



N° d'ordre :

N° de série :

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE D'EL-OUED**  
**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

**THEME**

La production du glucose endogène  
d'origine intestinale dans l'organisme: revue  
bibliographique

Encadré par :

BELMESSAOUD Rachid

Présenté par :

KHALOUATI Nadjah

MESSAK Anfal

REBIHA Yamina

SEGHIERI Maroua

Année universitaire 2013/2014

## Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

*En second lieu, La première personne que nous tenons à remercier est notre encadreur*

*Mr BELMESSAOUD Rachid*

*pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port*

*Nous tenons remercier toute l'équipe Pédagogique de l'université d'El Oued et les Intervenants professionnels responsables de la formation de Biologie.*

*Nous le remercions également pour l'aide et les conseils encourager pendant la durée du projet ainsi pour sa générosité en concernant les missions évoquées dans ce rapport, qu'il nous a apporté lors des différents suivis et la confiance qu'il nous a témoigné.*

*Nous tenons à remercier nos professeurs de nous avoir incités à travailler en mettant à notre disposition leurs expériences et leurs compétences*

*Enfin, nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail*



## *Dédicace*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis,  
à toi*

*"mon père"*

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme mon coeur, ma vie et mon  
bonheur*

*"ma mère"*

*À mes chers sœurs: Leila, Samia, Soulef et Warda*

*À mes chers frères: Soufiane, Ayoub et Marouane*

*qui m'ont toujours encouragés, écoutés et priés pour moi.*

*À mes amies:*

*Asma, Yamina, Anfal, Maroua, Amira, Safa, Nour, Djaouida, Houria  
soumya, et Zineb.*

*À toute ma grande famille, pour leurs soutient et encouragements*

*Je dédie ce travail*

*Nadjah.*

## *Dédicace*

*Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum ".*

*Je dédie ce modeste travail:*

*À mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*À celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de*

*ce projet :*

*mon frère Bachir , et bien sur mon petit frère Moujib*

*sans oublié mes sœurs: Razane, Ouakar et Nihel.*

*mes chers amies: Nadjah, Yamina, Asma et Maroua .*

*À tous mes collègues de l'Université de El Oued. Et à tous ce qui ont enseigné moi au long de ma vie scolaire.*

*Anfal*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans le soutien indéfectible et sans limite de mes chères parents qui ne cessent de donner avec amour et fournir le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui, que dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma porte pour que je puisse vous combler de bonheur.*

*Merci du fond du cœur:*

*À mes très chers frères Youssef, Taoufik et Aissa.*

*À mes très chères sœurs Soundos et Meriem.*

*pour leur soutien moral et leur grande affection.*

*À toute ma famille, cet ensemble de personnes qui forment comme une forteresse au fond de nous et où l'on peut se réfugier à tout moment.*

*À mes amies, Nadjwa, Nadjah, Soumia, Asma, Anfal, Maroua, Houria, Djaouida, Asma, Maher, Hicham et Yacine pour ces encouragements.*

*À ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour*

*À ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans mes Moments les plus difficiles.*

*À mes remerciements à tous ceux que j'ai oublié de nommer.*

*Yamina*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère **Naziha**.*

*A mon père **Nacer E ddine**, écolier de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

*Que dieu les garde et les protège.*

*A mon fiancé **Abd elAziz** pour leurs aides et leurs encouragements.*

*Ames adorables sœurs **Abir** et **Khaoula**.*

*A mes frères **Ramzi** et **Brahim**.*

*A l'époux de ma sœur **Hamdi Djaafar***

*Et surtout les petits de ma sœur **Akram, Amir** et **Ouisseme***

*A toute ma famille, Ainsi que mes oncles ; mes tantes et leurs enfants*

*A mes amies **Sara D, Yamina, Madjda, Anfal, Nadjah, Tharoua Dounia, H eddi, Sameh** et **Halima**.*

*A tous ceux qui me sont chères*

*A tous ceux qui m'aiment.*

*A tous ceux que j'aime.*

*Je dédie ce travail.*

*Maroua*

## Sommaire

Introduction générale	
<b>Chapitre I: Homéostasie glucidique</b>	
I. Métabolisme du glucose.....	02
I.1. Consommation du glucose.....	02
I.1.1. La glycolyse .....	02
I.1.2. La voie des pentoses phosphates .....	03
I.1.3. La glycogénogenèse .....	03
I.2. Synthèse du glucose.....	03
I.2.1. La glycogénolyse.....	03
II. Les organes producteurs de glucose.....	04
II.1. Le foie.....	04
II.2. Le rein .....	05
III. Les précurseurs de la néoglucogenèse .....	06
IV. Régulation de la production endogène de glucose.....	06
IV.1. Régulation hormonale.....	07
IV.1.1. L'insuline.....	07
IV.1.2. Le glucagon .....	08
IV.1.3. Les glucocorticoïdes et l' hormone de croissance.....	09
IV.2. Le système nerveux autonome.....	10
IV.3. Les médiateurs paracrines.....	11
IV.4. Les facteurs métaboliques.....	12

IV.4.1. Le glucose.....	12
IV.4.2. Les acides gras.....	12
IV.4.3. Les acides aminés.....	13
<b>Chapitre II: L'absorption intestinale</b>	
I. Définition de l'intestin grêle.....	14
II. Anatomie et histologie .....	14
II.1. Détection des nutriments par l'intestin.....	15
II.2. Signaux hormonaux .....	18
II.2.1. Le GLP-1.....	20
II.2.1.1. Sécrétion .....	20
II.2.1.2. Synthèse et métabolisme.....	20
II.2.1.3. Effets biologiques du GLP-1.....	23
II.2.1.3.1. Effets du GLP-1 sur l'intestin et le cerveau .....	23
II.2.1.3.2. Effets du GLP-1 sur la fonction cardiaque.....	24
II.2.2. La cholécystokinine.....	25
II.2.3. Le PYY.....	25
<b>Chapitre III: La néoglucogenèse intestinale</b>	
I. Etudes concernant la néoglucogenèse intestinale dans les modèles animaux.....	26
I.1. Physiologie intestinale.....	26
I.2. La néoglucogenèse intestinale dans les travaux de Gilles Mithieux et son équipe.....	27
I.3. Les travaux de Fabrizio Andreelli et son équipe.....	33

I.4. Synthèse des travaux.....	37
Conclusion générale.....	38
Résumé .....	39
Références bibliographiques.....	40

## LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	Structure de l'intestin grêle, amplification de la surface d'échange	15
<b>Figure 2</b>	Transport du glucose de la lumière intestinale vers le sang mésentérique	16
<b>Figure 3</b>	Autre mécanisme d'efflux du glucose intestinal	17
<b>Figure 4</b>	Exemple de mécanisme simplifié de détection des nutriments par les cellules entéroendocrines de l'intestin via les récepteurs au goût	18
<b>Figure 5</b>	Principaux sites anatomiques de sécrétion et synthèse des hormones par le tube digestif	19
<b>Figure 6</b>	Villosité du petit intestin	19
<b>Figure 7</b>	Différents clivages post-traductionnels du proglucagon (intestin, cerveau et pancréas)	21
<b>Figure 8</b>	Métabolisme du GLP-1 endogène par la dipeptidylpeptidase	22
<b>Figure 9</b>	Métabolisme et voies endocriniennes du GLP-1 endogène au niveau du tube digestif	22
<b>Figure 10</b>	Effets biologiques du GLP-1	23
<b>Figure 11</b>	Les voies métaboliques impliquées dans la production intestinale du glucose lors d'une insulinopénie	28
<b>Figure 12</b>	Schéma simplifié de la gluconéogénèse	28
<b>Figure 13</b>	La néoglucogénèse intestinale : un nouvel acteur du contrôle de la prise alimentaire	32
<b>Figure 14</b>	Schéma simplifié le rôle mineur de GLP-1 dans la réduction de la prise alimentaire	36

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AA:** Acide Aminé.
- ADP:** Adénosine Di Phosphate.
- AG:** Acide Gras.
- AMP:** Adénosine Monophosphate.
- AMPc :** Adénosine Monophosphate Cyclique.
- AMPK:** l'AMP-activated Proteine Kinase.
- ARNm:** Acide Ribonucléique messenger.
- ATP:** Adénosine Triphosphate.
- BMI:** Body Mass Index.
- C/EBP:** Ccaat-Enhancer-Binding Proteins.
- CCK:** Cholécystokinine.
- CCVD:** Canaux Calciques Voltages Dépendants.
- CD26:** Cluster Determinant.
- CREB:** CAMP Responsive Element Binding Protein.
- DPP-IV:** Di Peptidyl Peptidase IV.
- EGA:** Entéro Gastroan Astomose.
- F6P:** Fructose-6-Phosphate.
- FAD:** Flavine Adénine Dinucléotide.
- G6P:** Glucose-6-Phosphate.
- G6Pase:** Glucose 6-Phosphatase.
- G-6-PT:** Glucose-6-Phosphate Translocase.
- GLP-1 R KO:** Glucagon-Like Peptide-1 Receptor knockout.
- GLP-1:** Glucagon Like Peptide-1.
- Gluc:** Glucagons.
- GLUT:** Transporteur de Glucose.
- GLUT-2:** Glucose transporteur 2.
- GPR120:** G-protein coupled receptor 120.
- GRRP:** Glicentin-Related Pancreatic Polypeptide.
- HNF4:** Hepatic Nuclear Factor 4.

**HPA:** Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

**IL1:** L'interleukine-1.

**IL6:** L'interleukine-6.

**IRE:** Insulin Responsive Element.

**IV:** Intraveineuse.

**KATP:** Canaux Potassiques Sensibles à l'ATP .

**LH:** l'hypothalamus latéral.

**NAD:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NGG:** Néoglucogénique.

**NGGI:** Néoglucogenèse Intestinale.

**PC:** Proconvertase.

**PEG:** Production Endogène de Glucose.

**PEP:** Phosphoénolpyruvate.

**PEPCK:** Phosphoénolpyruvate Carboxykinase.

**PGD2:** Prosta Glandines D receptor 2.

**PGE2:** Prosta Glandines E receptor 2.

**PGF2:** Prostaglandin F receptor 2.

**PGF<sub>2α</sub>:** Prosta Glandines F<sub>2α</sub>.

**PHG:** Production Hépatique de Glucose.

**PIG:** Production Intestinale de Glucose.

**PKA:** Protéine Kinase A

**PRG:** Production Rénale de glucose.

**PYY:** peptide YY.

**RYGBP:** Raux en Y Gastric Bypass.

**SGLT-1:** Sodium-Glucose cotransporter 1, Transporteur actif du glucose.

**SNC:** Système Nerveux Central.

**SNP:** Système Nerveux Parasymphatique.

**SNS:** Système Nerveux Sympathique.

**SOS:** Swedish Subjects Study.

**TNF α:** Tumor Necrosis Factor alpha.

**VMH:** Noyau Ventromédian.

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Chez les mammifères, l'organisme contrôle l'équilibre entre la consommation cellulaire de glucose, sa production endogène et les apports exogènes constitués par les repas. La stabilité de la concentration en glucose plasmatique résulte de l'équilibre entre la production et la consommation de ce substrat par l'organisme. Cette homéostasie dépend d'abord des voies métaboliques qui conduisent à la synthèse de glucose et à son oxydation. Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose.

L'organisme, pour faire face à ces besoins constants, doit maintenir l'homéostasie glucidique en s'adaptant continuellement à l'alternance de diverses situations comme l'alimentation, le jeûne, le stress ou l'exercice qui modifient la glycémie. Cette stabilité est assurée en grande partie par le foie qui stocke ou libère du glucose sous l'action de mécanismes endocriniens (insuline, glucagon, catécholamines), métaboliques (nutriments) ou nerveux. Dans certaines conditions d'insulinopénies, le rein et, plus récemment, l'intestin, sont apparus comme d'importants régulateurs de l'homéostasie glucidique (Croset et al. 2001; Gerich et al. 2001).

C'est autour de ce nouvel organe glucoformateur, bien entendu l'intestin, que s'inscrit cette étude dont l'objectif consiste à répondre aux questions de recherche suivantes :

- Comment peut-on considérer l'intestin comme un organe glucoformateur ?
- Dans quelles situations physiologiques, l'intestin peut-il prendre une place dans la production endogène du glucose ?
- Quelles voies métaboliques emprunte-t-elle cette production endogène ?

Pour ce faire, en répondant sur ces questionnements de recherche, une synthèse bibliographique sera nécessaire. D'abord, un premier chapitre rappelle la glycogénèse conventionnelle. Puis l'anatomophysiologie intestinale sera abordée dans un chapitre deuxième et enfin le dernier chapitre fait le point sur la néoglucogénèse intestinale.

# **CHAPITRE I**

## **Homéostasie glucidique**

## Chapitre I

### Homéostasie glucidique

#### I. Métabolisme du glucose

##### I.1. Consommation du glucose

En période d'absorption alimentaire, l'intestin délivre les nutriments dans la veine porte. Le glucose, petite molécule hydrosoluble, est transporté dans le sang sous forme libre. L'augmentation de la glycémie déclenche la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Le foie, premier organe traversé par le sang portal, capte environ 1/3 du glucose, le reste se répartissant entre le cerveau, les hématies et les tissus insulino-sensibles (muscles, tissus adipeux). Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée impliquant des transporteurs du glucose appelés Glut. Il existe de nombreuses isoformes qui sont plus ou moins exprimées selon le type cellulaire et qui diffèrent par leur affinité pour le glucose. En entrant dans la cellule, le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (G6P). Le G6P peut être utilisé directement pour fournir de l'énergie (glycolyse), stocké sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ou consommé par la voie des pentose phosphates (**Meyer et al., 2001**).

##### I.1.1. La glycolyse

Consiste en l'oxydation progressive d'une molécule de glucose. Cette voie, nécessitant 10 réactions enzymatiques, permet la production de 2 ATP, 2 NADH,  $H^+$  et 2 molécules de pyruvate. Certaines cellules, dépourvues de mitochondries comme les hématies, sont strictement dépendantes de cette voie d'oxydation partielle du glucose pour leur apport énergétique. On parle de glycolyse anaérobie. Pour les autres cellules de l'organisme, cette voie amorce la conversion mitochondriale du pyruvate en acétyl-CoA, carburant essentiel du cycle de Krebs. Trois réactions de la glycolyse sont irréversibles. La transformation du glucose en G6P par la glucokinase, celle du fructose-6-phosphate (F6P) en fructose-1,6-bisphosphate et enfin la catalyse du phosphoénolpyruvate (PEP) en pyruvate par la pyruvate kinase (**Méhul., 2004**).

### **I.1.2. La voie des pentoses phosphates**

Permet la formation de ribose-5-phosphate, indispensable à la synthèse des nucléotides, précurseurs des acides nucléiques et des coenzymes de structure nucléotidique (NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD, CoenzymeA). L'enzyme clé régulant cette voie est la glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

### **I.1.3. La glycogénogenèse**

Permet de stocker le glucose sous forme de glycogène. Elle a lieu dans pratiquement tous les tissus, mais principalement dans le foie et les muscles. La constitution de ce polysaccharide de réserve se fait dans le cytosol par l'intermédiaire d'une enzyme charnière: la glycogène synthase. L'importante quantité de glycogène dans les muscles constitue une réserve en substrats énergétiques au cours du travail musculaire. Le foie stocke le glycogène pour subvenir au besoin de l'organisme (**Croset et al., 2001**).

## **I.2. Synthèse du glucose**

Lors des périodes de déplétion en glucose (jeûne) ou de réponses physiologiques (stress,exercice) ou pathologiques (diabète), le foie est le principal organe qui libère du glucose dans la circulation sanguine tout d'abord à partir de ses réserves en glycogène puis à partir de substrats non glucidiques. Ces 2 voies sont respectivement la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

### **I.2.1 La glycogénolyse**

Voie rapidement mobilisable et peu coûteuse en énergie, permet à l'organisme de puiser dans sa réserve glucidique. La dégradation du glycogène hépatique est sous le contrôle de la glycogène phosphorylase. Son action est de courte durée car la quantité de glycogène hépatique est limitée. Lorsque le jeûne se prolonge, le glucose peut être synthétisé par la voie de la néoglucogenèse à partir de précurseurs comme le pyruvate, le lactate, le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides et des céto-acides provenant de la désamination des acides aminés glucoformateurs.

La néoglucogenèse est activée au cours du jeûne et du diabète. Bien que la néoglucogenèse soit définie comme la transformation du pyruvate en glucose, celle-ci n'est pas l'inverse de la glycolyse. La plupart des réactions sont catalysées par des enzymes de la glycolyse qui interviennent en sens inverse. Trois réactions irréversibles sont réalisées par des

enzymes spécifiques de la néoglucogenèse. Il s'agit de la transformation du pyruvate en PEP qui fait intervenir successivement la pyruvate carboxylase mitochondriale et la phosphoénolpyruvate carboxylase (PEPCK) cytosolique, de la transformation du fructose-1,6-biphosphate en F6P catalysée par la fructose-1,6-biphosphatase et enfin de l'hydrolyse du G6P en glucose par la G6Pase présente dans le réticulum endoplasmique (**Battezzati et al., 2003**).

## II. Les organes producteurs de glucose

Les 3 principaux tissus glucoformateurs sont le foie, le rein et l'intestin. Pour des sujets en bonne santé, la production endogène de glucose nette provient de la glycogénolyse et de gluconéogenèse.

### II.1. Le foie

Le foie est un organe très important dans l'homéostasie du glucose qui permet d'éviter les hypoglycémies inter prandiales en assurant près de 85% de la production endogène de glucose.

La fonction glycogénique du foie, découverte par Claude Bernard au cours de recherches poursuivies de 1849 à 1858, met en évidence le rôle important de cet organe en tant que glande à sécrétion interne nutritive. La fonction glycogénique du foie réside dans le fait que le foie fixe les « sucres » issus de l'absorption intestinale sous forme de glycogène et restitue le glucose dans la circulation générale pour subvenir au besoin de l'organisme. Les glucides ne sont pas les seuls substrats à partir desquels le foie synthétise le glycogène.

Claude Bernard avait remarqué que les animaux dont l'alimentation est uniquement carnée avaient un foie riche en glycogène. Les glucides mais aussi les protéides et les lipides peuvent être à l'origine de la formation de glycogène. Par ces travaux, Claude Bernard a contribué à la mise en évidence des notions de glycogénolyse et de néoglucogenèse (**Bernard., 1857**). L'apport hépatique de glucose aux autres tissus a été confirmé par les expériences d'hépatectomie réalisées chez les mammifères en 1924. Ces travaux montrent qu'en l'absence du foie, l'organisme ne peut produire suffisamment de glucose pour compenser sa consommation (**Mann et al., 1924**).

### II.2. Le rein

La production de glucose par le rein pourrait atteindre 45% chez le rat et 20% chez l'homme.

En 1938, Bergman et Drury ont mis en évidence que le rein pouvait produire du glucose et jouer un rôle dans la régulation de l'homéostasie glucidique (**Bergman., 1938**).

Les investigateurs ont réalisé des clamps euglycémiques chez des lapins hépatectomisés et nephrectomisés et chez des lapins seulement hépatectomisés. Ils ont montré que la quantité de glucose nécessaire au maintien de la glycémie chez les lapins ayant subi des lésions hépatiques et rénales était plus importante indiquant que le rein était une source de glucose.

Quelques années plus tard, Drury et al (**Drury et al., 1950**) démontraient une production rénale de glucose chez des rats hépatectomisés en utilisant une technique basée sur la dilution isotopique de <sup>14</sup>C-glucose. En accord avec le fait que le rein possède une importante concentration en enzymes néoglucogéniques et un flux sanguin proche de celui du foie, Krebs fait l'hypothèse que le rein posséderait un rôle aussi important que ce dernier dans la production de glucose (**Krebs., 1963**). Chez l'homme, les études portant sur la production rénale de glucose (PRG) débutent dans les années 1950 mais ce n'est qu'après une quinzaine d'années que le rein est considéré comme un organe producteur de glucose lors du jeûne prolongé et lors de l'acidose chez des patients atteints de maladie pulmonaire (**Aber., 1966**).

Par la suite, de nouvelles techniques combinant différence artério-véneuse de glycémie et dilution isotopique de traceur permettent de quantifier la PRG chez l'homme et chez l'animal. D'après Kida et al , la PRG représenterait 20, 45 et 55% de la production endogène totale chez les rats normaux, à jeun pendant 24 heures et diabétiques, respectivement. A l'état post-absorptif chez l'homme, l'importance de la PRG est sujette à controverse et varie de 5% à 20% et selon les études. L'importance de celle-ci s'accroît lors du jeûne, des réponses contre-régulatrices à l'hypoglycémie et du diabète. Le rein contient une quantité négligeable de glycogène (**Cersosimo et al., 1999**).

La voie de production de glucose passe donc par la néoglucogénèse. Une récente étude menée chez l'homme au cours d'une transplantation hépatique a confirmé la contribution rénale au maintien de l'homéostasie glucidique et n'exclut pas l'existence d'autres organes néoglucogéniques.

L'apport hépatique de glucose aux autres tissus a été confirmé par les expériences d'hépatectomie réalisées chez les mammifères en 1924. Ces travaux montrent qu'en l'absence du foie, l'organisme ne peut produire suffisamment de glucose pour compenser sa consommation (**Battezzati et al., 2003**).

### **III. Les précurseurs de la néoglucogenèse**

La néoglucogenèse produit du glucose à partir de substrats non glucidiques. Ces substrats, molécules à 3 carbones pour la majorité, sont produits par les tissus périphériques, libérés dans le sang et captés par les organes néoglucogéniques. Le lactate (produit par le métabolisme anaérobie), l'alanine (libérée par la protéolyse musculaire et principal acide aminé glucoformateur) et le glycérol (produit par la lipolyse adipocytaire) constituent les principaux substrats de la néoglucogenèse hépatique. Il a été montré que l'utilisation du glycérol, du lactate, de l'alanine et des autres acides aminés glucoformateurs par le territoire splanchnique ne représentait que 25% de la production de glucose alors que dans ces conditions la néoglucogenèse totale en représenterait plus de 50% (**Stumvoll et al., 1998**). Ce constat a permis d'entrevoir le rôle d'un acide aminé glucoformateur peu ou pas utilisé par le foie : la glutamine. Cet acide aminé (le plus abondant de l'organisme) est en revanche un substrat majeur de l'enterocyte et le précurseur principal de la néoglucogenèse rénale. La glutamine pourrait être l'acide aminé majeur fournisseur du carbone pour la constitution du « pool » de glucose plasmatique. En effet, la glutamine, principalement produite par la protéolyse musculaire, peut être utilisée par l'intestin et convertie en alanine qui est un substrat majeur de la néoglucogenèse hépatique (**Windmueller et al., 1974**).

De plus, notre équipe a montré que l'intestin pouvait directement produire du glucose lors du jeûne et du diabète chez le rat à partir du glycérol et surtout de la glutamine, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives quant au métabolisme de la glutamine dans l'entérocyte (**Mithieux., 2001**).

### **IV. Régulation de la production endogène de glucose**

Parce qu'il est encore souvent considéré comme le principal voire l'unique acteur de la production endogène de glucose, le foie a fait l'objet de la plupart des études cherchant à élucider les mécanismes régulateurs de cette production. Ceux-ci s'exercent notamment par des effets hormonaux, nerveux et métaboliques.

## IV.1. Régulation hormonale

La régulation à court terme de la production endogène de glucose par les hormones telles que le glucagon, l'insuline et les catécholamines suit 2 mécanismes généraux. Le premier implique des hormones (glucagon, agonistes b-adrénergiques) qui interagissent avec un récepteur membranaire spécifique et couplé avec l'adénylate cyclase. L'activation de cette enzyme membranaire produit une élévation intracellulaire d'AMPcyclique (AMPc).

Ceci induit l'activation de protéines kinases AMPc dépendantes capables de phosphoryler de nombreux substrats. Cette cascade d'évènements stimule la néoglucogenèse et la glycogénolyse et réprime la glycolyse. Le second mécanisme implique des hormones qui modifient la concentration de  $Ca^{2+}$  intracellulaire. L'interaction de ces hormones (angiotensine, vasopressine, agonistes a-adrénergiques) avec leur récepteur membranaire génère des messagers intracellulaires dont l'action se traduit par l'activation de protéines kinases  $Ca^{2+}$ /calmoduline dépendantes, de la phosphorylase kinase et de la protéine kinase C. Ces mêmes enzymes, par phosphorylation, agissent de la même façon que les enzymes activées par l'AMPc. L'insuline, au contraire, a la capacité d'activer l'AMPc phosphodiesterase qui hydrolyse l'AMPc. Le récepteur à l'insuline possède également une activité tyrosine kinase capable d'altérer la phosphorylation de certaines protéines (**Pilkis et al., 1988**).

### IV.1.1. L'insuline

Il est admis que l'insuline régule finement la production hépatique de glucose. Celle-ci inhibe directement et indirectement la production endogène de glucose (**Lewis et al., 1996**). Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse dans le foie en agissant directement sur les enzymes clés. Des études ont également montré que l'insuline diminue la transcription du gène de la fructose-1,6-biphosphatase. L'insuline possède un élément de réponse (IRE) au niveau du promoteur des gènes codant pour la PEPCCK et la G6Pase et inhibe la transcription de ces 2 gènes. De plus, l'insuline influence la production hépatique de glucose en agissant sur les tissus périphériques. Il a été démontré que l'insuline, par son action antilipolytique, réduit l'apport d'acides gras libres et de glycérol au foie et qu'elle limite l'apport par les muscles de substrats néoglucogéniques tel que l'alanine. Par ailleurs, l'insuline est aussi connue pour inhiber la sécrétion de glucagon, ce qui constitue un autre effet indirect de la suppression de la production hépatique de glucose (**Stevenson et al., 1987**).

Dans le rein, il a également été démontré chez le chien que l'insuline supprime la production de glucose et stimule l'utilisation de celui-ci de 75%. Chez l'homme, le phénomène est identique (**Cersosimo et al., 1999**). Plusieurs études mentionnent que l'infusion d'insuline ne diminue pas l'utilisation par le rein de ses principaux substrats néoglucogéniques. Ce processus impliquerait un « shunt » des substrats de la voie de la néoglucogenèse vers la voie de l'oxydation (**Meyer et al.,1998**). Dans l'intestin, l'insuline exerce un rôle primordial sur la production de glucose. En effet, dans cet organe, la production de glucose n'est efficace que lors des périodes d'insulinopénies telles que le jeûne prolongé et le diabète induit. De façon identique au foie, l'expression de la G6Pase et de la PEPCCK est régulée par l'insuline (**Rajas et al., 1999 ; Rajas et al.,2000**).

#### IV.1.2. Le glucagon

Le glucagon joue un rôle très important dans le métabolisme du glucose *in vivo*. Cette hormone, synthétisée par les cellules  $\alpha$  du pancréas, agit *via* un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G et exprimé dans de nombreux tissus tels que le foie, le cerveau, le rein, l'intestin et le tissu adipeux (**Burcelin et al.,1996**). Le rôle du récepteur au glucagon est bien caractérisé dans le foie mais reste indéfini dans les autres tissus. Le glucagon est libéré lorsque la glycémie est basse. Son principal rôle physiologique est de stimuler la production hépatique de glucose afin d'augmenter la glycémie. L'administration de glucagon élève le taux de glucose chez l'animal à jeun et nourri (**Cherrington., 1999**). Les effets du glucagon sur le métabolisme hépatique du glucose sont médiés par des voies de signalisation impliquant l'AMPc et le  $Ca^{2+}$ . Afin de permettre la libération de glucose, le glucagon active la glycogénolyse via la protéine kinase A (PKA). Il potentialise cette voie par une cascade de réaction aboutissant à l'activation de la glycogène phosphorylase (enzyme qui dégrade le glycogène) et à l'inhibition de la glycogène synthase (enzyme qui synthétise le glycogène) par phosphorylation. Le glucagon augmente également la néoglucogenèse hépatique en provoquant l'inhibition par phosphorylation de la pyruvate kinase (**Feliu et al., 1976**).

De plus, des études ont montré que le glucagon inhibe la phosphofructokinase 1 et active la fructose-1,6-biphosphatase. Une étude réalisée *in vivo* et *in vitro* a montré l'existence d'un mécanisme d'activation à court terme de la G6Pase par le glucagon (**Ichai et al., 2001**). Le glucagon stimulerait ainsi l'hydrolyse du G6P et EPHE Banque de Monographies SVT 13

augmenterait la production hépatique de glucose. Ce phénomène d'hydrolyse serait sensible à la température et mettrait en jeu un processus dépendant de fusion membranaire.

Le glucagon exerce également une action sur la transcription de certains gènes codant pour des enzymes impliquées dans la production de glucose. La PKA est en effet capable de phosphoryler certains facteurs de transcription comme CREB (cAMP responsive element binding protein). L'interaction de CREB avec certains facteurs de transcription tels que HNF4 (hepatic nuclear factor 4) et C/EBP (CAAT/ enhancer binding protein) induit une augmentation de la transcription du gène de la PEPCK et de la G6Pase (**Gautier-Stein et al.,2004**).

En ce qui concerne la production rénale, l'infusion d'un taux de glucagon identique à celui trouvé lors d'une hypoglycémie ne stimule pas la synthèse de glucose chez l'homme et chez l'animal. De plus, le glucagon ne stimule pas la néoglucogenèse dans le rein de rat perfusé isolé. Ces résultats montrent que le rôle du récepteur au glucagon dans cet organe demeure méconnu (**Stumvoll et al., 1998 ; Gustavson et al., 2004**).

#### **IV.1.3. Les glucocorticoïdes et l' hormone de croissance**

Les glucocorticoïdes (principalement le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez les rongeurs) sont produits par les glandes surrénales sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Cette hormone est sécrétée lors de stress physiologiques et lorsque l'organisme doit mobiliser ses réserves énergétiques. Elle joue un rôle important en agissant sur la pression sanguine, le système immunitaire et le métabolisme. Les glucocorticoïdes sont connus depuis long temps pour agir sur le métabolisme des hydrates de carbone. Un déficit en cortisol se caractérise en partie par une perte de poids et une hypoglycémie chronique alors qu'un excès produit une obésité et une intolérance au glucose (**Andrews et al., 1999**). Une partie de ces effets dépend d'une opposition d'action vis-à-vis de l'insuline. Les effets des glucocorticoïdes in vivo se caractérisent par l'induction d'une insulino-résistance périphérique et d'une augmentation de la néoglucogenèse hépatique.

Ce pendant l'insuline et les glucocorticoïdes n'ont pas toujours des effets opposés puisqu'ils induisent la glycolyse et la transformation du G6P en glycogène. Contrairement aux effets immédiats provoqués par les cathécolamines et le glucagon, l'action des glucocorticoïdes sur la production hépatique de glucose prend plusieurs heures.

Comme le cortisol, l'hormone de croissance peut augmenter la production hépatique de glucose en induisant une résistance hépatique à l'insuline, en altérant la disponibilité de substrats ou en activant certaines enzymes (**Corssmit et al., 2001**).

#### IV.2. Le système nerveux autonome

Dans les années 1850, Claude Bernard observe que le système nerveux central (SNC) est impliqué dans le contrôle de certains processus métaboliques principalement par le biais de régulations neuroendocrines et hormonales. Depuis, de nombreuses études ont mis en évidence les liens existants entre le SNC et le métabolisme des carbohydrates (**Nonogaki., 2000**). L'hypothalamus est considéré comme la région cruciale du SNC dans la régulation de l'homéostasie glucidique. Le VMH (l'hypothalamus ventromédian) et le LH (l'hypothalamus latéral) sont les 2 aires qui participent à ce processus métabolique. Les fibres adrénergiques (système nerveux sympathique (SNS)) sont issues du VMH et les fibres cholinergiques (système nerveux parasympathique (SNP)) du LH. Les organes tels que le foie, le pancréas, les muscles et le tissu adipeux sont sous l'influence directe du SNS et du SNP. L'activité du système nerveux autonome résulte de l'activation de l'ensemble des populations neuronales de l'hypothalamus. Ces neurones sont activés par des neurotransmetteurs spécifiques (acétylcholine, histamine, sérotonine, dopamine, ...) libérés en fonction de l'état physiologique de l'organisme (stress, jeûne, choc hémorragique). L'intégration de ces signaux se traduit par la modulation de l'activité du SNS et du SNP ayant pour but de faire face à la situation physiologique (**Perseghin et al., 1997; Corssmit et al., 2001**).

Le SNS possède des effecteurs hormonaux que sont l'adrénaline (secrétée par la glande surrénale) et la noradrénaline (libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques). L'activation du SNS produit une augmentation de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline qui se lient aux récepteurs transmembranaires  $\alpha$  et  $\beta$ . Le SNS augmente la production hépatique de glucose en stimulant la glycogénolyse (**Perseghin et al., 1997**). Ceci se réalise par une action directe sur le foie (via le réseau nerveux) ou indirecte (via l'adrénaline). L'adrénaline joue un rôle important pour palier à l'hypoglycémie induite par l'insuline. Dans cette situation, l'adrénaline augmente fortement la production endogène de glucose en stimulant l'activité G6Pase hépatique. L'adrénaline stimule la sécrétion de glucagon et inhibe la sécrétion d'insuline amplifiant ainsi le mécanisme. L'activation du SNS stimule la néoglucogénèse hépatique à travers l'induction de la glycogénolyse musculaire. Le G6P musculaire ainsi formé est métabolisé en lactate libérant un substrat néoglucogénique à

destination du foie (cycle de Cori). Il est à noter que la noradrénaline jouerait un rôle beaucoup moins important que l'adrénaline in vivo (**McGuinness et al., 1997**).

A l'opposé, l'activation du SNP a pour but de réduire la production endogène de glucose. Notamment, le SNP diminue la concentration de glucose plasmatique en activant la glycogène synthase. L'activation du SNP stimule aussi la sécrétion de l'insuline. La capacité du rein à répondre aux hormones contre-régulatrices est controversée (**Shimazu 1996**).

D'après McGuinness et al., l'adrénaline n'est pas nécessaire pour l'augmentation de la production rénale de glucose. Par contre, Cersosimo et al. ont démontré que la sécrétion des hormones contre-régulatrices en réponse à l'hypoglycémie induite par l'insuline augmentait la production rénale de glucose. De façon intéressante, dans la même situation, le blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques inhibe la production rénale de glucose impliquant l'adrénaline comme effecteur majeur (**McGuinness et al., 1997**).

### **IV.3. Les médiateurs paracrines**

L'adénosine, les prostaglandines et les cytokines sont des médiateurs paracrines agissant localement et pouvant influencer sur la production endogène de glucose.

Des récepteurs à l'adénosine activant l'adénylate cyclase ont été identifiés dans le foie de rat. L'adénosine stimule la glycogénolyse via la phosphorylase a. Des résultats contradictoires n'ont pas permis d'identifier l'adénosine comme un promoteur ou un inhibiteur de la néoglucogenèse hépatique (**Hoffer et al., 1986**).

Dans le foie, les prostaglandines sont produites par les cellules de Kupffer. Les principales prostaglandines produites sont PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2a</sub>. Il a été démontré que PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2a</sub> stimulent la glycogénolyse in vivo et in vitro par l'intermédiaire de l'activation de la glycogène phosphorylase et de l'inhibition de la glycogène synthase. Au contraire, des effets inhibiteurs sur la glycogénolyse induits par les hormones contre-régulatrices ont été attribués à PGE<sub>2</sub> dans des hépatocytes en culture. Le foie produit également des cytokines telles que le TNF $\alpha$ , l'interleukine-1 (IL1) et l'interleukine-6 (IL6). Le TNF $\alpha$  stimule indirectement la production hépatique de glucose à travers la sécrétion des hormones contre-régulatrices. L'IL1 et l'IL6 semblent également stimuler la production endogène de glucose de façon directe et indirecte (**Corssmit et al., 2001**).

En conclusion, les médiateurs paracrines (pour la plupart issus des cellules de Kupffer) engendrent de nombreux signaux intégrés par les hépatocytes, pouvant moduler la production

endogène de glucose. Cependant l'importance de leurs effets est moindre en comparaison de ceux exercés par les hormones classiques (adrénaline, insuline, glucagon, glucocorticoïdes).

#### IV.4. Les facteurs métaboliques

##### IV.4.1. Le glucose

Indépendamment de ses effets stimulateurs de la sécrétion d'insuline, le glucose est en lui-même capable de réguler sa propre production par le foie. L'augmentation de la concentration de glucose inhibe la production de glucose *in vitro* et *in vivo* indépendamment des hormones glucorégulatrices (**Shulman et al., 1978**).

L'hyperglycémie, indépendamment du taux d'insuline, provoque une suppression de la production hépatique de glucose par une inhibition partielle de l'activité G6Pase. A l'état post-absorptif, les mécanismes d'autorégulations supprimant la PHG impliquent une inhibition de la glycogénolyse et une augmentation du flux de glucose à travers la glucokinase. Cependant, lorsque l'hyperglycémie survient dans des conditions où les réserves hépatiques de glycogène sont épuisées, le phénomène de suppression de la production +hépatique de glucose pourrait s'exercer sur la néoglucogénèse mais les mécanismes sont encore méconnus (**Moore et al., 2003**).

##### IV.4.2. Les acides gras

Le glucose est produit à la fois par la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Les acides gras augmentent la néoglucogénèse *in vivo* et *in vitro*. L'augmentation de la néoglucogénèse est due à l'augmentation de l'oxydation des acide gras dans le foie. L'oxydation des AG produit l'acétyl-CoA qui active allostériquement la pyruvate carboxylase (donc la néoglucogénèse) et du NADH nécessaire à la formation de glycéraldéhyde-3P à partir de 1,3-biphosphoglycérate dans la voie de la néoglucogénèse. De plus, l'oxydation des AG diminue l'activité de la phosphofructokinase-1 et augmente celle de fructose-1,6-biphosphatase ce qui stimule encore la néoglucogénèse (**Lam et al., 2003**).

Le rôle des acides gras (AG) dans la régulation de la production hépatique de glucose est controversé. En effet, l'infusion d'AG chez l'homme lors d'un clamp hypoinsulinique augmente la production de glucose. Cependant, dans bon nombre d'études où l'insuline et le glucose sont maintenus au niveau basal, l'infusion d'AG conduit à une augmentation de la part de la néoglucogénèse par rapport à la glycogénolyse mais pas à une augmentation de la PHG. Ce phénomène est appelé autorégulation de la PHG. Dans ce cas, la réduction de la

glycogénolyse serait induite par l'insuline et par l'augmentation de la quantité de G6P, provenant de la néoglucogenèse, qui stimule la glycogène synthase et inhibe la glycogène phosphorylase (**Chen et al., 1999**).

L'autorégulation peut être levée dans certains cas. Les acides gras sont susceptibles d'induire une insulino-résistance hépatique donc de supprimer l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose. Le déficit de l'autorégulation conduirait à une élévation chronique de la glycémie et serait une des caractéristiques pathologiques du diabète de type 2 (**Lewis et al., 2002**).

#### **IV.4.3. Les acides aminés**

L'augmentation de la disposition en acides aminés contribue à des changements dans le métabolisme du glucose. De nombreuses données suggèrent qu'une augmentation de la consommation de protéines stimule la production endogène de glucose. Cette augmentation pourrait être la somme d'un effet direct et d'un effet indirect (**Linn et al., 2000**).

L'infusion d'acides aminés chez l'homme provoque une hausse de la production hépatique de glucose via la néoglucogenèse. L'afflux de substrats néoglucogéniques (acides aminés glucoformateurs) constituerait l'effet direct. De plus, les acides aminés seraient capables d'induire les gènes des enzymes clés de la néoglucogenèse. L'effet indirect des acides aminés sur le métabolisme glucidique serait lié à la stimulation de la sécrétion de glucagon (**Krebs et al., 2003**).

# **CHAPITRE II**

## **L'absorption intestinale**

## Chapitre II

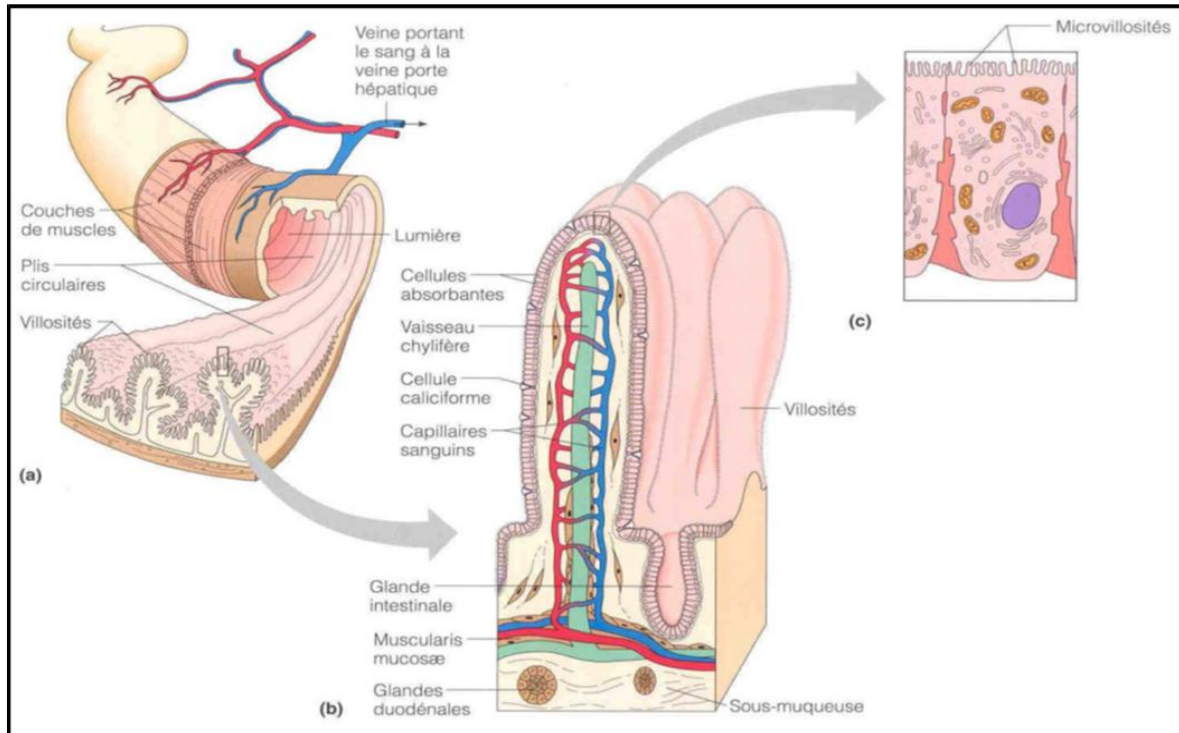
### L'absorption intestinale

#### I. Définition de L'intestin grêle

L'intestin grêle est un organe important du système digestif, tant par sa taille et sa surface d'échange que par ses fonctions d'hydrolyse et d'absorption des aliments (la surface d'absorption intestinale totale est d'environ 300m<sup>2</sup>). Il synthétise jusqu'à 10% des protéines totales de l'organisme et son fonctionnement représente 20 à 30% du métabolisme de base (**Cant et al., 1996**).

#### II. Anatomie et histologie

Situé dans la cavité abdominale, l'intestin grêle se compose de trois parties présentant des caractéristiques structurales et fonctionnelles propres: le duodénum (il sécrète des enzymes digestives et reçoit les sécrétions hépatiques et pancréatiques), le jéjunum (il sécrète des enzymes digestives et absorbe les nutriments), et l'iléum (il absorbe les aliments digérés). La digestion et l'absorption intestinales sont favorisées par l'amplification considérable de la surface d'échange grâce à l'importante longueur de l'intestin grêle replié en anses intestinales, à l'existence à la surface de la paroi intestinale de plis circulaires macroscopiques, les valvules conniventes, à la présence d'innombrables petites évaginations de la muqueuse, les villosités intestinales, et enfin aux microvillosités des entérocytes (figure1). Chez le rat, les villosités permettent d'augmenter la surface de l'intestin grêle de 5 à 10 fois et les microvillosités de 50 à 80 fois (**Ferraris et al.,1989**).



**Figure1:** Structure de l'intestin grêle, amplification de la surface d'échange (Ferraris et al.,1989).

## II.1. Détection des nutriments par l'intestin

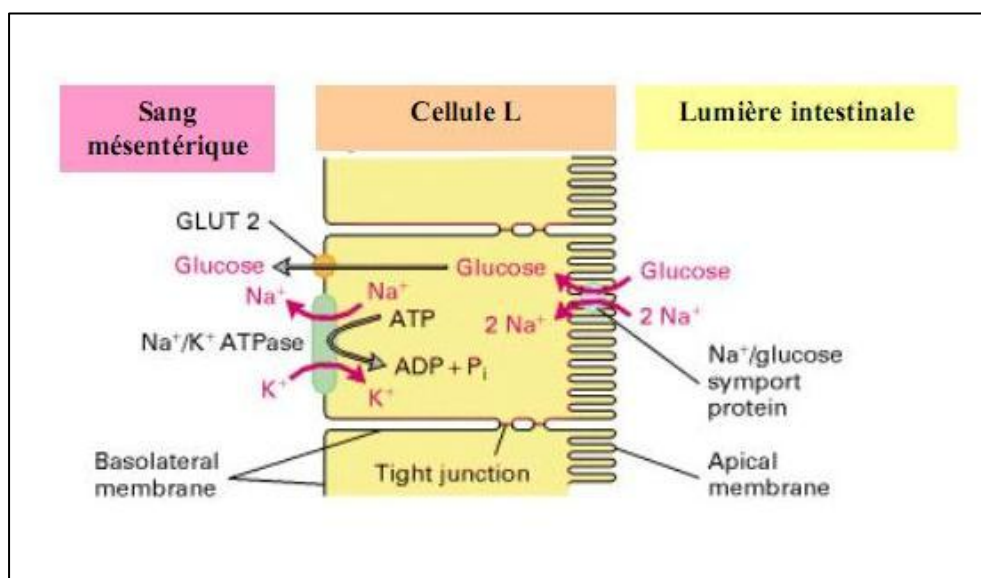
Les cellules entéroendocrines de l'épithélium intestinal sécrètent des hormones en réponse à l'absorption des nutriments. Quatre types de mécanismes sont rapportés et sont considérés comme des systèmes de détection des nutriments par les cellules de l'intestin.

Le premier mécanisme implique la capture du nutriment par un transporteur (côté apical), et son métabolisme oxydatif dans la cellule augmentant la concentration en ATP cytosolique. L'augmentation du ratio ATP/ADP ferme les canaux potassiques sensibles à l'ATP (canaux KATP) et dépolarise la cellule. Cette dépolarisation provoque l'entrée de calcium dans la cellule par les canaux calciques voltages dépendants (CCVD) de la membrane plasmique. Il s'ensuit l'exocytose de granules contenant l(es) hormone(s). Ainsi le métabolisme du glucose dans un modèle de cellule intestinale de type L appelées GLUT ag induit la sécrétion de GLP-1 dans la circulation mésentérique. Ce mécanisme est dépendant de la fermeture des canaux KATP (Reimann et al., 2002).

Un autre mécanisme fait intervenir des systèmes de transport des nutriments de la lumière intestinale vers l'intérieur des cellules entéroendocrines. Par exemple, le co-transporteur glucose/ $\text{Na}^+$  (SGLT1) joue un rôle dans la détection du glucose intestinal (figure 3 ) Les

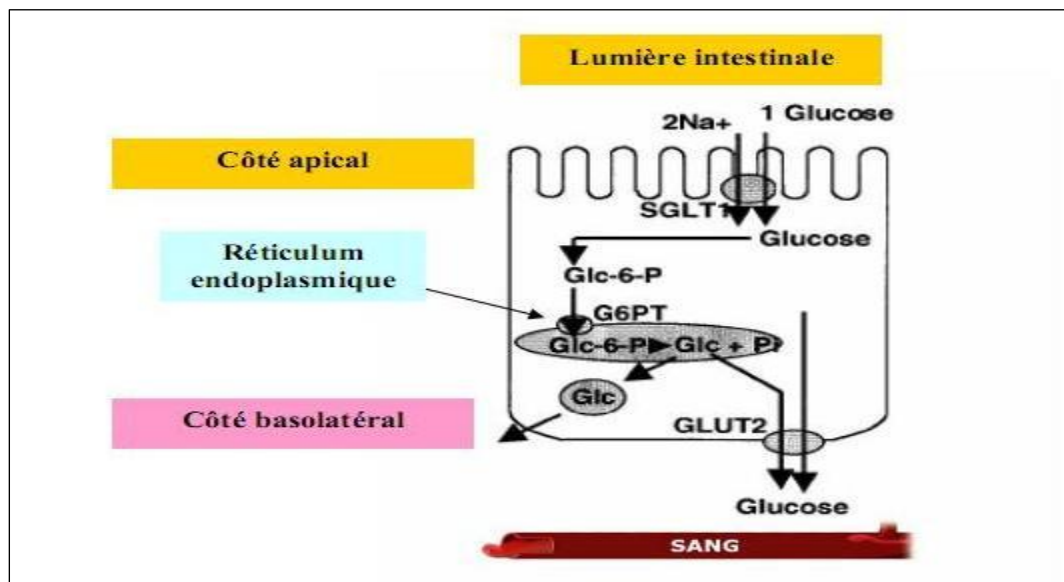
cellules GLUTag sécrètent du GLP-1 sans que le glucose ne soit métabolisé. C'est le transport du sucre à l'intérieur de la cellule qui, couplé à celui du gradient électrochimique entrant de  $\text{Na}^+$ , via ce co-transporteur, génère une dépolarisation (due à l'influx d'ions sodium dans la cellule) entraînant l'exocytose des granules à GLP-1 (Gribble et al., 2003). Les courants électriques correspondant à la dépolarisation des cellules sont abolis lorsque le  $\text{Na}^+$  est retiré du milieu d'incubation.

La sécrétion mésentérique de GLP-1 en réponse à l'absorption intestinale du glucose nécessite aussi l'expression du transporteur au glucose GLUT2. Ce transporteur est exprimé côté basolatéral et contrôle l'efflux de glucose de l'intérieur de la cellule entéroendocrine vers l'espace interstitiel ou la circulation sanguine. Cependant, l'équipe du Professeur Bernard Thorens (Lausanne, Suisse) a mis en évidence sur des intestins isolés de souris une autre voie d'efflux du glucose de l'intestin. Il s'agit d'une voie de transport du glucose du réticulum endoplasmique de la cellule vers la membrane basolatérale. L'engagement du glucose dans cette voie implique l'activation de plusieurs enzymes (figure 3): l'action d'une kinase phosphorylant le glucose en position 6 donnant du glucose-6-phosphate puis d'une translocase pour amener le glucose-6-phosphate du compartiment cytosolique dans le réticulum endoplasmique et enfin l'action d'une enzyme de ce deuxième compartiment hydrolysant le glucose-6-phosphate en glucose. Le glucose est par la suite libéré dans l'espace interstitiel puis le sang mésentérique par un processus d'exocytose.



**Figure2:** Transport du glucose de la lumière intestinale vers le sang mésentérique (Stümpel et al., 2001).

Sont représentés deux systèmes de transport du glucose : côté intestinal ou apical, le co-transporteur  $\text{Na}^+$  /glucose ou SGLT-1; et côté basolatéral, le transporteur de glucose par diffusion facilitée ou GLUT2.

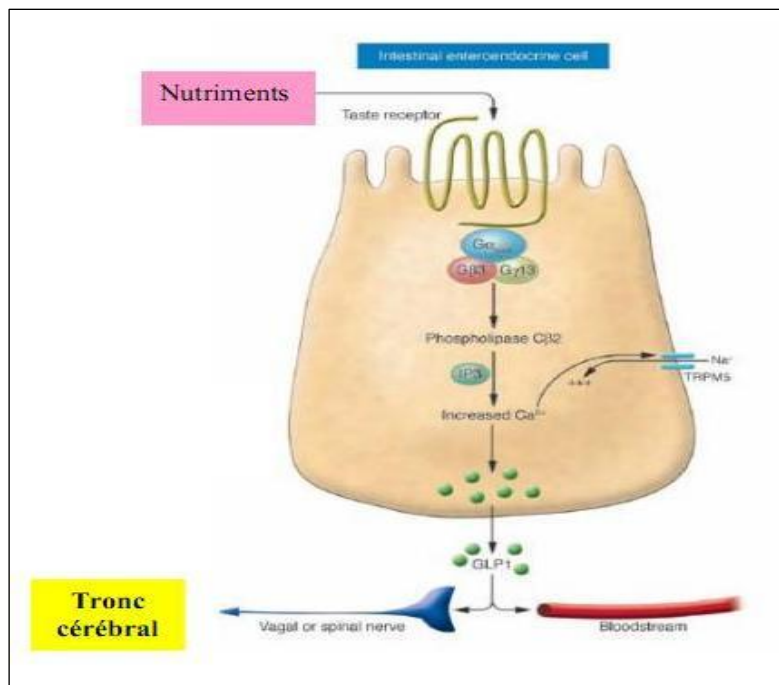


**Figure3:** Autre mécanisme d'efflux du glucose intestinal ( Stümpel et al., 2001).

Sont représentés côté apical, le co-transporteur SGLT-1 et côté basolatéral, le transporteur GLUT2 au glucose. G-6-P: glucose-6-phosphate, G-6-PT: Glucose-6-Phosphate translocase.

Le troisième mécanisme de détection des nutriments fait intervenir des récepteurs exprimés, côté apical, par les cellules entéro endocrines de l'intestin. Deux types de récepteurs ont été décrits: 1- des récepteurs sensibles à la saveur et 2- des récepteurs sensibles à la composition chimique des nutriments. Pour ce qui est des récepteurs sensibles à la saveur, deux familles de récepteurs sont décrites: la famille T1R 2/3 pour le goût sucré, la famille T2R pour le goût amer. Ces récepteurs sont fonctionnellement couplés à des protéines G tel que la Gagustducin (figure 4) et sont répartis tout le long de l'intestin. Chez les souris déficientes en sous-unité  $\alpha$ gustducin de la protéine G, la sécrétion de GLP-1 en réponse à l'ingestion de glucose ou de lipides dans l'intestin est altérée. En ce qui concerne les récepteurs sensibles à la composition chimique des nutriments, il existe des récepteurs couplés à des protéines G reconnaissant spécifiquement des groupes aminés tryptophane et phénylalanine des protéines. Pour les lipides, le récepteur GPR120 exprimé sur les cellules entéroendocrines L de l'intestin reconnaît les acides gras et sa stimulation s'ensuit d'une sécrétion de GLP-1 (Hirasawa et al., 2005).

Le quatrième mécanisme, implique l'activation directe par les nutriments des neurones du plexus entérique; ces derniers libérant des neuromédiateurs pouvant activer les cellules entéroendocrines ou d'autres neurones locaux.

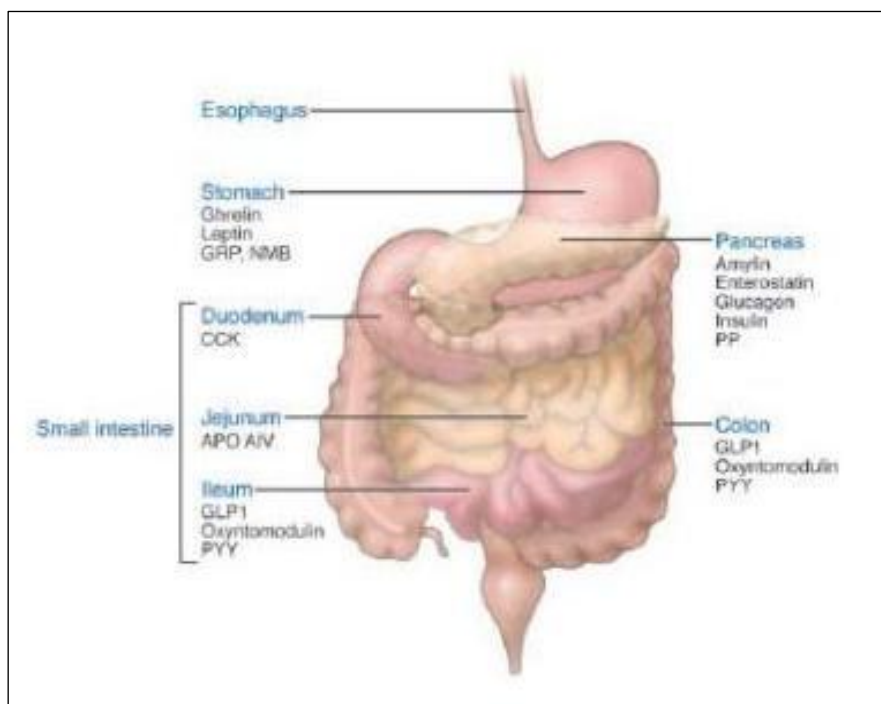


**Figure4:** Exemple de mécanisme simplifié de détection des nutriments par les cellules entéroendocrines de l'intestin via les récepteurs au goût (Hirasawa et al., 2005).

La voie finale de l'activation des récepteurs au goût est l'exocytose de granules contenant des peptides (côté basolatéral) en réponse à une élévation de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$ . Le peptide sécrété diffuse vers le milieu extracellulaire, atteint la circulation sanguine ou se lie à des récepteurs exprimés au niveau des terminaisons des nerfs afférents (nerf vague, spinal et plexus myentérique).

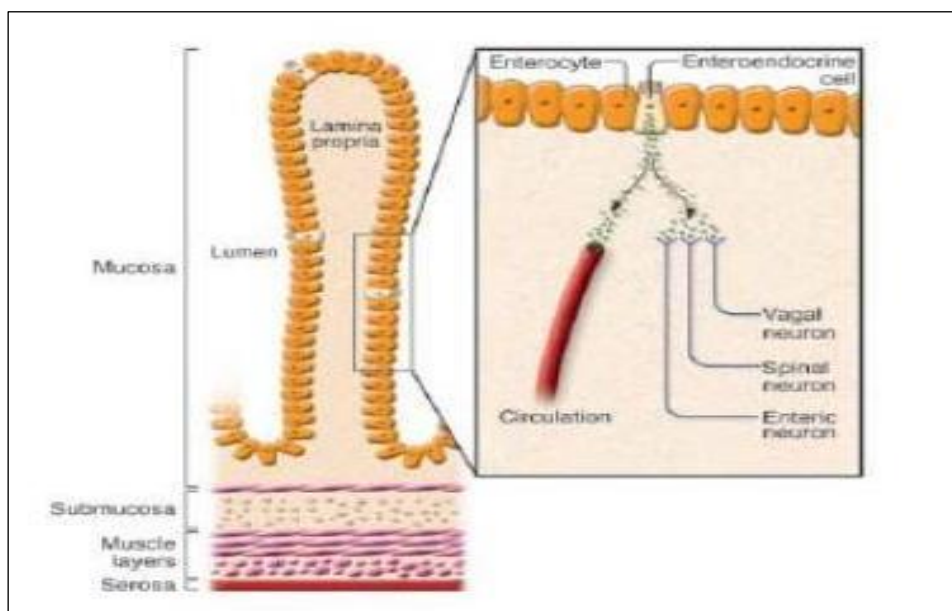
## II.2. Signaux hormonaux

Lors de la phase d'absorption digestive des nutriments, des hormones sont sécrétées dont le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), la cholécystokinine (ou CCK), le PYY3-36 (peptide YY) (figure 5).



**Figure5:** Principaux sites anatomiques de sécrétion et synthèse des hormones par le tube digestif (Cummings et al., 2007).

Les hormones diffusent dans la lamina propria pour atteindre la circulation sanguine ou activer des récepteurs exprimés sur les neurones appartenant au vague, nerf spinal ou système entérique.



**Figure6:** Villosité du petit intestin (Cummings et al., 2007).

Cellule entéroendocrine sécrétrice de peptides diffusant dans la lamina propria vers les terminaisons neuronales sensibles sous-jacentes (neurones du nerf vague, spinal ou du plexus entérique) ou la circulation sanguine (**Cummings et al., 2007**).

## **II.2.1. Le GLP-1**

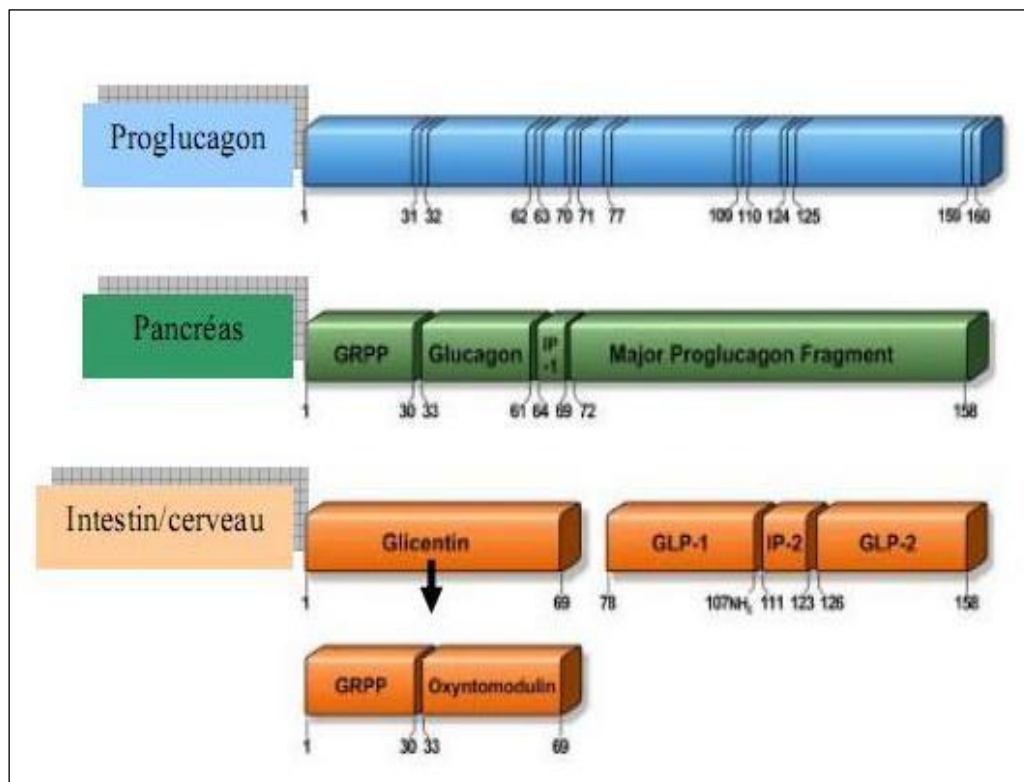
### **II.2.1.1. Sécrétion**

Le GLP-1 ou Glucagon Like Peptide-1, est sécrété par les cellules entéroendocrines de type L du jéjunum, l'iléon et du colon en réponse à l'absorption du glucose ou d'acides gras. La distribution de ces cellules varie en fonction des espèces. Chez l'homme, les cellules L sont essentiellement distales (iléon, colon proximal), tandis que chez la souris, ces cellules sont également distribuées dans le jéjunum. La sécrétion de GLP-1 est initiée très tôt dès l'absorption des nutriments, et est détectable ~10 minutes après la prise du repas. Aujourd'hui encore, les mécanismes contrôlant la sécrétion de GLP-1 restent essentiellement méconnus. Cependant, quelques mécanismes sont décrits. Ainsi le GLP-1 est sécrété par les cellules GLUTag (**Reimann et al., 2002**), un modèle de cellule L de l'intestin, en réponse à l'absorption du glucose selon un processus impliquant le métabolisme de ce sucre dans les cellules au cours duquel des molécules d'ATP sont générées. Ces molécules stimulent la fermeture des canaux KATP dépendant et la dépolarisation de la cellule entraînant l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants et l'entrée de calcium dans la cellule, dernière étape conduisant à l'exocytose des granules à GLP-1.

### **II.2.1.2. Synthèse et métabolisme**

Le gène du proglucagon est exprimé au niveau des cellules entéroendocrines de type L de l'intestin, des îlots  $\alpha$  du pancréas, et du cerveau. Le GLP-1 est un produit du clivage protéolytique de la molécule de préproglucagon par la proconvertase (PC). Le clivage de cette molécule diffère selon les tissus considérés et les produits terminaux ne sont pas les mêmes comme montré sur la (figure 7). Dans l'intestin, le clivage protéolytique libère le GLP-1, mais aussi le GLP-2, l'oxyntomoduline, et la glicentine. Une forme immature de 37 acides aminés est produite et, est par la suite, clivée en GLP-1 actif de 30 acides aminés appelé GLP-1. Ce dernier est en partie tronqué en position 37 sur une glycine côté COOH-terminal et amidaté sur le résidu arginine en position 36 pour donner le GLP-1 amide. Chez l'homme sain et le rat, ces deux formes sont biologiquement actives et équipotentes sur leur habilité à induire une sécrétion d'insuline. Cependant, la majorité du GLP-1 circulant est la forme GLP-1

amide. habilité à induire une sécrétion d'insuline. Cependant, la majorité du GLP-1 circulant est la forme GLP-1 amide (Orskov et al., 1994).

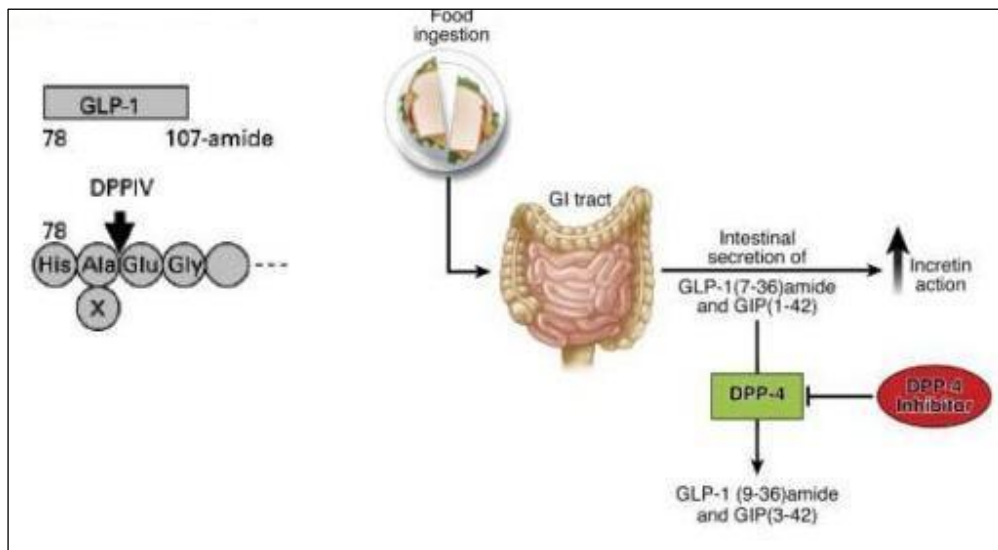


**Figure 7:** Différents clivages post-traductionnels du proglucagon (intestin, cerveau et pancréas) (Orskov et al., 1994).

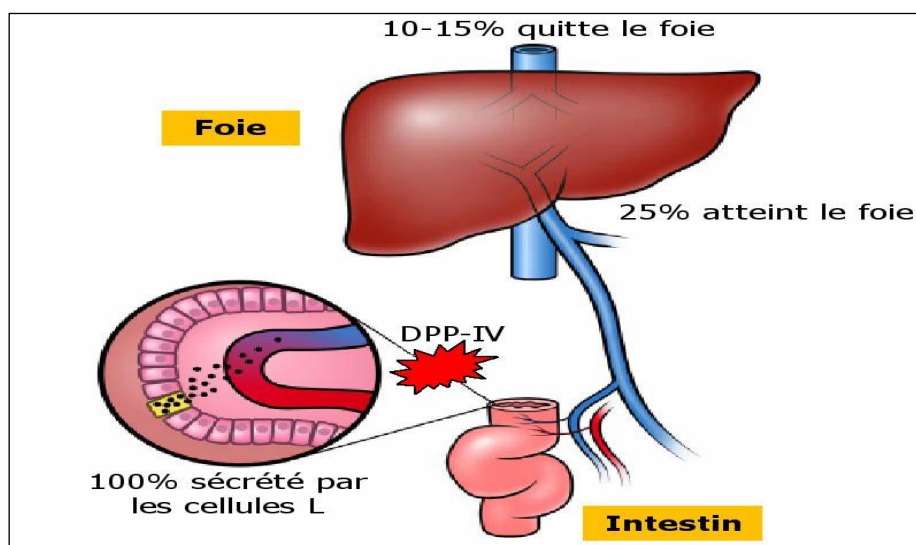
Les nombres indiquent la position des acides aminés: le proglucagon a 160 acides aminés. Les lignes verticales indiquent les acides aminés où le peptide est clivé. IP: Intervening Peptide; GRPP: Glicentin-Related pancreatic Polypeptide; Gluc: glucagons. Intestine: intestine, brain: cerveau. Le GLP-1 sécrété dans l'intestin est rapidement métabolisé, en produits inactifs, le GLP-1 et GLP-1 amide (Stümpel et al., 2001; Wheeler et al., 1993) par la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), une aminopeptidase ubiquitaire à la fois circulante et transmembranaire aussi appelée CD26.

L'enzyme est localisée sur la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin et dans l'endothélium des capillaires adjacents aux cellules L. Elle clive les polypeptides contenant un résidu alanine dans leur position NH<sub>2</sub> terminale et métabolise le GLP-1, après clivage en position 8, en forme inactives appelées GLP-1 ou GLP-1 amide (figure 8). Ces deux dernières formes ont une action antagoniste du récepteur. Par conséquent, il existe un gradient en GLP-1 actif entre la veine hépatoportale et mésentérique. Moins de 25% du GLP-1 sécrété

dans les vaisseaux mésentériques atteint la veine porte et le foie sous une forme intacte. Dans le foie, ~40-50% du GLP-1 est dégradé et il est estimé qu'environ 10-15% du GLP-1 actif atteint la circulation systémique et les organes cibles (figure 9). La demi-vie du GLP-1 circulant chez l'homme est estimée à 1-2 minutes. Après un repas, les taux plasmatiques en GLP-1 augmentent d'un facteur 5 à 10 par comparaison aux taux à l'état de jeun; cependant le contenu en GLP-1 actif est beaucoup plus faible suggérant que cette molécule a un rôle local au niveau du tissu mésentérique ou de la veine porte hépatoportale (**Burcelin et al., 2005**).



**Figure8:** Métabolisme du GLP-1 endogène par la dipeptidylpeptidase-4(**Burcelin et al., 2005**).



**Figure9:** Métabolisme et voies endocriniennes du GLP-1 endogène au niveau du tube digestif (**Burcelin et al., 2005**).

### II.2.1.3. Effets biologiques du GLP-1

Les effets biologiques du GLP-1 sont multiples et résumés sur la (figure 10). Nous aborderons principalement les effets directs sur le pancréas, l'intestin et le cerveau pour contrôler le métabolisme glucidique. Nous nous intéresserons aussi aux effets sur le coeur.

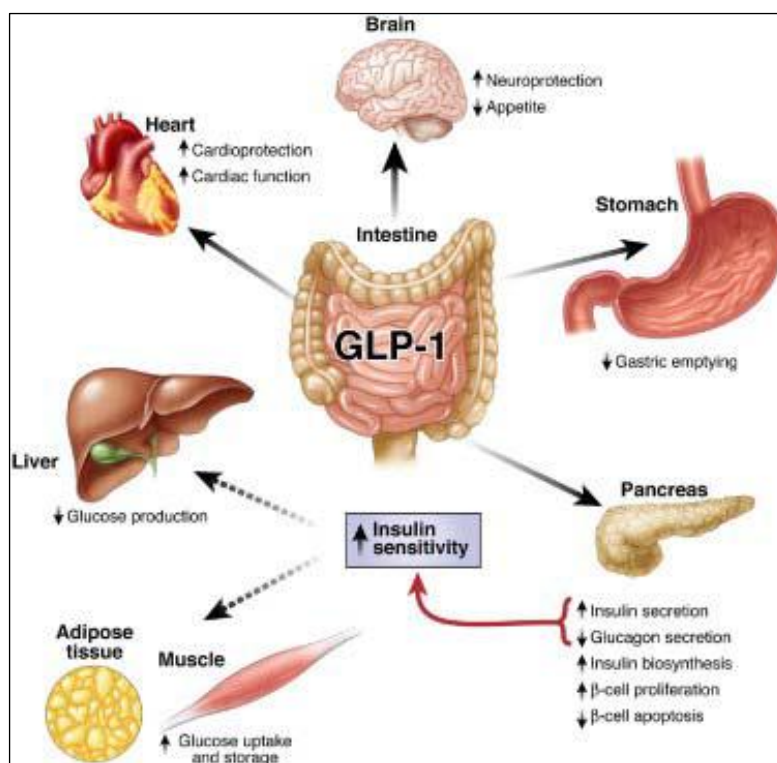


Figure10: Effets biologiques du GLP-1(Baggio et al., 2007).

#### II.2.1.3.1.Effets du GLP-1 sur l'intestin et le cerveau pour le contrôle du métabolisme énergétique

Le GLP-1 est sécrété dans l'intestin lors de la phase d'absorption du glucose. Dès sa sécrétion, il a pour première action d'agir sur le système nerveux entérique. Il atteint la lamina propria et rencontre les terminaisons des fibres nerveuses afférentes sensibles issues du ganglion nodal (Nakagawa et al., 2004). Lors de son passage dans la veine porte hépatoportale, le GLP-1 agit aussi sur 'le senseur de glucose' et stimule l'utilisation du glucose systémique par les tissus périphériques .

Chez la souris, le GLP-1 serait aussi sécrété dans le cerveau en réponse à la perfusion de glucose dans l'intestin (Knauf et al., 2005) puisque la perfusion cérébrale d'exendine-9 prévient les effets métaboliques périphériques du GLP-1 cérébral en réponse à la perfusion intestinale de glucose. De plus, l'exendine-4, perfusée dans le ventricule latéral de la souris

saine, active, des voies nerveuses pour inhiber l'utilisation périphérique du glucose ainsi que la synthèse de glycogène dans les muscles squelettiques en réponse à l'action systémique de l'insuline et en condition d'hyperglycémie (15-20mM). Ces effets sont observés chez les souris transgéniques, MIRKO, dont le gène du récepteur à l'insuline est invalidé dans le muscle squelettique et sont prévenus en réponse à la perfusion cérébrale d'exendine-9.

Ces observations suggèrent que le contrôle de l'utilisation du glucose par les muscles met en jeu des régulateurs libérés au niveau des terminaisons nerveuses périphériques et n'implique pas l'action de l'insuline sur son récepteur. Ces données décrivent pour la première fois les actions du GLP-1 sur l'axe intestin-cerveau pour le contrôle de l'homéostasie glucidique.

Le GLP-1 a aussi des effets satiétogènes chez l'homme et les rongeurs. L'injection de GLP-1 amide dans les ventricules latéraux du cerveau des rats, diminue la prise d'eau et d'aliments chez ces animaux. Des injections cérébrales répétées de la molécule diminuent le poids corporel des rats (**Meeran et al., 1999**). Tous ces effets sont prévenus par l'administration cérébrale d'exendine-9. Les effets satiétogènes du GLP-1 sont aussi observés chez les sujets sains, diabétiques ou obèses (**Näslund et al., 1999**), recevant une perfusion intraveineuse de GLP-1. Cette dernière observation conforte le rôle du GLP-1 circulant dans la régulation de la prise alimentaire par action sur le système nerveux central.

#### **II.2.1.3.2. Effets du GLP-1 sur la fonction cardiaque**

L'injection intraveineuse de GLP-1 ou d'exendine-4 augmente le rythme cardiaque et la pression artérielle des rats anesthésiés. Ces effets sont doses dépendants et prévenus par l'injection systémique d'exendine-9. L'injection seule par voie intraveineuse de l'antagoniste ne modifie pas les paramètres cardiovasculaires des rats. Les effets cardiaques de l'exendine-4 n'ont pu être prévenus par l'injection systémique de réserpine, propranolol ou phentolamine; ces résultats suggèrent que les effets cardiaques ne sont pas strictement dépendants des voies catécholaminergiques. On observe une bradycardie et une augmentation de la pression sanguine dans les ventricules gauches en fin de diastole chez des souris transgéniques âgées de 2 mois dont le gène codant pour le récepteur au GLP-1 est invalidé (GLP-1 R KO) (**Gros et al., 2003**). D'autres anomalies surviennent à l'âge de 5 mois comme un épaississement de la paroi des ventricules gauches ainsi qu'une altération de leur contractilité en réponse à l'action de l'insuline injectée par voie intrapéritonéale.

En conclusion, le récepteur au GLP-1 joue un rôle important dans la physiologie cardiaque ainsi que la régulation de la pression artérielle.

### **II.2.2. La cholécystokinine**

La cholécystokinine (CCK) est un polypeptide dont il existe plusieurs isoformes bioactives de notamment 58, 33, 22 ou 8 aa, nommées CCK58, CCK33, CCK22 et CCK8 respectivement et résultantes d'hydrolyses de la pré-procholécystokinine qui comporte 115 acides aminés (**Rehfeld., 2004; Rehfeld et al., 2001**). Ces peptides sont sécrétés principalement en périphérie par les cellules entéro-endocrines en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale (**Liddle et al., 1985**). La CCK8 est également synthétisée au niveau du système nerveux central. Il a été montré que, dans certaines conditions, l'administration intraveineuse de CCK exogène réduit la taille du repas et augmente le rassasiement chez différentes espèces animales et chez l'homme (**Kissileff et al., 1981 ; Lieverse et al., 1995 ; Gutzwiller et al., 2001**).

### **II.2.3. Le PYY**

Le PYY, composé de 36 aa, est sécrété sous deux formes, i.e. PYY1-36 et PYY3-36, principalement par les cellules endocrines L du tube digestif proportionnellement au contenu énergétique du repas. L'injection de ces peptides en périphérie provoque une inhibition de la vidange gastrique chez l'homme et le singe (**Allen et al., 1984; Moran et al., 2005**). L'action du PYY au niveau central est encore débattue. En effet, tandis qu'une administration icv de PYY provoque une augmentation de la prise alimentaire, l'injection de PYY directement dans le noyau arqué de rongeur provoque une diminution de la prise alimentaire (**Batterham et al., 2002**).

**CHAPITRE III**

**La néoglucogenèse**

**intestinale**

## Chapitre III

### La néoglucogenèse intestinale

#### I. Etudes concernant la néoglucogenèse intestinale dans les modèles animaux

Alors que tous les tissus et cellules de l'organisme sont capables d'utiliser le glucose, seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose. Ceci est lié à l'expression dans ces tissus des enzymes de la néoglucogenèse et d'une enzyme spécifique, la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose lors de la dernière étape de la néoglucogenèse.

##### I.1. Physiologie intestinale

Les cellules des villosités intestinales ont un taux de renouvellement rapide puisque la synthèse fractionnelle des protéines de la muqueuse duodénale atteint 60 à 80% par 24 heures. L'intestin grêle tire son énergie de la glutamine qui est son substrat préférentiel. A l'état post-absorptif, la glutamine a comme origine le muscle squelettique et la cellule intestinale la capte par son côté vasculaire. Dans ces conditions, la glutamine couvre 35% des besoins en énergie de l'intestin, le reste étant assuré par les corps cétoniques. Lors du repas, la glutamine captée par la cellule intestinale à la fois par son pôle vasculaire et par la lumière intestinale couvre 60% des besoins en énergie de l'intestin. Ainsi, en dehors du jeûne, le glucose contribue peu à la couverture énergétique de l'intestin. En effet, 97 % du glucose absorbé est transféré tel quel vers la veine porte et le foie.

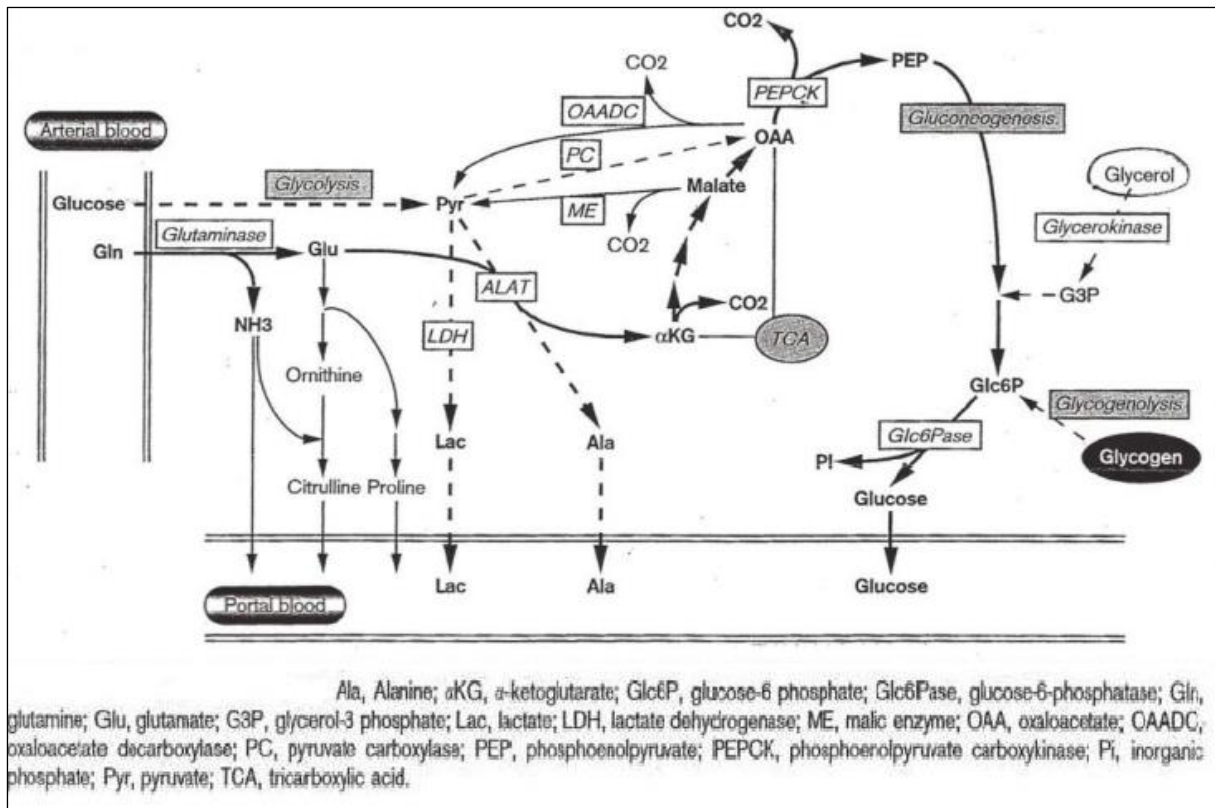
Dès le début du jeûne, la production hépatique de glucose est maintenue à un niveau significatif grâce à la mise en jeu de la néoglucogenèse, qui est maximale après 48 heures de jeûne. La néoglucogenèse est active grâce à l'augmentation de la quantité de substrats néoglucogéniques, notamment le glycérol et les AA néoglucoformateurs (alanine et glutamine), l'augmentation du captage de ces substrats par le foie et l'augmentation de la synthèse et/ou de l'activité des enzymes clés de la néoglucogenèse et diminution des enzymes de la glycolyse. Dans une situation de jeûne, la principale source d'AA est le muscle squelettique qui déverse dans le torrent circulatoire de grandes quantités d'AA, à destination des autres tissus qui les captent. La plus grande part des AA libérés par le muscle est captée par le territoire splanchnique (**Basdevant et al., 1999**). Ainsi, l'alanine gagne le foie où, après transamination en pyruvate, elle rejoint la néoglucogenèse (**Beaufriere et al., 1998**). Puisque

le squelette carboné de l'alanine est issu en grande partie du pyruvate produit par le métabolisme du glucose, il s'agit là du cycle alanine-glucose décrit par Felig.

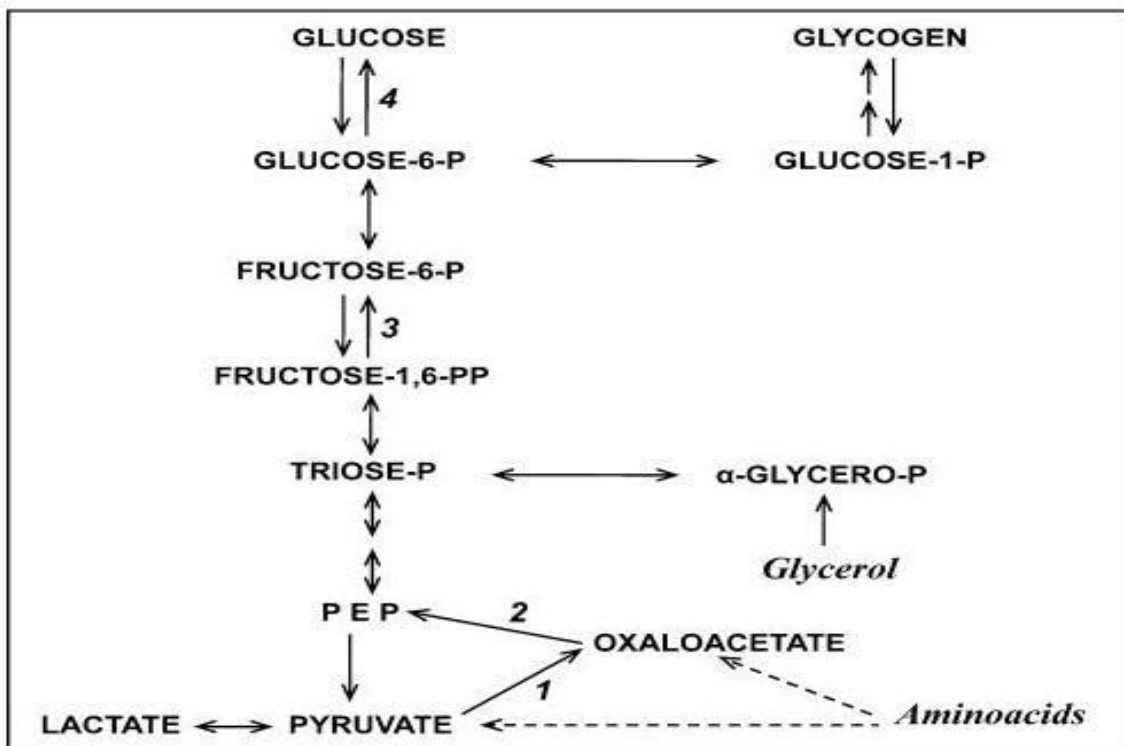
Pour ce qui est de la glutamine, 5 à 10% de son flux sont captés par le rein, où la glutamine fournit 80% de l'azote utilisé pour l'ammoniogenèse. Selon les besoins, le foie est capable soit de capter la glutamine, qui joue un rôle de donneur d'azote pour l'uréogenèse, grâce à la forte activité glutaminase au pôle péri-portal, soit de la resynthétiser. Mais l'intestin grêle paraît être, chez l'animal, le premier tissu cible de la glutamine et environ 20% du flux inter-organe de glutamine semble être capté par l'intestin grêle chez l'homme à jeun (**Cano et al., 1997**). Des travaux récents montrent que la glutamine est également un donneur majeur de carbone pour la néoglucogenèse (**Hankard et al., 1997**). On ignore si la glutamine utilisée à cet effet est captée directement par le foie, ou bien convertie dans un premier temps par l'intestin en alanine, qui rejoindrait ensuite le foie par la veine porte. Ainsi, la conversion de la glutamine en glucose représente une vraie production de néoglucose à partir d'un carbone d'origine protéique.

## **I.2. La néoglucogenèse intestinale dans les travaux de Gilles Mithieux et son équipe**

Jusqu'à une période très récente, seuls le foie et le rein étaient considérés comme des organes capables de produire du glucose, mais plus récemment il a été mis en évidence par Gilles Mithieux et son équipe une expression de la glucose-6-phosphatase et des enzymes de la néoglucogenèse dans l'intestin grêle chez l'homme et le rongeur des situations comme un jeûne prolongé ou encore le diabète de type 1 (**Mithieux., 2001**). Chez le rat, la glucose-6-phosphatase est exprimée dans le duodénum et le jéjunum, alors que chez l'homme, cette expression est également présente dans l'iléon (**Rajas et al., 1999**). Comme dans le foie, l'expression du gène de la glucose-6-phosphatase intestinale est contrôlée par l'insuline ce qui explique qu'en période post-absorptive, son niveau d'expression soit bas comparé aux niveaux observés dans le foie et le rein mais, qu'au contraire, elle soit fortement induite dans des situations d'hypoinsulinisme tels que le jeûne prolongé et le diabète de type 1 (**Croset et al., 2001**). De plus, ces situations s'accompagnent de l'augmentation de la transcription du gène de la phosphoénolpyruvate carboxylase (PEPCK) et de la glutaminase, enzymes clés de la néoglucogenèse, ce qui a permis de caractériser les voies métaboliques de la néoglucogenèse intestinale (figures 11 et 12).



**Figure 11:** Les voies métaboliques impliquées dans la production intestinale du glucose lors d'une insulino-pénie (Mithieux., 2001)



**Figure 12:** Schéma simplifié de la gluconéogénèse (Previs., 2009).

Chez des rats en jeûne depuis 48 heures, on note une diminution de la glucose-6-phosphatase hépatique et une augmentation paradoxale de la glucose-6-phosphatase rénale (**Minassian et al., 1994**) suggérant que le rein, et par extension l'intestin, pourraient jouer un rôle plus important que le foie dans la production hépatique de glucose dans cette situation particulière. L'intestin est-il alors, dans ces conditions, un producteur de glucose? Ceci a été démontré par Gilles Mithieux, *in vivo*, chez le rongeur, en utilisant des techniques isotopiques (dilution du traceur tritié pour estimer l'utilisation) couplées à l'étude de la balance glucidique artério-veineuse mésentérique (pour estimer le résultat net de la production et de l'utilisation). Ces méthodes ont été utilisées car il est difficile d'estimer la production intestinale de glucose (PIG) étant donné que l'intestin est lui-même un grand utilisateur de glucose pour son propre fonctionnement. Il a été observé que l'intestin ne contribue probablement pas à la production endogène de glucose (PEG) à l'état nourri post-absorptif ou pendant un jeûne court (inférieur ou égal à 24 heures) chez le rat (**Croset et al., 2001; Mithieux et al., 2004**).

En revanche, la production intestinale de glucose est fortement induite après 24 heures de jeûne pour représenter 20 à 25 % de la production endogène de glucose à 48 heures de jeûne (**Mithieux., 2001**) et pourrait contribuer jusqu'à 1/3 de la PEG à 72 heures de jeûne chez le rat ou au cours du diabète insulino-prive expérimental (**Croset et al., 2001; Mithieux et al., 2004**). Il faut cependant prendre ces chiffres avec beaucoup de prudence car l'approche basée sur les traceurs est relativement peu précise et ne permet d'obtenir que des valeurs approximatives sur le plan quantitatif.

Des études d'incorporation de précurseurs néoglucogéniques radioactifs ont permis de montrer que la glutamine et dans la moindre mesure le glycérol et le glycogène (**Mithieux., 2001**) sont les principaux précurseurs glucidiques de la néoglucogenèse intestinale. En revanche, l'alanine et le lactate, les deux substrats principaux de la néoglucogenèse hépatique, ne semblent pas jouer de rôle majeur dans la néoglucogenèse intestinale (**Croset et al., 2001**). Malgré un jeûne prolongé, on observe chez les mêmes rats un rebond du glycogène hépatique stocké dès 72 heures de jeûne. Sachant que le glucose portal joue un rôle majeur dans la formation du glycogène hépatique comme substrat mais aussi régulateur (**Minassian et al., 1994**), l'idée que le glucose portal issu de la néoglucogenèse intestinale serait à l'origine de ce rebond a été suggérée. Gilles Mithieux va même plus loin en désignant le glucose portal

issu de la production endogène et particulièrement de la néoglucogenèse intestinale comme un lien causal entre les protéines alimentaires et leur effet satiétogène.

Cette idée a germé en faisant converger plusieurs données de la littérature : d'une part que la perfusion de glucose dans la veine porte inhibe la prise alimentaire chez le rat (**Tordoff et al., 1986**), que cet effet trouve son origine dans les parois de la veine porte et dépend d'une transmission centrale par une branche hépato-splanchnique du nerf vague (**Adachi et al., 1984**), et d'autre part, que des régimes enrichis en protéines sont capables d'induire des phénomènes de satiété chez l'animal et chez l'homme sans qu'un mécanisme clair n'ait été incriminé. Si l'on ajoute à cela qu'un régime hyperprotéiné complètement dépourvu de glucides induit la néoglucogenèse hépatique plus rapidement que le jeûne (**Boisjoyeux B et al., 1986**), il semble donc vraisemblable qu'il en soit de même dans l'intestin. L'hypothèse émise par Mithieux serait donc que l'induction de la néoglucogenèse intestinale (NGGI) induite par les protéines alimentaire, à travers la génération et la détection d'un signal glucose dans la veine porte perdurant pendant la période post-absopitive, pourrait rendre compte de l'effet « satiétogène » de ce type de régime.

Dans une étude menée en 2005, Mithieux montre qu'alimentés par un régime enrichi en protéines (50% en masse au lieu de 17% chez le rat témoin), les rats mangent moins et leur gain de poids est diminué d'autant (moins 15% en moyenne sur 15 jours) (**Mithieux et al., 2005**). Il a été mis en évidence une forte induction de l'expression des gènes régulateurs de la NGGI (Glucose-6-phosphatase, PEPCCK et de la glutaminase) par le régime enrichi en protéines du même ordre de grandeur que chez le rat à jeune ou diabétique. En utilisant les mêmes techniques de dilution de marqueur radioactif évoquées plus haut, il a été trouvé que l'intestin grêle des rats alimentés par le régime riche en protéines libère, dès le premier jour, une quantité significative de glucose dans le sang portal pendant la période post-absopitive.

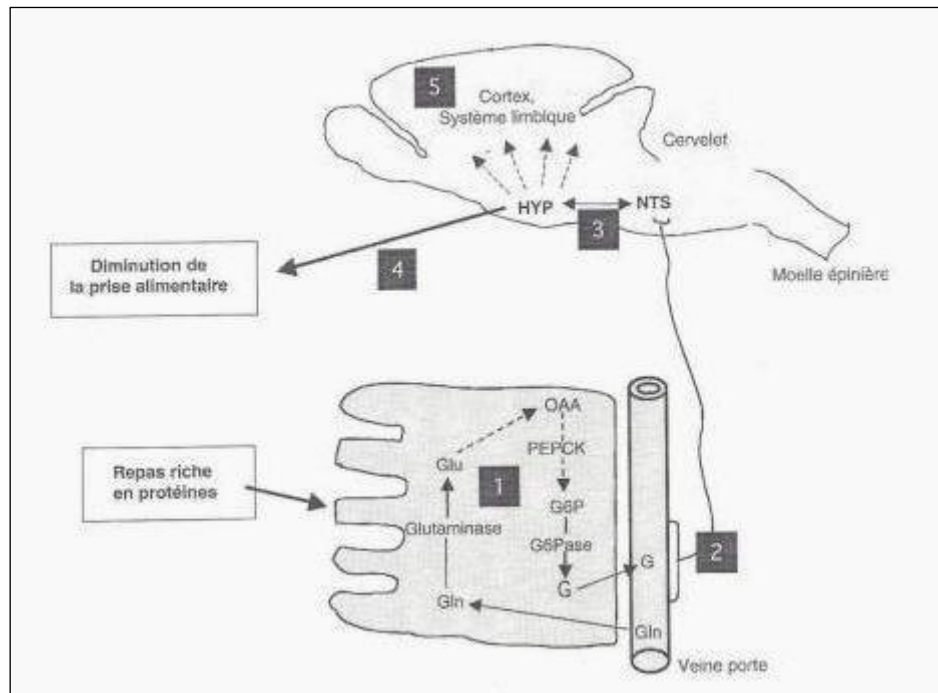
La PIG est doublée, dès le deuxième jour, et plafonne ensuite à une valeur représentant 20% de la PEG totale de l'animal, sans pour autant que la PEG n'augmente, l'apparition de glucose portal étant bien connue pour inhiber de façon proportionnelle la libération de glucose par le foie. Cette apparition de glucose dans le sang portal ne contribue donc en rien à une hypothétique détérioration de l'équilibre glycémique. En utilisant des rats conscients, porteurs de cathéter à demeure en veine porte, Mithieux a étudié l'impact de la perfusion de glucose à des flux comparables à la PIG sur la prise alimentaire des animaux.

La perfusion de tels flux de glucose portal diminue bien, après quelques heures de jeûne préalables, la prise alimentaire subséquente des rats. La diminution est de 15 à 20% en période nocturne (période d'alimentation préférée des rongeurs) et de 30 à 40% en période diurne. Confirmant le rôle de détection portale du signal glucose, les rats ayant subi une dénervation chimique des afférences vagales portales au moment de l'implantation du cathéter, sont insensibles à la perfusion portale de glucose (Mithieux et al., 2005).

De même, la perfusion de glucose dans une veine périphérique n'a aucune influence sur la prise alimentaire des animaux. Il est important de noter dans cette étude que cette diminution de la prise alimentaire par le glucose portal est effective aussi bien chez le rat alimenté par un régime standard que chez le rat alimenté par le régime hyperprotéique.

Gilles Mithieux s'est finalement intéressé à l'impact soit de la perfusion portale de glucose, soit du régime enrichi en protéines, sur les principales régions de l'hypothalamus impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire (Mithieux., 2008 ). Dans les deux types de protocole (perfusion de glucose versus sérum salin ou régime riche en protéines versus régime standard riche en amidon), l'expression du gène de la protéine c-fos, reflétant l'activation cellulaire, est fortement restreinte aux aires hypothalamiques. Dans les deux cas, l'analyse a été effectuée à l'état post absorptif, c'est-à-dire après la période d'assimilation du glucose alimentaire. Confirmant le rôle de la veine porte et la similitude des phénomènes, aucune activation n'a été notée dans les deux types de protocole lorsque la veine porte avait été préalablement dénervée. Egalement en accord avec l'identité des phénomènes, les rats dont la veine porte a été préalablement dénervée se révèlent insensibles à l'alimentation hyperprotéique et mangent comme les rats normaux alimentés par régime standard (Mithieux et al., 2005).

Ainsi, Mithieux et son équipe ont montré que les régimes enrichis en protéines induisent l'expression des gènes régulateurs de la NNGI chez le rat et que induction se traduit par la libération de glucose dans le sang portal. Cette libération est suffisante pour activer le détecteur portal de glucose et pour moduler l'activité des régions hypothalamiques régulant la prise alimentaire de telle façon qu'un phénomène d'hypophagie en résulte (figure 13).



**Figure 13:** Représentation schématique de l'effet des protéines sur la prise alimentaire (Mithieux et al., 2006).

Les mécanismes moléculaires de l'induction de la NGGI et ceux prenant place dans l'hypothalamus restent cependant à définir. Les phénomènes décrits fournissent une explication potentielle de l'effet de satiété induit par les protéines alimentaires connu depuis longtemps. Ces résultats n'ont été décrits que chez le rongeur mais pourraient également prendre place chez l'homme étant donné qu'il existe d'après Mithieu une activité de néoglucogénèse dans l'intestin grêle humain et que l'effet satiétogène des protéines est un fait communément admis. Le métabolisme glucidique intestinal pourrait ainsi constituer une nouvelle cible d'intérêt dans les approches préventives ou thérapeutiques de traitement des désordres du comportement alimentaire et des sujets diabétiques (Mithieux., 2008).

Les phénomènes décrits par Mithieux pourraient d'une certaine façon expliquer l'amélioration spectaculaire de l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 2 retrouvée par Nutall et Gannon après mise en place d'un régime enrichi en protéines. La question de la sensibilité à l'insuline du métabolisme glucidique systémique chez le rat alimenté par ce même type de régime a été étudiée par Mithieux dans un travail publié en 2009 (Pillot et al., 2009). Il a pu être mis en évidence la suppression de la production endogène du glucose spécifiquement hépatique, au profit d'un stockage accru de glycogène.

Ce mécanisme est en accord avec l'effet connu de suppression de la production hépatique de glucose par le glucose portal.

### I.3. Les travaux de Fabrizio Andreelli et son équipe

Une autre situation métabolique d'amélioration spectaculaire et rapide de l'équilibre glycémique, encore inexpliquée est celle qui prend place chez les patients obèses diabétiques ayant subi une chirurgie bariatrique de type By-pass gastrique selon la technique «Roux-en-Y» (RYGBP) par rapport à l'autre approche qui consiste en la pose d'un anneau gastrique ajustable. Ces deux techniques sont différentes car la première induit à la fois une limitation de la prise alimentaire par diminution du volume de la poche gastrique et un phénomène de malabsorption par court-circuit lié au montage digestif qui exclut les sécrétions pancréatiques exocrines tandis que la seconde est un procédé de restriction alimentaire pure par réduction de la poche gastrique. Comme il a été montré dans l'étude SOS (Swedish Subjects Study) en 2004, on observe chez des sujets obèses (BMI à 35kg/m<sup>2</sup> avec complications de l'obésité ou > 40kg/m<sup>2</sup> sans aucune complication).

Suite à ces interventions de chirurgie bariatrique des résultats très satisfaisants en terme de perte pondérale et dans le by-pass gastrique, il survient une amélioration spectaculaire voire dans certains cas une disparition de certaines co-morbidités liées au surpoids et en particulier une amélioration des co-morbidités métaboliques telles que l'hypertriglycémie, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 (**Sjostrom et al., 2004**).

Certains patients voient même se normaliser leur profil glycémique dans les premières semaines en post-opératoire d'un by-pass gastrique et ce, sans qu'une perte majeure de poids ne soit encore engagée, contrairement à la pose d'un anneau gastrique où l'amélioration de la sensibilité à l'insuline ne se voit qu'après une perte de poids conséquente. Ces observations témoignent d'effets propres du RYGBP sur la sensibilité à l'insuline indépendants de la perte de poids.

Alors, que sait-on aujourd'hui des mécanismes d'amélioration du métabolisme glucidique par la chirurgie bariatrique, cela passe-t-il par une diminution de l'insulinorésistance ou bien une augmentation de l'insulinosecrétion? La chirurgie bariatrique pourrait-elle s'avérer être un nouveau traitement pour le diabète de type 2? Pour tenter de répondre à ces questions et de mieux comprendre les effets métaboliques de ce type de chirurgie, Fabrizio Andreelli et

son équipe ont développé des modèles murins pour l'anneau gastrique et pour un équivalent du RYGBP humain, selon une technique nommée EGA (entérogastroanastomose avec ligature du pylore) (Amouyal et al., 2009 et Troy et al., 2008). Pour avoir un modèle proche du diabète de type 2 humain, les souris étaient soumises à un régime gras pendant 4 mois.

Il a été vérifié par un clamp euglycémique hyperinsulinémique qu'elles étaient bien insulino-résistantes et par un test d'hyperglycémie par voie orale qu'elles étaient intolérantes au glucose et hypertriglycéridémiques. Les souris EGA ont réduit drastiquement leur prise alimentaire à 0,7g/j (prise à 3,5g par jour en préopératoire) et de façon durable tandis que les souris «anneau» réaugmentaient leurs apports dès le 6<sup>ème</sup> jour avec survenue de nombreux décès par dilatation oesophagienne majeure dès le 7<sup>ème</sup> jour. Par la suite, les apports des souris du groupe anneau ont été régulés à 0,7 g par jour de façon à ce que la perte de poids soit équivalente dans les deux groupes, permettant ainsi de comparer les effets respectifs des deux types de chirurgie.

Un groupe supplémentaire de souris témoin a été étudié en même temps, ces souris ont été soumises au régime gras sans aucune intervention chirurgicale, puis leurs apports ont été volontairement restreints au même niveau que les deux autres groupes. A trois semaines des interventions et à évolution pondérale identique, les trois groupes de souris étaient similaires pour leurs niveaux de glycémie, d'insulinémie, d'acides gras libres, de glycérol, de triglycérides, de glucagon, de bêtahydroxybutyrate et de leptine en période postabsorptive, mais seules les souris EGA avaient une amélioration spectaculaire de leur sensibilité à l'insuline. Cela confirme qu'une intervention du type by-pass gastrique adapté à la souris avait le même effet que chez l'homme.

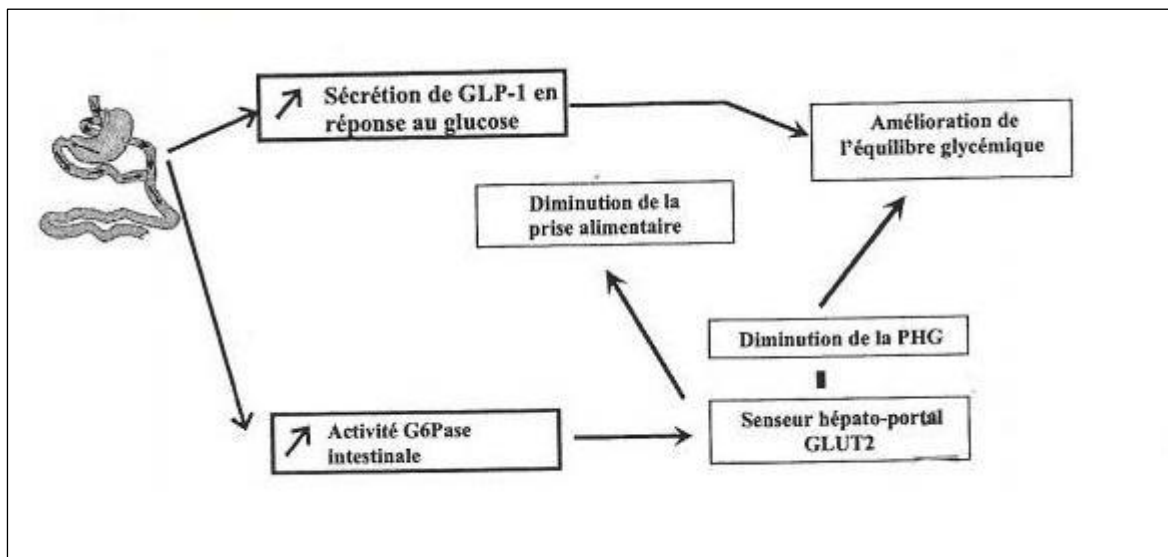
Grâce à des techniques de clamps euglycémiques hyperinsulinémiques couplée aux traceurs, Andreelli et son équipe ont pu montrer que les souris EGA différaient des deux autres groupes essentiellement par une augmentation nette de la sensibilité hépatique à l'insuline, alors que la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques était similaire dans les trois groupes. Pourquoi cette technique chirurgicale améliorait-elle spécifiquement la sensibilité hépatique à l'insuline? Cet effet n'est ni expliqué par une diminution de la stéatose hépatique ou encore une activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) hépatique, ni par des taux circulants de TNF alpha, d'IL6 ou d'adiponectine dans le groupe EGA.

L'hypothèse que les effets métaboliques observés découleraient de phénomènes issus de la création de l'anse intestinale exclue du circuit alimentaire a donc naturellement été soulevée.

L'induction d'une possible néoglucogenèse intestinale dans cette anse intestinale pourrait expliquer à la fois la réduction de la prise alimentaire et l'augmentation de la sensibilité hépatique à l'insuline chez les souris concernées. Pour détecter une éventuelle NGGI, les activités de la glucose-6-phosphatase et de la PEPCK ont été mesurées dans les différents segments intestinaux des souris des trois groupes. Ces deux enzymes n'étaient induites que dans l'intestin des souris EGA suggérant que l'induction de la NGGI spécifiquement par cette procédure chirurgicale. Par une technique associant la méthodologie des traceurs et les différences artério-veineuses, il a pu être montré qu'il existait bien dans le groupe EGA un enrichissement portal en glucose, confirmant l'existence d'une NGGI dans ce groupe. Pour confirmer l'implication de la NGGI dans les effets spectaculaires de précoces de cette chirurgie, cette dernière a été pratiquée sur des souris knock-out GLUT-2 (signal de détection du glucose portal) et des souris dont la veine porte a été dénervée par la capsaïcine (agent neurotoxique détruisant les fibres nerveuses).

Dans les deux modèles, les effets de la technique EGA sur la sensibilité à l'insuline et sur la prise alimentaire étaient perdus, ce qui suggérait que la non-détection de l'enrichissement en glucose portal empêchait les effets de cette chirurgie. Il a été montré une hausse de la sécrétion de GLP-1 (glucose-like-peptide) dans le By-pass gastrique chez l'homme. De nombreux auteurs ont résumé les effets favorables de la chirurgie sur la prise alimentaire et l'amélioration du métabolisme glucidique chez les sujets diabétiques par l'effet de la chirurgie sur la sécrétion de GLP-1. Dans leurs modèles murins, Andreelli et son équipe ont montré que, comme chez l'homme, seule la technique EGA entraînait une hausse de la sécrétion de GLP-1 lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par gavage oral de glucose. Pour dissocier les rôles respectifs de l'induction de la NGGI et la hausse de la sécrétion de GLP-1 dans la technique EGA, il a été réalisé l'EGA chez des souris traitées par l'exendine amide, un inhibiteur du GLP-1. La réduction de la prise alimentaire induite par l'EGA était modestement altérée par l'exendine amide, alors que l'effet favorable de l'EGA sur la sensibilité à l'insuline était préservé. Cela suggère que le GLP-1 participe à la réduction de la prise alimentaire mais n'est pas nécessaire pour modifier la sensibilité à l'insuline après l'EGA.

Ainsi, Andreelli et son équipe ont montré que, grâce à ces nouveaux modèles murins, comme suggéré chez l'homme, la perte de poids n'est pas suffisante pour expliquer les effets métaboliques précoces de la chirurgie de type by-pass et que la restriction calorique n'explique pas tout. Cet effet indépendant du poids suggère que l'intestin lui-même participe à la régulation immédiate de l'homéostasie glucidique. L'induction de la NGGI provoquée par ce type de chirurgie pourrait donc expliquer à la fois la réduction spontanée de la prise alimentaire des souris et l'augmentation de la sensibilité hépatique de l'insuline (Figure 14).



**Figure 14:** Schéma simplifié le rôle mineur de GLP-1 dans la réduction de la prise alimentaire (Amouyal et al., 2009).

Dans ce modèle, le GLP-1 a un rôle mineur dans la réduction de la prise alimentaire et ne participe pas aux changements de la sensibilité à l'insuline après la technique EGA. Cependant, les mécanismes qui provoquent l'induction de la NGGI lors de la technique du by-pass gastrique restent à déterminer par de nouveaux travaux. D'autre part, la NGGI ne semble pas être le seul phénomène pouvant expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline après chirurgie bariatrique. Les mécanismes impliqués sont multiples (disparition de l'hypertriglycéridémie et réduction de la concentration des acides gras libres circulants, disparition des mécanismes de lipotoxicité dans le foie et le muscle squelettique, hausse du GLP1 et du PYY) et probablement intriqués (Andreelli et al., 2009). A moyen terme, et en parallèle à la perte de poids, la réduction de l'inflammation du tissu adipeux (qui s'observe également dans les techniques restrictives) participe également à l'amélioration métabolique.

L'ensemble de ces données nécessite que nous considérions l'intestin grêle comme un organe néoglucogénique capable de libérer du glucose vers la veine porte et participant à la régulation de la production hépatique de glucose et à l'homéostasie glucidique lors du jeûne prolongé ou le diabète de type 1 et de type 2.

#### **I.4. Synthèse des travaux**

Il existe des données contradictoires dans la littérature sur la capacité de l'intestin à produire du glucose à partir de la glutamine. Pour certains auteurs, l'affirmation que l'intestin puisse être néoglucogénique repose sur trois critères: la mise en évidence d'une activité enzymatique de la NGG, l'augmentation des niveaux d'expression d'ARN messager de ces gènes en rapport et surtout des mesures des flux de glucose néoformé au niveau intestinal. Or, il est très difficile de mesurer dans l'intestin la production de glucose étant donné qu'il est très utilisateur lui-même et que chez l'homme de telles recherches ne seraient pas envisageables vu leur caractère hautement invasif. Certaines équipes remettent donc en cause les conclusions de Mithieux en critiquant l'utilisation de la technique isotopique couplée à l'étude de la balance glucidique artério-veineuse mésentérique pour mesurer les flux de glucose (**Previs et al., 2009**). Il y aurait des différences très infimes entre l'activité spécifique du glucose présent dans la veine mésentérique par rapport à celle retrouvée dans l'artère mésentérique dans ces travaux, ce qui ne permettrait pas de conclure à une différence significative et donc à une production effective de glucose par l'intestin.

Comme l'avait précisé Mithieux, ces méthodes sont parfois difficiles à interpréter (cf supra). Brunengraber (**Brunengraber et al., 2007**) ou Martin n'ont pas retrouvé, aux travers de leurs expériences respectives chez des rongeurs et des chiens, de nette production intestinale de glucose, ce qui porte à prendre les résultats issus des méthodes décrites plus haut avec une grande précaution (**Martin et al., 2007**).

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

En conclusion, la synthèse endogène de glucose est essentielle pour l'homéostasie de la glycémie en période post-absorptive et durant le jeûne. Le glucose peut être synthétisé au cours de la néoglucogenèse dans le foie à partir du lactate (produit de la fermentation) et de l'alanine (acide aminé glucoformateur), dans le rein, et dans l'intestin grêle à partir du glycérol et de la glutamine. Le lactate, le glycérol et les acides aminés glucoformateurs sont convertis en pyruvate qui entre dans la voie de la néoglucogenèse.

C'est essentiellement l'intestin grêle qui est le site de l'absorption à partir de digestion des nutriments ayant transformé les glucides en sucres simples, les protéines en acides aminés et les graisses en glycérol et en acides gras, ces substances peuvent traverser la paroi digestive et passer dans le sang et la lymphe.

En plus l'intestin qui joue un rôle dans la production endogène de glucose, en situation post-absorptive la contribution de l'intestin à la PEG est très faible, inférieure à 10%. Celle-ci devient majeure dans les situations de jeûne prolongé et peut s'élever jusqu'à 20 et 35% de la PEG chez les rats à jeûn pendant 48h et 72h respectivement ce qui assure un apport en glucose aux cellules de l'organisme.

Ceci est lié à l'expression dans l'intestin des enzymes de la néoglucogenèse et des enzymes spécifiques sont la Glc6Pase et la PEPCCK impliquées dans la synthèse de glucose par l'intestin, augmentent avec la disponibilité en acides aminés glucoformateurs en du jeûne après 10 à 12 jours de jeûne.

Au vu de ce travail nous pouvons confirmer que l'intestin est un tissu glucoformateur et nous espérons qu'au future, les recherches se poursuivent dans ce domaine pour que ce phénomène de PEG soit expérimentalement élucidé.

# Résumé

## Résumé

Le but de ce mémoire bibliographique est l'étude de la production du glucose hors du foie et des reins dans l'organisme. La production endogène de glucose assure le maintien de la glycémie à distance des repas; elle est assurée par le foie sous la dépendance du glucagon, mais aussi, et ce d'autant plus que le jeûne se prolonge, par le rein et l'intestin. Le rôle de ce dernier est réputé quantitativement minime. Cependant, des travaux récents suggèrent que la production intestinale de glucose a surtout un rôle de signalisation : libéré dans la circulation portale, le glucose stimule au niveau de la paroi de la veine porte des « capteurs » et active des voies afférentes connectées au système nerveux central, précisément à des noyaux hypothalamiques, où la satiété est induite. La PEPCCK et la Glc6Pase sont exprimées dans l'intestin grêle qui produit donc du glucose par la voie de la néoglucogenèse. Les principaux précurseurs de la néoglucogenèse dans l'intestin sont le glycérol et surtout la glutamine.

Toutefois, des études ultérieures seront nécessaires pour qualifier l'intestin en tant qu'un tissu glucoformateur et d'identifier autres organes qui pourraient produire du glucose.

**Mots clés:** glucose endogène, gluconéogenèse, néoglucogenèse intestinale, le foie, l'intestin, les reins.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographies

1. Aber G, M. L., Housley E (1966). Gluconeogenesis by the human kidney. *Nature* 212:1589-1590.
2. Allen J. M., Fitzpatrick M. L., Yeats J. C., Darcy K., Adrian T. E., Bloom S. R. : Effects of peptide YY and neuropeptide Y on gastric emptying in man. *Digestion* 1984 ; 30:255–62
3. Andrews, R. C. and B. R. Walker (1999). Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *ClinSci (Lond)* 96(5): 513-23.
4. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*.2007;132(6):2131-57.
5. Batterham, R. L., M. A. Cowley, C. J. Small, H. Herzog, M. A. Cohen, C. L. Dakin, A. M. Wren, A. E. Brynes, M. J. Low, M. A. Ghatei, R. D. Cone and S. R. Bloom (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418(6898): 650-4.
6. Battezzati, A., A. Caumo, F. Martino, L. P. Sereni, J. Coppa, R. Romito, M. Ammatuna, E. Regalia, D. E. Matthews, V. Mazzaferro and L. Luzi (2003). Non-Hepatic Glucose Production in Humans. *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 24: 24.
7. Battezzati, A., A. Caumo, F. Martino, L. P. Sereni, J. Coppa, R. Romito, M. Ammatuna, E. Regalia, D. E. Matthews, V. Mazzaferro and L. Luzi (2003). Non-Hepatic Glucose Production in Humans. *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 24: 24.
8. Bergman H, D. D. (1938). The relationship of kidney function to the glucose utilization of in extra abdominal tissues. *Am J Physiol* 124: 279-284.
9. Bernard, C. (1857). Sur le mécanisme physiologique de la formation de sucre dans le foie. *Compte-Rendu, Académie des Sciences, Paris* 44: 578-586.
10. Burcelin R. The incretins: a link between nutrients and well-being. *Br J Nutr.* 2005;93 Suppl 1:S147-56.
11. Burcelin R., Katz E. B., Charron M. J.: Molecular and cellular aspects of the glucagon receptor: role in diabetes and metabolism. *Diabetes Metab* 1996 ; 22(6):373-96
12. Cant J.P., McBride B.W., Croom W.J. The regulation of intestinal metabolism and its impact on whole animal energetics. *J Am Soc* 1996, 74: 2541-2553.
13. Cersosimo, E., P. Garlick and J. Ferretti (1999). Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans." *Diabetes* 48: 261-266.

14. Chen, X., N. Iqbal and G. Boden (1999). The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 103(3): 365-72.
15. Cherrington, A. D. (1999). Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes* 48(5): 1198-214.
16. Corssmit, E. P., J. A. Romijn and H. P. Sauerwein (2001). Review article: Regulation of glucose production with special attention to nonclassical regulatory mechanisms: a review. *Metabolism* 50(7): 742-55.
17. Croset, M., F. Rajas, C. Zitoun, J. M. Hurot, S. Montano and G. Mithieux (2001). "Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes* 50(4): 740-6.
18. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):13-23.
19. Diabetologia 46(7): 917-25. Direct and indirect effects of amino acids on hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 30(10): 782-90.
20. Drury, D. R., A. N. Wick, K. E. Mac, N. Hillyard, R. Fitch, M. E. Blackwell, R. W. Bancroft and M. E. Dorough (1950). Formation of glucose by the kidney. *Am J Physiol* 163(3):655-61.
21. Feliu, J. E., L. Hue and H. G. Hers (1976). Hormonal control of pyruvate kinase activity and of gluconeogenesis in isolated hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73(8): 2762-6.
22. Ferraris RP, Diamond JM. Specific regulation of intestinal nutrient transporters by their dietary substrates. *Annu Rev Physiol*. 1989;51:125-41.
23. Ferraris RP, Lee PP, Diamond JM. Origin of regional and species differences in intestinal glucose uptake. *Am J Physiol*. 1989 Nov;257(5 Pt 1):G689-97.
24. Gautier-Stein, A., G. Mithieux and F. Rajas (2004). A DISTAL REGION INVOLVING HNF4 $\alpha$  AND C/EBP MARKEDLY POTENTIATES THE PROTEIN KINASE A STIMULATION OF THE GLUCOSE-6-PHOSPHATASE PROMOTER. *Mol Endocrinol*. gene expression in insulinopenia in rat small intestine. *Diabetes* 49(7): 1165-8.
25. Gribble FM, Williams L, Simpson AK, et al. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes*. 2003;52(5):1147-5
26. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*. 2003;144(6):2242-52

- 27.** Gustavson, S. M., C. A. Chu, M. Nishizawa, D. Neal, B. Farmer, Y. Yang, E. P. Donahue, P. Flakoll and A. D. Cherrington (2004). Effects of hyperglycemia, glucagon, and norepinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 53(7): 933-41.
- 28.** Gutzwiller J.P., Drewe J., Ketterer S., Hildebrand A., Krauthem A., Beglinger C. :Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A receptors in humans. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 2001 ; 279:R189-95
- 29.** Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med.* 2005;11(1):90-4.
- 30.** Hoffer, L. J. and J. M. Lowenstein (1986). Effects of adenosine and adenosine analogues on glycogen metabolism in isolated rat hepatocytes. *BiochemPharmacol* 35(24): 4529-36.
- 31.** Ichai, C., L. Guignot, M. Y. El-Mir, V. Nogueira, B. Guigas, C. Chauvin, E. Fontaine, G. Mithieux and X. M. Leverve (2001). Glucose 6-phosphate hydrolysis is activated by glucagon in a low temperature-sensitive manner. *J BiolChem* 276(30): 28126 *Invest* 102(3): 619-24.
- 32.** Kissileff H. R., Pi-Sunyer F. X., Thornton J., Smith G. P. : C terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J ClinNutr* 1981 ; 34:154–60.
- 33.** Knauf C, Cani PD, Perrin C, et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3554-63
- 34.** Krebs, H., A (1963). Renal gluconeogenesis. *Advances in enzyme regulation.* G. Weber. Oxford, London, New-York, Paris, Pergamon Press. 1: 385-400.
- 35.** Krebs, M., A. Brehm, M. Krssak, C. Anderwald, E. Bernroider, P. Nowotny, E. Roth, V. Chandramouli, B. R. Landau, W. Waldhausl and M. Roden (2003).
- 36.** Lam, T. K., A. Carpentier, G. F. Lewis, G. van de Werve, I. G. Fantus and A. Giacca (2003). "Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production." *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 284(5): E863-73.
- 37.** Lewis, G. F., B. Zinman, Y. Groenewoud, M. Vranic and A. Giacca (1996). Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic and extrahepatic effects of insulin in humans. *Diabetes* 45(4): 454-62.
- 38.** Liddle R. A., Goldfine I. D., Rosen M. S., Taplitz R. A., Williams J. A. : Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985 ;75:1144–52

- 39.** Lieverse R.J., Jansen J.M.B, Masclee A.M., Lamers C.B.H.W. : Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in human. *Gut* 1995 ; 36 : 176-9
- 40.** Linn, T., B. Santosa, D. Gronemeyer, S. Aygen, N. Scholz, M. Busch and R. G. Bretzel (2000). Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 43(10): 1257-65.
- 41.** Louis- Sylvestre, J. (2002). Toutes les protéines ont-elles le même pouvoir satiétogène? *Cah.Nutr. Diét.* 37(5).
- 42.** Mann, F. and T. Magath (1924). Die wirkungen der totalenleberextirpation. *Ergebn. Physiol.* 23: 212-273.
- 43.** McGuinness, O. P., V. Shau, E. M. Benson, M. Lewis, R. T. Snowden, J. E. Greene, D. W.Neal and A. D. Cherrington (1997). Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog." *Am J Physiol* 273(4 Pt 1): E674-81.
- 44.** Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology.* 1999;140(1):244-50
- 45.** Méhul P.(2004). toute la biochimie.dunod,Paris.164P
- 46.** Meyer C., Stumvoll M., Dostou J., Welle S., Haymond M., Gerich J. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J PhysiolEndocrinolMetab.* 2001 ; 282(2)
- 47.** Meyer, C., M. Stumvoll, V. Nadkarni, J. Dostou, A. Mitrakou and J. Gerich (1998). "Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin*
- 48.** Mithieux, G. (2001). New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4(4): 267-71.
- 49.** Moore, M. C., A. D. Cherrington and D. H. Wasserman (2003). Regulation of hepatic and peripheral glucose disposal. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17(3): 343-64.
- 50.** Moran T. H., Smedh U., Kinzig K. P., Scott K. A., Knipp S., Ladenheim E. E. : Peptide YY(3-36) inhibits gastric emptying and produces acute reductions in food intake in rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 ; 288:R384-8
- 51.** Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, et al. Receptor gene expression of glucagonlike peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci.* 2004;110(1):36-43

- 52.** Näslund E, Barkeling B, King N, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(3):304-11
- 53.** Nonogaki, K. (2000). New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 43(5): 533-49.
- 54.** Perseghin, G., E. Regalia, A. Battezzati, S. Vergani, A. Pulvirenti, I. Terruzzi, D. Baratti, F. Bozzetti, V. Mazzaferro and L. Luzi (1997). Regulation of glucose homeostasis in humans with denervated livers. *J Clin Invest* 100(4): 931-41.
- 55.** Pilkis, S. J., M. R. el-Maghrabi and T. H. Claus (1988). Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Biochem* 57: 755-83.
- 56.** Rajas, F., N. Bruni, S. Montano, C. Zitoun and G. Mithieux (1999). The glucose-6-phosphatase gene is expressed in human and rat small intestine: regulation of expression in fasted and diabetic rats. *Gastroenterology* 117(1): 132-9.
- 57.** Rajas, F., M. Croset, C. Zitoun, S. Montano and G. Mithieux (2000). Induction of PEPCK
- 58.** Rehfeld J. F. : Clinical endocrinology and metabolism. Cholecystokinin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 ; 18:569–86
- 59.** Rehfeld J. F., Sun G., Christensen T., Hillingso J. G. The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin-33. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86:251–8
- 60.** Reimann F, Gribble FM. Glucose-sensing in glucagon-like peptide-1-secreting cells. *Diabetes.* 2002 ;51(9):2757-63.
- 61.** Shimazu, T. (1996). Innervation of the liver and glucoregulation: roles of the hypothalamus and autonomic nerves. *Nutrition* 12(1): 65-6.
- 62.** Shulman, G. I., J. E. Liljenquist, P. E. Williams and W. W. Lacy (1978). Glucose disposal during insulinopenia in somatostatin-treated dogs. The roles of glucose and glucagon. *J Clin Invest* 62(2): 487-91.
- 63.** Stevenson, R. W., P. E. Williams and A. D. Cherrington (1987). Role of glucagon suppression on gluconeogenesis during insulin treatment of the conscious diabetic
- 64.** Stümpel F, Burcelin R, Jungermann K, et al. Normal kinetics of intestinal glucose absorption in the absence of GLUT2: evidence for a transport pathway requiring glucose phosphorylation and transfer into the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11330-5.

- 65.** Stumvoll, M., C. Meyer, M. Kreider, G. Perriello and J. Gerich (1998). Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism* 47(10): 1227-32.
- 66.** Stumvoll, M., C. Meyer, M. Kreider, G. Perriello and J. Gerich (1998). Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism* 47(10): 1227-32.
- 67.** Windmueller, H. G. and A. E. Spaeth (1974). Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J BiolChem* 249(16): 5070-9.

## Résumé

Le but de ce mémoire bibliographique est l'étude de la production du glucose hors du foie et des reins dans l'organisme. La production endogène de glucose assure le maintien de la glycémie à distance des repas; elle est assurée par le foie sous la dépendance du glucagon, mais aussi, et ce d'autant plus que le jeûne se prolonge, par le rein et l'intestin. Le rôle de ce dernier est réputé quantitativement minime. Cependant, des travaux récents suggèrent que la production intestinale de glucose a surtout un rôle de signalisation : libéré dans la circulation portale, le glucose stimule au niveau de la paroi de la veine porte des « capteurs » et active des voies afférentes connectées au système nerveux central, précisément à des noyaux hypothalamiques, où la satiété est induite. La PEPCK et la Glc6Pase sont exprimées dans l'intestin grêle qui produit donc du glucose par la voie de la néoglucogénèse. Les principaux précurseurs de la néoglucogénèse dans l'intestin sont le glycérol et surtout la glutamine.

Toutefois, des études ultérieures seront nécessaires pour qualifier l'intestin en tant qu'un tissu glucoformateur et d'identifier autres organes qui pourraient produire du glucose.

**Mots clés:** glucose endogène, gluconéogénèse, néoglucogénèse intestinale, le foie, l'intestin, les reins.

## المخلص

الهدف من هذه المذكرة هو دراسة إنتاج الجلوكوز خارج الكبد والكلية في الجسم. الإنتاج الداخلي للجلوكوز يحافظ على نسبة السكر في الدم ما بين الوجبات؛ تضمن استجابة الجلوكاجون من قبل الكبد، لكن أيضا، و بالأخص في الصيام المطول عن طريق الكلية و الأمعاء. ومن المعروف أن دور هذه الأخيرة تكون بكمية صغيرة. ومع ذلك ، تشير الدراسات التي أجريت مؤخرا أن إنتاج الجلوكوز في الأمعاء له دور رئيسي: تحرر داخل الدوران البابي، ويحفز الجلوكوز في جدار الوريد من "مجسات" وينشط الأعصاب الشوكية متصلة بشكل فعال في الجهاز العصبي المركزي وبالتحديد في نواة تحت المهاد البصري، التي يسببها الشبع. PEPCK و Glc6Pase يتم التعبير عنهما في الأمعاء الدقيقة بإنتاج الجلوكوز من خلال آلية استحداث السكر المعوي. المواد الأولية الرئيسية لاستحداث السكر في الأمعاء الدقيقة هي الجلوسرين و خاصة الجلوتامين.

ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات من أجل اثبات ان الأمعاء الدقيقة هي نسيج ناتج للجلوكوز والتعرف على أعضاء أخرى يمكن أن تنتج الجلوكوز.

**الكلمات الأساسية:** الجلوكوز الداخلي، استحداث السكر، استحداث السكر المعوي، الكبد، الأمعاء، الكلية.