

PRIX MAURICE DÉROT 2003

À LA RECHERCHE DU « SIGNAL PORTAL » CHEZ L'HOMME

par

E.O. BALASSE*

INTRODUCTION

La notion selon laquelle la tolérance au glucose est nettement meilleure après administration orale qu'après injection intraveineuse (IV) est connue depuis plus de soixante dix ans [1] mais l'identification des mécanismes en cause est incomplète et continue à passionner les physiologistes et les cliniciens. Compte tenu des relations anatomiques particulières entre l'intestin, la circulation portale et le foie, une des premières hypothèses émise pour expliquer le phénomène est que le foie joue un rôle de « filtre » retenant une partie importante du glucose absorbé par l'intestin, fonction qu'il ne serait pas en mesure d'exercer normalement lorsque le glucose est administré par la circulation systémique [2].

Dès l'avènement du dosage de l'insuline au début des années 1960, il a été observé que la réponse insulinique après l'ingestion de glucose dépasse largement celle qui est observée après son injection IV [3]. Ceci a fait supposer que la voie orale améliore l'utilisation périphérique du glucose et qu'il n'est donc pas nécessaire d'invoquer une forte captation hépatique de premier passage pour expliquer la supériorité de la voie digestive.

Malgré la démonstration en 1970 chez le chien, que la perfusion de quantités équivalentes de glucose par voie intraportale ou par voie IV périphérique s'accompagne des mêmes évolutions glycémiques et insulinémiques [4], il est resté couramment admis que la situation anatomique du foie est essentielle à sa bonne fonction de stockage.

* Laboratoire de Médecine Expérimentale et Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

D'ailleurs, vers la fin des années 1970, DeFronzo et coll. [5], utilisant une technique de cathétérisme sus-hépatique chez l'homme, ont montré que le stockage hépatique net de glucose est beaucoup plus important après ingestion qu'après injection (IV) dans des conditions d'insulinémie et de glycémie comparables. Sur base de ces expériences, ces auteurs ont émis l'hypothèse qu'un facteur intestinal, distinct de ceux qui stimulent la sécrétion d'insuline, serait capable de favoriser la captation hépatique de glucose. L'existence d'un tel facteur a cependant été mise en doute rapidement par la démonstration, chez le chien, qu'il n'y a pas de différence dans l'utilisation splanchnique ni périphérique du glucose selon qu'il est administré par voie orale ou sous forme d'une perfusion intraportale reproduisant l'absorption intestinale [6].

LA NOTION DE « SIGNAL PORTAL »

La première étude démontrant sans ambiguïté, chez le chien, que la captation hépatique de glucose est plus élevée s'il est donné par voie portale plutôt que périphérique, revient à Ishida et coll. [7] qui ont les premiers suggéré le rôle possible du gradient glycémique porto-artériel dans ce phénomène.

Ultérieurement, le concept a été repris, amplifié et précisé par l'équipe de Cherrington à l'université Vanderbilt de Nashville dans une série impressionnante d'articles publiés au cours des 15 dernières années [8]. La technique expérimentale employée par ce groupe est celle du chien éveillé avec cathéters chroniquement implantés dans une artère, dans la veine porte, et dans la veine sus-hépatique, mesure des débits sanguins splanchniques et emploi éventuel de traceurs. L'essentiel des travaux porte sur la comparaison entre les stockages hépatique et périphérique de glucose administré soit exclusivement par voie IV (c'est-à-dire sans gradient glycémique porto-artériel), soit perfusé partiellement par voie IV et voie portale (de façon à créer un tel gradient) au cours de clamps pancréatiques réalisés sous somatostatine avec remplacements hormonaux multiples (insuline, glucagon et hGh). Les auteurs ont ainsi testé à des niveaux glycémiques et insulinémiques variés, l'influence de divers paramètres sur la captation hépatique et périphérique de glucose. Leur message principal [8] est que la captation hépatique de glucose dépend : 1) de la charge glucosée hépatique représentant l'addition des flux glucosés (concentration \times flux sanguin) parvenant au foie par la veine porte et l'artère hépatique ; 2) de l'insulinémie et 3) d'un signal généré par l'arrivée intraportale du glucose. Ce « signal portal » serait activé par la différence de glycémie entre la veine porte et un autre site encore indéterminé qui semble être la glycémie artérielle. Lorsqu'il entre en jeu, le signal favoriserait le stockage hépatique et, assez curieusement, inhiberait le stockage musculaire du glucose [9]. L'effet sur le foie impliquerait l'intervention du système nerveux parasympathique ainsi que le suggèrent des expériences de dénervation de cet organe [10]. Le fonctionnement de ce signal a été confirmé chez le rat *in vivo* par le même laboratoire [11]. Ces données concordent avec les expériences sur foie perfusé de Gardeman et coll. [12] qui montrent que les effets stimulants de l'insuline sur le stockage du glucose *in vitro* ne s'observent que sur un foie perfusé à la fois par la veine porte et l'artère et pour autant que le gradient veine porte-artère soit positif.

Quoique la masse de données établies par le groupe de Nashville soit impressionnante, il faut noter l'existence de quelques publications qui les contredisent.

Elles sont basées sur des études réalisées chez le chien [13, 14], l'homme [15, 16] et la souris [17]. Dans ce dernier travail, Burcelin et coll. ont constaté que le « sensor » hépatoportal activé par un gradient porto-artériel positif est sans effet significatif sur le foie mais stimule la captation périphérique de glucose dans une variété de tissus (muscle soleus, cœur, tissu adipeux brun). Ils observent également que le fonctionnement du signal portal est aboli par la somatostatine, ce qui est inattendu puisque les expériences du groupe de Cherrington démontrant le fonctionnement du signal portal, comportent l'administration de cette hormone.

On doit donc considérer actuellement qu'il n'y a pas de preuve formelle du fonctionnement du signal portal, en particulier chez l'homme. La rareté des données disponibles dans l'espèce humaine s'explique par des difficultés méthodologiques multiples : 1) l'administration orale de glucose ne permet pas de contrôler sa vitesse d'entrée dans le duodénum où se fait l'absorption ce qui rend difficile une comparaison précise entre glucose oral et IV ; 2) il n'y a pas de méthode simple pour mesurer la vitesse d'absorption digestive ; 3) les méthodes directes mesurant le métabolisme hépatique à l'aide de cathéters sont forcément d'un emploi limité chez l'homme. La mise en place d'une sonde intraportale est évidemment exclue. Le cathétérisme sus-hépatique a été utilisé par quelques auteurs, mais cette manœuvre réalisée à de pures fins scientifiques peut apparaître comme exagérément agressive. Enfin, les informations recueillies à partir de différences de concentrations entre l'artère et la veine sus-hépatique concernent évidemment l'aire splanchnique dans son ensemble et non spécifiquement le foie. Les techniques isotopiques avec marquage différentiel du glucose oral et du glucose systémique ont l'avantage d'être très peu invasives et se présentent a priori comme les plus appropriées aux études humaines, mais elles ont également leurs limites comme nous le verrons plus loin.

GLUCOSE INTRADUODÉNAL ET INTRAVEINEUX : PREMIÈRE ÉTUDE COMPARATIVE CHEZ L'HOMME

Depuis quelques années, nous avons entrepris chez l'homme normal une série d'études comparant le métabolisme du glucose selon qu'il est administré par voie digestive ou intraveineuse. Afin de contrôler la vitesse d'entrée du glucose dans l'intestin, nous nous sommes adressés à des perfusions intraduodénales (ID), l'extrémité du cathéter digestif étant placée à 15 cm du pylore. Le choix d'un site duodéal proximal est important car certains travaux semblent indiquer que les parties distales de l'intestin ont une capacité d'absorption nettement moindre [18].

Dans une série d'investigations préliminaires, nous avons mis au point une méthode originale de mesure de l'absorption intestinale du glucose en utilisant son marquage par du glucose-2-³H [19]. L'exposé des détails méthodologiques sort du cadre de cet article. Les résultats obtenus avec une vitesse de perfusion constante de 6 mg.kg⁻¹.min⁻¹ ont montré qu'après un délai d'environ 20 min, l'absorption intestinale devient égale à la vitesse de perfusion (fig. 1). Cette latence s'explique probablement par le temps nécessaire à couvrir une surface de muqueuse duodénales suffisante pour permettre à la vitesse d'absorption d'égaliser celle de la perfusion. Nous avons pu confirmer la très grande capacité d'absorption du glucose par cette partie du duodénum jusqu'à la vitesse de 8 mg. kg⁻¹.min⁻¹. Notons incidemment

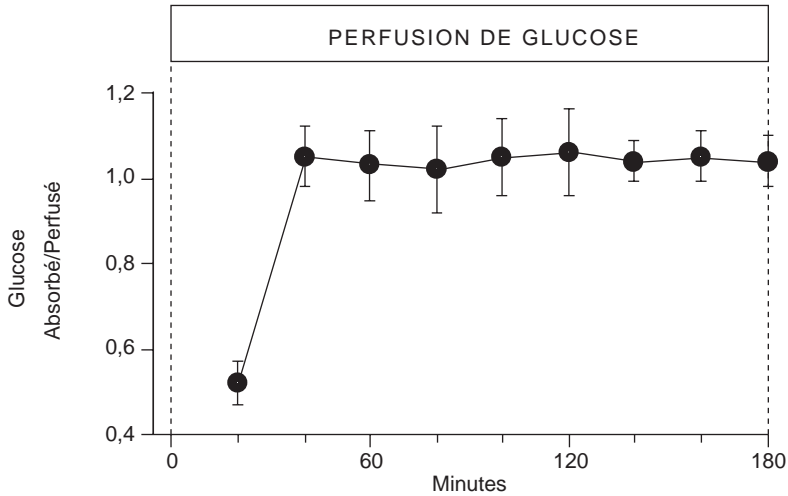


FIG. 1. — Évolution du rapport absorption/perfusion (\pm ESM) pendant l'administration intraduodénale continue de glucose à la vitesse de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ chez 7 sujets normaux (Adapté de [19]).

qu'aux concentrations de glucose que nous utilisons ($20 \text{ g}/100 \text{ ml}$ soit 110 mM), le cotransporteur Na-glucose (SGLT 1) intestinal est totalement saturé (K_m de 30 à 50 mM) et le transport se fait essentiellement par un processus de « diffusion passive », difficilement saturable, et dont le mécanisme n'est pas encore clairement établi [20].

Une fois obtenue cette information sur la vitesse d'absorption digestive, nous avons, dans une deuxième étape, marqué le glucose perfusé avec du glucose-3- ^3H et -U- ^{14}C . Ces traceurs permettent de mesurer les vitesses de captation tissulaire (vitesse de perfusion – Δ pool de glucose exogène), de glycolyse (production de $^3\text{H}_2\text{O}$), de stockage (captation – glycolyse) et d'oxydation (production de $^{14}\text{CO}_2$) du glucose exogène [19]. La technique a été complétée par des mesures d'échanges gazeux (calorimétrie indirecte) permettant de déterminer l'oxydation hydrocarbonée totale, la balance hydrocarbonée nette et la dépense énergétique. Chaque sujet a subi un test de perfusion ID et IV de 180 min à 3 semaines d'intervalle à la vitesse de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. La figure 2 montre que la voie ID, comparée à la voie IV, s'accompagne de glycémies moins élevées et d'une insulino-sécrétion accrue dont on constate qu'elle persiste pendant toute la durée de l'épreuve lorsqu'on la rapporte au niveau glycémique. Cet effet « incrétine » bien connu est attribuable à la stimulation par le glucose intestinal de la sécrétion d'hormones digestives insulinothropes telles que le GLP1 et le GIP. Notons la baisse glycémique rapide à l'arrêt des perfusions (fig. 2), ce qui indique qu'il n'y a qu'une quantité très minime de glucose intraluminal non absorbé pendant le test ID. La lactatémie tend à s'élever davantage après glucose ID. La figure 3 montre l'évolution temporelle des vitesses de captation, de glycolyse et de stockage du glucose exogène ainsi que les données de calorimétrie indirecte. Ces paramètres évoluent d'une manière similaire pour les deux modes d'administration sauf pour la dépense énergétique dont la stimulation est plus marquée après administration digestive. Pendant la dernière heure de perfusion, les flux métaboliques sont relativement stables. La vitesse de capta-

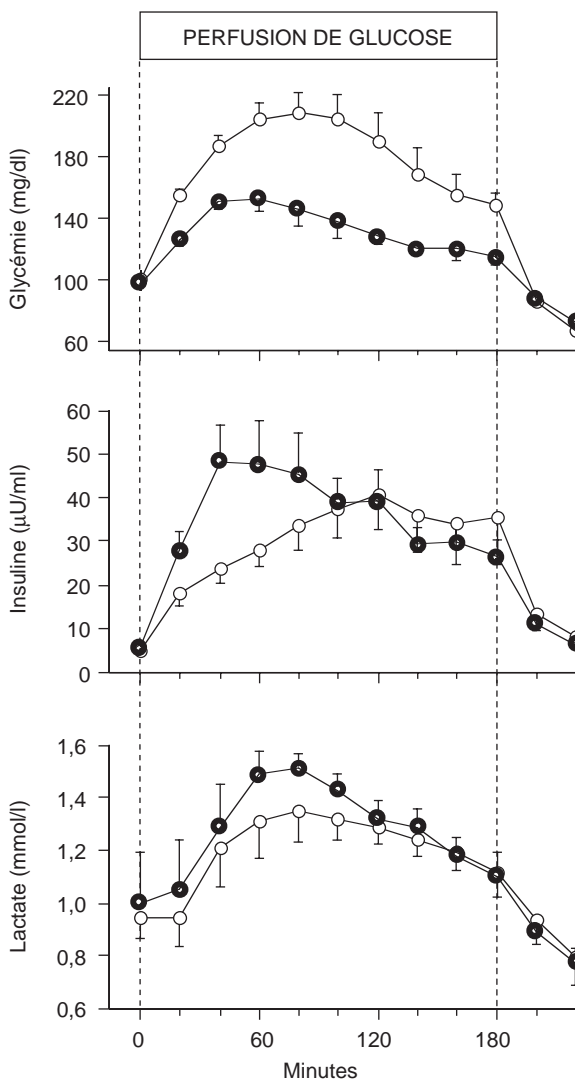


FIG. 2. — Évolution de la glycémie, de l'insulinémie et de la lactatémie (\pm ESM) pendant et après la perfusion de glucose par voie intraveineuse (s—s) et intraduodénale (d—d) à la vitesse de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ chez 7 sujets normaux (Adapté de [19]).

tion est égale à la vitesse de perfusion et le glucose utilisé est orienté en proportions comparables entre la glycolyse et le stockage, sans différence significative entre les tests ID et IV. Il en est de même pour les valeurs intégrées sur les 3 h de perfusion.

À notre connaissance, cette étude [19] est la première comparant le métabolisme du glucose ID et IV chez l'homme. Dans ce protocole, le métabolisme du glucose est étudié à vitesse de perfusion imposée, identique pour les deux tests et donc à vitesse de captation identique au moins pendant la dernière heure de perfusion.

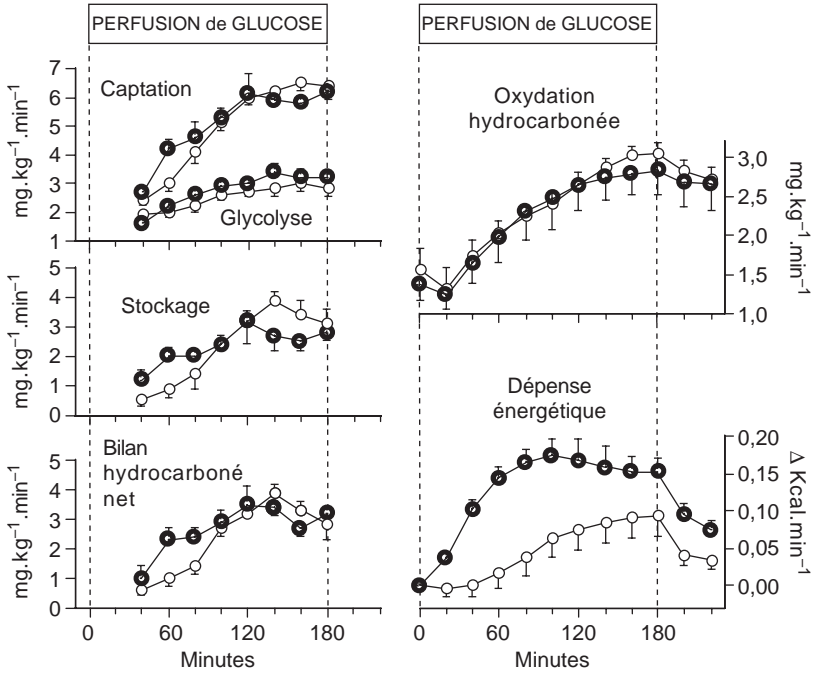


FIG. 3. — Métabolisme du glucose et modifications de la dépense énergétique (\pm ESM) pendant et après la perfusion intraveineuse (s—s) et intraduodénale (d—d) de glucose à la vitesse de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ chez 7 sujets normaux (mêmes sujets que dans la fig. 2) (Adapté de [19])

Cependant, les insulinémies et les glycémies se situent à des niveaux différents susceptibles d'influencer les voies d'utilisation du glucose. De plus, la situation n'est pas stationnaire, ce qui complique l'interprétation.

Ces inconvénients nous ont conduit à réaliser une deuxième série d'expériences [21], où nous avons imposé des glycémies et des insulinémies identiques et stables au cours des épreuves IV et ID.

CLAMPS GLYCÉMIQUES PAR VOIE INTRADUODÉNALE CHEZ L'HOMME

Notre intention initiale était de réaliser des clamps hyperglycémiques hyperinsulinémiques de façon à simuler la situation postprandiale. Malheureusement, dès la première tentative, la somatostatine s'est révélée inutilisable en raison d'un fort effet inhibiteur sur l'absorption intestinale du glucose, confirmant ainsi des données antérieures [22]. De ce fait, nous avons dû recourir à des clamps euglycémiques de façon à limiter la sécrétion endogène d'insuline. Il a été montré que l'euglycémie périphérique n'est pas un obstacle à la mise en évidence du signal portal [23].

Douze clamps doubles (IV et ID) ont ainsi été réalisés chez des sujets normaux, la destinée métabolique du glucose perfusé ayant été évaluée par technique isotopique et calorimétrie indirecte comme précédemment. Les glycémies et les insulinémies ont été maintenues respectivement aux concentrations moyennes de ~ 93 mg/dl et de ~ 43 mU/l. Le tableau I et la figure 4 montrent que le peptide-C est légèrement plus élevé dans les tests ID mais pas de manière significative. Les débits de perfusion et de captation tissulaire de glucose sont légèrement plus élevés

TABLEAU I. — CONCENTRATIONS (± ESM) DES SUBSTRATS ET DES HORMONES PENDANT LA DERNIÈRE HEURE DES CLAMPS (N = 12).

	INTRADUODÉNAL	INTRAVEINEUX	P
Glucose total (mg/dl)	93 ± 3	93 ± 3	NS
Glucose exogène (mg/dl)	78 ± 3	75 ± 3	NS
AGL (mmol/l)	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,01	NS
Lactate (mmol/l)	1,34 ± 0,06	1,21 ± 0,08	0,05
Insuline (µU/ml)	43,1 ± 2,1	42,4 ± 2,7	NS
C-peptide (ng/ml)	1,13 ± 0,21	0,77 ± 0,23	NS
Glucagon (pg/ml)	75 ± 5	65 ± 5	NS

Les valeurs de p correspondent à des tests t par paires.
NS : non significatif. AGL : Acides gras libres.

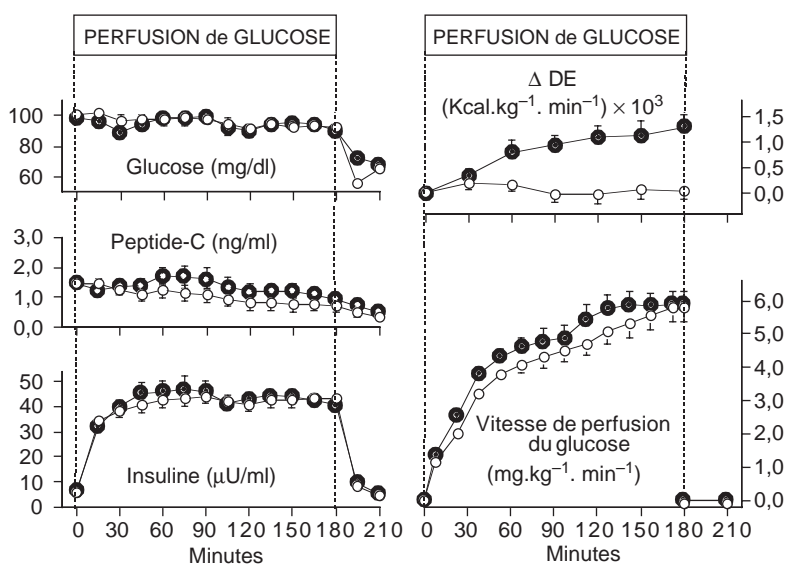


FIG. 4. — Évolution des concentrations plasmatiques de glucose, de peptide-C et d'insuline, des vitesses de perfusion du glucose et des modifications de la dépense énergétique (ΔDE) au cours de clamps euglycémiques hyperinsulinémiques réalisés par voie intraveineuse (s—s) et intraduodénales (d—d) chez 12 sujets normaux (moyennes ± ESM).

TABLEAU II. — FLUX DE GLUCOSE ET OXYDATION LIPIDIQUE PENDANT LA DERNIÈRE HEURE DES CLAMPS (N = 12).

		INTRADUODÉNAL	INTRAVEINEUX	P
Vitesse de perfusion du glucose	A	5,85 ± 0,37	5,43 ± 0,43	0,02
Δ pool du glucose exogène	B	0,18 ± 0,05	0,17 ± 0,04	NS
Captation du glucose exogène	C = A-B	5,66 ± 0,37	5,26 ± 0,41	0,04
Glycolyse	D	3,22 ± 0,17	2,86 ± 0,13	0,002
Oxydation (¹⁴ CO ₂)	E	1,99 ± 0,09	1,71 ± 0,10	< 0,001
Stockage	F = C-D	2,44 ± 0,28	2,40 ± 0,31	NS
Oxydation HC (calorimétrie)	G	2,80 ± 0,13	2,45 ± 0,12	0,004
Bilan HC net	C-G	2,86 ± 0,33	2,81 ± 0,35	NS
Oxydation lipidique		0,28 ± 0,05	0,32 ± 0,06	NS

Les données sont exprimées en mg. kg⁻¹.min⁻¹ ± ESM. Les valeurs de p correspondent à des tests t par paire. NS : non significatif. HC : Hydrocarboné.

dans les épreuves ID (tableau II et fig. 4). La différence se retrouve entièrement dans la vitesse de glycolyse dont la mesure est totalement indépendante de celle de la captation. L'oxydation mesurée à partir de la production de ¹⁴CO₂ ou de la calorimétrie est également accrue de même que la lactatémie et la dépense énergétique totale. Fait essentiel, le stockage et le bilan hydrocarboné net ne sont absolument pas influencés par la voie d'administration du glucose (tableau II). L'explication la plus plausible de ces résultats est qu'ils traduisent simplement la stimulation du métabolisme intestinal au cours du processus d'absorption [24, 25].

ÉVALUATION DE LA CAPTATION HÉPATIQUE DE PREMIER PASSAGE

Pour explorer certains aspects du métabolisme hépatique au cours des clamps IV et ID, nous avons utilisé dans 8 des 12 épreuves clampées un traceur périphérique (6,6-³H-glucose ; données non publiées) en plus des deux traceurs inclus dans le glucose exogène (glucose-3-³H et -U-¹⁴C). L'emploi combiné de ces traceurs permet la mesure de la vitesse d'entrée dans la circulation systémique du glucose total, du glucose exogène et, par différence entre ces deux valeurs, du glucose endogène d'origine hépatique. Les résultats indiquent que ce débit glucosé hépatique résiduel, mesuré pendant la dernière heure des clamps, est identique dans les deux conditions expérimentales. Dans les tests ID, la différence entre la vitesse de perfusion (et donc d'absorption, voir plus haut) et la vitesse d'entrée dans la circulation systémique du glucose exogène fournit une mesure de sa captation

splanchnique nette de 1^{er} passage. Nos données indiquent qu'elle représente ~ 5 % du glucose perfusé. Ce pourcentage moyen d'extraction splanchnique est du même ordre de grandeur que celui qui a été observé au cours de perfusions glucosées périphériques chez l'homme [25] ou au cours de perfusions duodénales chez l'homme [18], le chien [23] et le porc [26]. Donc, l'essentiel (~ 95 %) du glucose absorbé par l'intestin arrivant au foie par la veine porte traverse cet organe sans être capté. Cela ne signifie pas cependant que la captation totale du foie pendant la perfusion intraduodénale soit négligeable. En effet, le coefficient d'extraction qui a été calculé à partir des flux de glucose exogène s'applique à tout le glucose parvenant au foie, y compris à celui qui lui parvient par la veine porte et l'artère hépatique après passage par la circulation systémique [27]. On peut calculer aisément, compte tenu de la vitesse de perfusion glucosée et du débit sanguin hépatique total estimé à 1 500 ml/min [28] que 1/4 seulement du glucose parvenant au foie pendant la perfusion représente du glucose nouvellement absorbé amené par la veine porte, les 3/4 restants étant apportés par la veine porte et l'artère hépatique après passage par la circulation systémique. De ce fait le faible coefficient d'extraction hépatique que l'on mesure s'applique à une charge glucosée qui vaut environ le quadruple de la vitesse d'absorption du glucose par l'intestin. Ceci permet de rendre compte de ce que 20 à 25 % d'une charge glucosée orale sont captés (et essentiellement stockés) par le foie dans les quelques heures qui suivent l'ingestion [28, 29].

LA SITUATION ANATOMIQUE DU FOIE SUR LA VEINE PORTE EST-ELLE IMPORTANTE POUR LE STOCKAGE DU GLYCOGÈNE ?

Ni dans les expériences de perfusion à vitesse constante, ni dans les clamps, nos mesures de captation du glucose exogène ou du glucose total n'indiquent de différence entre les administrations ID et IV. Il en est de même pour les vitesses de stockage mesurées par méthode isotopique ou calorimétrique. Bien qu'il s'agisse de mesures corporelles globales, il est possible dans les études avec clamp de faire une comparaison indirecte entre les métabolismes glucosés splanchniques des épreuves ID et IV. En effet, dans les deux protocoles, les tissus périphériques, en particulier le muscle, sont exposés aux mêmes insulïnémies, glycémies et taux d'acides gras libres et devraient donc capter et stocker le glucose de manière comparable. Or, la vitesse de disparition du glucose exogène (calculée par la différence entre les quantités perfusées et les variations du pool de glucose exogène) ainsi que la vitesse de disparition du glucose à partir de la circulation systémique (mesurée à l'aide du glucose deutéré) incluent les captations périphériques et splanchniques. On peut donc logiquement en déduire, par différence, que la captation splanchnique n'est pas accrue dans les clamps ID malgré une valeur plus élevée de la charge glucosée hépatique et, sans doute, de l'insulïnémie portale (voir peptide-C, tableau I). Le principe même de ce raisonnement fait évidemment abstraction des données du groupe de Cherrington [8] qui semblent indiquer que chez le chien, l'activation du signal portal a pour fonction de moduler la répartition entre les stockages hépatique et périphérique sans modifier la captation ou le stockage du glucose à l'échelle de l'organisme entier [9]. Une remarque s'impose cependant

concernant ces travaux. Ils comparent des perfusions IV et des perfusions intra-portales et non intraduodénales. Cette procédure a un double avantage pour les expérimentateurs : elle élimine « l'effet incrétine » et court-circuite l'absorption intestinale qui risque d'être compromise par l'emploi de la somatostatine. Cependant, il n'est pas entièrement démontré que, toutes conditions étant par ailleurs comparables, le devenir métabolique du glucose perfusé directement dans la veine porte soit identique à celui qui atteint ce vaisseau par la voie digestive physiologique.

Très récemment, Vella et coll. du groupe de Rizza à la Mayo Clinic [30], ont publié des données utilisant un protocole similaire au nôtre, comparant chez l'homme l'utilisation splanchnique du glucose au cours de clamps hyperglycémiques hyperinsulinémiques avec perfusion de glucose IV seul ou d'une combinaison de glucose IV et ID. Leur conclusion est que l'instauration d'une différence de concentration positive entre la veine porte et l'artère ne modifie ni l'utilisation totale ni la captation splanchnique de glucose. En outre, en mesurant le flux d'UDP-glucose hépatique par la méthode du glucuronate d'acétaminophène urinaire, ils n'observent aucun effet stimulant de la voie entérique sur la synthèse de glycogène dans le foie.

Cette étude, réalisée en hyperglycémie, est en accord avec nos résultats. Des différences méthodologiques importantes méritent toutefois d'être soulignées. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'usage de la somatostatine, imposé par l'hyperglycémie, est de nature à réduire l'absorption digestive. C'est sans doute une des raisons qui ont conduit les auteurs à ne perfuser par voie duodénale que 1/3 environ du glucose nécessaire au maintien de la glycémie pendant les clamps, le reste étant administré par voie IV. En conséquence, le gradient porto-artériel qu'ils obtiennent (~ 1 mmol/l) est proche de la limite inférieure de celui qui est nécessaire à activer le signal portal [31]. Le gradient calculé pour nos perfusions est au moins 2 fois plus élevé. Un autre inconvénient de l'étude est que le glucose a été perfusé dans un site digestif plus distal ce qui conduirait à une moins bonne absorption [18] pouvant s'ajouter à celle causée par la somatostatine. Si tel était le cas, l'extraction splanchnique de premier passage serait surestimée dans la mesure où le calcul suppose une absorption complète. On notera que les valeurs d'environ 15 % observées par les auteurs dépassent largement les nôtres et la plupart de celles publiées dans la littérature concernant les perfusions glucosées intra-duodénales [18, 25].

CONCLUSION

L'existence d'un éventuel « signal portal » a été peu explorée chez l'homme en raison de problèmes méthodologiques liés notamment à l'impossibilité d'accès à la veine porte. Combinant l'emploi d'isotopes multiples et de la calorimétrie indirecte, nous avons comparé chez des volontaires normaux le métabolisme du glucose perfusé par voie ID et IV, soit à vitesse de perfusion identique, soit dans des conditions de clamp euglycémique hyperinsulinémique. Quel que soit le protocole, nous n'observons aucune différence significative dans les vitesses de captation, de glycolyse et de stockage pour l'organisme entier. Un calcul indirect de la captation splanchnique (essentiellement hépatique) de glucose, suggère qu'il n'y a pas non

plus de différence dans la captation et le stockage hépatique. L'existence, chez le chien, d'un signal portal activé par un gradient porto-artériel positif induit par l'entrée digestive du glucose et capable de stimuler spécifiquement la synthèse glycogénique hépatique [8] semble peu compatible avec nos données obtenues chez l'homme. Une étude assez comparable à la nôtre, publiée tout récemment, aboutit aux mêmes conclusions [30]. Ceci nous conduit à penser, avec d'autres [27, 32], que la situation anatomique du foie sur la veine porte est probablement sans impact significatif sur sa capacité à former du glycogène après ingestion de glucose. Les opinions divergentes ne manquent pas. Ce vieux débat n'est certainement pas près d'être clôturé.

Remerciements : Cette leçon Maurice Dérot est basée sur des travaux, en partie non publiés, réalisés en collaboration avec Françoise Féry (Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, Bruxelles), Luc Tappy (Institut de Physiologie, Université de Lausanne) et Jacques Devière (Service de Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles). Je les remercie très sincèrement. Mes remerciements s'adressent également à Marie-Anne Neef qui a assuré toute l'aide technique. Ce travail a bénéficié de crédits du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale Belge (n° 3.4513.00) et de la European Foundation for the Study of Diabetes

BIBLIOGRAPHIE

1. LENNOX WG. Stimulation of the sugar-regulating mechanism as shown by duplicate blood sugar curves. *J Biol Chem*, 1927, 73 : 237-249.
2. SCOW RO, CORNFIELD J. Quantitative relations between the oral and intravenous glucose tolerance curves. *Am J Physiol*, 1954, 179 : 435-438.
3. MCINTYRE N, HOLDSWORTH CD, TURNER DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocr*, 1965, 25 : 1317-1324.
4. MCINTYRE N, TURNER DS, HOLDSWORTH CD. The role of the portal circulation in glucose and fructose tolerance. *Diabetologia*, 1970, 6 : 593-596.
5. DEFONZO RA, FERRANNINI E, HENDLER R et al. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75 : 5173-5177.
6. BERGMAN RN, BEIR JR, HOURIGAN PM. Intraportal glucose infusion matched to oral glucose absorption. Lack of evidence for « gut factor » involvement in hepatic glucose storage. *Diabetes*, 1982, 31 : 27-35.
7. ISHIDA T, CHAP Z, CHOU J et al. Differential effects of oral, peripheral intravenous and intraportal glucose on hepatic glucose uptake and insulin and glucagon extraction in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1982, 72 : 590-601.
8. CHERRINGTON AD. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes*, 1999, 48 : 1198-1214.
9. GALASSETTI P, SHIOTA M, ZINKER BA et al. A negative arterial-portal venous glucose gradient decreases skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol*, 1998, 275 : E101-E111.
10. ADKINS-MARSHALL B, PAGLIASSOTTI MJ, ASHER JR et al. Role of hepatic nerves in response of liver to intraportal glucose delivery in dogs. *Am J Physiol*, 1992, 262 : E679-E686.
11. CARDIN S, EMSHWILLER M, JACKSON PA et al. Portal glucose infusion increases hepatic glycogen deposition in conscious unrestrained rats. *J Appl Physiol*, 1999, 87 : 1470-1475.
12. GARDEMANN A, STRULIK H, JUNGERMAN K. A portal-arterial glucose concentration gradient as a signal for an insulin-dependent net glucose uptake in perfused rat liver. *FEBS*, 1986, 202 : 255-259.

13. BARRETT EJ, FERRANNINI E, GUSBERG R et al. Hepatic and extrahepatic splanchnic glucose metabolism in the postabsorptive and glucose fed dog. *Metabolism*, 1985, 34 : 410-420.
14. HORIKAWA S, ISHIDA T, IGAWA K et al. Both positive and negative portal venous and hepatic arterial glucose gradients stimulate hepatic glucose uptake after the same amount of glucose is infused into the splanchnic bed in conscious dogs. *Metabolism*, 1998, 47 : 1295-1302.
15. RADZIUK J. Hepatic glycogen in humans. I. Direct formation after oral and intravenous glucose or after a 24-h fast. *Am J Physiol*, 1989, 257 : E145-E157.
16. RADZIUK J. Hepatic glycogen in humans. II. Gluconeogenetic formation after oral and intravenous glucose. *Am J Physiol*, 1989, 257 : E158-E169.
17. BURCELIN R, DOLCI W, THORENS B. Portal glucose infusion in the mouse induces hypoglycemia. Evidence that the hepatportal glucose sensor stimulates glucose utilization. *Diabetes*, 2000, 49 : 1635-1642.
18. LIVESEY G, WILSON PDG, ROE MA et al. Splanchnic retention of intraduodenal and intrajejunal glucose in healthy adults. *Am J Physiol*, 1999, 275 : E709-E716.
19. FERY F, DEVIERE J, BALASSE EO. Metabolic handling of intraduodenal vs. intravenous glucose in humans. *Am J Physiol*, 2001, 281 : E261-E268.
20. KELLETT GL. Topical review. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol (Lond)*, 2001, 531 : 585-595.
21. FERY F, DEVIERE J, BALASSE EO. Euglycaemic hyperinsulinemic clamps using intraduodenal versus intravenous glucose infusions. Effect on metabolic disposal. *Diabetologia*, 2002, 45 : A180.
22. KREJS GJ, BROWNE R, RASKIN P. Effect of intravenous somatostatin on jejunal absorption of glucose, amino acids, water and electrolytes. *Gastroenterology*, 1980, 78 : 26-31.
23. GALASSETTI P, CHU AC, NEAL DW et al. A negative arterial-portal venous glucose gradient increases net hepatic glucose uptake in euglycemic dogs. *Am J Physiol*, 1999, 277 : E126-E134.
24. BRUNDIN T, BRÄNSTRÖM R, WAHREN J. Effects of oral vs. iv glucose administration on splanchnic and extrasplanchnic O₂ uptake and blood flow. *Am J Physiol*, 1996, 271 : E496-E504.
25. DEFONZO RA, FERRANNINI E, HENDLER R et al. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in men. *Diabetes*, 1983, 32 : 35-45.
26. STOLL B, BURRIN DS, HENRY J. Substrate oxidation by the portal drained viscera of piglets. *Am J Physiol*, 1999, 277 : E168-E175.
27. LIVESEY G, WILSON PDG, DAINTY JR. Simultaneous time-varying systemic appearance of oral and hepatic glucose in adults monitored with stable isotopes. *Am J Physiol*, 1998, 275 : E717-E728.
28. FERRANNINI E, BJORKMAN O, REICHARD GA et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes*, 1985, 34 : 580-588.
29. PETERSEN KF, CLINE GW, GERARD DP et al. Contribution of net hepatic glycogen synthesis to disposal of an oral glucose load in humans. *Metabolism*, 2001, 50 : 598-601.
30. VELLA A, SHAH P, BASU R et al. Effect of enteral vs. parenteral glucose delivery on initial splanchnic uptake in nondiabetic humans. *Am J Physiol*, 2002, 283 : E259-E266.
31. PAGLIASSOTTI MJ, MYERS SR, MOORE MC et al. Magnitude of negative arterial-portal glucose gradient alters net hepatic glucose balance in conscious dogs. *Diabetes*, 1991, 40 : 1659-1668.
32. RADZIUK J. Tracer methods and the metabolic disposal of a carbohydrate load in man. *Diabetes/Metab Rev*, 1987, 3 : 231-267.