminée par l'utilisation du HPLC ou d'un analyseur d'acides aminés. Cependant, la méthode enzymatique offre une stéréospecificité et permet la manipulation rapide de plusieurs échantillons (Williamson 1965).

## **Lactate**

Les mesures sont effectuées sur le plasma recueilli d'un tube EDTA (1 ml de sang). Par la suite, le plasma est déprotéinisé avec du PCA 8% (250 ul de plasma dans 500 ul de PCA 8%) et recentrifugé. Le surnageant est ensuite recueilli. Les réactifs de la trousse Lactate Sigma Diagnostic (no. 826-UV) destinés au dosage enzymatique du lactate dans le sang total permettent l'utilisation de l'analyseur COBAS<sup>®</sup>BIO (Roche Analytical Instruments inc., Nutley, NJ, USA.).

## **Analyses statistiques**

Les valeurs sont exprimées en moyennes  $\pm$  erreur standard. L'analyse de variance à 2 voies sur le facteur temps et le facteur groupe (SigmaStat Jandel Scientific Software) était utilisée afin de vérifier les changements dans le temps (mesures répétées) et comparer les deux groupes (mesures indépendantes). Si les différences s'avéraient significatives, le test de Student-Newman-Keuls était utilisé afin de mieux identifier les différences entre les deux groupes. Les différences entre les caractéristiques des deux groupes étaient identifiées à partir du test-t de Student.



## CHAPITRE IV

### RÉSULTATS

#### Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques des sujets entraînés ( $n = 8$ ) et non-entraînés ( $n = 8$ ) sont présentées au tableau 8. Aucune différence significative n'était observée entre les sujets entraînés et non-entraînés au niveau de l'âge ( $21,9 \pm 0,6$  versus  $23,8 \pm 0,4$  respectivement) et de l'IMC ( $21,5 \pm 0,8$  versus  $22,7 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$  respectivement). Le  $\text{VO}_2\text{max}$  était toutefois différent soit  $65,0 \pm 1,5$  versus  $47,1 \pm 1,6 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement ( $p < 0,001$ ). Donc, seul les niveaux d'entraînement différenciaient les sujets entraînés des sujets non-entraînés.

Initialement, les concentrations plasmatiques de glucose des sujets entraînés ne différaient pas de celles des sujets non-entraînés. Parallèlement, aucune différence significative était observée concernant l'insulinémie ( $65,1 \pm 11,8$  vs  $81,7 \pm 11,0 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement,  $p = \text{NS}$ ) et la glucagonémie ( $122,5 \pm 11,0$  vs  $139,3 \pm 9,4 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement,  $p = \text{NS}$ ) entre les deux groupes.

### **Hormones et glucose**

Pour la totalité des 4 heures de l'étude, l'insuline était infusée à un taux constant de  $0,15 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Par conséquent, l'insulinémie demeurait stable dans le temps et était identique entre les deux groupes (figure 15) pour la totalité des 4 heures de l'étude ( $95,5 \pm 4,5$  et  $96,2 \pm 1,9 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés, respectivement,  $p = \text{NS}$ ). Le glucagon, qui était infusé à un taux constant de  $1,5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  à partir du temps 120 min, induisait une glucagonémie stable dans le temps et identique dans les deux groupes ( $138,2 \pm 3,1$  versus  $145,3 \pm 2,1 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés, respectivement,  $p = \text{NS}$ ) pour la période d'infusion (figure 16).

Lors de la période de base, 0 à 120 min, le glucose était infusé à débit variable afin de maintenir la glycémie à  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Pendant cette période, aucune différence significative était observée entre les deux groupes, la glycémie était maintenue à  $5,3 \pm 0,1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets entraînés comparativement à  $5,2 \pm 0,1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets non-entraînés (figure 17). Sous la première heure de l'infusion de glucagon (120 à 180 min), la glycémie augmentait significativement dans les deux groupes ( $p < 0,01$ ) pour se stabiliser durant la deuxième heure de l'infusion de glucagon (180 à 240 min). Cette augmentation était plus prononcée chez les sujets entraînés comparativement aux sujets non-entraînés ( $p < 0,01$ ), la glycémie atteignant la valeur maximale de  $11,4 \pm 1,1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ .



<sup>1</sup> au temps 195 min chez les sujets entraînés comparativement à  $8,9 \pm 0,8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  chez les sujets non-entraînés.

### **Cinétique du glucose**

Les résultats de la cinétique du glucose sont représentés selon la variation relative au temps de base (temps 120 min). Précédant l'infusion du glucagon, temps 100 à 120 min, aucune différence significative n'était observée, entre les deux groupes, au niveau de la production hépatique de glucose ( $9,8 \pm 1,7$  et  $10,8 \pm 1,1 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement). Sous l'infusion du glucagon, la production hépatique de glucose augmentait dans les deux groupes (figure 18). Cependant, la réponse des sujets entraînés était beaucoup plus rapide et prononcée ( $+29,7 \pm 6,1$  et  $+10,7 \pm 3,6 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ) au-dessus du taux de base chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement. Par la suite, la réponse diminuait graduellement sans atteindre complètement le niveau de base. Au contraire, la réponse de la production hépatique de glucose à l'infusion du glucagon chez les sujets non-entraînés était modérée, lente et sans plateau.

Pendant la première heure de stimulation au glucagon (figure 19), l'augmentation moyenne de la production hépatique de glucose était de  $15,6 \pm 2,8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets entraînés comparativement à l'augmentation moyenne au-dessus du taux de base

de  $7,1 \pm 1,7 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  chez les sujets non-entraînés ( $p < 0,05$ ). Durant la deuxième heure, l'augmentation moyenne de la production hépatique de glucose était de  $7,0 \pm 2,7 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  et  $4,9 \pm 1,4 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $p = \text{NS}$ ) chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement.

### **Métabolites**

Les concentrations plasmatiques d'AGL de base (tableau 9) étaient supérieures chez les sujets non-entraînés comparativement aux sujets entraînés ( $0,76 \pm 0,18$  versus  $0,30 \pm 0,04 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ) ; même si la même tendance était observée pour le glycérol ( $13,9 \pm 5,0$  versus  $28,4 \pm 5,0 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ) la différence n'était pas significative. Les concentrations plasmatiques de base du  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -OH) étaient similaires dans les deux groupes. Pendant l'infusion d'insuline (0-240 min) en absence de glucagon, les concentrations plasmatiques d'AGL diminuaient graduellement dans les deux groupes ( $p < 0,001$ ), mais à tous les temps, les concentrations plasmatiques d'AGL demeuraient supérieures chez les sujets non-entraînés ( $p < 0,05$ ). Les concentrations plasmatiques de glycérol diminuaient également en réponse à l'infusion d'insuline mais de façon plus prononcée chez les sujets entraînés ( $p < 0,001$ ). Les concentrations plasmatiques de  $\beta$ -OH diminuaient de façon similaire dans les deux groupes sous l'infusion de l'insuline.

L'infusion de glucagon (120-240 min) n'a pas affectée la tendance à la baisse de ces métabolites reliés à la lipolyse.

Les concentrations plasmatiques de base de l'alanine et du lactate étaient semblables chez les sujets entraînés et les sujets non-entraînés (tableau 9). Pendant l'infusion de l'insuline, lorsque le glucagon étaient supprimé par la SRIF, on observait une diminution rapide et significative de la concentration plasmatique de ces deux précurseurs néoglucogéniques dans les deux groupes ( $p < 0,01$ ). Malgré que la concentration moyenne des deux métabolites était supérieure chez les sujets entraînés, la signification était atteinte seulement pour l'alanine ( $p < 0,01$ ). Lors de l'infusion du glucagon, on observait une tendance à l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alanine et du lactate dans les deux groupes mais de façon plus évidente chez les sujets entraînés.

**Tableau 8**

Caractéristiques des sujets

Paramètres	Sujets entraînés (n=8)	Sujets non-entraînés (n=8)	Valeurs p
Âge	21,1 ± 0,5	23,8 ± 0,6	N.S.
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,5 ± 0,8	22,7 ± 1,6	N.S.
VO <sub>2</sub> max (mlO <sub>2</sub> •kg <sup>-1</sup> •min <sup>-1</sup> )	66,7 ± 1,4	47,4 ± 3,7	< 0,001
Glycémie (mmol•L <sup>-1</sup> )	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,2	N.S.
Insulinémie (pmol•L <sup>-1</sup> )	65,1 ± 11,8	81,7 ± 11,0	N.S.
Glucagonémie (pg/ml)	122,5 ± 11,0	139,3 ± 9,4	N.S.

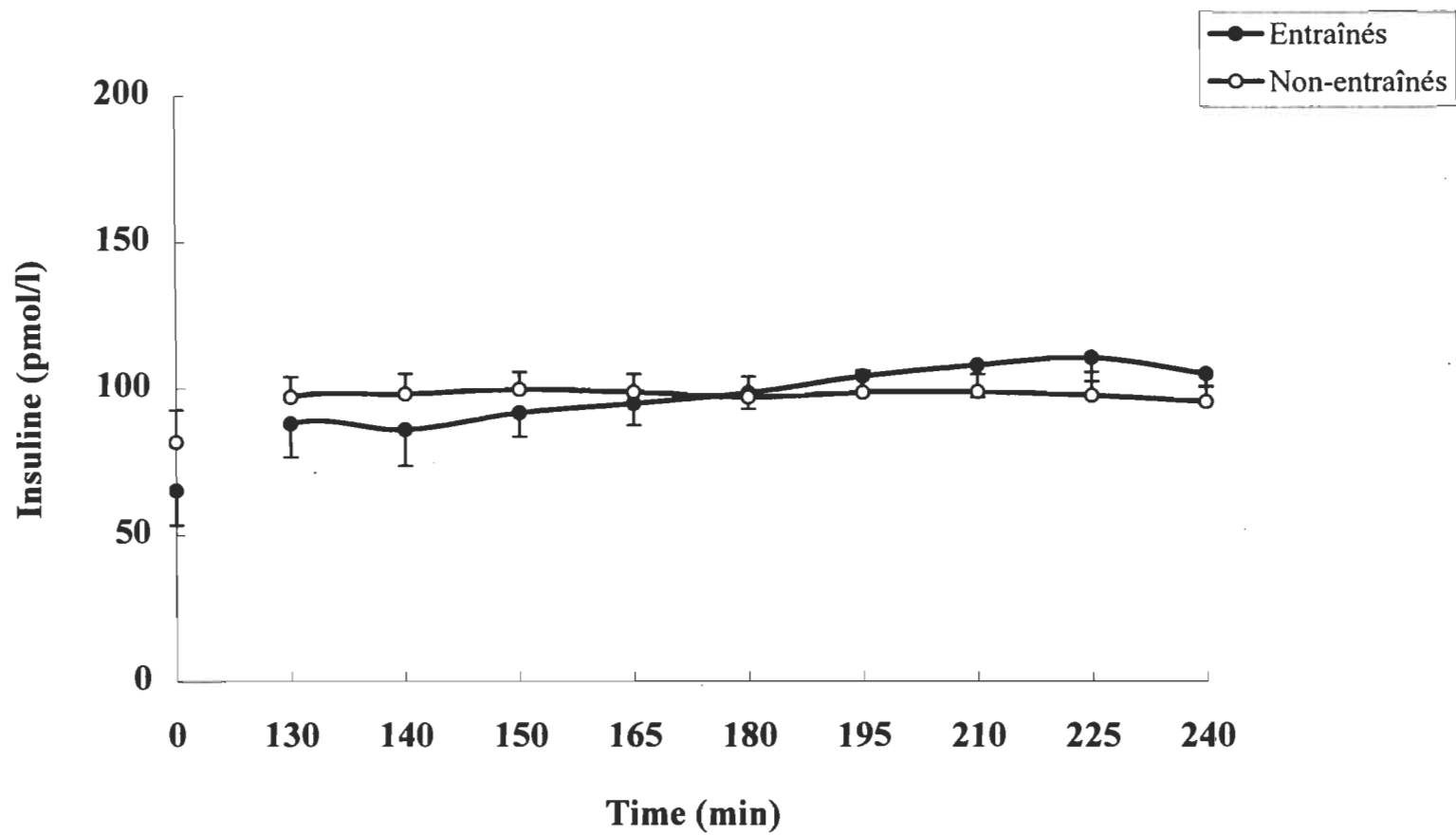


Figure 15. Variation de la concentration plasmatique d'insuline chez les sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8).

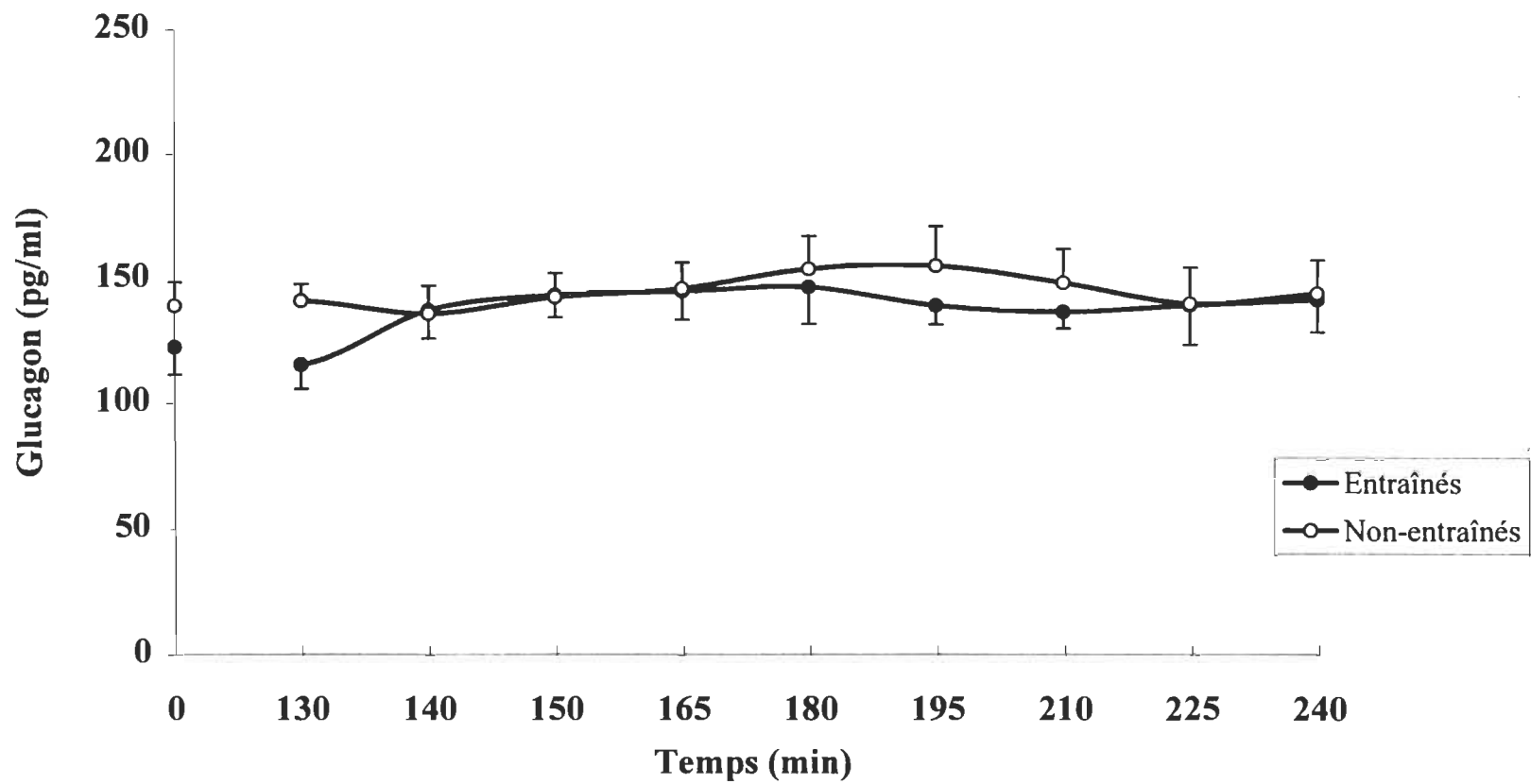


Figure 16. Variation de la concentration plasmatique de glucagon chez les sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8).

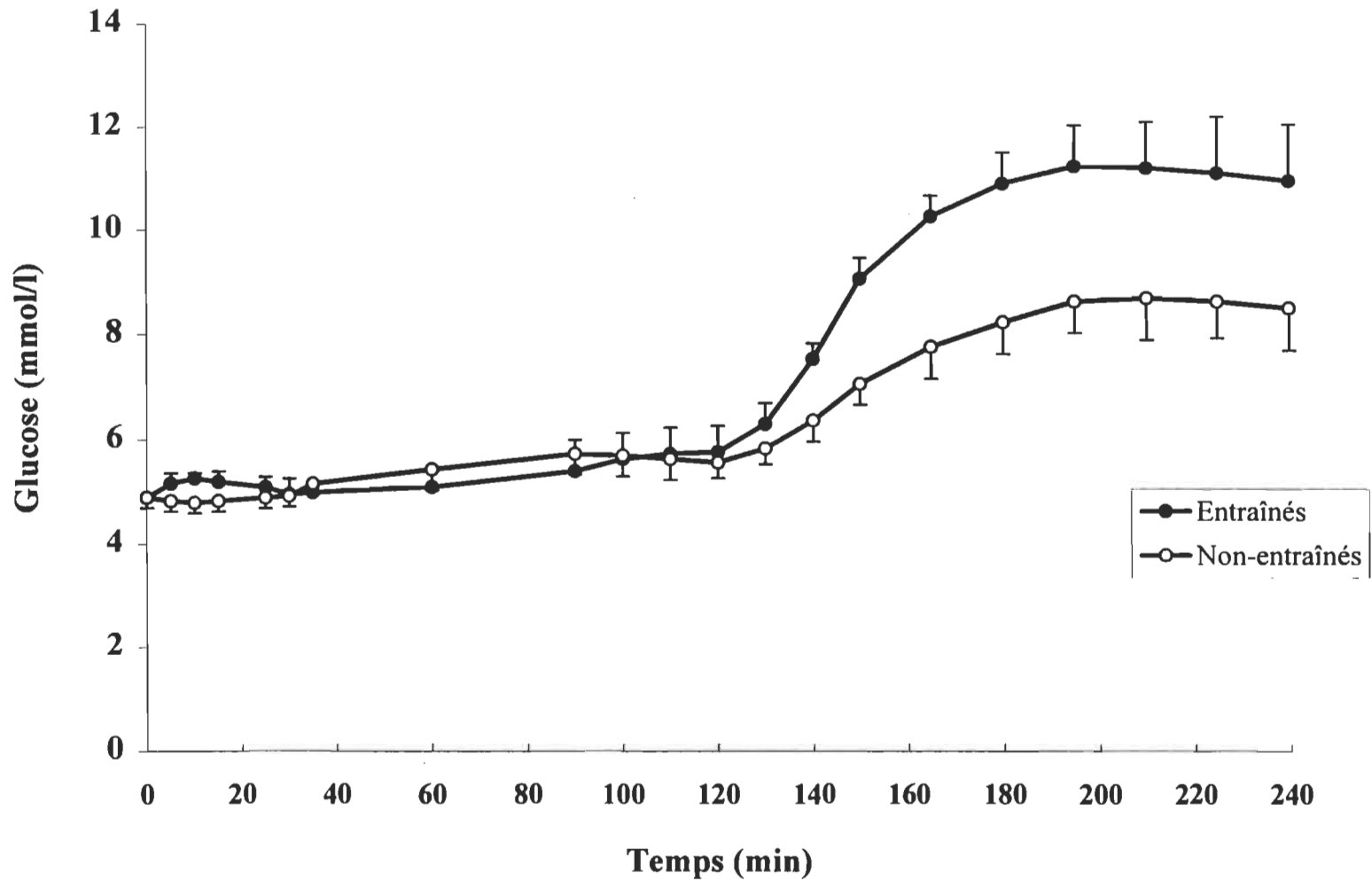


Figure 17. Variation de la concentration plasmatique de glucose chez les sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8) suite à l'infusion de glucagon.

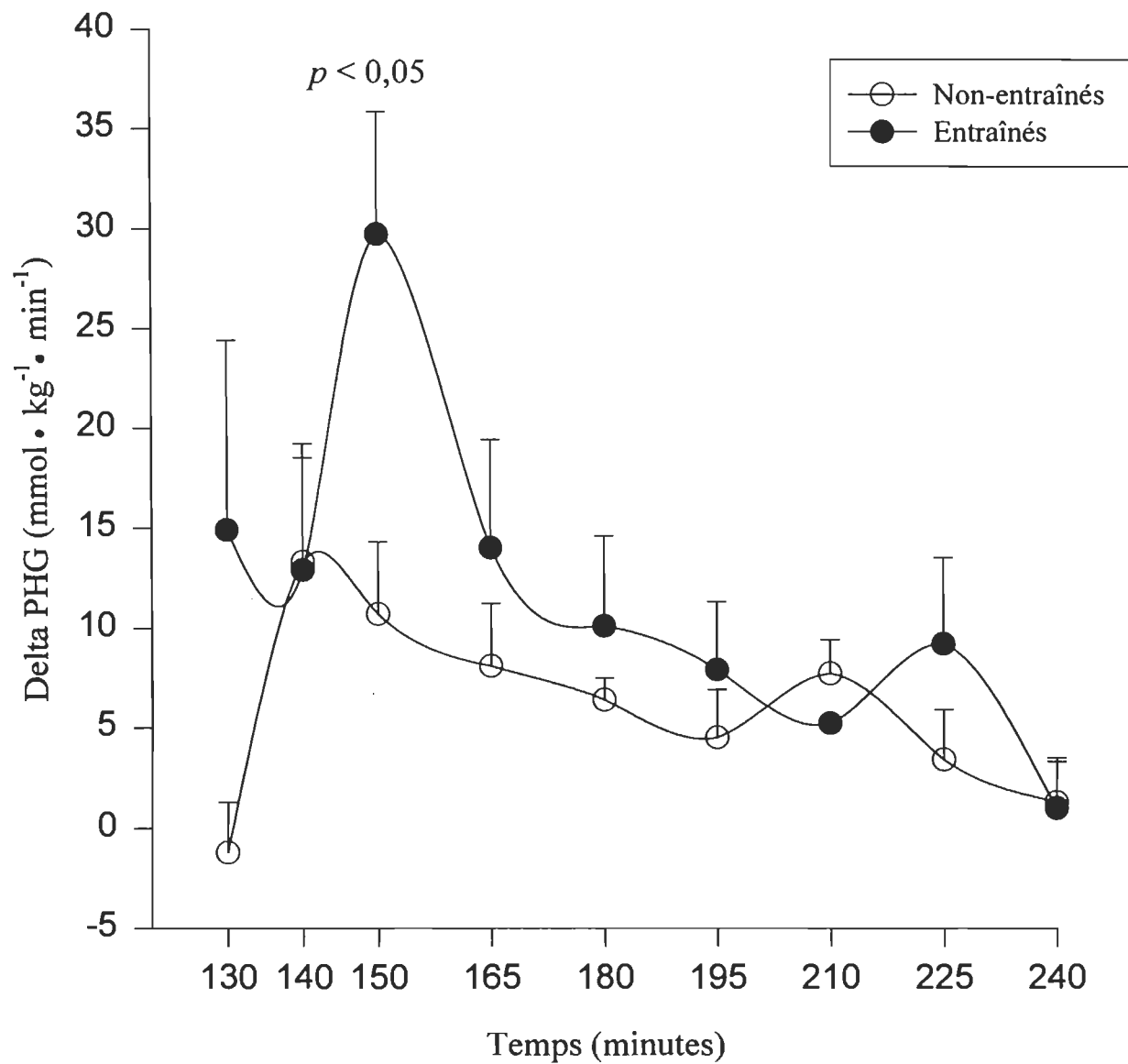


Figure 18. Variation de la production hépatique de glucose suite à l'infusion de glucagon chez des sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8).



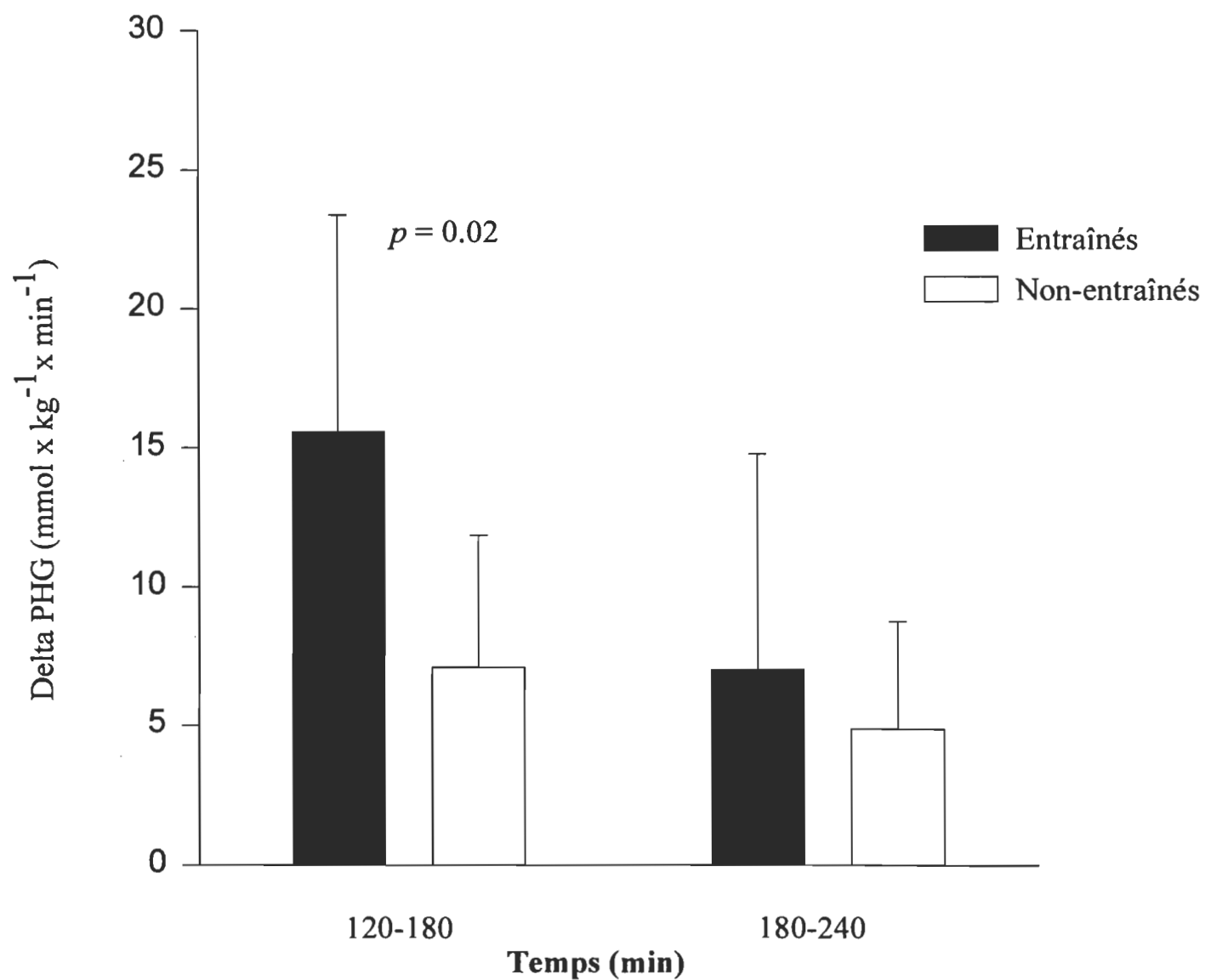


Figure 19. Variation moyenne de la production hépatique de glucose suite à l'infusion de glucagon chez des sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8).

Tableau 9

Concentrations plasmatiques d'acides gras libres (AGL), de glycérol, de b-hydroxybutyrate (b-OH), de lactate et d'alanine chez les sujets entraînés (n=8) et non-entraînés (n=8).

Paramètres	Temps (min)								
	0	30	60	90	120	150	180	210	240
<b>AGL (mmol/l)</b>									
entr.	0,30±0,04a	0,20±0,03a	0,15±0,02a	0,11±0,03a	0,10±0,03a	0,07±0,02a	0,06±0,02a	0,05±0,01a	0,04±0,01a
non-entr.	0,76±0,18	0,41±0,05	0,31±0,03	0,26±0,07	0,24±0,07	0,21±0,06	0,21±0,06	0,18±0,09	0,18±0,09
<b>Glycérol (mg/dl)</b>									
entr.	13,36±0,53	11,36±1,04	9,47±0,82	8,26±1,36	9,54±5,94	5,24±0,26b	7,86±0,34b	4,81±0,45b	3,53±0,60b
non-entr.	28,41±6,81	21,96±7,14	22,11±7,91	22,62±8,02	18,95±6,01b	21,98±7,56ab	18,57±5,56ab	15,67±2,55ab	14,00±3,72ab
<b>β-OH (mmol/l)</b>									
entr.	0.27±0.03	0.28±0.05	0.26±0.04	0.23±0.03	0.20±0.03b	0.18±0.02b	0.17±0.02b	0.21±0.04b	0.18±0.03b
non-entr.	0.35±0.06	0.34±0.06	0.25±0.04	0.22±0.03	0.21±0.03b	0.18±0.01b	0.17±0.02b	0.17±0.03b	0.15±0.01b
<b>Lactate (mmol/l)</b>									
entr.	1.13±0.17	0.79±0.06	0.79±0.14	0.94±0.06	0.93±0.10	1.08±0.09	1.04±0.07	1.14±0.12	1.22±0.18
non-entr.	1.17±0.26	0.91±0.10b	0.85±0.07b	0.86±0.08b	0.82±0.09b	1.02±0.08b	1.02±0.11b	1.01±0.11b	0.96±0.11b
<b>Alanine (mmol/l)</b>									
entr.	0.29±0.02	0.20±0.01b	0.21±0.02b	0.23±0.02b	0.25±0.01	0.25±0.01	0.25±0.02	0.27±0.02	0.27±0.02
non-entr.	0.23±0.03	0.14±0.03b	0.16±0.02b	0.17±0.02	0.19±0.02	0.19±0.02	0.19±0.03	0.19±0.02	0.19±0.03

a. Significativement différent à  $p < 0,05$  vs non-entraînés

b. Significativement différent à  $p < 0,05$  du temps 0.

## CHAPITRE V

### DISCUSSION

#### **Résumé**

Dans la présente étude, l'infusion de glucagon induisait chez les sujets entraînés en endurance une réponse plus grande et plus rapide de la production hépatique de glucose, mesurée avec traçage isotopique, comparativement aux sujets non-entraînés, sous un même niveau d'insulinémie. Ces résultats démontrent qu'une plus grande sensibilité du foie au glucagon est associée à l'entraînement en endurance.

#### **Protocole expérimental**

Orskov et al. ont démontré une diminution de la sensibilité du foie au glucagon chez les sujets diabétiques insulino-dépendants. En utilisant le protocole modifié de Orskov et al. (1991), nous avons caractérisé l'effet de l'entraînement en endurance sur la sensibilité du foie au glucagon.

Il est bien connu que de petites variations du rapport I:G peut induire un changement significatif de la production hépatique de glucose (Vranic et al. 1984; Hirsch

et al. 1991). Cependant, dans la présente étude, le protocole utilisé nous permettait d'atteindre des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucagon similaires et stables dans le temps et ce, pour les deux groupes. En effet, les concentrations plasmatiques d'insuline et de glucagon nous donnaient des rapports I:G de 2,4 et de 2,3 chez les sujets entraînés et non-entraînés respectivement. Ceci indique donc, que la réponse supérieure et plus rapide de la production hépatique de glucose observée chez les sujets entraînés suite à l'infusion du glucagon est due à l'entraînement en endurance.

### **Effet transitoire du glucagon sur la production hépatique de glucose**

L'augmentation transitoire de la production hépatique de glucose observée dans cette étude concorde très bien avec les résultats obtenus au repos chez le chien (Cherrington et al. 1982) et l'homme (Felig et al. 1976; Bloomgarden et al. 1978; Rizza et al. 1979; Fradkin et al. 1980; Cherrington et al. 1982; Magnusson et al. 1995) où l'augmentation de la production hépatique de glucose suite à l'infusion de glucagon diminuait graduellement vers le taux de base après quelques minutes. De même, dans notre étude, l'infusion de glucagon, provoquait dans les deux groupes une réponse initiale brusque de la production hépatique de glucose qui diminuait graduellement dans le temps.

Les facteurs responsables de la diminution de l'effet du glucagon sur la production hépatique de glucose sont encore aujourd'hui nébuleux mais, l'hyperglycémie modérée (Saccà, Hendler et Sherwin 1978; Liljenquist, Mueller, Cherrington, Perry et Rabinwitz

1979), le phénomène de désensibilisation (“downregulation”) des récepteurs du glucagon (Srikant, Freeman, McCorle et Unger 1977; Soman et Felig 1978), la modification enzymatique (Levey, Lehotary, Canterbury, Bricker et Meltz 1975, Liljenquist et al. 1979; Rizza, Haymond et Gerald 1982) et finalement la déplétion des réserves de glycogène hépatique (Ider et Bergman 1979) représentent tous des facteurs pouvant être responsables de cet effet transitoire du glucagon sur la production hépatique de glucose. Dans la présente étude, le seul de ces facteurs mesurés était l’hyperglycémie. En effet, la glycémie des sujets entraînés atteignait une valeur maximale de  $11,4 \pm 1,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 75 minutes suivant le début de l’infusion du glucagon. En se basant sur les résultats de Saccà et al. (Saccà et al. 1978) et de Liljenquist et al. (1979), cette hyperglycémie est suffisante pour diminuer la production hépatique de glucose. En effet, ces auteurs ont démontré qu’une hyperglycémie ( $11 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) provoquée par l’infusion de glucose était suffisante pour inhiber la production hépatique de glucose lorsque l’insulinémie et la glucagonémie étaient maintenues stables.

Le phénomène de désensibilisation des récepteurs se produit à la suite d’une hyperglucagonémie prolongée. Soman et al. (1978) ont démontré, chez le rat, une diminution de 45% de la liaison du glucagon à son récepteur suite à une hyperglucagonémie ( $\approx 290 \text{ pg/ml}$ ) de 5 heures. L’hyperglucagonémie chronique, chez les rats diabétiques, diminue également la fixation du glucagon à son récepteur (Bathena, Voyles, Smith et Recant 1978). Par contre, Srikant et al. (1977) n’ont observé aucune

diminution de la liaison du glucagon à son récepteur pour l'hyperglucagonémie ( $> 125$  pg/ml) d'une durée inférieure à 12 heures. Il semble donc que le phénomène de désensibilisation des récepteurs est un mécanisme relativement lent à s'établir et par conséquent ne pourrait expliquer la diminution de la réponse transitoire de la production hépatique de glucose au glucagon observée dans notre étude. Dans la présente étude, le foie est exposé à une normo-glucagonémie pour une courte période et l'effet transitoire du glucagon survient dans la première heure de la stimulation.

La glycoligénolyse et la néoglucogénèse participent à la production hépatique de glucose. La présente étude ne nous permet pas de différencier la participation relative de la glycoligénolyse et de la néoglucogénèse. Toutefois, dans la présente étude, la glycoligénolyse serait presque entièrement responsable de l'augmentation de la production hépatique de glucose en réponse au glucagon. En effet, Magnusson et al. (1995) estime, chez l'homme sain au repos, à  $93 \pm 9\%$  la participation de la glycoligénolyse à la réponse initiale ( $\approx 2$ h) de la production hépatique de glucose au glucagon ( $\approx 304 \pm 57$  ng/l). Ces résultats sont compatibles avec ceux de Cherrington et al. (1981) qui ont évalué, chez le chien au repos, la participation de la néoglucogénèse à 10-15% de la production hépatique de glucose suite à l'infusion de glucagon ( $\approx 200$  pg/ml). En se basant sur les travaux des groupes de Cherrington et Magnusson, on peut cependant affirmer que l'augmentation de la glycoligénolyse, c'est-à-dire la dégradation du glycogène hépatique, serait responsable en majorité de l'augmentation de la production hépatique de glucose en réponse au glucagon. Il est toutefois peu probable que la déplétion des réserves de glycogène joue un rôle

important dans l'effet transitoire du glucagon sur la production hépatique de glucose. En effet, la réponse de la production hépatique de glucose au glucagon s'atténue très tôt dans le temps même si moins du quart des réserves de glycogène était hydrolysé (Cherrington et al., 1981). Ces observations sont compatibles avec les résultats obtenus par Cherrington et al. (Cherrington, Lacy et Chiasson 1978). Ces derniers ont démontré, chez le chien au repos, en présence d'une hyperglucagonémie de 4,5 heures, qu'une dose supplémentaire de glucagon permet une dégradation supplémentaire de glycogène hépatique. Ce qui permet d'affirmer que malgré une période d'hyperglucagonémie prolongée les réserves hépatiques de glycogène ne sont pas épuisées et qu'il existe donc d'autres facteurs responsable de l'effet transitoire du glucagon sur l'augmentation de la production hépatique de glucose.

### **Différence de la production hépatique de glucose entre les sujets entraînés et non-entraînés**

La présente étude est la première à observer une augmentation de la sensibilité du foie au glucagon chez des sujets entraînés en endurance. Toutefois, cette étude ne nous permet pas d'identifier les mécanismes biomoléculaires responsables de cet effet accru du glucagon sur la production hépatique de glucose chez les sujets entraînés en endurance. Cependant, cet effet pourrait être secondaire à des facteurs associés au contrôle du flux

glycogénolytique ou néoglucogénique, à la liaison du glucagon à son récepteur et/ou à des effets post-récepteurs.

## **Récepteurs**

La résistance du foie au glucagon a été décrite chez des sujets diabétiques insulino-dépendants (Orskov et al., 1991), des souris ob/ob (Yen, Stam, Fuller et Root, 1980) et des patients présentant des signes d'urémie (Schmitz, 1988). L'hyperglucagonémie est caractéristique de ces conditions cliniques et la diminution de la sensibilité du foie au glucagon se développe parallèlement à une résistance à l'insuline. L'hyperglucagonémie induit une désensibilisation des récepteurs au glucagon et est associée à une diminution de la capacité du glucagon à augmenter la glycogénolyse et/ou la néoglucogénèse (Bathena et al, 1978; Soman et al. 1978).

Ce phénomène de désensibilisation des récepteurs est le même que celui retrouvé chez les sujets obèses. L'obésité se caractérise par une hyperinsulinémie avec une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline. Inversement, l'hypoinsulinémie induit une augmentation du nombre des récepteurs de l'insuline. Or, il est clair que le récepteur n'est pas une unité statique de la membrane. Il peut varier en nombre, en affinité, et peut aussi s'internaliser dans le cytoplasme et, selon certains, s'accumuler dans le système de Golgi (Wittenberg et al. 1990).



Bien qu'aucune étude n'a démontré une diminution de la concentration plasmatique de glucagon chez les sujets entraînés, il se dessine une tendance apparente. Dans plusieurs études (Coggan et al. 1990; Coggan et al. 1995; Mendenhall et al. 1994), la concentration plasmatique moyenne du glucagon au repos est inférieure chez les sujets entraînés comme dans la présente étude, sans toutefois être statistiquement significatif. Si le nombre de récepteurs est inversement proportionnel à la concentration de l'hormone telle qu'observée par Santos et al. (1981), on peut supposer une augmentation du nombre de récepteurs au glucagon sur les hépatocytes des sujets entraînés.

La diminution ou l'augmentation de la liaison et/ou du nombre de récepteurs du glucagon pourrait donc, jouer un rôle important dans la diminution et/ou l'augmentation de la sensibilité du foie au glucagon. La concentration de l'hormone serait donc déterminante dans la sensibilité de l'hormone à son récepteur. À la lumière de ces informations, l'augmentation de la sensibilité du foie au glucagon observée dans cette présente étude pourrait provenir d'une augmentation de l'affinité du récepteur pour l'hormone, ou tout simplement de l'augmentation du nombre de récepteurs à la surface des hépatocytes chez les sujets entraînés. Une telle hypothèse pourrait être confirmée chez le rat où l'on pourrait vérifier l'effet de l'entraînement sur la sensibilité hépatique au glucagon en relation avec le nombre et/ou l'affinité des récepteurs au glucagon ainsi que sur l'effet post-récepteur.

## **Glycogène hépatique**

Vissing et al (1989) suggèrent que la production hépatique de glucose à l'exercice est directement proportionnelle à la quantité de glycogène en réserve dans le foie. Dans cette étude, on comparait la glycogénolyse chez des rats dont le contenu en glycogène hépatique était 2 fois supérieur à celui de rats contrôles. Malgré une plus faible augmentation de la glucagonémie à l'exercice, la production hépatique de glucose était supérieure chez les rats dont les réserves hépatiques en glycogène étaient augmentées. Ceci suggère donc une augmentation de la capacité du glucagon à stimuler la glycogénolyse hépatique en relation avec le contenu en glycogène.

Suite à un entraînement en endurance, les réserves musculaires de glycogène sont augmentées (Galbo, Saugmann et Richter 1979; Adams et Koeslag 1989). Si l'observation de Vissing et al. (1989) est applicable chez l'homme, il serait donc possible que l'augmentation de la production hépatique de glucose supérieure chez les sujets entraînés soit du moins en partie due à l'augmentation importante des réserves hépatiques de glycogène comparativement aux sujets non-entraînés.

## **Modifications enzymatiques**

Lors de la glycogénolyse, le glycogène est scindé en G-6-P par la glycogène phosphorylase, l'antagoniste de la glycogène synthétase. L'entraînement en endurance,

selon Galbo et al. (1979) mais non confirmé par James et al. (1984), augmenterait le poids total du foie et augmenterait également l'activité de la glycogène synthétase tout en diminuant l'activité de la glycogène phosphorylase favorisant ainsi la synthèse de glycogène au niveau du foie. L'étude de Galbo était effectuée au repos, chez des animaux entraînés en post-exercice, et donc en situation où la synthèse de glycogène est favorisée. Personne n'a étudié l'effet de l'entraînement sur la sensibilité de ces enzymes à une stimulation au glucagon.

### **Entraînement en endurance et néoglucogenèse**

Les variations hormonales induites par l'entraînement lors de l'exercice (Hartley et al. 1972ab; Bloom et al. 1976; Gyntelberg et al. 1977; Winder et al. 1979; Koivisto et al. 1982; Coggan et al. 1990; Coggan et al. 1995; Mendenhall et al. 1994), favorisent une diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Cette dernière est également influencée par la captation hépatique des précurseurs de la néoglucogenèse (Sestoft et al. 1977). Malgré un flot sanguin hépatique légèrement augmenté, à l'exercice, suite à l'entraînement en endurance (Clausen et al. 1973), il semble que ce soit insuffisant pour compenser les diminutions des concentrations plasmatiques de glycérol et de lactate observées à l'exercice suite à l'entraînement (Coggan et al. 1990, Winder et al. 1979). Ceci suggère que la néoglucogenèse serait diminuée à l'exercice suite à l'entraînement en endurance. Par contre, le groupe de Donovan (Donovan et al. 1983; Sumida et al. 1993)

ont observé une augmentation de l'incorporation du lactate (marqué au  $^{14}\text{C}$ ) chez le rat entraîné tant à l'exercice qu'au repos. Ces observations suggèrent donc une augmentation de la néoglucogenèse à l'exercice suite à un entraînement en endurance. Toutefois, cette étude ne démontre aucune augmentation parallèle de l'augmentation du recyclage du glucose suite à l'entraînement. Il est donc difficile d'extrapoler ces données à l'homme, puisqu'il est possible que les adaptations induites par l'entraînement chez l'homme soient différentes du rat. Chez l'homme, l'entraînement en endurance se caractérise par une diminution du recyclage du glucose à l'exercice (Coggan et al. 1990), alors que chez le rat cette différence n'est pas observée (Brooks et al. 1983).

Dans la présente étude au repos, suite à l'infusion de glucagon sous insulinémie stable, la concentration plasmatique de glycérol était supérieure chez les sujets non entraînés comparativement aux sujets entraînés. Ceci pourrait suggérer une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les sujets entraînés en endurance (Mikines, Sonne, Farrell, Tronier et Galbo 1989). Il est peu probable que cela soit due à une augmentation de la captation du glycérol par le foie pour la néoglucogenèse. De plus, comme il a été souligné, la participation de la néoglucogenèse, suite à l'infusion de glucagon, est minime dans les premières minutes et donc la différence de la concentration plasmatique de glycérol observée entre les deux groupes est probablement secondaire à une plus grande sensibilité à l'insuline chez les sujets entraînés en endurance.

## Acides gras libres

Chez nos sujets entraînés, les concentrations plasmatiques d'AGL (tableau 9), durant la période de base, étaient inférieures de plus de 50% comparativement à nos sujets non-entraînés ( $0,30 \pm 0,04$  versus  $0,76 \pm 0,18$  mmol.L<sup>-1</sup>). Selon Hickson et al. (1977), une augmentation de la concentration plasmatique d'AGL diminue l'utilisation du glycogène hépatique chez le chien lors d'un exercice. De plus, Balasse et al. (1974), ont démontré, chez l'homme, une relation inverse entre la concentration plasmatique d'AGL et la production hépatique de glucose. Ils ont démontré qu'une petite variation de la concentration plasmatique d'AGL influence significativement la production hépatique de glucose et que ceci peut être le fruit d'une augmentation de l'oxydation des AGL. Par conséquent, dans notre étude, les concentrations d'AGL sont demeurées de 2 à 3 fois plus élevées chez les sujets non-entraînés, ce qui pourrait être responsable de la diminution de la réponse du foie à la stimulation au glucagon dans ce groupe.

La chute graduelle de la concentration plasmatique des AGL, dans les deux groupes, reflétait l'inhibition de la lipolyse induite par l'infusion d'insuline. L'infusion de glucagon semblait stabiliser cette chute, ce qui est en accord avec les résultats de Shulman

et al. (1989) qui ont observé l'inhibition de la lipolyse par la présence d'excès de glucagon. Cet effet était cependant présumément le résultat de l'hyperglycémie plutôt que de l'action directe du glucagon (Shulman, Williams, Liljenquist, Lacy, Keller et Cherrington 1989). Le glucagon pourrait avoir un effet direct sur la lipolyse mais non en présence d'un niveau basal d'insuline (Gerich et al. 1976; Alberti et Natress 1977).

Malgré que les facteurs majeurs de régulation de la lipolyse soient hormonaux, le glucose peut influencer la lipolyse indépendamment de la variation hormonale. Chez l'homme, l'augmentation de la concentration de glucose augmenterait l'effet antilipolytique de l'insuline sur les adipocytes (Arner et al. 1983). Également chez l'homme, l'infusion de glucose diminuait le taux d'apparition du glycérol (Wolfe et al. 1987). Sous insulinémie constante, Carlson et al. (1967) ont démontré que l'hyperglycémie diminuait l'apparition d'AGL et de glycérol de 32% chez l'homme. Ces résultats indiquent, que le glucose régularise, indépendamment des variations hormonales, la mobilisation des AGL par l'inhibition de la lipolyse et non par la stimulation de la ré-estérification des AGL (Carlson et al. 1967).

L'infusion de SRIF pourrait également jouer un rôle dans l'inhibition de la lipolyse observée dans la présente étude. En effet, Hendrick, Frizzell et Cherrington (1987) ont démontré, chez le chien à jeun de 7 jours, que l'infusion de SRIF résultait en une diminution de la concentration plasmatique d'AGL parallèlement à une augmentation de l'utilisation du glucose. Cet effet de la SRIF sur la lipolyse, serait attribuable à un effet directe ou indirecte de cette dernière sur le relâchement d'AGL et que cette diminution de

la concentration plasmatique d'AGL serait la cause de l'augmentation de l'utilisation périphérique de glucose. La diminution des AGL pourrait également être due à la suppression du glucagon endogène. Néanmoins, chez l'homme à l'exercice, Lavoie et al. (1997) n'ont observé aucun effet de la SRIF, autre que sur les sécrétions endogènes de glucagon et d'insuline.

Dans notre étude, la concentration plasmatique d'AGL était supérieure chez les sujets non-entraînés comparativement aux sujets entraînés. Ce phénomène reflète sans aucun doute une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les sujets entraînés comparativement aux sujets non-entraînés (Mikineset al. 1989). En effet, l'entraînement en endurance augmente la sensibilité de l'insuline et peut également augmenter l'action suppressive de l'insuline sur la production hépatique de glucose, la lipolyse et la sécrétion pancréatique glucagon (Mikines et al. 1989).

## **Glycérol**

La concentration plasmatique de glycérol représente le meilleur indice du taux de lipolyse. Le glycérol apparaît dans la circulation seulement par la lipolyse et ne peut être réutilisé par les adipocytes, ces dernières étant dépourvues de glycérol kinase (Brook et al. 1982). La concentration plasmatique d'AGL peut également être un indice du taux lipolytique, mais la concentration plasmatique d'AGL représente en fait l'équilibre entre la lipolyse et la ré-estérification des AGL au niveau des adipocytes. Par conséquent, la

concentration plasmatique d'AGL ne représente en fait qu'un indice de la mobilisation des AGL (Carlson et al. 1991). Or pour la totalité des 4 heures de notre étude, la concentration plasmatique du glycérol diminuait. Une fois de plus, on peut associer cette diminution de la lipolyse à l'infusion SRIF/insuline pour les raisons mentionnées précédemment (Hendrick et al. 1987; Arner et al. 1983; Hales et al. 1978).

Dans notre étude, la concentration plasmatique de glycérol était supérieure chez les sujets non-entraînés comparativement aux sujets entraînés. Ceci suggère une plus grande sensibilité à l'insuline chez les sujets entraînés en endurance (Mikines et al., 1989).

### **Alanine**

L'alanine est relâchée dans la circulation par la glycolyse et la protéolyse musculaire et a comme précurseur immédiat le pyruvate. L'alanine est soustraite de la circulation par le foie et, après désamination, la chaîne carbone de la molécule peut servir de précurseur pour la synthèse de nouveau glucose.

Durant la présente étude, la concentration plasmatique d'alanine restait relativement stable pendant toute l'étude. Cependant, pour la totalité de l'étude, et surtout suite à l'infusion du glucagon, la concentration plasmatique d'alanine était supérieure chez les sujets entraînés comparativement aux sujets non-entraînés ( $p < 0,001$ ). La plus grande concentration plasmatique d'alanine peut, une fois de plus, être attribuable à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline suite à l'entraînement en endurance. En effet,



une sensibilité accrue à l'insuline permettrait une plus grande utilisation musculaire de glucose et par le fait même une augmentation du cycle glucose-alanine.

## **CHAPITRE VI**

### **CONCLUSION**

Cette étude démontre que l'entraînement en endurance augmente la sensibilité du foie au glucagon. La réponse supérieure et plus rapide de la production hépatique de glucose, suite à l'infusion du glucagon, observée chez les sujets entraînés comparativement aux sujets non-entraînés, est reliée à une augmentation de la glycogénolyse hépatique. Cette augmentation de la sensibilité hépatique au glucagon chez les sujets entraînés pourrait être attribuable soit à un phénomène de "up-regulation" des récepteurs hépatiques au glucagon, à une quantité supérieure de glycogène hépatique et/ou à une plus faible concentration plasmatique d'AGL. Le mécanisme biomoléculaire de l'augmentation de la sensibilité du foie au glucagon reste cependant à être élucidé.

Ces résultats nous permettent de croire qu'un entraînement en endurance pourrait être bénéfique pour les sujets diabétiques insulino-dépendants ou l'augmentation de la sensibilité du foie au glucagon pourrait diminuer le risque d'hypoglycémie sévère.

## RÉFÉRENCES

- Abumrad, N. N., Rabin, D., Diamond, M. P. et Lacy, W. W. (1981) Use of a heated superficial hand vein as an alternative site for the measurement of amino acid concentrations and for the study of glucose and alanine kinetics in man, Metabolism, **30** (9): 936-340.
- Adams, J.H. et Koeslag, J.H. (1989) Post-exercise ketosis and glycogen content of liver and muscle in rats on high carbohydrate diet, Eur J Appl Physiol, **59**: 189-194.
- Ahlborg, G. et Felig, P. (1982) Lactate and glucose exchange across the forearm, legs, and splanchnic bed during and after prolonged leg exercise, J. Clin. Invest., **69**: 45-54.
- Ahlborg, G., Felig, P., Hagenfeldt, L., Hendler, R. et Wahren, J. (1974) Substrate turnover during prolonged exercise in man, J. Clin. Invest., **53**: 1080-1090.
- Alberti, K.G.M.M. et Natrass, M. (1977) The physiological function of glucagon, Eur. J. Clin. Invest., **7**: 151-154.
- American College of Sports Medicine, (1995) ACSM'S Guidelines for exercise testing and prescription, 5th edn., ACSM, Philadelphia,
- Banting, F.G. et Best, C.H. (1922) The internal secretion of the pancreas, The journal of laboratory and clinical medicine, **7** (5): 251-266.
- Barnard, J. R. et Youngren, Jack F. (1992) Regulation of glucose transport in skeletal muscle, The FASEB Journal, **6** (Novembre): 3238-3242.
- Bell, P.M., Henry, R.W., Buchanan, K.D. et Alberti, K.G.M.M. (1984) The effect of starvation on gastroenteropancreatic hormonal and metabolic responses to exercise, Diabète & Métabolisme, **10**: 194.
- Berridge, M. J. (1984) Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers, Biochem. J., **220**: 345-360.
- Bhathena, S. J., Voyles, N. R., Smith, S. et Recant, L. (1978) Decreased glucagon receptors in diabetic rat hepatocytes, J. Clin. Invest., **61**: 1488-1497.
- Bier, D.M., Sherman, W.R., Holland, W.H. et Kipnis, D.M. (1973) The in vivo measurement of alanine and glucose turnover with deuterium labelled metabolites. In : United States Atomic Energy Commission (Ed.), Proceeding of the first international conference on stable isotopes in chemistry, biology and medicine, USAEC, pp. 397-403.
- Birnbaumer, L. et Pohl, S. L. (1973) Relation of glucagon-specific binding sites to glucagon-dependent stimulation of adenylyl cyclase activity in plasma membrane of rat liver, J. Biol. Chem., **248** (6): 2056-2061.
- Blair, J. B., Sattangi, S. et Hartwell, Randal. (1986) Regulation of pyruvate kinase in cultured rat hepatocytes: Influence of glucose, ethanol, glucagon, and catecholamines, J. Biol. Chem., **261**(5): 2425-2433.

- Bloom, S.R., Johnson, R.H., Park, D.M., Rennie, M.J. et Sulaiman, W.R. (1976) Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclist and untrained individuals, J. Physiol., 258: 1-18.
- Bloomgarden, Z.T., Liljenquist, J.E., Cherrington, A.D. et Rabinowitz, D. (1978) Persistent stimulatory effect of glucagon on glucose production despite downregulation, J. Clin. Invest., 47 no.5: 1152-1155.
- Borg, W. P., During, M. J., Sherwin, R. S., Borg, M. A., Brines, M. L. et Shulman, G. I. (1994) Ventromedial hypoglycemic lesions in rats suppress counterregulatory responses to hypoglycemia, J. Clin. Invest., 93: 1677-1682.
- Borg, W. P., Sherwin, R. S., During, M. J., Borg, M. A. et Shulman, G. I. (1995) Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release, Diabetes, 44: 180-184.
- Brooks, G.A., Fahey, T.D. et White, T.P. (1996) Exercise physiology, 2nd edn., Mayfield Publishing Company,
- Brooks, G. A. and Donovan, C. M. (1983) Effect of endurance training on glucose kinetics during exercise, Am. J. Physiol., 244: E505-E512.
- Böttger, I., Schlein, E.M., Faloona, G.R., Knochel, J.P. et Unger, R.H. (1972) The effects of exercise on glucagon secretion, J. Clin. Endocrinol., 35: 117-125.
- Cahill, G. F.Jr. (1986) Physiology of gluconeogenesis. In Naomi Kraus-Friedmann (Ed.), Hormonal control of gluconeogenesis: volume I Function and experimental approaches, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, pp. 3-13.
- Cherrington, A.D., Lacy, W.W. et Chiasson, J.-L. (1978) Effect of glucagon on glucose production during insulin deficiency in the dogs, J. Clin. Invest., 62: 664-677.
- Cherrington, A.D., Williams, P.E., Shulman, G.I. et Lacy, W.W. (1981) Differential time course of glucagon's effect on glycogenolysis and gluconeogenesis in the conscious dog, Diabetes, 30: 180-187.
- Cherrington, A. D., Diamond, M. P., Green, D. R. et Williams, P. E. (1982) Evidence for intrahepatic contributio to the waning effect of glucagon on glucose production in the conscious dog, Diabetes, 31: 917-922.
- Cherrington, A. D., Lacy, W. W. and Chiasson, J.-L.. (1978) Effect of glucagon on glucose production during insulin deficiency in the dog, J. Clin. Invest., 62: 664-677.
- Coggan, A. R. (1991) Plasma glucose metabolism during exercise in humans, Sports Medicine, 11: 102-124.
- Coggan, A. R., Kohrt, W. M., Spina, R. J., Bier, D. M. et Holloszy, J. O. (1990) Endurance training decreases plasma glucose turnover and oxidation during moderate-intensity exercise in men, J. Appl. Physiol., 68(3): 990-996.

- Coggan, A. R., Swanson, S. C., Mendenhall, L. A., Habash, D. L. et Kien, C.L.. (1995) Effect of endurance training on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during prolonged exercise in men, Am. J. Physiol., **268**: E375-E388.
- Consoli, A., Nurjhan, N., Reilly, J. J.Jr., Bier, D. M. et Gerich, J. E. (1990) Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans, Am. J. Physiol., **259**: E677-E684.
- Cori, C.F. (1931) Mammalian carbohydrate metabolism, Physiological Reviews, **11**: 143-275.
- Cryer, P. E. et Gerich, J. E. (1985) Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus, NEJM, **313** (4): 232-241.
- Desage, M., Guilly, R. et Brazier, J.L. (1989) Positional isotopic analysis of <sup>13</sup>-C-labelled glucose by mass spectrometry: Applications to the study of gluconeogenesis in livers cells, Biomed Environ Mass Spectrom, **18**: 1010-1015.
- Desbuquois, B. (1976) Récepteurs du glucagon, Ann Biol Clin, **34**: 371-373.
- Donovan, C. M. et Brooks, G. A. (1983) Endurance training affects lactate clearance, nor lactate production, Am. J. Physiol., **244**: E83-E92.
- Elayan, I.M. et Winder, W.W. (1991) Effect of glucose infusion on muscle malonyl-CoA during exercise, J. Appl. Physiol., **70**: 1495-1499.
- Exton, J.H. (1972) Gluconeogenesis, Metabolism, **21** (10): 945-990.
- Exton, J.H. (1985) Mechanisms involved in alpha-adrenergic phenomena, Am. J. Physiol., **248**: E633-E647.
- Felig, P. (1973) The glucose-alanine cycle, Metabolism, **22**: 179-207.
- Felig, P., Marliss, E.B., Pozefsky, T. et Cahill, G.F. (1970) Amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis in man, Am J Clin Nutr, **23**: 986-992.
- Felig, P., Pozefsky, T., Marliss, E.B. et Cahill, G.F. (1970) Alanine: Key role in gluconeogenesis, Science, 1003-1004.
- Felig, P. et Wahren, J. (1979) The role of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glucose production during exercise, Diabetes, **28** (Suppl. 1): 71-75.
- Felig, P. et Wahren, J. (1975) Fuel homeostasis in exercise, NEJM, **Nov. 20**: 1078-1084.
- Felig, P., Wahren, J. et Hendler, R. (1976) Influence of physiologic hyperglucagonemia on basal and insulin-inhibited splanchnic glucose output in normal man, J. Clin. Invest., **58**: 761-765.
- Feliu, J. E., Hue, L. et Hers, Henri-Gery. (1976) Hormonal control of pyruvate kinase activity and gluconeogenesis in isolated hepatocytes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **73** (8): 2762-2766.

- Ferrannini, E., DeFronzo, R. A. et Sherwin, R. S. (1982) Transient hepatic response to glucagon in man role of insulin and hyperglycemia, Am. J. Physiol., E73: E81.
- Fradkin, J., Shamon, H., Felig, P. et Sherwin, Robert S. (1980) Evidence for an important role of changes in rather than absolute concentrations of glucagon in the regulation of glucose production in humans, J Clin Endocrinol Metab, 50: 698-703.
- Galbo, H., Holst, J.J., Christensen, N.H. et Hilsted, J. (1976) Glucagon and plasma catecholamines during beta-receptor blockade in exercising man, J. Appl. Physiol., 40: 855-863.
- Galbo, H., Richter, E.A., Hilsted, J., Holst, J., Christensen, N.J. et Henriksson, I. (1977) Hormonal regulation during prolonged exercise, Ann. NY. Acad. Sci., 301: 72-80.
- Galbo, H., Richter, E.A., Holst, J.J. et Christensen, N.J. (1977) Diminished hormonal responses to exercise in trained rats, J. Appl. Physiol., 43 (6): 953-958.
- Galbo, H., Saugmann, P. et Richter, E.A. (1979) Increased hepatic glycogen synthetase and decreased phosphorylase in trained rats, Acta Physiologica Scandinavia, 107: 269-272.
- Gerich, J.E., Lorenzi, M. et Bier, D.M. (1976) Effect of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism, J. Clin. Invest., 57: 877-884.
- Gyntelberg, F., Rennie, M.J., Hickson, R.C. et Holloszy, J.O. (1977) Effect of training on the response of plasma glucagon to exercise, J. Appl. Physiol., 43 (2): 302-305.
- Hartley, L.H., Mason, J.W., Hogan, R.P., Jones, L.G., Kotchen, T.A., Mougey, E.H., Wherry, F.E., Pennington, L.L. et Ricketts, P.T. (1972) Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training, J. Appl. Physiol., 33 (5): 602-606.
- Hartley, L.H., Mason, J.W., Hogan, R.P., Jones, L.G., Kotchen, T.A., Mougey, E.H., Wherry, F.E., Pennington, L.L. et Ricketts, P.T. (1972) Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training, J. Appl. Physiol., 33(5): 607-610.
- Havel, P. J., Veith, R. C., Dunning, B. E. et Taborsky, G. J. (1991) Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglycemia in dogs, Diabetes, 40: 1107-1114.
- Hendrick, G. K., Frizzell, T. R. et Cherrington, A. D. (1987) Effect os somatostatin on nonestrified fatty acid levels modifies glucose homeostasis during fasting, Am. J. Physiol., 253: E443-E452.
- Hers, H.G. et Hue, L. (1983) Gluconeogenesis and related aspects of glycolysis, Ann. Rev. Biochem., 52: 617-653.

- Hickson, R.C. (1977) Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance, J. Appl. Physiol., 43: 829-833.
- Hirsch, I. B., Marker, J. C., Smith, L. J., Spina, R. J., Parvin, C. A., Hollosky, J. O. et Cryer, P. E. (1991) Insulin and glucagon in prevention of hypoglycemia during exercise in humans, Am. J. Physiol., 260: E695-E704.
- Hue, L. (1987) Gluconeogenesis and its regulation, Diabetes/Metabolism reviews, 3 no.11: 111-126.
- Hue, L. et Bartrons, R. (1984) Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control by glucagon of gluconeogenesis from various precursors in isolated rat hepatocytes, Biochem. J., 218: 165-170.
- Ider, Y.Z. et Bergman, R.N. (1979) Evanescence of glucagon-stimulated glucose production: importance of diminishing glycogen and hyperglycemia, Fed. Proc., 38: 1027.(Abstract)
- James, D.E. et Kraegen, E.W. (1984) The effect of exercise training on glycogen, glycogen synthase and phosphorylase in muscle and liver, Eur J Appl Physiol, 52: 276-281.
- Johnson, G. L. et Dhanasekaran, N. (1989) The G-Protein family their interaction with receptors, Endocrine Rev., 10 no.3: 317-331.
- Kimball, C.P. et Murlin, John R. (1923) Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin, J Biol Chem, 58: 337-346.
- Kjaer, M., Farrell, P.A., Christensen, N.J. et Galbo, H. (1986) Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes, J. Appl. Physiol., 61 (5): 1693-1700.
- Koivisto, V., Hendler, R., Nadel, E. et Felig, P. (1982) Influence of physical training on the fuel-hormone response to prolonged low intensity exercise, Metabolism, 31 no.2: 192-197.
- Lavoie, C., Ducros, F., Bourque, J., Langelier, H. et Chiasson, J.-L. (1993) The regulation of glucose fluxes during exercise in healthy male subjects, Department of Medicine, Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, (UnPub)
- Lavoie, C., Ducros, F., Bourque, J., Langelier, H. et Chiasson, J.-L. (1997) Glucose metabolism during exercise in man: the role of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glucose production and gluconeogenesis. Can. J. Physiol Pharmacol., 75 : 26-35
- Levey, G. S., Lehotay, D. C., Canterbury, J. M., Bricker, L. A. et Meltz, G. J. (1975) Isolation of a unique peptide inhibitor of hormone-responsive adenylate cyclase, J. Biol. Chem., 250 no.14: 5730-5733.

- Liljenquist, J.E., Mueller, G.L. et Cherrington, A.D. (1977) Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man, J. Clin. Invest., **59**: 369-374.
- Liljenquist, J.E., Mueller, G.L., Cherrington, A.D., Perry, J.M. et Rabinowitz, David. (1979) Hyperglycemia per se (insulin and glucagon withdrawn) can inhibit hepatic glucose production in man, J Clin Endocrinol Metab, **48 (1)**: 171-175.
- Liljenquist, J. E., Bomboy, J. D., Lewis, S. B., Sinclair-Smith, B. C., Felt, P. W., Lacy, W. W., Crofford, O. B. et Liddle, G. W. (1974) Effect of glucagon on net splanchnic cyclic AMP production in normal and diabetic men, J. Clin. Invest., **53**: 198-204.
- Loten, E. G., Assimacopoulos-Jeannet, F. D., Exton, J. H. et Park, C. R. (1978) Stimulation of a low Km phosphodiesterase from liver by insulin and glucagon, J. Biol. Chem., **253 no.3**: 746-757.
- Magnusson, I., Rothman, D. L., Gerard, D. P., Katz, L. D. et Shulman, Gerald I. (1995) Contribution of hepatic glycogenolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration, Diabetes, **44**: 185-189.
- Marieb, E. N. (1993) Anatomie et physiologie humaines, The Benjamin/Cummings Publishing Company inc.,
- Marliss, E. B., Girardier, L., Seydoux, J., Wollheim, C. A., Kanazawa, Y., Orci, L., Renold, A.E. et Perte, D.jr. (1973) Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog, J. Clin. Invest., **52**: 1246-1259.
- Maruyama, H., Hisatomi, A., Orci, L., Grodsky, G.M. et Unger, R.H. (1984) Insulin within islets is a physiologic glucagon inhibitor, J. Clin. Invest., **74**: 2296-2299.
- McArdle, W.D., Katch, F. et Katch, V. (1989) Physiologie de l'activité physique: énergie, nutrition et performance, 2nd edn., edisem, St-Hyacinthe,
- McCulloch, D.K., Raghu, P.K., Koerker, D.J., Palmer, J.P. et Klaff, L.J. (1989) Responses of the pancreatic A cell during hypoglycemia and hyperglycemia are dependent on the B cell, Metabolism, **38 (7)**: 702-707.
- Mellman, M. J., Davis, M. R. et Shamoon, H. (1992) Effect of physiological hyperinsulinemia on counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in humans, J Clin Endocrinol Metab, **75**: 1293-1297.
- Mendenhall, L. A., Swanson, S. C., Habash, D. L. et Coggan, A. R. (1994) Ten days of exercise training reduces glucose production and utilization during moderate-intensity exercise, Am. J. Physiol., **266**: E136-E143.
- Mikines, K. J., Sonne, B., Farrell, P. A., Tronier, B. et Galbo, H. (1989) Effect of training on the dose-response relationship for insulin action in men, J. Appl. Physiol., **66 (2)**: 695-703.
- Morand, C., Rémésy, C. and Demigné, C. (1992) Contrôle du métabolisme du glycogène au niveau du foie, Diabete & Metabolisme, **18**: 87-95.



- Orskov, L., Alberti, K.G.M.M., Mengel, A., Moller, N., Perderson, O., Rasmussen, O., Seefeldt, T. et Schmitz, O. (1991) Decreased hepatic glucagon responses in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus, Diabetologia, 34: 521-526.
- Philippe, J. (1989) Glucagon gene transcription is negatively regulated by insulin in a hamster cell line, J. Clin. Invest., 84: 672-677.
- Pilkis, S.J., Chrisman, T.D., El-Maghrabi, M.R., Colosia, A., Fox, E., Pilkis, J. et Claus, T.H. (1983) The action of insulin on hepatic fructose-2,6-bisphosphate metabolism, J. Biol. Chem., 258: 1495-1503.
- Pilkis, S.J., El-Maghrabi, M.R. et Claus, T.H. (1990) Fructose-2,6-biphosphate in control of hepatic gluconeogenesis: from metabolites to molecular genetics, Diabetes Care, 13 no.6: 582-599.
- Pilkis, S.J., Fox, E., Wolfe, L., Rothbarth, L., Colosia, A., Stewart, H.B. et El-Maghrabi, M.R. (1986) Hormonal modulation of key hepatic regulatory enzymes in the gluconeogenic / glycolytic pathway, Ann. NY. Acad. Sci., 478: 1-19.
- Pilkis, S.J., Regen, D.M., Claus, T.H. et Cherrington, A.D. (1985) Role of hepatic glycolysis and gluconeogenesis in glycogen synthesis, Bioessays, 2(6): 273-276.
- Pilkis, S. J. et El-Maghrabi, R. (1988) Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis, Ann. Rev. Biochem., 57: 755-783.
- Pipeleers, D.G., Schuit, F.C., van Schravendijk, C.F.H. et De Winkel, M. (1985) Interplay of nutrients and hormones in the regulation of glucagon release, Endocrinology, 117: 817-823.
- Postic, C., Letruque, A., Girard, J. et Ferré, P. (1992) Transport de glucose dans différentes situations physiologiques (développement, nutrition, exercice), Flammarion Médecine-Science, (UnPub)
- Rizza, R.A. et Gerich, J.E. (1979) Persistent effect of sustained hyperglucagonemia on glucose production in man, J. Clin. Invest., 48 no.2: 352-355.
- Rizza, R.A., Haymond, M.W. et Gerich, J.E. (1982) Theophylline potentiates glucagon-induced hepatic glucose production in man but does not prevent hepatic downregulation to glucagon, Metabolism, 31 no.3: 205-208.
- Ross, B.D., Hems, R. et Krebs, H.A. (1967) The rate gluconeogenesis from various precursors in the perfused rat liver, Biochem. J., 102: 942-951.
- Sacca, L., Hendler, R. et Sherwin, R. S. (1978) Hyperglycemia inhibits glucose production in man independent of changes in glucoregulatory hormones, J. Clin. Invest., 47 no.5: 1160-1163.
- Samols, E. et Harrison, J. (1976) Intraislet negative insulin-glucagon feedback, Metabolism, 25 (11): 1443-1447.

- Samols, E., Marri, G. et Marks, V. (1966) Interrelationship of glucagon, insulin and glucose, Diabetes, 15: 855-866.
- Samols, E., Stagner, J. I., Ewart, R. B.L. et Marks, V. (1988) The order of islet microvascular cellular perfusion is B A D in the perfused rat pancreas, J. Clin. Invest., 82: 350-353.
- Schmitz, O. (1988) Peripheral and hepatic resistance to insulin and hepatic resistance to glucagon in uremia subjects, Acta Endocrinol (Copenh), 118: 125-134.
- Schworer, C. M., El-Maghrabi, M.R., Pilkis, S. J. et Soderling, T. R. (1985) Phosphorylation of L-type pyruvate kinase by a  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase, J. Biol. Chem., 260 (25): 13018-13022.
- Shulman, G.I., Williams, P.E., Liljenquist, J.E., Lacy, W.W., Keller, U. et Cherrington, A.D. (1989) The effect of hyperglycaemia independent of changes in insulin or glucagon on lipolysis in the conscious dog, Metabolism, 39: 317-319.
- Soman, V. et Felig, P. (1978) Regulation of the glucagon receptor by physiological hyperglucagonaemia, Nature, 272: 829-832.
- Srikant, C. B., Freeman, D., McCorkle, K. et Unger, R. H. (1977) Binding and biologic activity of glucagon in liver cell membrane of chronically hyperglucagonemic rats, J. Biol. Chem., 252 no.21: 7434-7436.
- Stanley, W.C., Wisneski, J.A., Gertz, E.W., Neese, R.A. et Brooks, G.A. (1988) Glucose and lactate interrelations during moderate-intensity exercise in humans, Metabolism, 37: 850-858.
- Starke, A., Imamura, T. et Unger, R.H. (1987) Relationship of glucagon suppression by insulin and somatostatin to the ambient glucose concentration, J. Clin. Invest., 79: 20-24.
- Sumida, Ken D., Urdiales, Jerry H. et Donovan, Casey M. (1993) Enhanced gluconeogenesis from lactate in perfused livers after endurance training, J. Appl. Physiol., 74 (2): 782-787.
- Tuttle, K. R., Marker, J. C., Dalsky, G. P., Schwartz, N. S., Shah, S. D., Clutter, W. E., Holloszy, J. O. et Cryer, P. E. (1988) Glucagon, not insulin, may play a secondary role in defense against hypoglycemia during exercise, Am. J. Physiol., 254: E713-E719.
- Unger, R.H., Einsentraut, A.M. et McCall, M.S. (1959) Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon, Proceedings of the society for experimental biology and medicine, 102: 621-623.
- Unger, R.H. et Foster, D.W. (1985) Williams textbook of endocrinology, 6th edn., Saunders, W.B., Philadelphia, 1018 pp.
- Unger, R. H. (1983) Insulin-glucagon relationships in the defense against hypoglycemia, Diabetes, 32: 575-583.

- Unger, R. H., Eisentraut, A. M., McCall, M. S. et Madison, L. L. (1962) Measurements of endogenous glucagon in plasma and the influence of blood glucose concentration upon secretion, J. Clin. Invest., 41 (4): 682-689.
- Van Werve, G. et Jeanrenaud, B. (1987) Liver glycogen metabolism: An overview, Diabetes/Metabolism Review, 3 : 47-78
- Viru, A. (1992) Plasma hormones and physical exercise: a review, Int. J. Sports Med., 13: 201-209.
- Vissing, J., Wallace, J. L. et Galbo, H. (1989) Effect of liver glycogen content on glucose production in running rats, J. Appl. Physiol., 66(1): 318-322.
- Vranic, M., Gauthier, C., Bilinski, D., Wasserman, D.H., El Tayeb, K., Hetenyi, G. et Lickley, H.L.A. (1984) Catecholamines responses and their interactions with other glucoregulatory hormones, Am. J. Physiol., 247: E145-E156.
- Vranic, M., Kawamori, R., Pek, S., Kovacevi, N. et Wrenshall, G.A. (1976) The essentiality of insulin and the role of glucagon in regulating glucose utilization and production during strenuous exercise in dogs, J. Clin. Invest., 57: 245-255.
- Vranic, M., Ross, G., Doi, K. et Lickley, L. (1976) The role of glucagon-insulin interactions in control of glucose turnover and its significance in diabetes, Metabolism, 25 (suppl. 1): 1375-1380.
- Wahren, J., Felig, P., Ahlborg, G. et Jorfeldt, L. (1971) Glucose metabolism during leg exercise in man, J. Clin. Invest., 50: 2715-2725.
- Wahren, J., Felig, P. et Hagenfeldt, L. (1978) Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus, Diabetologia, 14: 213-222.
- Wakelam, M. J.O., Murphy, G. J., Hruby, V. J. et Houslay, M. D. (1986) Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon, Nature, 323: 68-71.
- Wasserman, D. H. et Cherrington, A. D. (1991) Hepatic fuel metabolism during muscular work: role and regulation, Am. J. Physiol., 23: E811-E824.
- Wasserman, D. H., Lavine, H., Lickley, A. et Vranic, M. (1984) Interaction between glucagon and other counterregulatory hormones during normoglycemic and hypoglycemic exercise in dogs, J. Clin. Invest., 74: 1404-1413.
- Wasserman, D. H., Spalding, J. A., Lacy, D.B., Colburn, C. A., Goldstein, R. S. et Cherrington, A. D. (1989) Glucagon is a primary controller of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during muscular work, Am. J. Physiol., 257: E108-E117.
- Wasserman, D. H., Williams, P. E., Brooks Lacy, D., Bracy, D. et Cherrington, A. D. (1990) Hepatic nerves are not essential to the increase in hepatic glucose production during muscular work, Am. J. Physiol., 259: E195-E203.

- Wasserman, D. H., Williams, P. E., Lacy, D.B., Goldstein, R. E. et Cherrington, A. D. (1989) Exercise-induced fall in insulin and hepatic carbohydrate metabolism during muscular work, Am. J. Physiol., **256**: E500-E509.
- Wasserman, D. H., Williams, P. E., Lacy, D.B., Green, R. D. et Cherrington, A. D. (1988) Importance of intrahepatic mechanisms to gluconeogenesis from alanine during exercise and recovery, Am. J. Physiol., **254**: E518-E525.
- Wiersma, M. M.L., Vissing, J., Steffens, A. B. et Galbo, H. (1993) Effects of glucose infusion on hormone secretion and hepatic glucose production during heavy exercise, Am. J. Physiol., **265**: R1333-R1338.
- Williamson, J.R. (1986) Insositol lipid metabolism and intracellular signaling mechanisms, News Physiol. Sci., **1**: 72-75.
- Winder, W.W. (1985) Control of hepatic glucose production during exercise, Medicine and Science in Sports and Exercise, **17 no.1**: 2-5.
- Winder, W.W. (1988) Role of cyclic AMP in regulation of hepatic glucose production during exercise, Med. Sci. Sports Exerc., **20 no.6**: 551-560.
- Winder, W.W., Arogyasami, J., Barton, R.J., Elayan, I.M. et Vehrs, P.R. (1989) Muscle malonyl-CoA decrease during exercise, J. Appl. Physiol., **67**: 2230-2233.
- Winder, W.W., Arogyasami, J., Elayan, I.M. et Cartmill, D. (1990) Time course of exercise-induced decline in malonyl-CoA in different muscle types, Am. J. Physiol., **259**: E266-E271.
- Winder, William W., Boullier, John. et Fell, Ronald D. (1979) Liver glycogenolysis during exercise without a significant increase in cAMP, Am. J. Physiol., **237 (3)**: R147-R152.
- Winder, W. W., Hickson, R. C., Hagberg, J. M., Ehsani, A. A. et McLane, J. A. (1979) Training-induced changes in hormonal and metabolic responses to submaximal exercise, J. Appl. Physiol., **46 (4)**: 766-771.
- Wittenberg, J. B. et Wittenberg, Beatrice A. (1990) Mechanisms of cytoplasmic hemoglobin and myoglobin function, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem., **19**: 217-241.
- Yamaguchi, N. (1992) Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanisms involved in the liver, pancreas, and adrenal gland under hemorrhagic and hypoglycemic stress, Can. J. Physiol. Pharmacol., **70**: 167-206.
- Yen, T. T., Stam, N. B., Fuller, Ray W. et Root, M. A. (1980) Hepatic insensitivity to glucagon in ob/ob mice, Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, **30 no.1**: 29-40.