

DOSSIER SCIENTIFIQUE DE L'IFN "LES GLUCIDES"

SOMMAIRE

TOME 1

AVANT-PROPOS (P. LOUISOT)

PARTIE I : STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (J.P. SICARD, R. CACAN, A. VERBERT)

- I - Oses et di-osides
- II - Oligosides
- III - Polyosides
- IV - Dérivés d'oses et d'osides
- V - Structure des glycoconjugués

PARTIE II : SOURCE, MODE DE PRODUCTION ET PROPRIETES TECHNOLOGIQUES (R. VERCAUTEREN, A. RAPAILLE)

PARTIE III : LES GLUCIDES DANS L'ALIMENTATION (M. CHAMP, D. CASSUTO, S. HERCBERG)

- I - Détermination et méthodes de dosage
- II - La consommation des glucides dans la population française

PARTIE IV : ASPECTS REGLEMENTAIRES (Y. LE BAIL-COLLET, J. AIRIAU, D. BAELE, I. GIACHETTI)

- I - Définitions et critères de qualité des glucides
- II - Emplois licites et illicites
- III - Recommandations et allégations nutritionnelles

TOME 2

AVANT-PROPOS (H. THIS et J.P. LAPLACE)

PARTIE V : LA SAVEUR DES GLUCIDES (A. FAURION, F. BELLISLE, P. REISER)

- I - Le goût des sucres : neurophysiologie
- II - La perception de la saveur sucrée et ses modulations physiopathologiques
- III - Facteurs influençant la saveur sucrée des glucides

PARTIE VI : DIGESTION ET ABSORPTION (J.J. BERNIER, R. JIAN, T. CORRING, J.F. DESJEUX, B. FLOURIE, Y. BOUHNIC, C. CHERBUT)

- I - Leurs différentes étapes
 - Phase gastrique et vidange gastrique
 - Phase pancréatique
 - Phase grélique
 - Phase colique
- II - Glucides et flore bactérienne colique
- III - Glucides et motricité digestive

PARTIE VII : MECANISMES DE REGULATION (M. FANTINO, N. MEI, B. BECK, P. FERRE, J. GIRARD, F. FOUFELLE)

- I - Glucides, faim et rassasiement
- II - Propriétés des intérocepteurs digestifs. Rôle dans la nutrition
- III - Glucides et régulation neuropeptidique
- IV - Glucides et régulation de l'expression des gènes

TOME 3

AVANT-PROPOS (F. BORNET et B. MESSING)

PARTIE VIII : METABOLISME

(X. LEVERVE, J.P. RIOU, S. NORMAND, J.C. BRAND-MILLER, P.D. FAIFST, Y. SCHUTZ, K.N. JEEJEBHOY, P. LEFEBVRE, F. PIRNAY, G. LUC, Y. RAYSSIGUIER, C. COUDRAY, C. REMESY, J.P. CEZARD, S. ZARRABIAN, J.P. HUGOT, C. VERNY, A. HEURTIER, M.P. HERVY, A. GRIMALDI)

- I - Le glucose : un nutriment essentiel ? p. 3
- II - Biodisponibilité des glucides et production hépatique de glucose p. 15
- III - Index glycémique des aliments..... p. 23
- IV - Glucides et bilan énergétique..... p. 37
- V - Glucides et énergétique musculaire p. 47
- VI - Glucides et performance physique..... p. 59
- VII - Glucides alimentaires et lipides plasmatiques chez l'homme p. 67
- VIII - Glucides et biodisponibilité des micronutriments p. 81
- IX - Développement et biodisponibilité des glucides
Aspects physiologiques et pathologiques p. 95
- X - Métabolisme des glucides et vieillissement..... p. 109

LISTE DES AUTEURS

Sous la coordination de :

- Pr. Bernard MESSING
Hôpital Lariboisière
Service d'Hépatogastroentérologie
et Assistance nutritive
2 Rue Ambroise Paré
75475 PARIS CEDEX 10
- Pr. Jennie BRAND-MILLER.....
Department of Biochemistry
University of Sydney
AUS- NEW SOUTH WALES 2006
- Pr. Jean-Pierre CEZARD
Hôpital Robert Debré
Service de Gastro-Entérologie
et Nutrition Pédiatrique
48 Boulevard Serrurier
75019 PARIS
- Charles COUDRAY
CRNH
Unité Maladies Métaboliques
et Micronutriments
INRA de Theix
63122 SAINT-GENES CHAMPANELLE
- Pr. André GRIMALDI
Pitié-Salpêtrière
Service d'Endocrinologie Métabolique
47-83 Boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS CEDEX 13
- Marie-Pierre HERVY
Centre de Gérontologie
CHU Le Kremlin-Bicêtre
12 Rue Séverine
94276 LE KREMLIN-BICETRE CEDEX
- Agnès HEURTIER.....
CHU Pitié-Salpêtrière
Service de Diabétologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS CEDEX 13

Jean-Pierre HUGOT	Hôpital Robert Debré Service de Gastro-Entérologie et Nutrition Pédiatrique 48 Boulevard Serrurier 75019 PARIS
Pr. Khursheed N. JEEJEEBHOY	St-Michael Hospital 30 Bond Street CAN- TORONTO, Ontario M5B 1W8
Pr. Pierre LEFEBVRE	CHU de Liège Service Diabétologie Nutrition Domaine Universitaire du Sart Tilman B 35 B- 4000 LIEGE
Pr. Xavier LEVERVE	CHU Hôpital Nord Albert Michallon Service d'Urgence et Réanimation 38043 GRENOBLE CEDEX
Pr. Gérald LUC	INSERM UR 545 Département d'Athérosclérose 1 Rue du Professeur Calmette 59019 LILLE CEDEX
Sylvie NORMAND	INSERM U 449/CRNHL Faculté de Médecine RTH Laennec 8 Rue G. Paradin 69372 LYON CEDEX 08
F. PIRNAY	Université de Liège et Institut Malvoz Physiologie et Biométrie Domaine Universitaire du Sart Tilman B- 4000 LIEGE
Yves RAYSSIGUIER	CRNH Unité Maladies Métaboliques et Micronutriments INRA de Theix 63122 SAINT-GENES CHAMPANELLE
Christian REMESY	CNRH Unité Maladies Métaboliques et Micronutriments INRA de Theix 63122 SAINT-GENES CHAMPANELLE

Jean-Paul RIOU	Hôpital Edouard Herriot/INSERM U 449 Pavillon X 3 Place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03
Pr. Yves SCHUTZ	Institut de Physiologie Faculté de Médecine 7 Rue du Bugnon CH-1005 LAUSANNE
Christiane VERNY	Centre de Gérontologie CHU Bicêtre 12 Rue Séverine 94276 LE KREMLIN-BICETRE CEDEX
Setareh ZARRABIAN	Hôpital Robert Debré Service de Gastro-Entérologie et Nutrition Pédiatrique 48 Boulevard Serrurier 75019 PARIS

Partie VIII

METABOLISME

I - LE GLUCOSE, UN NUTRIMENT ESSENTIEL ?

X. LEVERVE

Le glucose est un nutriment qui est intimement lié à la vie des mammifères, et donc de l'homme, au même titre que les lipides ou les protéines. Mais, à la différence de ces deux dernières classes de substrats, le rôle de structure des sucres en général, et du glucose en particulier, bien que très réel, est relativement modeste au plan quantitatif, si on le compare à la place fondamentale qu'il joue dans le métabolisme énergétique de l'organisme.

La place du glucose dans l'équilibre nutritionnel est dominante bien que le métabolisme de ce nutriment soit l'objet de nombreux paradoxes qui ne peuvent être bien compris que lorsqu'on les observe à la lumière des finesses de la régulation métabolique. Ainsi, le glucose est le substrat énergétique dominant alors qu'il n'est que très faiblement stocké (par comparaison aux lipides par exemple), particulièrement hydrophile il doit toujours franchir une membrane lipidique pour être métabolisé, indispensable au métabolisme de tous les tissus, la diète peut en être exempte, etc...

Enfin, l'extrême finesse de la régulation de l'homéostasie glucidique est bien illustrée par les états pathologiques où tout défaut de contrôle vers l'excès ou le défaut de glucose circulant peut avoir des conséquences pathologiques multi-viscérales graves.

1 - QU'EST-CE QU'UN NUTRIMENT ESSENTIEL ?

Classiquement, on appelle nutriment essentiel, tout nutriment dont l'absence prolongée dans la diète est responsable du retard voire de l'arrêt de la croissance de l'organisme concerné. Cette définition basée initialement sur des études effectuées chez des organismes en phase de croissance a été ensuite étendue à des adultes bien que la mise en évidence du caractère essentiel chez l'adulte soit plus difficile. Ainsi, les nutriments essentiels sont des substances indispensables à la vie, que l'organisme n'est pas capable de synthétiser. Il est donc bien évident que selon les espèces vivantes, les nutriments essentiels ne seront pas les mêmes, et on a progressivement défini des acides aminés essentiels (ou indispensables), des acides gras (acide linoléique), des micronutriments ou éléments traces (vitamines ou éléments minéraux), etc... En fait, si la définition que nous avons vue ci-dessus présente le mérite de donner une image claire du caractère essentiel ou non-essentiel d'un nutriment, elle se heurte à de nombreux problèmes dès que l'on veut l'appliquer à d'autres situations physiologiques ou pathologiques. Ainsi sont apparues progressivement des notions de *semi-essentialité* ou d'*essentialité conditionnelle*. On préfère donc maintenant parler d'acides gras poly-insaturés plutôt qu'essentiels car si l'équipement enzymatique des Δ -désaturases permet le passage théorique d'une forme en une autre à partir d'un précurseur commun réellement essentiel l'acide linoléique, il apparaît de plus en plus que l'équilibre entre les différentes formes d'acides

gras poly-insaturés dépend beaucoup de leur apport exogène respectif. De même pour les acides aminés, certaines conditions pathologiques (prématurité, agression, cicatrisation, réaction inflammatoire) font état de besoins différents et les possibilités de synthèse endogène peuvent devenir réellement limitantes. Ainsi, par exemple, la possibilité de la synthèse de la tyrosine à partir de la phénylalanine grâce à l'activité de la phénylalanine hydroxylase peut devenir insuffisante lors de l'agression rendant cet acide aminé *semi-essentiel*.

Dans ce contexte comment peut-on situer le glucose ? L'organisme humain est particulièrement adapté pour synthétiser du glucose jusqu'à se rendre totalement indépendant de tout apport exogène (1). Certaines tribus d'esquimaux peuvent avoir une diète totalement dépourvue en glucose pendant de longues périodes ce qui ne les empêche pas de survivre, et de fait, tout être humain est capable de jeûner pendant une période qui dépasse très largement ses propres réserves en glucose (1). Ainsi, il est bien clair que le glucose n'est pas un nutriment essentiel au sens où nous venons de le voir. Cependant, il est nécessaire de bien préciser que les notions d'essentialité et d'importance sont souvent un peu floues et confondues l'une avec l'autre. Le glucose n'est pas un nutriment essentiel mais son importance est fondamentale pour toutes les cellules. De manière un peu "accrocheuse", on pourrait dire que "*le glucose est tellement essentiel à la vie que l'organisme s'est assuré sa propre indépendance grâce à une synthèse endogène très efficace le mettant à l'abri de tout aléa lié aux variations d'un apport exogène fluctuant*".

2 - LE GLUCOSE EST AU CENTRE DU METABOLISME ENERGETIQUE CELLULAIRE

La vie repose sur des transferts d'énergie permettant d'utiliser celle qui est contenue dans l'univers (en l'occurrence dans les nutriments) pour la synthèse de nos propres constituants ou la réalisation de travail mécanique, osmotique, électrique, etc... (2). Initialement, la vie est apparue avant l'oxygène et de fait la forme archaïque de notre métabolisme énergétique est-elle anaérobie. Cette production anaérobie d'ATP est possible grâce au clivage d'une molécule de glucose en deux molécules de lactate : c'est la glycolyse (Figure 1). Ainsi, il est important de souligner que le glucose (ou le glycogène) est le seul précurseur possible pour synthétiser de l'ATP en l'absence d'oxygène ou de métabolisme oxydatif. Bien sûr, l'apparition progressive de l'oxygène sur terre a profondément transformé notre métabolisme énergétique en permettant une oxydation complète de nos nutriments en CO₂ et H₂O (2). Si le glucose a conservé une part prépondérante dans la production d'ATP grâce à l'oxydation du pyruvate, les acides gras sont devenus une alternative quantitativement importante voire même dominante dans certains tissus comme le foie.

Figure 1 : Métabolisme du glucose et glycolyse.

La glycolyse est une voie ubiquitaire présente dans toute les cellules et permet la synthèse de pyruvate à partir de glucose. Après l'entrée de glucose dans la cellule, cette formation de pyruvate est régulée par plusieurs étapes :

(1) au niveau de la phosphorylation du glucose par une famille d'enzymes, les hexokinases (dont la glucokinase). La description d'hexokinase liée à la membrane mitochondriale éclaire d'un jour nouveau les conceptions de la régulation de la glycolyse dans certaines cellules (tumoraux) ou certaines conditions (déficit énergétique).

(2) au niveau de la phosphofructokinase (PFK) enzyme bien connue pour être dépendante entre autres mécanismes de l'état énergétique cellulaire et du pH.

(3) au niveau de la pyruvate kinase enzyme allostérique à régulation très fine (cAMP dépendante) véritable siège de la production d'ATP glycolytique (ou anaérobie). Il faut noter que l'excès d'équivalents réduits produits parallèlement à la glycolyse ne peut être éliminé que par oxydation mitochondriale ou conversion de pyruvate en lactate. Ceci explique qu'en l'absence d'oxydation mitochondriale, la glycolyse conduise à la formation de lactate et non de pyruvate.

L'oxydation mitochondriale du pyruvate est sous la dépendance du complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase (4), dépendant de la vitamine B₁. Cette réaction est aussi très finement régulée et sous la dépendance des trois principaux potentiels cellulaires en rapport avec l'état énergétique : le potentiel redox, le potentiel phosphate et le rapport CoA libre/acétylCoA. Des modifications à ce niveau pourraient expliquer certaines hyperlactatémie ou acidose lactiques en pathologie.

(5) la production d'ATP oxydatif à partir des glucides suppose une machinerie mitochondriale intacte et la réduction d'oxygène en eau.

La production anaérobie d'ATP, donc exclusivement à partir de glucose, n'a pas qu'un rôle anecdotique ou limité aux situations extrêmes et temporaires que peuvent représenter l'anoxie ou l'ischémie. En effet, il devient de plus en plus clair que le métabolisme cellulaire de l'ATP est très compartimenté et selon son origine, mitochondriale ou glycolytique, l'ATP n'est pas utilisé pour les mêmes fonctions (2). Les transferts d'énergie en rapport avec les activités de la membrane plasmique (pompes et canaux membranaires) seraient plus particulièrement sous la dépendance de la production glycolytique d'ATP. De la même manière il semble qu'au cours des processus de division ou de maturation cellulaire l'augmentation de la production d'ATP d'origine glycolytique soit un évènement précoce et important. Ce phénomène a été étudié dans les phénomènes tumoraux et passerait en partie par une modification de l'enzyme permettant de phosphoryler le glucose : l'hexokinase (3).

Il est important de mentionner que l'équilibre entre la quantité de pyruvate oxydé par rapport à celle qui est exportée hors de la cellule sous forme de lactate dépend principalement de l'activité d'une enzyme mitochondriale : la pyruvate déshydrogénase (1). En effet celle-ci est responsable de la formation d'acétylCoA à partir de pyruvate et donc régule la quantité de pyruvate qui sera *in fine* oxydé dans le cycle de Krebs. Ce complexe multi-enzymatique (trois activités) crucial dans le métabolisme énergétique cellulaire est le siège d'une régulation particulièrement fine, inhibé par ses produits acétylCoA et NADH, il est aussi inhibé ou activé par phosphorylation/déphosphorylation. Ainsi au total, le flux de l'oxydation du pyruvate dans le cycle de Krebs est-il dépendant des trois grands paramètres de l'énergétique cellulaire : le potentiel rédox ($\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$), le rapport acétylCoA/CoA libre et le potentiel phosphate ATP/ADP.Pi. De plus ce complexe multienzymatique nécessite la présence indispensable d'un cofacteur, la thiamine, ou vitamine B1 après phosphorylation sous forme de pyrophosphate de thiamine (1). Ainsi les carences de cette vitamine ont elles des conséquences importantes sur le métabolisme énergétique cellulaire et plus particulièrement sur l'équilibre entre oxydation mitochondriale des glucides et production de lactate. Les désordres pathologiques liés à la carence de cette vitamine sont connus sous le nom de Béri-béri. Il existe une forme particulière qui nécessite d'être reconnue : le Shoshin Béri-béri qui est une manifestation d'insuffisance circulatoire aiguë le plus souvent dans un contexte d'éthylisme, de jeûne et d'acidose lactique (4).

Le glucose possède donc un rôle très spécifique dans le métabolisme énergétique de chaque cellule.

3 - PLACE DU GLUCOSE DANS LE METABOLISME ENERGETIQUE DES DIFFERENTS TISSUS DE L'ORGANISME (4)

Si l'évolution de notre métabolisme énergétique général s'est faite, comme nous l'avons vu, vers un métabolisme oxydatif permettant d'utiliser l'énergie contenue dans les trois grandes classes de nutriments : glucides, lipides et acides aminés, certains tissus ont conservé un métabolisme anaérobie prépondérant ou unique pour des raisons très spécifiques en rapport avec leur fonction (1, 5). Ainsi, comme cela est bien connu, les hématies sont paradoxalement très riches en oxygène mais ont un métabolisme anaérobie puisque ne possédant pas de mitochondries. De même, les cellules basales de la cornée, complètement transparentes, sont dépourvues de mitochondries, car ces organelles sont des corps denses à la lumière, et de ce fait ces cellules ont un métabolisme énergétique exclusivement basé sur l'hydrolyse du glucose. Un autre exemple peut être fourni par les cellules de la couche médullaire du rein, car elles se trouvent dans une zone pratiquement avasculaire et donc dépourvue en apport sanguin. Leur métabolisme énergétique repose principalement sur la dégradation du glucose présent dans l'ultra-filtrat glomérulaire en lactate (5).

Dans le cadre des différences spécifiques liées à chaque tissu, il est important de considérer le métabolisme énergétique de l'individu dans son ensemble. Ainsi le métabolisme des différents organes est-il complémentaire et les distinctions spécifiques d'un tissu à l'autre n'ont-elles d'intérêt que pour comprendre et disséquer les différentes composantes d'un métabolisme global très complexe (Figure 2). Le cycle glucose-lactate de Cori est un bon exemple de cela. Les hématies sont entièrement dépendantes du glucose pour satisfaire leurs besoins énergétiques, le caractère strictement anaérobie de leur métabolisme est responsable d'une production de lactate dans le plasma strictement parallèle au glucose utilisé. Ce lactate n'est pas éliminé de l'organisme mais est recyclé par le foie en glucose permettant de régénérer le glucose qui pourra être réutilisé par les érythrocytes d'où la notion de cycle glucose-lactate (5). Comme l'énergie utilisée par le foie est principalement d'origine lipidique et que ce sont les mêmes molécules carbonées qui recirculent, on voit bien que la distinction entre glucides et lipides est complexe : les hématies utilisant une source énergétique exclusivement glucidique qui est régénérée à partir de la combustion des lipides dans le foie.

Figure 2 : Le glucose est métabolisé dans les différents tissus de manière complémentaire le plus souvent.

Si une partie de celui-ci est dégradé en CO₂ (cycle de Krebs) et H₂O (oxydation phosphorylante) une autre partie est recyclée via le cycle de Cori (glucose-lactate). Il est important de considérer dans ce contexte que le métabolisme des différents organes est ainsi complémentaire avec le foie qui occupe une position centrale. De plus certains tissus consomment du glucose qui est en réalité recyclé à partir du lactate et de l'énergie fournie par la β-oxydation. Enfin, certains tissus dépourvus de métabolisme oxydatif sont entièrement dépendants de la glycolyse pour leur fourniture d'ATP.

4 - COUVERTURE OPTIMALE DES BESOINS DE BASE EN GLUCOSE : STOCKAGE OU SYNTHÈSE ? (6, 9)

Le plus grand paradoxe concernant le glucose peut être simplement résumé : alors que c'est le métabolite le plus ubiquitaire et le plus nécessaire à tous les tissus, c'est aussi celui qui est le plus faiblement stocké. Le tableau 1 montre bien que le glycogène, forme de stockage du glucose, ne représente que la plus faible des réserves de l'organisme : l'ensemble du glycogène hépatique et musculaire ne correspond qu'à moins de 4 % des réserves lipidiques sous forme de triglycérides. Il est important de réaliser l'avantage logistique considérable que représente le stockage sous forme

lipidique pour l'homme. En effet, compte tenu du rendement plus élevé de l'oxydation des graisses (en terme de masse) par rapport aux glucides (deux fois plus grand), de la nature strictement hydrophobe des triglycérides ainsi que de la charge osmotique importante que représente le stockage des glucides, il s'ensuit une différence pondérale considérable de masse par calorie stockée : on peut calculer schématiquement que si l'ensemble des réserves énergétiques stockées sous forme de triglycérides l'étaient sous forme de glycogène, la masse corporelle d'un individu donné serait multipliée au moins par deux. Ainsi, il est intéressant de constater que, à quelques exceptions près, un stockage énergétique prépondérant sous forme lipidique correspond principalement aux espèces vivantes animées de mouvements (animaux), tandis que les plantes, espèces immobiles ont un stockage préférentiel sous forme de glucides (amidon).

Tissus	masse (kg)	Kcal	Kjoules
T. adipeux	15	141.000	30.000
Protéines	6	24.000	5.700
Glycogène (muscle)	0,150	600	144
Glycogène (foie)	0,075	300	72
TOTAL		165.900	39.600
Sang et liquides extracellulaire			
glucose	0,020	80	19
acides gras libre	0,0003	3	0,71
triglycérides	0,003	30	7,2
TOTAL		113	27

Tableau 1 : Les réserves énergétiques d'un sujet (70 kg) idéal, jeune et en bonne santé.

Si la couverture de besoins en glucose, lorsque l'apport exogène est insuffisant, n'est pas assurée par des réserves, elle doit l'être par des capacités de synthèse adaptées : c'est la gluconéogenèse principalement hépatique mais aussi rénale dans une certaine mesure (jusqu'à 30 % de la production de glucose lors du jeûne prolongé) (1). Alors que les acides gras ne peuvent en aucun cas être des précurseurs du glucose chez l'homme, (du moins lorsqu'ils comptent un nombre pair d'atomes de carbone) la synthèse de glucose est essentiellement assurée à partir des réserves protéiques musculaires (acides aminés gluco-formateurs). Le glycérol est également un précurseur potentiel mais quantitativement plus faible (15 % environ) tandis que le lactate, qui représente à lui seul la moitié de la gluconéogenèse, ne correspond en fait qu'à un recyclage de carbones dans le cycle glucose-lactate (1, 7, 8).

Au total, si le glucose n'est que faiblement stocké, sa synthèse hépatique très active à partir des protéines musculaires met l'organisme à l'abri de toute pénurie. De plus il est important de

retenir que s'il est possible de synthétiser des lipides à partir des glucides, l'inverse n'est pas possible chez l'homme.

Il est intéressant de considérer que la période néonatale est particulièrement cruciale dans le domaine du métabolisme du glucose. En effet durant la vie *in utero*, c'est l'alimentation ou le foie maternel qui assurent la production de glucose. Le foie fœtal ne possède pas l'équipement enzymatique approprié pour la gluconéogenèse. Au moment de la naissance, en quelques heures se met en place pour la première fois la transcription d'un enzyme-clef de la gluconéogenèse, la phosphoenolpyruvate carboxykinase. Cette transcription est possible parce que la glycémie et l'insulinémie du nouveau-né baissent temporairement, l'activité cérébrale étant assurée à ce moment par la cétogenèse, très intense à ce moment de la vie (10).

5 - ALTERNANCE ENTRE PHASE NOURRIE ET PHASE DE JEUNE : LES MODIFICATIONS DU METABOLISME DU GLUCOSE SONT DETERMINANTES. (6, 7, 8)

La couverture de besoins constants par des apports discontinus suppose des mécanismes efficaces de stockage ou d'utilisation des nutriments en alternance. Le métabolisme du glucose tient une part privilégiée dans cette alternance métabolique car dans la prise alimentaire la proportion de glucides est prépondérante alors que comme nous l'avons vu dans l'énergie stockée la part des triglycérides est nettement dominante. On peut dire que le glucose, nutriment majoritaire au cours du repas est oxydé de façon libérale en phase nourrie tandis qu'il devient un substrat précieux, (car synthétisé à partir des protéines musculaires) et oxydé avec parcimonie au cours des périodes de jeûne.

Deux mécanismes de régulation sont principalement en cause dans ce mouvement d'alternance de l'oxydation des glucides ou des lipides, il s'agit de l'inhibition réciproque de l'oxydation de l'un par l'autre ainsi que de l'activation réciproque de leur stockage ou de leur synthèse (8). Le premier mécanisme repose sur les caractéristiques du transport des acides gras dans la mitochondrie par un complexe enzymatique la carnitine acyl transférase (CAT), lequel est fortement sous le contrôle d'un métabolite-clef le malonylCoA. L'insuline élevée en phase post-prandiale a pour conséquence de stimuler la glycolyse ce qui élève la concentration du malonylCoA et ainsi réduit l'entrée des acides gras dans la mitochondrie : *lorsque l'oxydation du glucose est facilitée par l'insuline, l'oxydation des acides gras est inhibée tandis que leur stockage sous forme de triglycérides est activé.* Le second mécanisme est presque exactement l'image en miroir du précédent : l'enzyme-clef de l'oxydation mitochondriale des glucides, la pyruvate deshydrogénase est fortement inhibée par l'accumulation de son produit l'acétyl CoA. Ainsi, lorsque des acides gras sont oxydés par la voie de la β -oxydation, l'acétylCoA ainsi produit a pour conséquence d'inhiber fortement l'oxydation des glucides et de favoriser la gluconéogenèse. Il est bien clair que c'est

l'insuline qui joue un rôle déterminant dans ce mécanisme fondamental de bascule de l'utilisation des substrats dans le métabolisme énergétique en fonction de l'état nutritionnel.

6 - BESOINS EN GLUCOSE ET PATHOLOGIE (8, 11)

La survenue d'une pathologie quelconque est le plus souvent responsable d'une altération de l'état nutritionnel d'une part en réduisant la prise alimentaire, voire en l'abolissant complètement, et d'autre part en augmentant les besoins énergétiques et protéiques, c'est l'hypercatabolisme caractéristique des états aigus. De plus, l'instauration d'un état de résistance relative à l'insuline modifie les échanges inter-organes de glucose en particulier en réduisant la quantité de glucose métabolisé, pour une glycémie donnée, dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux principalement (8). On observe également au cours de l'agression une accélération du recyclage du glucose en particulier *via* le cycle de Cori. Bien que la couverture des besoins énergétiques chez les patients en situation d'agression ne soulève pas les mêmes problèmes que celle de l'apport azoté, la place respective des sources glucidiques ou lipidiques demeure l'objet d'un débat (11). S'il a bien été montré que l'excès de glucides en situation d'agression pouvait avoir des conséquences délétères sur le métabolisme hépatique, notamment avec la survenue d'une stéatose hépatique, il est néanmoins classique de retrouver une amélioration de la balance azotée avec des apports glucidiques lorsque ceux-ci sont raisonnables (60 à 70 % de la dépense énergétique). En effet, c'est davantage l'excès énergétique qui est responsable des complications hépatiques que le glucose *per se*. Parmi les différentes sources possibles d'glucides, le glucose tient une place très prépondérante sinon exclusive.

CONCLUSION

Le glucose, qui n'est pas un nutriment essentiel, au sens strict du terme, est en fait un nutriment cellulaire d'importance vitale fourni soit par des apports exogènes soit par une synthèse endogène (majoritairement à partir des protéines musculaires). L'importance des glucides en général et du glucose en particulier doit être appréciée au plan métabolique, énergétique et structurel. Les réserves sous forme de glycogène sont quantitativement faibles mais qualitativement importantes de même que le rôle du glucose dans la production énergétique cellulaire. On reconnaît de plus en plus un rôle spécifique à l'ATP d'origine glycolytique. En pathologie, et notamment au cours des états d'agression, le glucose reste un élément majeur du métabolisme énergétique même

si les proportions de glucose recyclé dans les cycles lactate-glucose ou alanine-glucose sont augmentées au détriment de la proportion du glucose oxydé.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEWSHOLME E.A., LEECH A.R. - Control of gluconeogenesis and glycogenolysis. *In* : Newsholme E.A., Leech A.R., John Wiley and sons eds. Biochemistry for the medical sciences. Chichester, 1990, 450-60.
2. LEVERVE X., FONTAINE E., PERONNET F. - Métabolisme énergétique. *Encyl. Méd. Chir., Endocrinologie-Nutrition*, 1996, 10-371-A-10, 12 p.
3. OUDARD S., BOITIER E., POUPON A., MICCOLI L., POUPON M.F. - Hexokinase mitochondriale, enzyme clé de la bioénergétique cellulaire ; une cible potentielle pour une thérapeutique anticancéreuse. *Médecine/science*, 1995, 11, 1121-9.
4. PANG J.A., YARDUNIAN A., DAVIES R., PATTERSON D.L. - Shoshin beriberi : an underdiagnosed condition ? *Intensive Care Med.*, 1986, 12, 380-2.
5. LEVERVE X., GUIGNIER M. - Rôle du Lactate dans le Métabolisme Intermédiaire : Intérêt en Réanimation. *Réan. Soins Intens. Méd. Urg.*, 1990, 6, 491-500.
6. GIRARDET J.P., GOULET O. - Les substrats énergétiques (glucose-lipides). *In* : " Traité de nutrition pédiatrique ", Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. eds, 1993, Maloigne, 839-51.
7. LEVERVE X. - Dénutrition. *In* : " Thérapeutique. De la physiopathologie au traitement ", Hillion P., Le Jeune Cl., Aubert D. eds, 1994, Frison-Roche, Paris, 107-24.
8. LEVERVE X., CARPENTIER F., FONTAINE E., BARNOUD D., GUIGNIER M. - Réponse hormonale à l'agression et hyperglycémie : rôle de la résistance à l'insuline. *In* : " Conséquences Endocriniennes des Etats d'Aggression Aiguë " (J.M. Boles), Collection Perspectives en Réanimation, 1992, Arnette, Paris, 101-20.
9. SCHMITZ J. - Hydrates de carbone. *In* : " Traité de nutrition pédiatrique ", Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. eds, 1993, Maloigne, 3-32.
10. GIRARD J. - La gluconéogenèse : une voie métabolique essentielle au maintien de l'homéostasie glucidique du nouveau-né. *Médecine/sciences*, 1993, 9 : 297-309.
11. COHEN S., MOUAKHAR R. - Apports calorico-azotés en phases pré- et post- opératoires : nature et durée. *Nutr. Clin. Métab.*, 1995, 9 : 83-90.

POINTS ESSENTIELS

Substrat essentiel : substrat non synthétisable par l'organisme et indispensable à sa croissance (ou à son entretien) : dans cette définition au sens strict *le glucose n'est pas un nutriment essentiel*. Par contre, aucune cellule ne peut totalement se passer de glucose *et dans ce sens* le glucose est d'une importance vitale.

Substrat énergétique dominant : sur le plan quantitatif, le glucose n'est que *très faiblement stocké* en comparaison des lipides ou des protéines.

L'organisme humain est particulièrement adapté pour synthétiser du glucose jusqu'à se rendre potentiellement *totalemt indépendant de tout apport exogène*. Au cours du jeûne, la synthèse nette de glucose est essentiellement assurée à partir des réserves protéiques musculaires.

Les glucides sont les nutriments majoritaires de la prise alimentaire et le glucose est oxydé de façon prioritaire en phase nourrie tandis qu'il devient un substrat précieux (car synthétisé à partir des protéines musculaires), oxydé avec parcimonie au cours des périodes de jeûne.

Seul précurseur possible pour synthétiser de l'ATP en l'absence d'oxygène, le glucose est aussi le substrat énergétique unique de certains tissus (hématies, zone médullaire rénale, cellules souches de la cornée, etc...).

En l'absence d'oxydation mitochondriale, le métabolisme du glucose conduit au lactate qui est recyclé par le foie en glucose (cycle glucose-lactate de Cori). L'oxydation du glucose est liée à la présence de vitamine B1 dont la carence entraîne des conséquences importantes sur l'équilibre entre oxydation mitochondriale des glucides et production de lactate.

II - BIODISPONIBILITE DES GLUCIDES ET PRODUCTION HEPATIQUE DE GLUCOSE

J.P. RIOU, S. NORMAND

La glycémie est, après la calcémie, le paramètre biologique sanguin le plus finement régulé de l'organisme. Cette régulation s'exerce par l'intermédiaire de nutriments et d'hormones qui agissent sur la production de glucose, essentiellement par le foie, et l'utilisation de glucose par l'organisme. Ces deux paramètres, production et utilisation, sont les facteurs régulateurs et régulés de la glycémie (Figure 3).

Figure 3 : Régulation de la glycémie le matin à jeun.

a) Les voies métaboliques contribuant à la production et à l'utilisation du glucose.

b) Le foie joue un rôle prédominant du fait de la régulation de la production par l'insuline et le glucagon.

La mise en jeu de ces régulations va permettre de maintenir la glycémie dans la fourchette étroite de 3,5 à 7,5 mM, quel que soit l'état nutritionnel de l'organisme. Dans ce chapitre, nous limiterons notre propos à l'étude de la régulation de "l'hyperglycémie" observée après l'absorption d'hydrates de carbone. Cette régulation va profondément modifier le métabolisme du glucose et donc la biodisponibilité des glucides.

Si le glucose est pratiquement le seul substrat glucidique énergétique des cellules du corps humain, il ne représente, à l'état libre, qu'une très faible proportion des glucides que nous absorbons. De ce fait, ceux-ci vont subir, au cours de la digestion, de profondes modifications pour être transformés en glucose. Certains d'entre eux, tel le fructose par exemple, qui est l'hexose libre le plus abondant de notre alimentation, seront transformés dans le foie en glucose ou en glucides complexes. Ainsi, les phénomènes de digestion et le foie vont jouer un rôle considérable dans la biodisponibilité des glucides présents dans notre alimentation.

1 - PRODUCTION HEPATIQUE DE GLUCOSE

L'utilisation de traceurs du métabolisme du glucose a permis depuis longtemps de quantifier *in vivo* la production et l'utilisation du glucose par l'organisme. Le développement durant les quinze dernières années de traceurs marqués avec des isotopes stables a permis de quantifier *in vivo* chez l'homme, non seulement la production de glucose par le foie, mais aussi des voies métaboliques plus complexes tels la néoglucogénèse, le recyclage du glucose, entre le muscle et le foie, la glycolyse, l'oxydation du glucose absorbé.

1.1 - Le matin à jeun

Chez l'homme normal (1-4), la production de glucose 12 h après la dernière prise alimentaire est de l'ordre de 8 à 10 g/h pour un homme de 70 kg (équivalent à $2-2,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$ ou $11-14 \mu\text{Moles.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$). Cette production est assurée essentiellement par le foie (Figure 3) (la contribution du rein dans cette situation est négligeable). Cette production, ce débit d'apparition dans le sang du glucose provient essentiellement de la glycogénolyse (50 à 75 %) et, à un moindre degré, de la néoglucogénèse (25-50 %). Deux éléments fondamentaux contribuent dans cette situation à faire du foie un organe producteur de glucose : la glycémie normale et l'insulinémie à 5-10 $\mu\text{U/ml}$. Lorsque la glycémie, dans la veine porte, est à 4-5 mM, le glucose est librement capté par l'hépatocyte (le transporteur Glut2 n'est pas limitant) mais n'est pas utilisé car la glucokinase

(enzyme assurant la première étape métabolique du glucose dans le foie) a une affinité basse pour le glucose : 8-10 mM. De plus, du fait de l'hypoinsulinisme relatif, la glucokinase, qui est induite par l'insuline et/ou le glucose, est peu active. Dans ces conditions, l'enzyme, qui assure la transformation du glucose-6 phosphate en glucose, la glucose-6 phosphatase, a une activité supérieure à la glucokinase. L'hypoinsulinisme relatif le matin à jeun permet l'activation progressive de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse, deux voies métaboliques qui vont produire le glucose-6 phosphate et donc, du fait de l'activité de la glucose-6 phosphatase, le glucose.

1.2 - Charge orale en glucose

Lorsque, le matin à jeun, on absorbe du glucose, celui-ci va transiter par la muqueuse intestinale, la veine porte puis traverser le foie et apparaître dans la circulation générale (Figure 4). Une heure après l'absorption de 1 g/kg de glucose, le débit glucosé sus-hépatique atteint $6-7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$ (1-2). On admet aujourd'hui, après de longs débats, que l'essentiel du glucose apparaissant est le glucose d'origine alimentaire. Dans ces conditions, la production endogène de glucose est presque totalement inhibée. Pratiquement, 100 % des carbones glucidiques d'origine alimentaire sont retrouvés dans le sang circulant durant les 6 h qui suivent l'absorption d'une charge glucosée. Cette observation maintenant solidement établie, ne signifie pas que le glucose absorbé n'ait pas été en partie stocké par le foie. On estime actuellement qu'environ 20 % de la charge glucidique sont stockés dans le foie sous forme de glycogène. Ce stockage est probablement transitoire. Il survient essentiellement durant les 2-3 premières heures pour faire place ensuite à une nouvelle libération. De façon schématique et un peu simpliste, une partie de l'excès d'énergie absorbée sous forme de glucose est stockée transitoirement dans le foie sous forme de glycogène pour être ensuite libérée. Ainsi, 6 h après une charge orale en glucose, le débit glucosé hépatique est revenu à l'état basal ($2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$). Ce dernier provient exclusivement du foie, qui libère du glucose provenant pour les deux tiers des stocks de glycogène pré-existant et pour un tiers des stocks reconstitués pendant la charge orale en glucose.

1.3 - Charge orale en fructose

Ces paramètres ont pu être quantifiés récemment (5) démontrant, si besoin était, le caractère très particulier du métabolisme de ce glucide. Le fructose n'est pas insulino-sécréteur et le seul organe pouvant l'utiliser de façon significative est le foie. L'absorption de fructose augmente de façon très modeste la glycémie et la production hépatique de glucose ($3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$) (Figure 5). Cette augmentation est très transitoire, ce qui ne veut pas dire que le fructose ne va pas contribuer au maintien de la glycémie. En effet, une grande partie du fructose absorbé est stockée dans le foie

sous forme de glycogène qui va ensuite être libéré sous forme de glucose circulant. Le fructose se comporte ainsi au niveau physiologique comme un “ sucre lent ” non pas du fait d’une absorption lente mais du fait de son métabolisme hépatique orienté vers la synthèse de glycogène. Les mécanismes sous-jacents à cette voie métabolique particulière ont été récemment élucidés.

Figure 4 : Evolution des paramètres métaboliques au cours de deux charges orales en glucose 0,5 et 1 g.kg⁻¹ (D’après 1).
La glycémie est pratiquement indépendante de la quantité de glucose absorbé car l’insulinémie est proportionnelle à la charge.

Figure 5 : Evolution des paramètres cinétiques du métabolisme du glucose après absorption de 0,5 et 1 g.kg⁻¹ de glucose ou de fructose. (D'après 1 et 5)

Le débit d'apparition du glucose (RaT) n'est pratiquement pas modifié par l'absorption de fructose (partie gauche de la figure) quelle que soit la quantité absorbée.

Le fructose n'est ni hyperglycémiant ni insulinosécréteur (partie droite de la figure).

1.4 - Charge orale en amidon

Lorsqu'un sujet normal absorbe 75 g d'équivalent glucose sous forme de glucides complexes (pâtes, 7), le débit hépatique de glucose augmente beaucoup moins ($4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$) qu'après une charge équivalente en glucose. L'augmentation est moindre et la cinétique est très différente. En effet, le débit élevé va se maintenir pendant 4h, comme si le tube digestif délivrait à un débit constant du glucose.

L'essentiel du glucose apparaissant dans le sang circulant est le glucose d'origine alimentaire (6).

2 - UTILISATION PERIPHERIQUE DU GLUCOSE

2.1 - Le transport du glucose

Les tissus de l'organisme peuvent utiliser le glucose grâce à un transporteur spécifique. Ce transporteur, nommé GLUT, est une protéine trans-membranaire qui a été bien caractérisée durant les 10 dernières années. Six protéines différentes ont été isolées. Les gènes de ces protéines sont exprimés de façon très différente dans les tissus expliquant certaines propriétés spécifiques de leur utilisation du glucose. Par exemple, le foie et les cellules β des îlots de Langerhans expriment essentiellement Glut2 qui a un Km très élevé pour le glucose (15-20 mM). Le muscle, le tissu adipeux et le myocarde expriment essentiellement GLUT4, qui a un Km bas pour le glucose (3-7mM). GLUT4 est donc "rate limiting" pour ces tissus. De plus, GLUT4 est le seul transporteur sensible à une action immédiate de l'insuline qui l'active, et surtout augmente sa concentration sur la membrane plasmique de ces tissus insulino-sensibles.

2.2 - Le matin à jeun

A l'état post-absorptif, l'essentiel du glucose va être utilisé (Figure 3) par des tissus non-insulino-dépendants, à savoir le cerveau (6 g/h), les cellules sanguines, la médullaire rénale, le tube digestif. Moins de 20 % du glucose sont utilisés par le muscle, 80 % du glucose utilisé sont oxydés essentiellement dans le cerveau ($1,5$ à $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$). Le foie joue donc un rôle très prédominant dans le contrôle de la glycémie le matin à jeun.

2.3 - Au cours de l'absorption de glucides

Au cours d'une charge orale en glucides, l'augmentation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline. L'élévation de l'insulinémie à $30-40 \mu\text{U/ml}$ va inhiber la production endogène de glucose, mais surtout augmenter l'utilisation périphérique en activant le transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux, le muscle étant quantitativement le tissu de loin le plus important. Dès que l'utilisation devient supérieure à la production, c'est-à-dire 60-90 mn après la charge orale, la glycémie va diminuer pour revenir à des valeurs normales 3-4 h après l'absorption de glucose. Le transport du glucose dans le muscle *via* GLUT4 est limitant à la différence du foie. Une fois phosphorylé en glucose-6 phosphate, le glucose va pouvoir suivre deux voies métaboliques : l'oxydation et le stockage. L'oxydation augmente au cours d'une charge orale de $1,5$ à $3-4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$. En l'absence d'exercice, cette voie métabolique est vite saturée malgré l'activation de cette voie par l'insuline au niveau de la pyruvate déshydrogénase. La saturation rapide de l'oxydation explique qu'au moins initialement une grande partie du glucose utilisé par le muscle va être stockée dans celui-ci sous forme de glycogène grâce à l'activation de la glycogène synthase musculaire par l'insuline et le glucose 6 phosphate.

3 - VARIATIONS DE LA BIODISPONIBILITE EN FONCTION DES APPORTS NUTRITIONNELS

Les voies métaboliques utilisées par le glucose dans le foie, le muscle et le tissu adipeux, sont soumises à un contrôle "rigide" par l'insuline et/ou les nutriments. Il apparaît de plus en plus clairement aujourd'hui que les nutriments glucidiques et lipidiques peuvent, par eux-mêmes, agir sur l'expression des gènes des enzymes contrôlant leur propre métabolisme.

Un régime riche en glucides va induire dans le foie les enzymes de la glycolyse et de la lipogénèse (ainsi que dans le tissu adipeux) et inhiber la synthèse des enzymes de la néoglucogénèse et de l'oxydation des lipides. Dans ces conditions, le foie va devenir un tissu important de l'utilisation du glucose favorisant une lipogénèse d'origine glucidique. Au niveau musculaire, les capacités d'oxydation glucidique sont augmentées probablement du fait de

l'inhibition concomitante de la lipolyse. La baisse des acides gras libres circulants favorise l'utilisation et l'oxydation glucidique dans le muscle. Un régime riche en lipides et le jeûne vont induire une inhibition de la glycolyse hépatique, une stimulation de la néoglucogénèse et une augmentation des capacités d'oxydation des acides gras, notamment dans le foie.

Ces éléments expliquent au moins en partie la diminution de l'oxydation du glucose dans ces conditions et la courbe d'hyperglycémie pseudo-diabétique (8).

CONCLUSION

La biodisponibilité des glucides est dépendante de leur nature, de leur métabolisme et de la sécrétion d'insuline qu'ils engendrent. Si le foie et le muscle sont les tissus régulateurs prédominants, le rôle des tissus non insulino-dépendants (cerveau, tube digestif, cellules sanguines...) et le rôle du tissu adipeux ne sauraient être oubliés, notamment dans les situations pathologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. TISSOT S., NORMAND S., GUILLUY R., PACHIAUDI C., BEYLOT M., LAVILLE M., COHEN R., MORNEX R., RIOU J.P. - Use of a new gas chromatograph isotope ratio spectrometer to trace exogenous ^{13}C labelled glucose at a very low level of enrichment in man. *Diabetologia*, 1990, 33 : 449-56.
2. KELLEY D., MITRAKOU A., MARSH H., SCHWENK F., BENN J., SONNENBERG G., ARCANGELI M., AOKI T., SORENSEN J., BERGER M., SONKSEN P., GERICH G. - Skeletal muscle glycolysis, oxidation and storage of an oral glucose load. *J. Clin. Invest.*, 1988, 81 : 1563-71.
3. FERRANNINI E., BJORKMAN O., REICHARD G.A., ALESSANDRO J.R., OLSON M., WHAREN J., DEFRONZO R.A. - The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. *Diabetes*, 1985, 34 : 580-8.
4. WOLFE R.R. - Tracers in metabolic research. Radioisotope and stable isotope/mass spectrometry methods. *In : Laboratory and Research Methods in Biology and Medicine*, Vol. 9, New York, Alan R.LISS, 1984.
5. DELARUE J., NORMAND S., PACHIAUDI C., BEYLOT M., LAMISSE F., RIOU J.P. - The contribution of naturally labelLed ^{13}C fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia*, 1993, 36 : 338-45.
6. NORMAND S., PACHIAUDI C., KHALFALLAH Y., GUILLUY R., MORNEX R., RIOU J.P. - ^{13}C appearance in plasma glucose and breath CO_2 during feeding with naturally ^{13}C -enriched starchy food in normal man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55 : 430-5.
7. NORMAND S., KHALFALLAH Y., LOUCHE-PELISSIER C., PACHIAUDI C., ANTOINE J.M., BLANC S., DESAGE M., RIOU J.P., LAVILLE M. - Influence of dietary fat on postprandial glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically ^{13}C enriched durum wheat. *Br. J. Nutr.*, 2001, 86 : 3-11.
8. FERY F., D'ATELLIS N.P., BALASSE O. - Mechanisms of starvation diabetes: a study with double tracer and indirect calorimetry. *Am. J. Physiol.*, 1990, 259 : E770-7.

POINTS ESSENTIELS

Le glucose est transporté dans les cellules par une protéine membranaire appelée GLUT (glucose transporteur). GLUT 4, présent dans le muscle, le myocarde et le tissu adipeux, est le seul transporteur insulino-dépendant. GLUT 2, présent dans le foie et les îlots de Langerhans, n'est jamais limitant.

Le foie et le muscle sont les tissus essentiels de la régulation de la glycémie le matin à jeun et au cours d'une charge orale en glucose.

L'insuline est l'hormone essentielle qui agit sur le foie, organe producteur de glucose (inhibition) et sur le muscle et le tissu adipeux, organes utilisateurs de glucose (stimulation).

Le fructose, seul glucide simple présent en quantité significative dans l'alimentation a un métabolisme radicalement différent de celui du glucose. Il n'est pas insulino-sécréteur.

III - INDEX GLYCEMIQUE DES ALIMENTS

J. BRAND MILLER, P.D. FAIFST

1 - QU'EST-CE QUE L'INDEX GLYCEMIQUE ?

L'index glycémique est une méthode scientifique basée sur l'évaluation et la comparaison de la réponse glycémique post-prandiale liée à la consommation d'aliments glucidiques. Les aliments isoglucidiques sont comparés et classés selon leur réponse glycémique par rapport à un aliment de référence (en général glucose ou pain blanc). Le concept de l'index glycémique a largement été développé et a été décrit comme reproductible et comme présentant un intérêt clinique. Les travaux portant sur l'index glycémique ont en particulier souligné la rapidité de digestion et d'absorption des aliments amylicés "modernes" qui se caractérisent par des réponses glycémiques importantes. Ces travaux ont réfuté la théorie qui voulait que les aliments contenant du sucre produisaient les réponses glycémiques les plus élevées. En réalité, les aliments sucrés entraînent en moyenne des réponses glycémiques par gramme de glucides plus faibles que celles des aliments amylicés courants. Les résultats de ces travaux trouvent d'importantes implications dans le régime des diabétiques, l'hyperlipidémie, le contrôle de l'appétit, la performance sportive et la carie dentaire.

2 - COMMENT DETERMINE-T-ON L'INDEX GLYCEMIQUE D'UN ALIMENT ?

La consommation d'aliments glucidiques entraîne une élévation provisoire de la glycémie, suivie d'une diminution, la concentration glycémique basale étant atteinte dans les 2 à 3 heures. L'ensemble de l'élévation et la diminution de la glycémie (déterminée par la surface sous courbe) sont utilisées pour déterminer l'index glycémique d'un aliment. La glycémie est mesurée après une nuit de jeûne (le début du repas représente le temps 0) puis toutes les 15 minutes pendant 2 heures chez les sujets sains et toutes les 30 minutes pendant 3 heures chez les sujets diabétiques. La quantité de glucides de chacun des aliments est la même, elle est habituellement de 50 g. L'index glycémique est déterminé en calculant l'aire sous courbe correspondant à l'aliment à tester, par rapport à l'aire sous courbe de l'aliment de référence. Par définition, l'aliment de référence (pain blanc ou sirop de glucose) a un index glycémique égal à 100.

L'interconversion des résultats obtenus selon l'aliment de référence choisi est possible en utilisant le facteur 100/70 (l'index glycémique du pain blanc est de 70 lorsque le glucose est pris comme aliment de référence). Ce facteur de conversion a été utilisé pour l'élaboration des tables internationales d'index glycémique (1). Dans la pratique, l'essai porte sur un groupe de 8 à 12 sujets

et l'index glycémique retenu est le résultat de la moyenne \pm SE, de l'ensemble des résultats du groupe. La méthode utilisée pour le calcul de l'index glycémique est présentée dans la Figure 6. Les aliments dont l'index glycémique est égal ou supérieur à 70 (glucose = 100) sont considérés comme des aliments d'index glycémique élevé, ceux dont l'index glycémique est égal ou inférieur à 55 sont des aliments de faible index glycémique, ceux dont l'index glycémique est compris entre 56 et 69 sont considérés comme ayant un index glycémique intermédiaire (2).

Figure 6 : Mesure de l'index glycémique d'un aliment.

1. Une quantité d'aliments contenant 50 g de glucides est donnée à un sujet volontaire. Par exemple pour tester des spaghettis, il sera proposé au sujet 200 g de spaghettis, ce qui fournit 50 g de glucides (ces valeurs sont fournies par les tables de composition des aliments. 50 g de glucides est équivalent à 3 cuillères à soupe de glucose en poudre.
2. Pendant les 2 heures qui suivent (3 heures si le sujet est diabétique) des échantillons de sang sont prélevés toutes les 15 mn pendant la 1^{ère} heure puis toutes les 30 minutes les heures suivantes. Les concentrations du glucose sanguin des échantillons sont mesurées au laboratoire puis enregistrées.
3. Les concentrations de glucose sanguin sont portées sur un graphe et les aires sous courbe sont calculées à l'aide d'un programme informatique.
L'effet de l'aliment sur les concentrations sanguines en glucose sont calculées en utilisant l'aire sous courbe (partie hachurée). L'aire sous courbe pour l'aliment à tester est comparée à l'aire sous courbe de l'aliment de référence (habituellement 50 g de glucose pur ou une portion de 50 g de pain blanc).
4. La réponse des sujets volontaires aux spaghettis (ou de quelque aliment testé) est comparée à celui ou celle de la réponse glycémique à 50 g de glucose pur (l'aliment de référence).

5. L'aliment de référence est testé à 2 ou 3 occasions séparées et la moyenne des valeurs obtenues est calculée, ceci afin de réduire les variations journalières des réponses glycémiques.

3 - QU'EST-CE QUE L'INDEX GLYCEMIQUE DONNE COMME INDICATION ?

L'index glycémique indique la quantité de glucose facilement disponible, fournie par la digestion de l'aliment, c'est-à-dire la somme du glucose libre et de celui issu des produits de la digestion de l'amidon et du sucre (3). Les amidons rapidement digérés fournissent du glucose, plus rapidement disponible que les aliments lentement ingérés. C'est la raison pour laquelle l'état physique et chimique de l'amidon présent dans un aliment est l'un des plus importants déterminants de l'index glycémique. La réponse glycémique due aux sucres est le reflet du type de sucres présents. La réponse glycémique du glucose est élevée (IG = 100), alors que celle du fructose est faible (IG = 20). L'index glycémique du saccharose (di-oside formé de l'association d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose) est une valeur intermédiaire (IG = 65) entre celles de l'index glycémique de ses deux composants.

Plus l'index glycémique est élevé, plus la glycémie, après consommation de l'aliment glucidique, est élevée. Le pic glycémique atteint sera, en général, plus élevé comme l'est l'aire sous courbe. Le riz soufflé (IG = 89), le glucose étant pris comme aliment de référence, et les pommes de terre cuites (IG = 85) ont des index glycémiques très élevés, ce qui signifie que leur effet sur la glycémie est presque aussi importante que celui d'une prise ne comportant que du glucose. La Figure 7 montre la réponse glycémique après consommation de pommes de terre, comparée à celle après consommation de glucose pur. La Figure 8 montre que les aliments de faible index glycémique (lentilles = 28) se caractérisent par un profil de courbe glycémique plus plat. Le pic glycémique est inférieur et le retour aux valeurs basales est plus lent (c'est-à-dire que la montée et la chute de la glycémie sont de plus faible amplitude) que pour un aliment à index glycémique élevé. Ces différences entre les aliments ont des implications importantes pour le régime du diabétique.

Figure 7 : Effets du glucose pur (50 g) et de pommes de terre cuites (portion de 50 g de glucides) sur les concentrations de glucose sanguin.

Figure 8 : L'effet de glucose pur (50 g) et de lentilles (portion de 50 g de glucides) sur les concentrations de glucose sanguin.

Bien que l'index glycémique soit basé sur des portions de 50 g de glucides, l'ordre des aliments est *grosso modo* le même si on les compare sur la base de portions usuelles ou pour 1 000 kJ ou pour 100 g d'aliments. Certaines personnes ont prétendu que l'aire totale sous-courbe serait identique pour un index glycémique élevé ou bas, si le glucose plasmatique était mesuré sur un laps de temps assez long. Cependant, il n'en est rien car l'organisme est capable de restaurer plus rapidement l'euglycémie après l'ingestion d'un aliment digéré lentement qu'après celle d'un aliment à digestion rapide. Une analogie peut être faite avec un robinet complètement ouvert au-dessus d'un seau avec un petit trou au fond : le seau va se remplir vite et se vider très lentement. Au contraire, si le robinet coule très lentement, la même quantité d'eau dans le seau va se vider avec une accumulation minimale (comme l'aire sous courbe).

4 - VARIATIONS INDIVIDUELLES ET INTERINDIVIDUELLES

Des tests répétés avec le même type d'aliment, chez les mêmes sujets, indiquent qu'il existe un degré de variabilité acceptable. Chez des sujets normaux, sains, le coefficient de variabilité individuel est de 22 %. Chez des patients avec un DNID (diabète non insulino-dépendant), il est de 16 % mais il atteint 30 % chez les patients avec un DID (diabète insulino-dépendant) (4). Comme c'est le cas pour n'importe quelle réponse biologique, il y a une assez grande variation entre les sujets. Cependant, il est clair que les sujets tendent à suivre un tracé précis, donnant des réponses hautes, basses ou modérées sur une base cohérente. En pratique donc, les aliments vont s'échelonner de la même façon quant à leurs effets glycémiques, chez différents individus (5).

Il existe le même degré de pertinence pour des tests menés sur les mêmes aliments, dans différents groupes d'individus dans le monde (1). Par exemple, il a été trouvé la même valeur, entre 69 et 71 (le glucose étant pris comme valeur de référence) pour le pain blanc, dans 5 études différentes, et une valeur de 32 à 40 pour les pommes dans 4 études. Malgré cette concordance, on ne peut attendre d'un aliment un index glycémique précis. De petites différences de moins de 10 à 15 unités correspondent à l'erreur associée à la mesure de l'index glycémique (4). Il est des cas de grande variation dont la raison n'est pas toujours évidente. Ainsi par exemple, l'index glycémique du porridge mesuré dans 8 études différentes varie de 42 à 75, probablement en raison de degrés de broyage variable selon les pays. Les états physiques différents de l'amidon peuvent donc influencer fortement l'index glycémique (6-8). Ainsi, le degré de mouture et de précuisson de l'orge influencent l'index glycémique final du porridge.

La taille des particules est l'un des facteurs les plus importants qui conditionnent l'index glycémique d'un aliment parce qu'elle influence le degré de gélatinisation de l'amidon (absorption et gonflement du grain) au cours de la cuisson et son accessibilité à l'attaque enzymatique. Lorsque la taille des particules diminue (depuis le grain entier jusqu'à la farine), le degré de gélatinisation au cours de la cuisson augmente, ce qui entraîne l'augmentation de l'index glycémique du produit final (9-11). La taille différente des particules et le niveau de gélatinisation permettent d'expliquer les valeurs des différentes variétés de pain (12-14). Quelques valeurs différentes d'index glycémique peuvent être directement en relation avec des différences génétiquement déterminées de composition du grain d'amidon. Le riz (15) fournit un bel exemple d'aliment dont l'index glycémique varie selon la teneur en amylose (16). Les aliments manufacturés, tels que les céréales du petit déjeuner, fabriqués dans des conditions standards, montrent des variations moindres que des produits crus qui sont préparés et cuisinés selon des conditions variables.

5 - CRITIQUES VIS-A-VIS DU CONCEPT D'INDEX GLYCEMIQUE

Dans les années 1980, le concept d'index glycémique appliqué au contrôle du diabète a fait l'objet de critiques. La reproductibilité de l'index glycémique, son application à des repas complexes et ses effets à long terme, ont fait l'objet de débats. L'index glycémique était uniquement considéré comme permettant de comparer les aliments mais ne permettait pas de comparer des repas complexes, comportant des lipides, des protéines et d'autres aliments. Cette critique n'est plus valable mais reste toutefois largement ancrée. Aujourd'hui, il existe 15 études portant sur des repas complexes et 14 études à long terme qui mettent en évidence des résultats positifs à propos de l'emploi de l'index glycémique, ou de l'emploi de glucides lents dans le traitement du diabète et/ou de l'hyperlipidémie (17).

6 - ETUDES A LONG TERME UTILISANT LE CONCEPT D'INDEX GLYCEMIQUE

Une revue portant sur 11 études à long terme en cross-over a montré que des régimes à faible index glycémique entraînaient une réduction moyenne de l'hémoglobine glycosylée de 9 %, de la fuctosamine de 8 %, du peptide C urinaire de 20 % et de la glycémie de 16 %. Le cholestérol était diminué en moyenne de 6 % et les triglycérides de 9 %. Ces améliorations étaient retrouvées chez les sujets bien équilibrés mais également chez les sujets DNID mal équilibrés en surpoids. Une étude était menée chez 13 enfants diabétiques DID, d'autres études portaient sur des adultes DID. Dans la plupart de ces études, l'index glycémique de l'ensemble du régime était diminué de 13 à 28 %.

Le concept d'index glycémique a également été décrit comme utile dans le suivi clinique du diabète. Frost et Wildmeyer ont testé 60 sujets dont le diagnostic de DNID était récent. Ils ont été randomisés et ont reçu, pendant 12 semaines, soit des conseils diététiques généraux soit des conseils diététiques accompagnés de conseils sur les aliments à faible index glycémique (18). Le groupe à faible index glycémique, non seulement comme cela était prévisible, a été capable de réduire l'index glycémique de son régime mais a également diminué l'apport en lipides et augmenté l'apport en glucides et en fibres. Ce groupe se caractérisait également par des valeurs de la fructosamine et du cholestérol significativement inférieures à celles du groupe témoin. L'ensemble de ces résultats indique que de simples modifications du régime reposant sur le concept d'index glycémique entraînent des résultats positifs dans le contrôle du diabète.

Une première critique faite à ces résultats est que l'amélioration est modeste. Il faut noter que les modifications du régime sont également modestes. Les régimes à faible index glycémique n'étaient pas particulièrement à haute teneur en fibres ou à faible teneur en lipides parce que les sujets ne devaient pas perdre de poids. Dans la plupart de ces études, la moitié seulement des glucides à fort index glycémique était remplacée par des glucides à faible index glycémique, ce qui veut dire que des aliments à fort index glycémique tels que le pain et les pommes de terre ne devaient pas être complètement supprimés. De plus, l'étude s'adressait à des sujets vivant librement, non institutionnalisés ou hospitalisés, dont l'alimentation est moins bien contrôlée mais dont les conditions sont plus réalistes que pour des patients institutionnalisés. Dans l'une des études (19), les patients ont indiqué qu'ils se sentent mieux à la suite d'un régime à faible index glycémique.

7 - INDEX GLYCEMIQUE DES ALIMENTS CONTENANT DES SUCRES

Les sucres, à la fois les sucres naturellement présents et les sucres ajoutés, sont des composants importants de l'alimentation des pays développés. Ils fournissent environ 20 % de l'apport énergétique total et près de la moitié de la consommation totale de glucides. La croyance selon laquelle les aliments contenant des sucres produisent une réponse glycémique plus rapide que celle des aliments amylacés, est peu étayée sur le plan scientifique. Dans une importante étude portant sur 39 aliments contenant des sucres, les résultats de l'index glycémique ont été classés depuis les valeurs les plus faibles (14 ± 4 pour des yaourts à faible teneur en lipides et artificiellement sucrés), jusqu'aux valeurs très élevées (102 ± 9 pour des comprimés de glucose)(20). La valeur moyenne de l'index glycémique était toutefois seulement de 56 (glucose = 100). L'index glycémique d'aliments ne contenant que des sucres naturellement présents était identique à celui des aliments contenant des sucres ajoutés (IG moyen : 53 vs 58, $p = 0,08$). De la même façon, l'index insulémique moyen des aliments contenant des sucres naturellement présents n'était pas significativement différent de celui d'aliments contenant des sucres ajoutés (56 vs 61, $p = 0,16$). De plus, les réponses concernant les *cakes*, *muffins*, *cookies* et *crakers* avec ou sans sucres ajoutés n'étaient pas significativement différentes. Les aliments contenant des sucres ajoutés qui produisaient des réponses significativement plus élevées comprenaient les pêches en conserve, le lait, le yaourt et les boissons douces. Cependant, même dans ces circonstances, les valeurs de l'index glycémique de ces aliments qui contiennent des sucres ajoutés sont inférieures à l'index glycémique du pain.

Il est scientifiquement démontré que les aliments contenant du sucre, qu'il soit brut ou raffiné, entraînent des réponses glycémiques et insulémiques qui sont semblables ou inférieures à celles de beaucoup d'aliments amylacés classiquement rencontrés dans l'alimentation des pays développés. En réalité, l'apport en sucres simples est le principal facteur qui détermine l'index glycémique du régime DNID. Cet apport en sucres simples est *inversement* corrélé à l'index glycémique du régime : ainsi plus la quantité de sucres simples consommée est élevée, plus l'index glycémique moyen du régime est bas (21).

8 - DES REGIMES A INDEX GLYCEMIQUE ELEVE PEUVENT AGGRAVER LA RESISTANCE A L'INSULINE

Pour de nombreuses populations indigènes, l'occidentalisation a modifié l'alimentation et a augmenté la prévalence du diabète. La qualité de glucides consommés représente l'un des changements les plus importants : les glucides, lentement digérés et absorbés, ont été remplacés par des glucides à réponse glycémique et insulémique élevée (22-23). Les régimes à l'origine de réponse glycémique élevée peuvent majorer la résistance à l'insuline et ainsi accélérer l'apparition du DNID

(24). Des travaux récents menés sur des modèles animaux confortent cette hypothèse (25-27). Si les résultats de ces travaux peuvent être extrapolés à l'homme, les implications du rôle des glucides à index glycémique élevé dans le développement de syndrome métabolique, d'obésité et de DNID seront importantes. L'étude menée aux Etats-Unis (*Harvard nurse's health study*) a déjà fourni quelques précisions sur l'augmentation du risque de DID liée à un régime à fort index glycémique (28).

9 - INDEX GLYCEMIQUE, SATIETE ET PERTE DE POIDS

L'index glycémique est corrélé à la capacité que possèdent les aliments lorsqu'ils sont consommés, d'induire la satiété (le sentiment de plénitude). Comparés aux amidons digérés rapidement, les glucides à digestion lente sont associés de façon cohérente à une satiété plus marquée (29-30). Un petit déjeuner à index glycémique élevé, comme par exemple du riz soufflé, produit une satiété beaucoup moins marquée qu'un petit déjeuner de faible index glycémique tel que le *All Bran* ou le porridge (Figure 9). Les différences de satiété ont été validées par la mesure de l'hormone de satiété, la cholecystokinine et par les prises caloriques au cours des repas suivants. Les régimes à faible index glycémique peuvent également permettre une perte de poids plus marquée en raison de mécanismes liés à des concentrations inférieures en insuline (31).

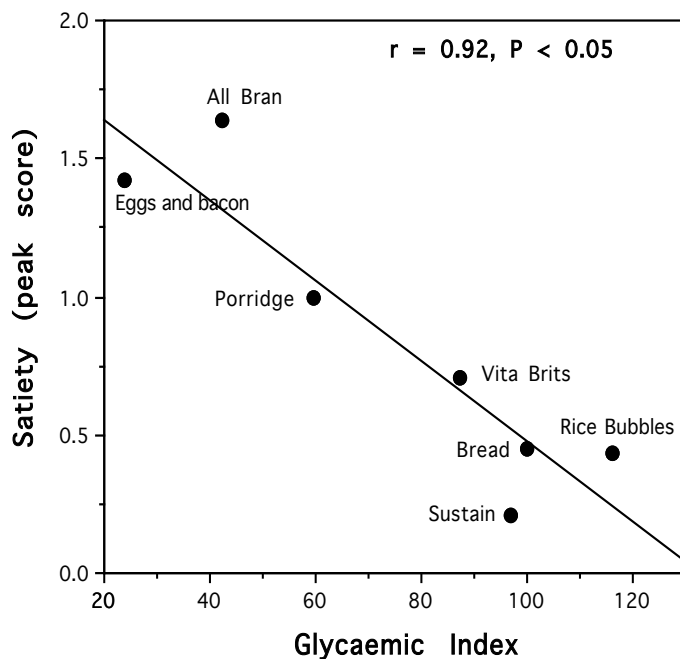


Figure 9 : L'index glycémique d'un aliment permet de prédire la satiété induite par cet aliment (27).

10 - INDEX GLYCEMIQUE ET PERFORMANCE SPORTIVE

Le concept d'index glycémique est également impliqué dans les domaines du sport et de l'exercice physique. Les physiologistes du sport recommandent maintenant des aliments à faible et fort index glycémique en fonction des situations (32). Thomas *et al.* (33) ont mis en évidence que, comparée à des aliments à fort index glycémique, la consommation d'aliments à faible index glycémique dans l'heure qui précède un exercice prolongé, de forte intensité, augmentait le temps de l'endurance de 20 mn. Il a été suggéré que les aliments à faible index glycémique étaient capables de fournir du glucose sanguin lors des dernières étapes de l'exercice, alors que les réserves des autres glucides étaient épuisées. Ainsi, un athlète peut éviter d'avoir besoin de consommer des glucides au cours de l'épreuve. En réalité, pour des activités telles que la natation sur longue distance, la consommation de glucides au cours de l'épreuve n'est pas possible.

Alors que les aliments de faible index glycémique peuvent être la meilleure source de glucides consommée *avant* un exercice prolongé de forte intensité, les aliments de fort index glycémique ont été décrits comme étant bénéfiques lorsqu'ils sont consommés *après* l'effort, lorsque les stocks de glycogène doivent être rapidement reconstitués (34). Coyle (35) recommande que les athlètes consomment au moins 50 g d'aliments d'index glycémique moyen ou élevé immédiatement après l'effort, puis toutes les deux heures, sous forme de 2 ou 3 prises alimentaires supplémentaires. Ces observations peuvent également être utiles pour des activités professionnelles (travailleurs de force) et pour des animaux de labours tels que les chevaux ou les chiens.

11 - INDEX GLYCEMIQUE ET CARIE DENTAIRE

Les aliments amylicés à fort index glycémique peuvent être rapidement hydrolysés par l'alpha-amylase salivaire, produisant des glucides fermentescibles qui peuvent augmenter le risque de carie dentaire. Lingstrom (36) a mis en évidence que la chute du pH liée à la fermentation bactérienne est corrélée à l'index glycémique de l'aliment. Ainsi, dans le cadre de la prévention de la carie, les aliments à faible index glycémique seront préférés aux aliments à fort index glycémique. Puisque les sucres et les amidons sont fermentés dans la bouche, toute mesure de prévention en matière de carie dentaire doit comporter une hygiène buccale et dentaire scrupuleuse.

12 - QUELLES SONT LES LIMITES DU CONCEPT D'INDEX GLYCEMIQUE ?

Le concept d'index glycémique a été critiqué parce que certains aliments ont été catalogués comme "bons" ou "mauvais" uniquement sur la base de leur index glycémique. La teneur en lipides, fibres et sel d'un aliment est également à prendre en compte dans le contrôle du diabète. L'index glycémique peut faire apparaître des aliments riches en lipides comme le chocolat sous un angle faussement positif parce que les lipides, ralentissant la vidange gastrique, atténuent la réponse glycémique. Les aliments riches en lipides tendent à être des aliments à faible index glycémique. Néanmoins, les aliments à faible index glycémique ne doivent être conseillés qu'à condition que la teneur en lipides (saturés) soit faible. La prescription d'un régime pour diabétiques doit en premier lieu prendre en compte l'apport faible en lipides et privilégier les aliments à faible index glycémique.

Les régimes riches en glucides recommandés pour tous les diabétiques sont à l'origine de quelques désaccords, en raison de leur tendance à augmenter les triglycérides sériques et à diminuer le HDL cholestérol (37). Toutefois, la critique portant sur les régimes riches en glucides est invalidée par la prescription de régimes riches en glucides et à faible index glycémique, soit à faible index glycémique et faible teneur en lipides saturés (38). Comparés aux régimes riches en glucides, les régimes riches en acides gras monoinsaturés sont décrits comme améliorant le contrôle du diabète mais en même temps ces régimes confortent l'idée que les régimes à index glycémique élevé ne sont pas souhaitables.

La réponse insulémique à un aliment doit également être prise en compte parce que l'insuline peut être le mécanisme pathogénique sous-jacent qui intervient sur les concentrations des lipides sanguins et le stockage corporel des lipides. En général, les réponses insulémiques ont le même ordre de classement que les réponses glycémiques. Dans quelques cas, l'index glycémique ne prédit pas l'importance de la réponse glycémique en raison du rôle joué par certains stimulateurs non glucidiques de la sécrétion d'insuline. Cela peut vouloir dire qu'une comparaison systématique des réponses insulémiques aux aliments, analogue à celle faite pour l'index glycémique, apparaît justifiée. L'index insulémique peut être particulièrement utile pour des sujets présentant une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie.

Une autre critique faite à l'index glycémique porte sur la taille des portions habituellement servies qui ne correspondent pas à une portion de 50 g de glucides. Quelques aliments peuvent renfermer si peu de glucides que même un index glycémique élevé ne représente aucun intérêt pratique. C'est le cas des carottes, dont l'index glycémique est égal à 92. Il existe peu d'aliments appartenant à cette même catégorie. En théorie, il est possible de montrer que les réponses glycémiques attendues pour une portion habituelle sont bien corrélées à l'index glycémique d'une

portion de 50 g de glucides (travaux non publiés). L'absence de liste exhaustive comportant les valeurs d'index glycémique de marques commercialisées dans les supermarchés et des aliments propres à différentes ethnies, a occulté la mise en application pratique de l'index glycémique. Ce problème a été résolu grâce à la publication de tables internationales des valeurs d'index glycémique comportant 600 références distinctes d'aliments représentant environ 300 types différents d'aliments (1).

13 - L'INDEX GLYCEMIQUE DANS LES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES

Le concept d'index glycémique a été largement adopté en Australie, en France, au Canada, au Royaume-Uni et dans d'autres pays européens. Il s'agit d'un moyen permettant de classer les aliments glucidiques et de préciser les aliments qui permettent un meilleur contrôle du diabète. Toutefois, l'index glycémique fait encore l'objet de controverses et la plupart des associations de diabétiques n'ont pas spécifiquement recommandé d'utiliser la notion d'index glycémique dans les recommandations destinées aux diabétiques. Le groupe d'étude du diabète et de la nutrition de l'E.A.S.D. (European Association for the Study of Diabetes) indique que la plupart des aliments bénéfiques sont ceux qui sont riches en fibres solubles (légumes, lentilles, quelques fruits, avoine et orge) et qui possèdent un faible index glycémique. La difficulté repose sur le fait que de nombreux aliments à index glycémique élevé comme le pain et les pommes de terre sont préférables à des aliments à faible index glycémique riches en acides gras saturés (tels que les chips). Ainsi donc la recommandation la plus importante porte sur la diminution de la teneur en lipides saturés du régime, la deuxième recommandation importante également étant probablement de diminuer l'index glycémique de ce régime.

CONCLUSION

Au cours des deux décennies passées, le concept d'index glycémique a fait l'objet de recherches importantes qui ont confirmé sa reproductibilité, son application aux repas mixtes et son utilité clinique dans le diabète et les hyperlipidémies. Il apparaît clairement que la consommation régulière d'aliments glucidiques lentement digérés améliore le contrôle glycémique et lipidique de sujet DID ou DNID. Contrairement aux régimes à haute teneur en lipides monoinsaturés proposés aux diabétiques, les régimes à faible index glycémique sont rassasiants et facilitent la perte de poids. L'index glycémique a des implications importantes dans les sports de performance mais des recherches complémentaires doivent préciser les meilleures conditions d'utilisation de régimes comportant des aliments à fort ou faible index glycémique. L'index glycémique des aliments devrait être pris en considération dans les recherches épidémiologiques portant sur la pathogénèse du

DNID et du syndrome métabolique. Enfin, l'index glycémique doit être impliqué dans l'étude du vieillissement et des fonctions mentales.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOSTER-POWELL K., BRAND MILLER J. - International tables of glycemic index. Am. J. Clin. Nutr., 1995, 62 : 871S-93S.
2. BRAND MILLER J., FOSTER-POWELL K., COLAGIURI S. - The GI Factor. Hodder and Stoughton : Sydney, 1990.
3. ENGLYST H.N., VEENSTRA J., HUDSON G.J. - Measurement of rapidly available glucose (RAG) in plant foods : a potential *in vitro* predictor of the glycaemic response. Br. J. Nutr., 1996, 75 : 327-37.
4. WOLEVER T.M.S., JENKINS D.J.A., JENKINS A.L., JOSSE R.G. - The glycemic index : methodology and clinical implications. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54 : 846-54.
5. BRAND MILLER J., LOBBEZOO I. - Replacing starch with sucrose in a high glycaemic index breakfast cereal lowers glycaemic and insulin responses. Eur. J. Clin. Nutr., 1994, 48 : 749-52.
6. COLLINGS P., WILLIAMS C., MACDONALD I. - Effects of cooking on serum glucose and insulin responses. BMJ, 282 : 1032.
7. O'DEA K., NESTEL P.J., ANTONOFF L. - Physical factors influencing post prandial glucose and insulin responses. Am. J. Clin. Nutr., 1980, 33 : 760-5.
8. BRAND J.C., NICHOLSON P.L., THORBURN A.W., TRUSWELL A.S. - Food processing and the glycemic index. Am. J. Clin. Nutr., 1985, 42 : 1192-6.
9. HEATON K.W., MARCUS S.N., EMMETT P.M., BOLTON C.H. - Particle size of wheat, maize, and oat test meals : effects on plasma glucose and insulin responses and on the rate of starch digestion *in vitro*. Am. J. Clin. Nutr., 1988, 47 : 675-82.
10. HOLT S., BRAND MILLER J. - Particle size, satiety and the glycaemic response. Eur. J. Clin. Nutr., 1994, 48 : 496-502.
11. ROSS S.W., BRAND J.C., THORBURN A.W., TRUSWELL A.S. - Glycemic index of processed wheat products. Am. J. Clin. Nutr., 1987, 46 : 631-5.
12. GRANFELDT Y., BJORK I., HAGANDER B. - On the importance of processing conditions, product thickness and egg addition for the glycaemic and hormonal responses to pasta : a comparison with bread made from « pasta ingredients ». Eur. J. Clin. Nutr., 1991, 45 : 489-99.
13. JENKINS D.J.A., WOLEVER T.M.S., JENKINS A.L., LEE R., WONG G.S., JOSSE R. - Glycemic response to wheat products: reduced response to pasta but no effect of fibre. Diabetes Care, 1983, 6 : 2 : 155-9.
14. ?
15. BEHALL K.M., SCHOFIELD D.J., CANARY J. - Effect of starch structure on glucose and insulin responses in human subjects. Am. J. Clin. Nutr., 1988, 47 : 428-32.
16. BRAND MILLER J., PANG E., BRAMALL L. - Rice : a high or low glycemic index food ? Am. J. Clin. Nutr., 1992, 56 : 1034-6.
17. BRAND MILLER J. - The importance of glycemic index in diabetes. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59 (suppl) : 747S-52S.
18. FROST G., WILDING J., BEECHAM J. - Dietary advice based on the glycaemic advice improves dietary profile and metabolic control in Type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine, 1994, 11 : 397-401.
19. BRAND J.C., COLAGIURI S., CROSSMAN S., ALLEN A., ROBERTS D.C.K., TRUSWELL A.S. - Low glycemic index foods improve long term glycemic control in NIDDM. Diabetes Care, 1991, 14 : 95-101.
20. BRAND MILLER J., PANG E., BROOMHEAD L. - The glycemic index of foods containing sugars : comparison of foods with naturally occurring *versus* added sugars. Brit. J. Nutr., 1995, 73 : 613-23.
21. WOLEVER T.M.S., NGUYEN P., CHIASSON J., HUNT J.A., JOSSE R.G., PALMASON C., RODGER N.W., ROSS S.A., RYAN E.A., TAN M.H. - Determinants of diet glycemic index calculated retrospectively from diet records of 342 individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59 : 1265-9.
22. THORBURN A.W., BRAND J.C., TRUSWELL A.S. - Slowly digested and absorbed carbohydrate in traditional bushfoods : a protective factor against diabetes. Am. J. Clin. Nutr., 1987, 45 : 98-106.

23. BRAND J.C., SNOW J., NABHAN G.P., TRUSWELL A.S. - Plasma glucose and insulin responses to traditional Pima Indian meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990, 51 : 416-20.
24. BRAND MILLER J., COLAGIURI S. - The carnivore connection : dietary carbohydrate in the evolution of non-insulin dependent diabetes. *Diabetologia*, 1994, 37 : 1280-6.
25. BYRNES S., DENYER G., BRAND MILLER J., STORLEIN L. - The effect of amylose vs amylopectin feeding on development of insulin resistance in rats. *J. Nutr.*, 1995, 125 : 1430-7.
26. WISEMAN C.E., HIGGINS J.A., DENYER G.S., BRAND MILLER J.C. - Amylopectin starch induces nonreversible insulin resistance in rats. *J. Nutr.*, 1996, 126 : 410-5.
27. HIGGINS J.A., BRAND MILLER J.C., DENYER G.S. - Development of insulin resistance in the rat is dependent on the rate of glucose absorption from the diet. *J. Nutr.*, 1996, 126 : 596-602.
28. SALMERON J., MANSON J.E., STAMPFER M.J., COLDITZ G.A., WING A.L., WILLET W.C. - Dietary fibre, glycemic load and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, 1997, 277, 472-7.
29. HOLT S., BRAND J.C., SOVENY C., HANSKY J. - Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite*, 1992, 18 : 129-41.
30. HOLT S.H.A., BRAND MILLER J. - Particle size, satiety and the glycaemic response. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1994, 48 : 496-502.
31. SLABBER M., BARNARD H.C., KUYL J.M., DANNHAUSER A., SCHALL R. - Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentration in hyper insulinemic obese females. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, 60 : 48-53.
32. COYLE E.F. - Timing and method of increased carbohydrate intake to cope with heavy training, competition and recovery . *J. Sport Sci.*, 1991, 9 Spec : 29-51.
33. THOMAS D.E., BROTHERHOOD J.R., BRAND J.C. - Carbohydrate feeding before exercise : effect of glycemic index. *Internat. J. Sports Med.*, 1991, 12 : 180-6.
34. BURKE L., COLLIER G., HARGREAVES M. - Muscle glycogen storage following prolonged exercise : effect of the glycaemic index of carbohydrate feedings. *J. Appl. Physiol.*, 1993, 75 : 1019-23.
35. COYLE E.F. - Substrate utilisation during exercise in active people. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 61 : 968S-79S.
36. LINGSTROM P., HOLM J., BIRKHED D., BJORCK I. - Effects of variously processed starch on pH of human dental plaque. *Scan. J. Dent. Res.*, 1989, 97 : 392-400.
37. TRUSWELL A.S. - Glycaemic index of foods. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1992, 46 : S91-S101.
38. RASMUSSEN O.W., THOMSEN C., HANSEN K.W., VESTERLUND M., WINTHER E., HERMANSEN K. - Effect on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high carbohydrate diet in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 1993, 16 : 1565.
39. Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes - 1988. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, 1988, 1 : 145-9.

POINTS ESSENTIELS

L'index glycémique permet de classer les aliments en fonction de leur réponse glycémique par rapport à un aliment de référence.

Le concept d'index glycémique est reproductible et applicable aux repas mixtes.

Les régimes à faible index glycémique ont montré leur utilité clinique dans le traitement du diabète et des hyperlipidémies.

Les aliments de faible index glycémique comprennent des aliments peu transformés tels que le porridge, les *All Bran*, toutes les sortes de pâtes alimentaires, de légumes, de produits laitiers et de nombreux fruits.

De nombreux aliments amylicés issus de technologies modernes ont un index glycémique dont la valeur élevée surprend. Il s'agit de différents pains, de céréales pour petit déjeuner (*cornflakes*), de nombreux types de riz et de pommes de terre.

Les aliments contenant des sucres bruts ou raffinés ont des valeurs d'index glycémique faibles ou modérés.

Des régimes de fort index glycémique peuvent détériorer la résistance à l'insuline et augmenter le risque de développer un DNID.

Les aliments à faible index glycémique sont plus rassasiants que les aliments à fort index glycémique et peuvent favoriser la perte de poids.

La classification des aliments basée sur leur réponse glycémique peut être utile aux sports et à la performance physique.

Les aliments amylicés à fort index glycémique peuvent être aussi cariogènes que certains aliments sucrés.

IV - GLUCIDES ET BILAN ENERGETIQUE

Y. SCHUTZ

Les glucides constituent la source énergétique principale de l'alimentation humaine. Dans certains pays du tiers-monde, jusqu'à 75 % de l'énergie ingérée provient des glucides alors que dans les pays industrialisés environ la moitié de l'énergie est dérivée des glucides. La valeur énergétique des glucides varie en fonction du type de glucide : la chaleur de combustion des monosaccharides (mesurée par bombe calorimétrique) s'élève à 3,75 kcal/g alors que les polysaccharides tels que l'amidon ont une énergie brute plus élevée (4,2 kcal/g). Cette différence peut être attribuée à la proportion relative de carbone, d'oxygène et d'hydrogène dans la molécule (1 g d'amidon hydrolysé libère 1,11 g de glucose). Le glycogène (4,2 kcal/g) est stocké sous forme hydratée dans les tissus et chaque gramme de glycogène est associé à environ 3 g d'H₂O, d'où une densité énergétique du pool de glycogène-H₂O d'environ 1kcal/g. Comme le montre la figure 10, la densité énergétique de la variation de poids à court terme correspond à cette valeur. Par conséquent, les variations aiguës de poids d'un jour à l'autre chez l'homme peuvent être en partie attribuées à des variations de stockage et de mobilisation de glycogène liées à des différences d'alimentation et d'activités physiques.

Figure 10 : Degré de corrélation entre la variation du poids et les déséquilibres du bilan énergétique d'un jour à l'autre chez des sujets de poids normaux.

La pente de la droite de régression suggère qu'une variation de poids de 1 kg est associée à une variation de bilan énergétique de 1000 kcal (d'où une densité énergétique du changement de poids de 1 kilocalorie par gramme). Ceci correspond à la densité énergétique du pool de glycogène hydraté dans la proportion suivante : 1 gramme de glycogène est lié à 3 grammes d'eau (selon Garrow, réf 1).

19,60=Les glucides alimentaires sont impliqués dans la régulation du bilan énergétique car le contrôle de la prise alimentaire dépend en grande partie des besoins glucidiques de l'organisme. En effet, il existe un besoin obligatoire de glucose dans les tissus gluco-dépendants (en particulier le cerveau). Lorsque des sujets sont soumis à une alimentation pauvre en glucides et riche en graisses, on observe une augmentation progressive de la prise alimentaire et par conséquent du poids corporel.

1 - DEVENIR METABOLIQUE DES GLUCIDES

Pendant la phase postprandiale qui suit la consommation d'une diète mixte (contenant plus de 50 % de glucides), le glucose représente le substrat principal absorbé par l'organisme. Il peut suivre 3 voies métaboliques (2) :

- captation par les tissus et oxydation directe,
- captation par le foie et les muscles et synthèse de glycogène,
- captation par le foie et synthèse de lipides (lipogénèse *de novo*).

2 - IMPORTANCE DU PROCESSUS DE LIPOGENESE DE NOVO CHEZ L'HOMME

Lipogénèse signifie synthèse de lipides et lipogénèse *de novo* indique que la synthèse d'acides gras et de triglycérides a lieu à partir de substrats autres que les lipides eux-mêmes tels que le glucose. Les acides aminés susceptibles d'être convertis en acétyl-CoA constituent également un substrat pour la lipogénèse *de novo*. La voie métabolique de la lipogénèse *de novo* a lieu essentiellement dans le foie mais également dans le tissu adipeux. En effet, le foie et le tissu adipeux contiennent des enzymes qui permettent la conversion de glucides en graisse. On ignore l'importance relative de ces deux tissus, mais il semble que la lipogénèse au niveau du tissu adipeux demeure très faible chez l'homme.

La voie biochimique de la synthèse d'acides gras à partir des glucides constitue une "diversion" métabolique fondamentale au stockage de glucides sous forme de glycogène. Elle permet de stocker les glucides sous une forme beaucoup plus concentrée d'énergie (triglycérides) et de détourner les glucides *via* la voie lipidique lorsque les réserves de glycogène sont saturées.

On prétend souvent à tort qu'un apport de glucides exogène est facilement transformé en lipides chez l'homme par le processus de lipogénèse *de novo*. Ce processus a été étudié principalement chez les rongeurs et les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à l'homme. La lipogénèse hépatique est stimulée lorsque l'apport de glucides est chroniquement augmenté. Des études chez l'homme utilisant une charge aiguë massive de glucides (500 g de dextrine-maltose à jeun) ont montré que la synthèse de graisses à partir des glucides constitue un phénomène transitoire (3). La grande variation de la lipogénèse *de novo* en réponse à des facteurs nutritionnels exogènes (fructose par rapport au glucose) et endogènes (résistance à l'insuline) suggère que ce processus, même à des niveaux d'induction faible, possède une fonction régulatoire (production hépatique de glucose et néoglucogenèse ?) qui reste à élucider.

Notons qu'un apport aigu de glucides exogènes engendre avant tout une augmentation de leur propre oxydation accompagnée parallèlement d'une réduction concomitante de l'oxydation des graisses (4). Lorsque la diète de maintien est "mixte" et que le bilan d'énergie est voisin de l'équilibre, le taux de lipogénèse *de novo* est faible et n'excède pas le taux d'oxydation des acides gras de l'organisme entier. En fait, c'est avant tout l'apport de lipides exogènes qui augmente les dépôts de graisse dans le tissu adipeux et non pas le processus de lipogénèse lui-même. La preuve la plus tangible réside dans le fait que le profil d'acides gras du tissu adipeux ressemble à celui qui est ingéré.

Il est intéressant de constater que le processus de lipogénèse constitue un processus coûteux du point de vue énergétique et engendre une thermogénèse beaucoup plus importante (27 %) que la thermogénèse des glucides eux-mêmes (5 à 7 %) et la thermogénèse des lipides (2 - 3 %). Il serait donc intuitivement surprenant que l'organisme humain s'engage dans un processus de synthèse de la graisse énergétiquement très coûteux alors qu'il dispose en abondance d'acides gras contenus dans l'alimentation.

Il existe cependant des conditions particulières où la lipogénèse nette *de novo* peut prendre, chez l'homme, des dimensions appréciables à savoir dans des conditions de bilan énergétique continuellement positif. Deux exemples peuvent être cités :

- chez des patients hospitalisés où une alimentation parentérale centrale hypercalorique constituée de glucose hyperosmolaire est instituée à des taux d'infusion qui surpassent le taux d'oxydation totale de glucose de l'organisme,

- au cours d'une suralimentation en glucides imposée pendant plusieurs jours dont la lipogénèse nette induit une forte thermogénèse (5).

Une étude classique publiée par notre laboratoire a montré que lors d'une suralimentation progressive en glucides d'une durée de 7 jours (1500 kcal/jour au-dessus des besoins énergétiques) chez de jeunes gens minces, les stocks de glycogène doivent augmenter d'environ 500 g avant que le processus de lipogénèse nette soit activé (6). Cette quantité de glycogène mise en réserve dépasse largement les stocks de glycogène d'un individu consommant une diète équilibrée (300-400 g). Lorsque les stocks de glycogène sont saturés, la lipogénèse est stimulée car l'oxydation glucidique atteint un seuil maximum et la seule diversion possible de l'excès de glucides est sa transformation en graisse. Ainsi, la lipogénèse pourrait constituer un témoin sensible de l'amplitude des réserves de glycogène.

La capacité d'oxydation des glucides d'individus en bonne santé et des patients hospitalisés en état critique, atteint un seuil maximum voisin de 4 mg/kg/mn c'est-à-dire environ 3,5 fois la valeur de référence (1,2 mg/kg/mn). En d'autres termes, pour un individu de 70 kg, il est possible d'oxyder un peu plus de 1,1 kcal/mn de glucides ($70 \text{ kg} \times 0,004 \text{ g/kg} \times 4 \text{ kcal/g}$) au repos. En conséquence, une administration prolongée de glucose exogène à des niveaux plus élevés que le niveau maximum d'oxydation de l'organisme engendrera un bilan de glucides chroniquement positif, d'où une augmentation des stocks de glycogène. Après saturation de ces derniers, il en résultera une induction de la lipogénèse *de novo*.

Ces résultats suggèrent par conséquent que les stocks de glycogène ne sont pas complètement saturés dans des conditions d'apports alimentaires *ad libitum*. Il est intéressant d'étudier également la lipogénèse avec une diète " mixte " équilibrée consommée en excès des besoins énergétiques. Lors d'une suralimentation d'une durée de 9 jours à un taux énergétique correspondant à 160 % des besoins, le bilan de glucides calculé sur une période de 24 h retrouve l'équilibre après environ une semaine (4). En revanche, comme le montre la figure 11, le bilan de lipides demeure continuellement positif : le stockage de graisse qui en résulte provient à la fois de l'augmentation nette des apports de graisses exogènes liés à la suralimentation mais également d'une réduction de l'oxydation endogène des graisses. On peut donc en déduire qu'après une phase transitoire d'une durée d'environ une semaine, période pendant laquelle la synthèse de glycogène est accélérée et les réserves de glycogène augmentent, le bilan énergétique positif induit par la suralimentation peut être entièrement expliqué par un bilan de graisse positif dans la mesure où la variation du bilan protéique est négligée.

Figure 11 : Effet d'un apport accru (" Intake ") d'énergie à court terme (de 2 600 kcal à 4160 kcal par jour sous forme d'une alimentation équilibrée) sur l'utilisation et le bilan de glucides et de lipides chez l'homme.

Un apport accru de glucides entraîne non seulement une augmentation progressive de leur propre oxydation mais également une augmentation des stocks de glycogène (" CHO storage "). Après quelques jours d'adaptation, le bilan de glucides retrouve son équilibre. La diminution de l'oxydation des lipides engendrée par un apport accru de glucides résulte de l'effet antilipolytique de l'insuline. Notez qu'au terme de la suralimentation, l'oxydation des glucides est maximale alors que celle des lipides est minimale.

3 - COMMENT MESURER LE PROCESSUS DE LIPOGENESE CHEZ L'HOMME ?

Notons que les mesures de calorimétrie indirecte permettent d'estimer la lipogénèse *de novo* à partir des glucides car le quotient respiratoire (QR), c'est-à-dire le rapport VCO_2/VO_2 , de cette transformation est très élevé (QR=2.75). Lorsque le QR de repos dépasse 1.0 (un QR égal à 1.0 indique 100 % d'oxydation glucidique) et, en excluant toute hyperventilation pulmonaire, la calorimétrie indirecte témoigne d'une synthèse de graisse nette et la valeur du QR permet d'estimer la quantité de graisse formée *de novo* (6).

Des mesures spécifiques de la synthèse de graisse peuvent être effectuées grâce à des études qui utilisent les isotopes stables non-radioactifs. Par exemple, la synthèse des triglycérides peut être calculée sur la base de l'incorporation du deutérium (D_2O) dans les triglycérides plasmatiques. Plus récemment, l'utilisation de substances xénobiotiques acétylées marquées au carbone 13 (7) a permis d'appréhender, par une analyse d'isotopomères, la sécrétion des acides gras intégrés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL, "very low density lipoprotein"). Ces études ont montré que la fraction du palmitate des VLDL dérivés par lipogénèse *de novo* est faible : elle est inférieure à 3 % à jeun et voisine de 5 % à l'état postprandial avec une alimentation occidentale contenant 30-40 % de l'énergie sous forme de graisse (8). En valeur absolue, la synthèse de lipides *de novo* s'élève à moins de 1 gramme par jour. Cependant, la lipogénèse pourrait être beaucoup plus active chez des patients avec excès pondéral et résistance à l'insuline, en particulier lorsque les glucides ingérés sont constitués par du fructose plutôt que du glucose.

4 - EFFET DES GLUCIDES SUR LA DEPENSE ENERGETIQUE

Selon des résultats obtenus chez l'homme, des diètes iso-énergétiques contenant des proportions de graisse et de glucides différentes influencent peu la dépense énergétique totale (9-10). Cependant, une modification du rapport entre les graisses et les glucides exogènes engendre un effet important sur les substrats oxydés en dépit de l'effet relativement faible sur la dépense énergétique (11). Une étude récente dans laquelle on a procédé à une substitution iso-énergétique des graisses par des glucides a confirmé que la dépense énergétique mesurée dans des conditions strictement contrôlées, (chambre calorimétrique) demeure essentiellement la même (12). Bien que la thermogénèse postprandiale des glucides soit plus élevée que celle des lipides, lorsque l'on consomme non pas des substrats isolés mais une alimentation équilibrée qui contient également des protéines, il est difficile de mettre en évidence des différences significatives de dépenses. D'un point de vue théorique, on peut calculer le coût énergétique supplémentaire (basé sur un calcul stoechiométrique) pour une diète de 2400 kcal/j, qui contient 60 % de graisse (et 20 % de glucides) par rapport à 20 % de graisse (et 60 % de glucides). La différence théorique de dépense énergétique résultant de la différence de thermogénèse entre les glucides et les graisses s'élèverait à environ 30 kcal/j seulement (c'est-à-dire environ 1 % de la dépense totale).

5 - INFLUENCE DES GLUCIDES SUR L'OXYDATION DES MACRONUTRIMENTS

Il faut rappeler que la somme de l'oxydation des 3 substrats énergétiques doit correspondre mathématiquement à la dépense énergétique. En conséquence, on peut concevoir qu'une modification de la proportion d'un macronutriment dans la diète sans changer la teneur énergétique globale puisse influencer la proportion de substrats oxydés sans modifier la dépense énergétique. En fait il existe une réciprocité entre les différents substrats énergétiques : une plus grande oxydation des glucides tendra à inhiber l'oxydation des graisses (Figure 11). Ainsi on peut déterminer pour chaque substrat une hiérarchie dans l'oxydation des substrats : certains sont rapidement oxydés tels que le glucose ou l'éthanol alors que d'autres sont peu oxydés dans la phase postprandiale tels que les acides gras. Dans la mesure où la dépense énergétique reste essentiellement constante, une oxydation accrue d'un macronutriment va s'accompagner obligatoirement d'une diminution concomitante de l'oxydation d'un autre macronutriment. En d'autres termes, l'oxydation du glucose et de l'alcool, des glucides tendent à varier dans le même sens que leur apport d'une manière autorégulatoire.

Figure 12 : Flexibilité d'adaptation de l'oxydation des glucides à des différences d'apports résultant de la consommation de diètes contenant un pourcentage de glucides variable : 19 %, 48 % et 79 % de l'énergie (selon Shetty *et al.* réf. 12).

Le graphique montre que dans la mesure où l'apport énergétique est relativement constant (et que l'effet des protéines demeure constant) une augmentation de l'oxydation des glucides engendre une diminution réciproque de l'oxydation des lipides. Ce graphique montre la précision des ajustements dynamiques autorégulateurs de l'oxydation des glucides consécutifs à une variation des apports exogènes dans le but de maintenir les réserves de glycogène dans une fourchette raisonnable.

La figure 12 illustre les modifications de l'oxydation des glucides lorsque l'apport de glucides varie (12) au cours de manipulations diététiques extrêmes sur une période de 3 jours. On constate que l'organisme met tout en œuvre pour maintenir le bilan de glucides équilibré quelque soit l'apport de glucides. Une différence d'apports de plus de 1000 g engendre un stockage de glucides sous forme de glycogène inférieure à 140 g (14 %). En d'autre terme, 86 % de l'excès de glucides ingéré a été oxydé dans les 3 jours. Cette étude montre clairement que des différences substantielles d'apports glucidiques peuvent être automatiquement compensées par un ajustement dynamique des oxydations de glucose après une période transitoire de quelques jours pendant lesquels les stocks de glycogène se modifient. L'autorégulation de l'oxydation des glucides a été confirmée par plusieurs études humaines (4,5,6,9,13). Dans la mesure où l'apport énergétique est voisin des besoins énergétiques, une différence dans la proportion des macronutriments consommés n'aura que peu d'influence sur la dépense énergétique à l'état stable (14).

CONCLUSION

A la différence des lipides, l'oxydation des glucides au repos dépend principalement des apports exogènes et varie dans le même sens. Cependant, les ajustements de l'oxydation des glucides en réponse à un apport augmenté ou diminué ne sont pas immédiats : pendant la période transitoire nécessaire à cette adaptation, les glucides exogènes sont stockés sous forme de glycogène lorsque l'on passe d'apports en glucides bas à apports élevés, alors que le glycogène endogène est mobilisé, lorsqu'on passe d'apports en glucides élevés à apports bas. L'oxydation des lipides constitue un phénomène en miroir de l'oxydation des glucides et peut être considéré comme une régulation de type passive.

Des stocks de glycogène élevés constituent un stimulus pour l'activation de la lipogénèse *de novo*. La lipogénèse n'est induite qu'après un certain délai car la saturation des stocks de glycogène n'est pas immédiate (typiquement 3 à 5 jours de suralimentation en glucides est nécessaire). Bien que la voie métabolique pour synthétiser des lipides à partir des glucides puisse être activée en toute circonstance, à l'heure actuelle, il semble que dans des conditions nutritionnelles habituelles, la lipogénèse *de novo* ne constitue pas un processus d'importance fondamentale chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. GARROW J. - Energy balance and obesity in man. Elsevier / North-Holland, Amsterdam, 1978, (2nd ed.), p.9.
2. JEQUIER E. - Carbohydrates as a source of energy. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59 (Suppl), 682S- 5S.
3. ACHESON K.J., SCHUTZ Y., BESSARD T. *et al.* - Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. Am. J. Physiol., 1994, 246, E62-70.
4. SCHUTZ Y. - The adjustment of energy expenditure and oxidation to energy intake : the role of carbohydrate and fat balance. Int. J. Obes., 1993, 17 Suppl. 3, S23-7.
5. SCHUTZ Y., ACHESON K.J., JEQUIER E. - Twenty-four-hour energy expenditure and thermogenesis : response to progressive carbohydrate overfeeding in man. Am. J. Clin. Nutr., 1985, 9 Suppl 2, 111-4.
6. ACHESON K.J., SCHUTZ Y., BESSARD T. *et al.* - Glycogen storage capacity and *de novo* lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. Am. J. Clin. Nutr., 1988, 48, 240-7.
7. HELLERSTEIN M.K., CHRISTIANSEN M., KAEMPFER S. *et al.* - Measurement of *de novo* hepatic lipogenesis in humans using stable isotopes. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 87, 1841-52.
8. HELLERSTEIN M., SCHWARZ J.M., NEESE R.A. - Regulation of hepatic *de novo* lipogenesis in humans. Ann. Rev. Nutr., 1996, 16 : 523-57.
9. HILL J.O., PETERS J.C., REED G.W. *et al.* - Nutrient balance in humans : effects of diet composition. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54, 10-7.
10. ROUST L.R., MANNEL K.D., JENSEN M.D. - Effects of isoenergetic, low-fat diets on energy metabolism in lean and obese women. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 60, 470-5.
11. LEIBEL R.L., HIRSCH J., APPEL B.E. *et al.* - Energy intake required to maintain body weight is not affected by wide variation in diet composition. Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, 350-5.
12. SHETTY P.S., PRENTICE A.M., GOLDBERG G.R. *et al.* - Alterations in fuel selection and voluntary food intake in response to isoenergetic manipulation of glycogen stores in humans. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 60, 534-5.
13. STUBBS R.J., MURGATROYD P.R., GOLDBERG G.R. *et al.* - Carbohydrate balance and the regulation of day-to-day food intake in humans. Am. J. Clin. Nutr., 1993, 57, 897-903.
14. SCHUTZ Y. - Une calorie glucidique vaut-elle une calorie lipidique ? Cah. Nutr. Diet. XXVII, 1992, 3 : 147-52.

POINTS ESSENTIELS

Les glucides constituent la source principale d'énergie chez l'homme. Lors d'une prise aiguë de glucides, une fraction du glucose absorbé est oxydée alors que l'autre fraction est mise en réserve dans le foie et les muscles sous forme de glycogène hydraté.

La notion erronée que les glucides " font grossir " est liée au fait qu'un apport de glucides élevé engendre une augmentation des réserves de glycogène. Cette molécule est mise en réserve avec de l'eau dans les tissus d'où une densité énergétique de stockage faible (1 kcal/g) : ainsi une prise de poids aiguë pouvant atteindre 1 à 2 kg en quelques jours est couramment observée lorsque l'apport de glucides est sensiblement et soudainement augmenté. L'apport accru de glucides engendre une élévation de l'oxydation du glucose mais parallèlement inhibe l'oxydation des graisses. Les glucides ont donc un effet d'épargne sur l'oxydation des graisses endogènes *via* la stimulation de l'insuline, une hormone antilipolytique. Néanmoins, ceci a relativement peu de conséquences perverses au point de vue du poids corporel dans la mesure où l'apport de lipides exogène demeure faible.

Des prises de glucose progressivement plus importantes montrent que l'oxydation des glucides atteint un seuil maximum et que, par conséquent dans la phase postprandiale une plus grande quantité de glucides est stockée sous forme de glycogène à apport de glucides élevé qu'à apport de glucides faible.

Lors d'apports massifs en glucides sur une période prolongée, la lipogénèse est fortement stimulée mais elle ne devient importante que lorsque les stocks de glycogène sont saturés et que l'apport énergétique est chroniquement supérieur aux besoins énergétiques. Des études récentes chez l'homme ont montré qu'une suralimentation en glucides *relative* (alimentation isoénergétique) ou *absolue* (suralimentation en glucides hyperénergétique) sont les deux capables de stimuler la lipogénèse hépatique chez des individus sains et malades mais dans le premier cas ce processus demeure très faible. Dans des conditions d'alimentation équilibrée voisine des besoins énergétiques, il semble que la lipogénèse *de novo* ne constitue pas une voie métabolique importante chez l'homme.

Les recommandations actuelles des experts en nutrition qui préconisent d'augmenter la proportion de glucides (complexes) dans la ration alimentaire (à plus de 55 % de l'apport énergétique) et de diminuer la proportion de lipides (à moins de 35 %) sont corroborées par les investigations scientifiques récentes relatives au contrôle du bilan énergétique et de substrats chez l'homme.

V - GLUCIDES ET ENERGETIQUE MUSCULAIRE

K.N. JEEJEEBHOY

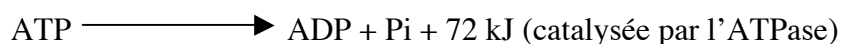
INTRODUCTION

L'énergie nécessaire à la contraction du muscle strié dépend de l'hydrolyse de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP). Les niveaux d'ATP sont maintenus grâce à une réaction enzymatique, catalysée par la créatine kinase et utilisant comme substrat la phosphocréatine (PCr). Consécutivement, la PCr est régénérée grâce à une réaction enzymatique qui utilise l'ATP synthétisée lors de la glycolyse et de l'oxydation aérobie. Les substrats de la glycolyse sont les glucides alors que ceux de l'oxydation aérobie sont à la fois le glucose et les produits de l'oxydation des acides gras. L'importance du rôle des glucides comme une source potentielle d'énergie pour le muscle a été soulignée par l'observation suivante : au cours d'une course de marathon, la fatigue du coureur est associée à une baisse au niveau musculaire de ses réserves en glycogène. Afin de mieux comprendre le rôle des glucides (à savoir le glucose et sa forme stockée, le glycogène) en tant que fournisseur d'énergie pour le muscle, il est indispensable de connaître les voies métaboliques impliquées dans ce processus.

1 - SUBSTRATS UTILISES LORS DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Au repos, le muscle utilise les acides gras libres (AGL) comme source d'énergie. Le glucose qui entre alors dans le muscle est principalement utilisé pour la synthèse du glycogène (forme de stockage).

En début d'exercice, l'énergie immédiatement utilisable pour la contraction musculaire provient de l'hydrolyse de l'ATP. La réaction enzymatique est la suivante :



Cette réaction devrait conduire à une chute du niveau d'ATP. Cependant, ce taux est maintenu grâce à l'Adénosine Di Phosphate (ADP) qui est immédiatement rephosphorylée en ATP grâce à la créatine kinase. La réaction enzymatique est la suivante :



Les deux réactions citées ci-dessus ne nécessitent pas d'oxygène et permettent le maintien d'un taux maximum d'hydrolyse de l'ATP qui est estimé à 2,6 mmol de P/kg de muscle/seconde (1). Les réserves en PCr sont cependant limitées. Lors d'une course de 100 mètres, ces réserves sont suffisantes pour des sprinters de niveau mondial. La quantité totale "PCr +ATP" est d'environ 24 mmol/kg de muscle et est épuisée en 10 secondes lors d'une telle course.

Une activité physique d'intensité modérée entraîne une légère augmentation des taux d'ADP sans chute significative des taux d'ATP. Ce résultat semble paradoxal, mais il est nécessaire de comprendre qu'il existe des différences quantitatives entre ces deux molécules. En fait, les taux d'ADP libre, correspondant à l'ADP métaboliquement active sont normalement d'environ 10 μ moles/g de muscle (poids sec) tandis que la concentration en ATP est d'environ 30 mmoles/g de muscle (poids sec), soit une différence de 1 000. Par conséquent, une chute négligeable d'ATP peut doubler les niveaux d'ADP.

L'augmentation des niveaux d'ADP stimule la phosphorylase, enzyme clé régulant l'hydrolyse du glycogène (glycogénolyse). Ceci se traduit par une augmentation du taux de glucose-6-phosphate, substrat de la glycolyse. De plus, une concentration élevée en ADP stimule la phosphofructokinase (PFK) qui est l'enzyme clé régulant la glycolyse. En définitive, l'augmentation combinée de la disponibilité en substrat et de l'activité enzymatique s'accompagne d'une élévation des taux de glycolyse, entraînant une plus grande synthèse d'ATP et une augmentation de la production de pyruvate. L'absence d'oxydation du pyruvate conduit à la formation de lactate qui s'accumule dans le muscle.

La glycolyse permet de maintenir le turn-over d'ATP à un niveau maximum d'environ 1,4 mmol de P/kg/seconde (2). Ce taux reste constant pendant de courtes périodes, comme c'est indiqué ci-dessous. En effet, l'oxydation du glucose est beaucoup plus lente que la glycolyse et le lactate s'accumule. L'accumulation de lactate entraîne une diminution du pH musculaire. La PFK est alors inhibée et la glycolyse est progressivement limitée. Il est estimé que le niveau maximum de glycolyse peut être maintenu pendant quelques minutes, temps suffisant pour une course de 800 mètres.

Consécutivement, le pyruvate est transformé en acétyl-CoA, substrat du cycle de Krebs (cycle de l'acide tricarboxylique). L'acétyl-CoA est oxydé pour fournir l'énergie nécessaire à la phosphorylation oxydative de l'ADP en ATP dans la mitochondrie. Dans ce contexte, l'augmentation des niveaux d'ADP accroît la consommation mitochondriale d'oxygène et couvre les besoins énergétiques qui sont plus élevés lors de la contraction musculaire. Lors de la glycolyse, des ions hydrogène (H^+) sont produits et sont ensuite utilisés pendant la phosphorylation oxydative.

La valeur maximum du taux de phosphorylation oxydative est de 0,5-0,7 mmol P/kg/seconde si le substrat est le glycogène, alors qu'elle tombe à 0,22 mmol P/kg/seconde si le glycogène musculaire est épuisé et que le muscle dépend du glucose sanguin (3). Ces taux d'utilisation énergétique peuvent être maintenus pendant plusieurs heures comme c'est le cas lors d'un marathon.

Ainsi lors d'une activité physique, toute une série de processus agit conjointement pour maintenir les niveaux de PCr, ADP, Pi et H⁺ dépendamment du niveau de synthèse d'ATP mais aussi selon son utilisation. Lorsque l'exercice s'intensifie, le taux de PCr chute tandis que les taux de Pi et d'ADP s'élèvent. Ces derniers stimulent la glycolyse et la phosphorylation oxydative. Cependant, comme la production de pyruvate est supérieure à son oxydation, le pH musculaire chute et la fatigue apparaît. De plus, le niveau de production énergétique après l'épuisement des réserves en glycogène est deux fois plus faible que lorsque le glycogène est disponible. Lors d'un exercice soutenu, il y a simultanément utilisation et synthèse de glycogène. Mais comme au cours de l'exercice, la synthèse de glycogène est toujours inférieure à son utilisation, le glycogène musculaire finit par s'épuiser et la fatigue s'installe.

2 - TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES ET UTILISATION DES GLUCIDES

Le muscle est composé de trois types de fibres différentes qui sont distinctes les unes des autres par leur teneur en activité ATPasique de la myosine (Tableau 2). Les fibres de type I sont riches en mitochondries et oxydent les lipides au repos. Ces fibres musculaires sont utilisées pour les activités quotidiennes. Les fibres de type II utilisent principalement les glucides non seulement comme substrat du métabolisme aérobie (fibre de type IIa) mais surtout comme substrat du métabolisme anaérobie (type IIb). Elles développent un tonus important et permettent le maintien d'une grande puissance musculaire.

Caractéristiques	Type I	Type IIa	Type IIb
Activité de l'ATPase	faible	enzyme fonctionnant à pH 10,3	deux types différents d'enzyme fonctionnant à pH 4,6 et 10,3 respectivement
Réserves lipidiques	élevées	modérées	faibles
Taux de contraction	lent	rapide	rapide
Glycolyse	faible	modérée	élevée
Oxydation	élevée	modérée	faible
<i>VASCULARISATION</i>	élevée	modérée	faible
Contenu mitochondrial	élevé	modéré	faible

Tableau 2 : Caractéristiques des fibres musculaires.

3 - PHYSIOLOGIE DE L'UTILISATION DES GLUCIDES PAR LE MUSCLE

Au repos, le glucose fourni au muscle provient soit du foie, soit de l'ingestion de glucides alimentaires. Les glucides entrent dans le muscle grâce à un groupe de récepteurs au glucose appelé GLUT-4. Ces récepteurs sont normalement abondants dans les compartiments intracellulaires. Leur insertion dans la membrane plasmique est facilitée par l'insuline (4). De plus, l'activité physique entraîne aussi la translocation de GLUT-4 depuis les compartiments cytoplasmiques vers la membrane plasmique (5). L'insuline est la principale hormone qui facilite l'entrée de glucose dans le muscle. L'exercice musculaire est un autre processus qui comme l'insuline, favorise l'entrée du glucose dans le muscle. Le glucose est rapidement phosphorylé en glucose-6-phosphate dans le muscle. Ce composé phosphoré est soit utilisé pour donner du pyruvate lors de la glycolyse, soit converti par la phosphoglucomutase en glucose-1-phosphate pour entrer ensuite dans la voie de synthèse du glycogène (Figure 13).

Figure 13 : Voie de la synthèse du glycogène

3.1 - Glycolyse

Quand le muscle se contracte, l'ATP est hydrolysée pour fournir immédiatement l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. L'hydrolyse de l'ATP s'accompagne d'une accumulation d'ADP qui consécutivement augmente le niveau de glycolyse. Néanmoins, la glycolyse est un moyen inefficace de métaboliser le glucose pour obtenir de l'énergie. En effet, la production d'ATP par ce processus est seulement de 3 moles d'ATP par mole de glucose. D'autre part, le niveau de glycolyse est induit par l'hydrolyse d'ATP et l'augmentation d'ADP. La glycolyse peut donc fournir dans ces conditions très rapidement de l'énergie. Elle est la principale source d'énergie pour les fibres de type II.

3.2 - Phosphorylation oxydative

Ce processus fournit de l'énergie pour de longues périodes mais en faibles quantités. Quand les réserves en glycogène sont élevées, le taux de production énergétique est deux fois supérieur à celui observé lorsque le glycogène est épuisé et que le muscle dépend du glucose sanguin. Lorsque l'intensité de l'effort physique est à environ 40 % de son niveau maximum, la proportion d'énergie en provenance des glucides est proche de 60 % et celle en provenance des lipides proche de 40 %. La quantité de glucides oxydés peut être maintenue pendant environ deux heures mais tombe à 30 % au bout de quatre heures (6). Ceci s'explique par le fait que les taux sanguins d'AGL augmentent lors d'un effort soutenu. Les AGL entrent alors en compétition avec le glucose comme substrat des fibres aérobies.

4 - GLUCIDES ALIMENTAIRES ET PERFORMANCE MUSCULAIRE MAXIMALE

4.1 - Glycogène musculaire

Pour comprendre l'intérêt d'une alimentation spécifique permettant d'atteindre une performance musculaire maximale, il faut savoir qu'un muscle au repos possède des réserves en glycogène d'environ 90 mmol/kg. Ces réserves disparaissent après 70 minutes d'un effort physique égal à environ 80 % de son niveau maximum. Comme il a été mentionné précédemment, le muscle fatigue à ce niveau d'effort. En conséquence, plus la réserve en glycogène du muscle est grande, plus la capacité à effectuer un effort physique intense est importante. Cependant, les glucides alimentaires n'influencent pas directement les réserves en glycogène du muscle. Toutefois, si les réserves musculaires en glycogène sont épuisées par un régime pauvre en glucides associé à une activité physique, la réalimentation avec un régime riche en glucides augmente de façon

significative le glycogène musculaire qui peut alors atteindre 200-300 mmol/kg. Cette manipulation nutritionnelle permet d'augmenter la capacité à soutenir un effort physique correspondant à environ 75 % de son niveau maximum (7). Le rapport entre la durée de l'effort et les réserves en glycogène est quantitatif. En effet, il peut varier d'environ 60 minutes quand le glycogène musculaire est d'environ 60 mmol/kg à 300 minutes quand les réserves sont d'environ 290 mmol/kg.

4.2 - Glycogène hépatique

Un exercice intense épuise le glycogène hépatique car des quantités importantes de glucose sont libérées par le foie dans la circulation sanguine. Si l'exercice a lieu après un régime pauvre en glucide, le glycogène hépatique diminue et la glycémie chute de 5,0 à 2,8 mmol/l. A ce stade, l'hypoglycémie peut survenir chez certaines personnes (7).

En conclusion, un régime riche en glucides est essentiel pour maintenir les réserves hépatique et musculaire en glycogène afin de permettre ensuite une meilleure performance musculaire. Pour accroître l'entrée de glucose dans le muscle, il est important de consommer des glucides après un entraînement physique car à ce stade, les réserves en glycogène sont épuisées et le nombre de récepteurs GLUT-4 au niveau de la membrane plasmatique est maximum.

Après cette description du rôle des glucides dans la performance musculaire, il est nécessaire à présent d'aborder les mécanismes par lesquels l'alimentation et la malnutrition peuvent altérer la performance musculaire.

5 - MALNUTRITION ET ENERGETIQUE MUSCULAIRE

Les répercussions de la malnutrition sur l'énergétique musculaire ont été étudiées grâce aux modèles animaux. Ces derniers ont permis non seulement de mesurer le potentiel transmembranaire et le taux de potassium (K^+) intracellulaire dans les fibres musculaires, mais aussi d'explorer l'énergétique cellulaire grâce à la méthode de résonance magnétique nucléaire au phosphore 31 (^{31}P -RMN). Ces études ont permis de comprendre les effets d'un régime pauvre en calorie et d'une réalimentation sur l'énergétique musculaire.

5.1 - Manipulation nutritionnelle

Dans ce genre d'étude, les rats sont divisés en deux groupes de façon randomisée. Le premier groupe de rats correspond au groupe dit contrôle et est nourri *ad libitum* (sans restriction). Le deuxième groupe de rats correspond au groupe dit malnutri. Les rats du groupe malnutri reçoivent une quantité moindre de calories égale à 25 % de l'apport énergétique consommé par les rats du groupe contrôle. Chez les rats malnutris, les mesures sont réalisées après une perte de poids correspondant à 20 % de leur poids initial. Un autre groupe de rats malnutris avec la même perte de poids est réalimenté *ad libitum* pendant une semaine.

Grâce à ce modèle, nous avons mesuré au niveau des fibres musculaires le taux de K^+ intracellulaire au moyen de microélectrodes à double branche sensibles au K^+ .

5.2 - Potassium intracellulaire

Dans le muscle soléaire (fibres musculaires de type I), le taux moyen de K^+ intracellulaire était significativement inférieur dans le groupe malnutri comparé au groupe contrôle (107 *versus* 139 mM, $p < 0,05$). Une semaine de réalimentation chez les rats malnutris augmentait significativement le taux de K^+ musculaire qui atteignait pour ce groupe la valeur de 124 mM (8).

5.3 - Potentiel de membrane et K^+ intracellulaire libre et potentiellement actif (a_K)_i du muscle soléaire

Le potentiel de membrane moyen était significativement inférieur pour le groupe malnutri comparé au groupe contrôle (- 69,1 *versus* - 73,4 mV, $p < 0,05$). De la même façon, le (a_K)_i était significativement inférieur dans le groupe malnutri comparé au groupe contrôle (80,2 *versus* 92,3 mM, $p < 0,05$) (8).

5.4 - Composés phosphorés à liaison riche en énergie, ADP libre, Mg^{2+} libre, changements d'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP (G_{ATP} , énergie libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP) et pH

Dans une étude réalisée par Pichard *et al.* (9), le taux d'ATP n'était pas significativement différent entre le muscle des rats malnutris et le muscle des rats contrôles. Par contre, le taux de PCr musculaire chutait significativement dans le groupe malnutri. De plus, notre étude a montré une chute faible mais significative du pH musculaire dans ce groupe. Les taux d'ADP libre augmentaient significativement et l'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP chutait significativement dans le muscle des rats malnutris comparé au muscle des rats contrôles. Une semaine de réalimentation corrigeait les anomalies observées chez les rats malnutris (Tableau 3).

Groupes	ATP (mM)	PCr (mM)	ADP libre (μ M)	G _{ATP} (kJ/M)
Contrôle	8,0	30,1	39,2	-69
Régime hypocalorique	7,8	16,1	108,3	-66
Réalimenté*	7,7	26,2	41,9	-67

* Réalimenté après une période de régime hypocalorique.

Tableau 3 : Energétique musculaire.

Après s'être intéressé aux résultats obtenus chez l'animal concernant l'effet de la malnutrition et de la réalimentation sur l'énergétique musculaire, il est nécessaire de savoir s'il est possible de comparer ces données aux données observées dans chez l'homme.

Le ratio "potassium sur azote" corporel chez l'individu sédentaire est identique à celui obtenu lors de l'analyse de carcasses d'animaux (10). Cependant, nos études montrent que des patients anorexiques sévèrement dénutris sont relativement carencés en potassium (11) (Tableau 4). La réalimentation chez ces patients s'accompagne d'un changement significatif du taux de potassium corporel sans modification proportionnelle du taux d'azote (11-13).

	Masse grasse (kg)	Potassium corporel total (kg)	Azote corporel total (kg)	Potassium / Azote
Contrôles	12,5	2,47	1,54	1,6
Patients anorexiques avant réalimentation	5,5	1,59	1,21	1,3
Ratio en % (anorexique vs contrôle)	44	64	78	81
4 semaines de réalimentation	6,8	1,9	1,33	1,4
8 semaines de réalimentation	7,9	2,1	1,37	1,53
Gain (%) après 8 semaines de réalimentation	44	32	13	

Tableau 4 : Modifications de la composition corporelle chez des patients anorexiques.

Les premiers effets d'une réalimentation semblent faire plus intervenir une modification dans la distribution des ions plutôt qu'une augmentation de la synthèse protéique. Toutefois, l'utilisation de mesures corporelles globales n'a pas permis de localiser avec précision l'excès de potassium. Les études sur le muscle du rat suggèrent qu'il y a à la fois des modifications du taux de potassium ionique libre (comme indiqué par les changements de $(a_K)_i$) ainsi que du taux de potassium intracellulaire total. La question est de savoir comment se produisent ces modifications.

La distribution ionique est déterminée par une modification de l'énergie nécessaire à l'activité de la pompe Na-K ATPase et/ou de la perméabilité et de la capacité sélective de la membrane cellulaire.

6 - ASPECTS ENERGETIQUES DE LA POMPE Na-K ATPase

La membrane de la cellule musculaire maintient un gradient des ions Na^+ et K^+ . Ce gradient est défini d'une part par une concentration extracellulaire élevée et une concentration intracellulaire moindre en ions Na^+ et d'autre part, par une concentration intracellulaire élevée et une concentration extracellulaire basse en ions K^+ . Ce gradient exerce une force électrochimique qui correspond à une modification de l'énergie libre du mouvement ionique. Cette modification de l'énergie libre du mouvement ionique est contrebalancée par un changement d'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP. A l'équilibre ionique, les deux forces doivent s'équilibrer.

Puisque l'alimentation hypocalorique chez le rat induit une chute de l'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP, en théorie, il devrait exister une modification du gradient ionique avec une chute du taux intracellulaire des ions K^+ et une augmentation du taux intracellulaire des ions Na^+ .

La modification d'énergie libre d'un ion (14) est donnée par la formule suivante :

$$G_{ion} = RT \ln C_i/C_e + Z \times F \times MP$$

où R = constante gazeuse parfait ; T = température en Kelvins ; C_i = concentration intracellulaire d'un ion ; C_e = concentration extracellulaire de l'ion ; Z = valence de l'ion ; F = constante de Faraday ; MP = potentiel de membrane (volts).

Normalement, il y a un gradient ionique à travers la membrane cellulaire, avec une concentration élevée en Na^+ à l'extérieur et une concentration élevée en K^+ à l'intérieur. Ce gradient est maintenu grâce à la pompe Na-K ATPase qui utilise l'énergie fournie lors de l'hydrolyse de l'ATP pour maintenir le gradient ionique. A l'équilibre, le changement d'énergie libre du gradient ionique est opposé aux changements d'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP. L'effet des changements d'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP sur la modification du ratio « concentration intracellulaire sur concentration extracellulaire de Na^+ » peut être calculé comme suit :

$$G_{\text{atp}} \text{ (J/mol)} = GK^+ = 3RT \ln Ci/Ce + (Z \times F \times MP)$$

car une mole d'ATP est utilisée pour pomper trois moles de Na^+ .

$$Ci/Ce = \exp((G_{\text{atp}} - (Z \times F \times MP))/3RT)$$

$$\begin{aligned} Ci/Ce(\text{contrôle})/Ci/Ce(\text{hypocalorique}) = \\ \exp((G_{\text{atp}} - (Z \times F \times MP))/3RT(\text{contrôle}))/\exp((G_{\text{atp}} - (Z \times F \times MP))/3RT(\text{hypocalorique})) \end{aligned}$$

En utilisant les figures pour G_{atp} et le potentiel de membrane donnés ci-dessus, le rapport contrôle sur hypocalorique du ratio Ci/Ce est de 0,70. Puisque Ce est inchangé, le muscle sous régime hypocalorique aura environ 42 % de sodium en plus. Puisque le sodium intracellulaire normal est d'environ 15 mM, il est probable que la concentration intracellulaire en sodium du muscle sous régime hypocalorique soit égale à $1,42 \times 15 = 21$ mM de sodium. Comme l'échange entre le Na^+ et le K^+ est dans un rapport de 2/3, le relargage de potassium devrait être de $(21-15) \times 3/2 = 9$ mM. Cette valeur est peu différente du chiffre obtenu directement, soit 12 mM. En conséquence, il est probable que la modification de G_{atp} puisse contribuer significativement à la chute du potassium intracellulaire.

7 - PERMEABILITE ET SELECTIVITE

L'augmentation de la perméabilité au potassium ou au chlorure devrait s'accompagner d'une diminution du potentiel de membrane (15), mais ceci est contraire à la modification observée. Par contre, une augmentation de la perméabilité au sodium devrait s'accompagner d'une augmentation du potentiel de membrane qui deviendrait alors moins négatif. Dans ce cas, nous devrions postuler pour une conductance sélective du Na^+ .

En conclusion, l'effet de la malnutrition et de la réalimentation sur le taux de potassium corporel est rapide et disproportionné par rapport à l'effet observé pour le taux d'azote corporel. Cette différence est vraisemblablement due aux modifications de l'énergétique cellulaire et/ou de la perméabilité sélective aux ions Na^+ . Nous pensons que ce dernier mécanisme est le plus probable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hultman E, Sjöholm H – Substrate availability. *In* : International series on sports sciences. Vol 13. Knuttgen HG, Vogel JA, Poortmans J Eds, Human Kinetics., Champaign IL, 1983.
2. Bergstrom J, Harris RC, Hultman E, Nordesjö LO – Energy rich phosphagens in dynamic and static work. *Adv Exp Med Biol* 1971, 11:341-55.
3. Hultman E, Harris RC, Spriet LL – Work and exercise. *In* : Modern nutrition in health and disease. Shils ME, Olson JA, Shike M Eds, Lea & Febiger Philadelphia 1994.
4. Wardzala LJ, Cushman SW, Salans LB – Mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Enhancement of the number of functional transport systems. *J Biol Chem* 1978, 253:8002-5.
5. Goodyear LJ, King PA, Hirschman MF, Thompson CM, Horton ED, Horton ES – Contractile activity increases plasma membrane glucose transporters in absence of insulin. *Am J Physiol* 1990, 258:E667-72.
6. Ahlborg G, Felig G, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J – Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest* 1974, 53:1080-90.
7. Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B – Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 1967, 71:140-50.
8. Pichard C, Hoshino E, Allard JP, Charlton MP, Atwood HL, Jeejeebhoy KN – Intracellular potassium and membrane potential in rat muscles during malnutrition and subsequent refeeding. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:489-98.
9. Pichard C, Vaughan C, Struk R, Armstrong RL, Jeejeebhoy KN – The effect of dietary manipulations (fasting, hypocaloric feeding and subsequent refeeding) on rat muscle energetics as assessed by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Invest* 1988, 82:895-901.
10. Jeejeebhoy KN, Baker JP, Wolman SL, Wesson DE, Langer B, Harrison JE, McNeill KG – Critical evaluation of the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1982, 35:(suppl), 1117-27.
11. Russel DMcR, Prendergast PJ, Darby PL, Garfinkel PE, Whitwell J, Jeejeebhoy KN – A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa : the effect of refeeding. *Am J Clin Nutr* 1983, 38:229-37.
12. Shike M, Russel DMcR, Detsky AS, Harrison JE, McNeill KG, Shepherd FA, Feld R, Evans WK, Jeejeebhoy KN – Changes in body composition in patients with small-cell lung cancer. *Ann Int Med* 1984, 101:303-9.
13. Almond DJ, King RFGJ, Burkinshaw L, Laughland A, McMahon MJ – Influence of energy source upon body composition in patients receiving intravenous nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 1989, 13:471-7.
14. Kammermeier H – Interrelationship between the free energy change of ATP-hydrolysis, cytosolic inorganic phosphate and cardiac performance during hypoxia and reoxygenation. *Biomed Biochim Acta* 1987, 8:S499.
15. Darnell J, Lodish H, Baltimore D – Molecular cell biology. Scientific American Books, New-York, 1986.

POINTS ESSENTIELS

Les réserves en glycogène sont le substrat préférentiel de la voie anaérobie pour produire de l'énergie lors d'un effort musculaire aigu. En plus, elles constituent le carburant qui permet le meilleur rendement.

Les fibres à contraction rapide dépendent particulièrement des glucides comme source d'énergie.

Une consommation accrue de glucides est nécessaire pour optimiser la performance musculaire grâce à un meilleur stockage du glycogène. Pour s'assurer une meilleure utilisation du glucose alimentaire par le muscle, il doit être ingéré après un effort physique quand les récepteurs GLUT-4 sont présents en nombre important au niveau de la membrane musculaire.

Un apport réduit en calorie entraîne une modification de l'énergétique de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ trans-membranaire, avec comme conséquence une perte de potassium intracellulaire. Consécutivement, cette perte au niveau intracellulaire entraîne une perte globale de potassium corporel qui a été interprétée comme une perte de "masse cellulaire corporelle". En réalité, cette perte de potassium résulte d'une altération de l'énergétique de la membrane cellulaire. L'alimentation restaure à la fois l'énergétique et le potassium cellulaire. L'effet d'un apport réduit en calorie sur l'énergétique cellulaire est à la fois une réduction du niveau de rephosphorylation de l'ADP en ATP et une diminution de l'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP. L'alimentation glucidique restaure ces activités à des niveaux normaux. De plus, un apport réduit en calorie régule la glycolyse en diminuant le niveau de phosphorylation du fructose-1-phosphate en fructose-1,6-diphosphate. Cette étape clé de la glycolyse est également rétablie par une alimentation riche en glucides.

VI - GLUCIDES ET PERFORMANCE PHYSIQUE

P.J. LEFEBVRE, F. PIRNAY

1 - NOTION DE PERFORMANCE PHYSIQUE

La notion de performance physique recouvre un concept relativement imprécis en raison de la diversité des tâches motrices proposées. Pour le sportif, il s'agira, par exemple, dans un effort individuel d'accomplir une course dans le temps le plus court. Dans d'autres compétitions telles le football ou le tennis, il s'agit de marquer un plus grand nombre de points que l'adversaire et le geste sportif plus varié doit s'adapter à la réalisation d'un objectif précis. Outre la nécessité d'une dépense d'énergie, des qualités comme la coordination, l'adresse, l'équilibre, sont alors d'autres déterminants de la performance. Cet aspect psychologique d'une conduite adaptée devient important dans d'autres spécialités comme l'escrime... Toutefois le geste sportif est toujours le résultat d'un travail mécanique réalisé par les muscles et ainsi d'une transformation d'énergie qui trouve son origine dans des réactions biochimiques.

Les substrats utilisés par la cellule musculaire lors de son fonctionnement dépendent de l'intensité du travail et du débit d'énergie demandé.

2 - EXERCICES PHYSIQUES ET REGULATIONS METABOLIQUES

Quelles que soient ses modalités, l'activité musculaire fait obligatoirement et amplement appel au métabolisme glucidique. De fait, dans les efforts intenses, le glycogène musculaire est le substrat essentiel du métabolisme. Sa dégradation anaérobie fournit directement et entièrement l'énergie dans les sprints prolongés mais est également mise à contribution dans les efforts explosifs de sprint court et de détente pour le paiement et la reconstitution des réserves d'ATP et de phosphocréatine. Dans les efforts de plus longues durées, les mitochondries musculaires utilisent dans un métabolisme aérobie les dérivés provenant essentiellement des lipides et des glucides.

En dehors de toute prise alimentaire, avant et durant l'exercice, l'énergie nécessaire à la réalisation de celui-ci provient, soit de substrats stockés dans le muscle soit de substrats tels le glucose, les acides gras et dans une moindre mesure les acides aminés qui lui sont amenés par la circulation sanguine. La nature et l'origine des substrats utilisés dépendent de la nature et de la durée de l'exercice physique. Lors d'un exercice d'intensité moyenne une part importante du besoin énergétique est couverte par les acides gras libres circulants provenant de la lipolyse du tissu adipeux et une part moindre par le glucose produit par le foie (glycogénolyse et gluconéogenèse). Lorsqu'on augmente l'intensité de l'exercice, et en particulier, lorsque celle-ci dépasse 75 % de la VO_{2max} le muscle dépend de plus en plus de son propre glycogène pour son besoin énergétique.

Les réserves de substrats lipidiques sont très importantes et pratiquement inépuisables. Ce métabolisme n'apporte donc pas de limitations pendant l'exercice autres que les régulations hormonales qu'il implique. Par contre les réserves de glycogène hépatique et musculaire sont relativement faibles. Puisque sa participation est obligatoire, une limitation du métabolisme glucidique peut survenir lors des exercices dont la durée dépasse une heure. Parfois une hypoglycémie entraîne des malaises et de l'intolérance à l'effort, parfois l'épuisement du glycogène musculaire nuit à la performance. Ces observations démontrent l'importance du métabolisme glucidique pour les capacités d'endurance et la réalisation de certaines performances sportives.

Figure 14 : Contribution relative des différents substrats en fonction de l'intensité de l'effort chez un sujet qui ingère 100 g de glucose au début de l'exercice.

La contribution des glucides exogènes diminue et celle des glucides endogènes s'accroît fortement lorsque l'intensité dépasse 60 à 70 % du maximum individuel.

3 - APPORTS GLUCIDIQUES ET PERFORMANCE PHYSIQUE

Trois problèmes doivent être distingués :

- l'ingestion de glucides au cours de l'exercice lui-même,
- la prise de glucides avant l'activité physique,
- l'ingestion de glucides dans la période de repos qui suit un exercice physique.

3.1 - Apport glucidique pendant l'exercice physique

Cette question se pose évidemment pour les exercices physiques d'une certaine durée et nous ne considérerons ici que les apports glucidiques *per os*, les seuls importants en pratique courante. Il est souvent affirmé que l'efficacité de l'administration de glucides au cours de l'exercice physique est limitée par un retard à la vidange gastrique ou une réduction de l'absorption intestinale. Ces facteurs interviennent vraisemblablement pour les exercices intenses (> 80 % VO_{2max}) ou lors de l'utilisation de solutions glucosées excessivement concentrées. Utilisant des sucres naturellement ou artificiellement enrichis en ¹³C, notre groupe a démontré une parfaite disponibilité métabolique, lorsque ces sucres sont ingérés, en dose unique ou en doses fractionnées, au cours d'un exercice physique.

Dans une première expérience, les sujets effectuent sur tapis roulant une marche à intensité modérée correspondant approximativement à 50 % du maximum individuel. Une dose de 100 g de sucre est ingérée après 15 minutes de l'effort qui se prolonge pendant 4 heures. Très tôt après l'alimentation, le CO₂ expiré s'enrichit en carbone 13 démontrant une utilisation cellulaire du glucose ingéré. La proportion de ¹³C augmente rapidement dans l'air expiré pendant la première heure, se stabilise pendant la deuxième heure pour décroître progressivement et rejoindre la valeur basale à la quatrième heure. Le débit de glucose exogène ainsi utilisé atteint un maximum de 0,5 g par minute et la quantité totale oxydée pendant les 4 heures atteint 95 ± 3,2 g, valeur proche de la quantité ingérée. La contribution alimentaire atteint dans la seconde heure 24 % de la fourniture d'énergie. Cette première expérimentation a donc apporté une preuve formelle de l'assimilation et de l'utilisation d'un sucre ingéré pendant l'exercice. Elle a de plus démontré la participation précoce et importante du glucose alimentaire dans la fourniture de l'énergie nécessaire à l'activité musculaire.

Des études ultérieures ont été réalisées dans le but de préciser les meilleures modalités d'alimentation. Le fractionnement des doses ingérées (4 x 25 g; 8 x 50 g, etc...) permet une meilleure disponibilité des substrats glucidiques et une plus grande stabilité des paramètres sanguins.

Figure 15 : Evolution habituelle de la concentration sanguine de glucose, d'acides gras libres et des hormones insuline et glucagon pendant un exercice prolongé à 50 % du maximum.

Une alimentation glucidique (8 x 25 g de glucose) produit une stabilisation des paramètres sanguins métaboliques et hormonaux.

Si l'on conserve le principe du fractionnement mais en augmentant la dose ingérée, on constate que le glucose exogène est largement utilisé et peut représenter jusqu'à 70 % de la consommation totale des glucides. Toutefois, des doses plus importantes permettent de fixer à environ 1 g/mn la limite supérieure pour l'utilisation cellulaire du glucose alimentaire. En effet, l'oxydation s'accroît d'abord proportionnellement à l'alimentation et plafonne lorsque les prises de sucre deviennent importantes ou répétées.

Lors d'exercices d'intensité croissante, l'utilisation du glucose exogène augmente avec la dépense énergétique lorsque l'intensité de l'exercice passe de 30 à 60 %; pour les efforts plus intenses dépassant 75 % du maximum, une oxydation du sucre alimentaire persiste mais sa

contribution dans la fourniture totale de l'énergie est probablement réduite. L'efficacité de l'apport exogène du glucose trouve donc une limite dans l'intensité de l'effort demandé.

La même méthodologie basée sur l'utilisation de sucres enrichis en ^{13}C a permis de montrer que le saccharose et le fructose ingérés pendant l'exercice sont des substrats parfaitement disponibles. Par rapport au glucose, ces glucides doivent subir une transformation intestinale ou hépatique avant leur utilisation. Leur oxydation est légèrement retardée mais atteint toutefois plus de 90 % de la dose ingérée. Leur avantage en lieu et place du glucose au cours de l'exercice reste controversé. Les oscillations des paramètres sont plus faibles avec le fructose mais les troubles digestifs sont plus fréquents. L'utilisation de polymères glucosés comme la maltodextrine est parfois proposée pour apporter une grande quantité d'énergie sans accroître l'hyperosmolarité dans le système digestif. Ce procédé est rarement indiqué en raison du besoin simultané de liquides pendant l'exercice et d'une oxydation maximale des glucides plafonnée, nous l'avons vu, à 1 g par minute.

La prise de sucre par l'athlète pendant l'effort prolongé est impérative. La modalité alimentaire la plus adéquate est faite de prises très précoces et répétées de solutions glucosées facilement assimilables à une concentration de 5 à 10 % et sous un volume de 0,5 à 1 L par heure.

3.2 - Alimentation avant l'effort

Tous les muscles en action puisent obligatoirement une partie de l'énergie nécessaire à leur contraction dans les réserves locales en glycogène. Ces dernières vont donc nécessairement diminuer pendant l'effort. La diminution de la teneur musculaire en glycogène sera d'autant plus rapide que l'intensité de l'exercice est élevée et sa concentration finale sera d'autant plus faible que la durée se prolonge. Lors d'efforts dont l'intensité est comprise entre 70 et 80 % du maximum, une déplétion presque complète du glycogène musculaire est habituellement observée après environ 1 heure chez le sujet à jeun. Les biopsies musculaires ont bien démontré que pareil épuisement pouvait survenir lors d'efforts intenses s'ils sont prolongés ou répétés avec comme conséquence une diminution des performances. La déplétion en glycogène musculaire sera d'autant plus précoce que la concentration initiale de celui-ci est basse. Il est possible d'accroître les réserves de glycogène hépatique et musculaire par une alimentation adéquate enrichie en glucides. Un supplément glucidique de 200 à 300 g la veille et l'avant-veille de la compétition augmente les réserves endogènes de 50 %. Le même régime hyperglucidique peut doubler la concentration en glycogène musculaire s'il est absorbé immédiatement après un entraînement épuisant et encore davantage si l'entraînement se réalise sous un régime lipido-protéique. Dans ces circonstances, la prise de glucose a lieu alors que les réserves endogènes sont épuisées et l'alimentation entraîne un effet de surcompensation. Ce régime séquentiel et dissocié introduit par les auteurs scandinaves est toutefois difficile à tolérer.

Afin d'éviter le travail et les troubles digestifs, préjudiciables à la performance, le dernier repas doit précéder la compétition d'au moins 3 heures. Pendant ce délai une "ration d'attente"

n'est pas conseillée. En effet, un apport glucidique exogène induit au repos une élévation de l'insulinémie. Ce climat hormonal réduit le débit glucosé hépatique, provoque une fuite sanguine de glucose et peut entraîner une hypoglycémie.

3.3 - Apport glucidique après l'exercice

Après un effort musculaire ayant entraîné une dépense énergétique intense, les concentrations des substrats métaboliques sont inévitablement réduites. Pour les compétitions étalées sur plusieurs jours, il est impératif de veiller à reconstituer de manière optimale et rapide les réserves glucidiques. La période qui suit immédiatement l'effort est un moment particulièrement favorable. En effet, les glucides ingérés à ce moment participent très peu à la production d'énergie et sont préférentiellement transformés en glycogène dans le foie et dans les muscles. Les concentrations tissulaires normales voire supérieures sont ainsi facilement obtenues par un supplément glucidique précoce. La reconstitution des stocks de glycogène demande habituellement 48 heures avec un régime mixte. Un repas riche en glucides ingéré rapidement après l'exercice raccourcit ce délai à 20 heures et accroît la réserve en glycogène de 40 %. Le résultat est d'autant plus rapide que l'index glycémique est élevé. Les études utilisant la résonance magnétique nucléaire *in situ* font, par ailleurs, penser que le glucose est en priorité dirigé vers le glycogène musculaire tandis que d'autres sucres comme le fructose entraîneraient en premier lieu la reconstitution du glycogène hépatique.

CONCLUSION

Une alimentation glucidique étudiée est impérative pour les efforts intenses qui dépassent 1 heure. Les jours qui précèdent la compétition, une surcharge glucidique permet d'accroître les réserves de glycogène hépatique et musculaire. Pendant l'effort, le sucre ingéré est rapidement et fortement utilisé. Une alimentation orale retarde ainsi l'apparition des limitations qui sont l'hypoglycémie et l'indisponibilité musculaire du substrat. Après l'effort, la prise précoce de glucides assure une reconstitution adéquate des réserves.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOSCH A.N., WELTAN S.M., DENNIS S.C., NOAKES T.D. – Fuel substrate kinetics of carbohydrate loading differs from that of carbohydrate ingestion during prolonged exercise. *Metabolism*, 1996, 45, 415-23.
2. DECOMBAZ J., SARTORI D., ARNAUD M.J., THELIN A.L., SCHURCH P., HOWALD H. – Oxidation and metabolic effects of fructose or glucose ingested before exercise. *Int. J. Sports Med.*, 1985, 6, 282-6.
3. GERARD J., JANDRAIN B., PIRNAY F., PALLIKARAKIS N., KRZENTOWSKI G., LACROIX M., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Utilization of oral sucrose load during exercise in humans. Effect of the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Diabetes*, 1986, 35, 1294-301.
4. GUEZENNEC C.Y., SABATIN P., DUFOREZ F., MERINO D., PERONNET F., KOZIET J. - Oxidation of corn starch, glucose and fructose ingested before exercise. *Med. Sci. Sports Exercise*, 1989, 21, 45-50.
5. JANDRAIN B., KRZENTOWSKI G., PIRNAY F., MOSORA F., LACROIX M., LUYCKX A., LEFEBVRE P.J. - Metabolic availability of glucose ingested 3 h before prolonged exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1984, 56, 1314-9.
6. JANDRAIN B., PALLIKARAKIS N., NORMAND S., PIRNAY F., LACROIX M., MOSORA F., PACHIAUDI C., GAUTIER J.F., SCHEEN A., RIOU J.P., LEFEBVRE P.J. - Fructose utilization during exercise in men : rapid conversion of ingested fructose to circulating glucose. *J. Appl. Physiol.*, 1993, 74, 2146-54.
7. KRZENTOWSKI G., JANDRAIN B., PIRNAY F., MOSORA F., LACROIX M., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Availability of glucose given orally during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1984, 56, 315-20.
8. LEFEBVRE P.J., PIRNAY F., PALLIKARAKIS N., KRZENTOWSKI G., JANDRAIN B., LACROIX M., LUYCKX A.S. - Metabolic availability of carbohydrates ingested during, before or after muscular exercise. *Diab/Metab. Rev.*, 1986, 1, 483-500.
9. LEFEBVRE P.J., MOSORA F., LACROIX M., PIRNAY F., SCHEEN A., KRZENTOWSKI G., JANDRAIN B., GAUTIER J.F., PALLIKARAKIS N., RIOU J.P., NORMAND S., PACHIAUDI C., KHALSALLAH Y. - Use of ^{13}C substrates for metabolic studies in exercise : methodological considerations (Letter to the Editor). *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 2059-60.
10. MASSICOTTE D., PERONNET F., PITRE L., ADOPO E., BRISSON G.R., HILLAIRE-MARCEL C. - Exogenous ^{13}C glucose oxidation during exercise : North American vs. Western European studies. *Eur J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1993, 67, 402-7.
11. MASSICOTTE D., PERONNET F., BRONSARD E., HILLAIRE-MARCEL C. - Comparaison de l'oxydation du glucose, d'un mélange de glucose et de fructose, et de saccharose ingérés en bolus ou en doses fractionnées au cours de l'exercice. *Sciences et Sports*, 1996, 11 : 233-42.
12. MOSORA F., LACROIX M., LUYCKX A.S., PALLIKARAKIS N., PIRNAY F., KRZENTOWSKI G., LEFEBVRE P.J. - Glucose oxidation in relation to the size of the oral glucose loading dose. *Metabolism*, 1981, 30, 1143-9.
13. PALLIKARAKIS N., JANDRAIN B., PIRNAY F., MOSORA F., LACROIX M., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Remarkable metabolic availability of oral glucose during long-duration exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1986, 60, 1035-42.
14. PERONNET F., MASSICOTTE D., BRISSON G., HILLAIRE-MARCEL C. - Use of ^{13}C substrates for metabolic studies in exercise : methodological considerations. *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69, 1047-52.
15. PIRNAY F., CRIELAARD J.M., PALLIKARAKIS N., LACROIX M., MOSORA F., KRZENTOWSKI G., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1977, 43, 258-61.
16. PIRNAY F., LACROIX M., MOSORA F., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Glucose oxidation during prolonged exercise evaluated with naturally labeled ^{13}C glucose. *J. Appl. Physiol.*, 1977, 43, 258-61.
17. PIRNAY F., LACROIX M., MOSORA F., LUYCKX A.S., LEFEBVRE P.J. - Effect of glucose ingestion on energy substrate utilization during prolonged muscular exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1977, 36, 247-54.
18. PIRNAY F., SCHEEN A.J., GAUTIER J.F., LACROIX M., MOSORA F., LEFEBVRE P.J. - Exogenous glucose oxidation during exercise in relation to the power output. *Int. J. Sports Med.*, 1995, 16, 456-60.

19. REHRER N.J., WAGENMAKERS J.M., BECKERS E.J., HALLIDAY D., LEIPER J.B., BROUNS F., MAUGHAN R., WESTERTERP, SARIS W.H.M. - Gastric emptying, absorption and carbohydrate oxidation during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1992, 72 : 468-75.
20. WAGENMAKERS A.J.M., BROUNS F., SARIS W.H.M., HALLIDAY D. - Oxidations rate of orally ingested carbohydrates during prolonged exercise in men. *J. Appl. Physiol.*, 1993, 75 : 2774-80.

POINTS ESSENTIELS

Parmi les substrats utilisés par la cellule musculaire pour produire l'énergie mécanique, les glucides jouent un rôle préférentiel. En effet, contrairement aux protides et aux lipides, la participation des glucides est obligatoire dans toutes les modalités d'effort et est unique dans certaines d'entre elles. Simultanément, les réserves endogènes, sous forme de glycogène hépatique et musculaire, sont relativement faibles. La nouvelle production hépatique par néoglucogénèse est stimulée pendant l'effort et peut satisfaire les besoins d'un exercice modéré. Par contre, dans les efforts intenses et prolongés, l'indisponibilité des substrats glucidiques peut survenir et nuire à la réalisation des performances physiques. Parfois, une hypoglycémie entraîne des malaises et de l'intolérance à l'effort, parfois l'épuisement du glycogène local nuit au bon fonctionnement des muscles.

L'alimentation du sportif doit grandement tenir compte des limitations engendrées par le métabolisme glucidique. Avant l'effort, une surcharge glucidique veillera à accroître les réserves endogènes. Pendant l'effort, la prise orale fréquente et abondante de glucides retardera l'apparition des limitations. La récupération précoce qui suit immédiatement l'effort est une période privilégiée pour la reconstitution rapide des réserves.

Théoriquement, le type de sucre choisi n'est pas indifférent. Un indice glycémique élevé assure une utilisation plus rapide mais provoque des oscillations sanguines et des réactions hormonales plus amples. Une forte osmolarité ralentit la vidange gastrique et le passage intestinal. L'importance relative de ces phénomènes est cependant réduite à l'exercice par l'utilisation restrictive des glucides au niveau des cellules musculaires avec une limite supérieure voisine de 1 g/mn.

En définitive, la prise orale de sucre par l'athlète est impérative pendant l'effort dont la durée dépasse 1 heure. La modalité alimentaire la plus adéquate est faite de prises très précoces et répétées de solution glucosée facilement assimilable totalisant un volume de 0,5 à 1 litre/heure à une concentration comprise entre 5 et 10 %.

VII - GLUCIDES ALIMENTAIRES ET LIPIDES PLASMATIQUES CHEZ L'HOMME

G. LUC

INTRODUCTION

Les lipoprotéines circulantes dépendent chez l'homme de l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers, l'alimentation, et les différents (macro)nutriments ainsi que les fibres jouent un rôle essentiel. Cet effet varie chez l'homme selon les trois principaux facteurs suivants : le type de lipoprotéines circulantes, i.e., riches en triglycérides ou riches en cholestérol, les sujets étudiés, i.e., normolipidémiques ou hypertriglycéridémiques, hyperinsulinémiques ou diabétiques, ainsi que la nature quantitative et qualitative du régime étudié ainsi que sa durée brève ou prolongée.

1 - EFFETS IMMEDIATS D'UNE INGESTION DE GLUCIDES CHEZ L'HOMME

L'ingestion des glucides entraîne en situation post absorptive une diminution des triglycérides dans les heures qui suivent l'ingestion de glucose, de fructose ou de saccharose, la diminution étant plus importante après celle de fructose (1). L'augmentation de la triglycéridémie suivant un repas riche en graisse est atténuée par l'ingestion simultanée de glucose, cet effet est moindre en présence de fructose ou de saccharose (2). Le mécanisme le plus vraisemblable pour expliquer ces faits est la stimulation de sécrétion d'insuline plus grande par le glucose que par le fructose ou le saccharose, insuline qui stimule la lipoprotéine lipase, enzyme qui dégrade les triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides (2).

2 - EFFETS DE LA PROPORTION DES GLUCIDES DE L'ALIMENTATION CHEZ L'HOMME A COURT, MOYEN ET LONG TERMES

Deux types d'études permettent d'évaluer l'influence de la ration glucidique sur les lipides plasmatiques : les études épidémiologiques et les études expérimentales réalisées dans des unités métaboliques. Les premières analysent les populations et corrélient habitudes alimentaires et lipides plasmatiques ; les secondes analysent l'effet des modifications alimentaires sur les lipides plasmatiques en mesurant exactement l'apport alimentaire et en contrôlant l'ensemble des paramètres. Les études épidémiologiques ont l'intérêt du grand nombre de sujets étudiés ce qui rend possible la comparaison de populations aux habitudes alimentaires différentes. Les deux difficultés majeures sont :

- (a) la variabilité dans le temps des triglycérides plasmatiques ;
- (b) l'hétérogénéité d'une population selon la composition des repas, l'apport énergétique, ainsi que le poids et l'activité physique des sujets, etc... lesquels constituent autant de facteurs confondants. Ces imprécisions peuvent être diminuées par analyse uni et multivariée des différents facteurs. Les études expérimentales ont l'avantage de contrôler un des facteurs explicatifs, mais l'un d'eux seulement, ce sur un petit nombre de sujets plus ou moins représentatifs de la population générale et sur une durée souvent relativement courte.

2.1 - Etudes épidémiologiques

Plusieurs études sont disponibles : dans un groupe important d'écoliers américains, les triglycérides furent positivement corrélés à la consommation totale de glucides et à celle de saccharose ; à l'opposé, le cholestérol plasmatique était corrélé négativement à la consommation de saccharose (3). L'étude « Lipid Research Clinic's Prevalence Study » indique que deux variables corrélées significativement aux triglycérides plasmatiques pour les deux sexes étaient le pourcentage de calories apportées sous forme de lipides et la consommation d'acides gras polyinsaturés (4). Chez les femmes, mais pas chez les hommes, les triglycérides étaient corrélés à la consommation d'amidon et de saccharose. Dans cette étude, la cholestérolémie était négativement corrélée à la consommation de glucides et positivement corrélée au pourcentage de lipides alimentaires. Dans sept études de populations, une corrélation négative a été mise en évidence entre la consommation de glucides et la cholestérolémie (4), ces deux paramètres étant inversement corrélés aux triglycérides.

Les études de comparaison entre populations ont été réalisées avec des pays en voie de développement (PVD) qui non seulement ont fréquemment une consommation importante de glucides et de fibres, mais également, biais important, plus faible de lipides. Les sujets des PVD ont également une activité physique importante et parfois une dénutrition, facteurs qui tous deux réduisent la triglycéridémie. La consommation d'alcool est également un biais potentiel. Les résultats de ces études ont montré une triglycéridémie normale chez les Jamaïcains, les paysans mexicains, les Coréens et les Noirs sud-africains, supérieure à la normale chez les Papous de Nouvelle-Guinée. Une étude comparative menée dans 13 pays a montré que les hommes de pays européens qui consomment moins de 50 % des calories sous forme de glucides ont un taux de cholestérol-LDL et -HDL supérieurs, et de triglycérides inférieur, à ceux des hommes de Tanzanie et du Kenya qui consomment 75 % des calories sous forme de glucides (5).

2.2 - Études expérimentales

Le concept de l'hypertriglycéridémie induite par les glucides énoncé en 1961 par Ahrens a servi de base au traitement diététique des hypertriglycéridémies pendant de très nombreuses années. Ce concept est basé sur l'observation qu'une augmentation de la ration glucidique de l'alimentation entraînait une augmentation des triglycérides (6) par accroissement de la concentration des VLDL. Cette augmentation des triglycérides plasmatiques est la conséquence d'une élévation de leur production hépatique alors que la synthèse de l'apoB des VLDL n'est pas modifiée. Il en résulte une augmentation du nombre de particules VLDL de grande taille, riches en triglycérides. Par ailleurs, la partie des VLDL directement catabolisée et non pas transformée en LDL est plus importante en cas de régime riche en glucides, la conversion des VLDL en LDL étant de ce fait moins importante. Simultanément à l'augmentation des triglycérides, le cholestérol HDL tend à diminuer, conséquence d'une diminution de la fraction HDL₃, mais le cholestérol total n'est pas modifié. Cependant, le concept décrit par Ahrens repose sur des études où l'augmentation des glucides alimentaires a été réalisée pendant une courte période de temps. Des études à moyen et long termes montrent souvent une évolution des triglycérides vers un retour aux valeurs initiales. Une étude chez des sujets normolipidémiques montre que l'effet sur les triglycérides diminue deux semaines après le début d'une alimentation riche en glucides (6). La classique étude d'Antonis et Bersohn (7) menée chez des prisonniers sud-africains sur une période de 32 semaines a montré que les triglycérides s'élèvent de façon importante en début d'étude, puis reviennent à leur niveau initial à partir de la 20^{ème} semaine. Cette étude a été réalisée avec une alimentation comprenant un pourcentage inhabituel de la ration énergétique entre glucides et lipides de respectivement 70 % et 15 %. Une autre étude a montré une augmentation minime des triglycérides lors d'une augmentation des glucides par pallier de 5 % tous les 10 jours de 45 à 65 % de l'apport énergétique (8).

L'effet de l'augmentation des glucides alimentaires a également été étudié chez les sujets diabétiques. Les diabétiques insulino-dépendants consommant au moins 55 % des calories sous forme de glucides ont des concentrations de triglycérides, de cholestérol et de cholestérol-HDL similaires aux diabétiques consommant une proportion plus faible de glucides. L'effet d'une alimentation riche en glucides chez des diabétiques non-insulino dépendants est hétérogène : les triglycérides sont soit inchangés soit diminués lors du passage d'une alimentation de 43 % à 65 % de glucides (9), soit faiblement augmentés (10). Chez 42 sujets diabétiques non-insulino dépendants recevant en traitements croisés, soit une alimentation contenant 40 % de glucides et 45 % de lipides soit 55 % de glucides et 30 % de lipides, les triglycérides ont augmenté de 1,75 g/l à 2,19 g/l, augmentation persistant chez ceux ayant poursuivi pendant 14 semaines l'alimentation riche en glucides. L'augmentation des triglycérides secondaire à une alimentation riche en glucides pourrait constituer un risque d'athérosclérose, mais il est fréquent de constater une diminution dans cette circonstance du cholestérol-LDL.

3 - EFFET DU SACCHAROSE COMPARE A L'AMIDON ET AU GLUCOSE CHEZ L'HOMME

L'effet du remplacement iso-énergétique de l'amidon par le saccharose varie en fonction du pourcentage de saccharose de l'alimentation. L'effet hypertriglycéridémiant, lorsqu'il apparaît, est plus accentué chez les sujets hyperlipidémiques que chez les sujets normolipidémiques.

3.1 - Sujets normolipidémiques

a) Apport de saccharose de plus de 70 % de l'apport énergétique

Cet apport très élevé n'est observé dans aucune alimentation humaine spontanée. Le résultat de ces études, de type " pharmacologique ", est résumé dans le tableau 5. L'apport important de saccharose paraît augmenter les triglycérides chez l'homme et la femme ménopausée, mais non pas chez la femme non ménopausée. Ces études réalisées dans les années 1960 ont porté sur un petit nombre de sujets avec une grande variabilité interindividuelle et ont utilisé une méthodologie biochimique ancienne.

sexe	nombre	âge (ans)	durée de l'étude	type de glucides	variation (%)	
					triglycérides	cholestérol
hommes	6	21 - 41	5 jours x 4	amidon	+5	-20*
				saccharose	+31*	-7
				glucose	+3	-16*
				maltose	-6*	-16*
femmes non ménopausées	5	21 - 25	25 jours x 2	amidon	-5	-35*
				saccharose	-23*	-8
femmes ménopausées	5	54 - 68	25 jours x 2	amidon	+31*	-40*
				saccharose	+21*	-29*

* variation par rapport à la concentration basale

Tableau 5 : Effet d'un apport important (80 % des calories) sous forme de glucides dans différents groupes de sujets.

b) Apport de saccharose de 33 % à 67 % de l'apport énergétique

Les études de comparaison de l'effet du saccharose et d'autres glucides montrent l'importance des lipides alimentaires associés. Les triglycérides étaient plus élevés chez 10 hommes jeunes quand 44 % des calories étaient apportées par le saccharose *versus* l'amidon, les graisses alimentaires étant essentiellement saturées. Lors d'un essai de courte durée (5 jours), Mac Donald (11) a montré que les triglycérides furent plus élevés avec le saccharose qu'avec le glucose (≈ 50 % des calories) quand les graisses alimentaires étaient apportées par de la crème fraîche, cette différence n'apparaissant pas quand celle-ci, riche en acides gras saturés a été remplacée par de l'huile de tournesol riche en acides gras polyinsaturés. La comparaison entre saccharose et amidon, consommé à plus de 50 % des calories pendant 7 jours par 3 sujets normolipidémiques, a montré une triglycéridémie plus élevée avec le saccharose, cette différence étant ici encore majorée par les lipides saturés (12).

L'étude d'Anderson *et al.* (13), où l'apport lipidique représentait 10 à 15 % des calories, et où saccharose, glucose et lactose étaient comparés de façon iso-énergétique et représentaient 30 % des calories, a montré un effet hypertriglycéridémiant du saccharose et du lactose par rapport au glucose. D'autres études ont montré une élévation des triglycérides lorsque le glucose était remplacé par le saccharose, effet accentué chez des sujets coronariens (+ 30 %) *versus* des sujets sains (+16 %) (14).

Les études décrites ci-dessus ont été réalisées chez des hommes. Chez des femmes jeunes, avec ou sans contraception orale hormonale, la comparaison entre consommation de saccharose et d'amidon donnés à 42 % des calories n'a pas montré de différence significative (15).

Aucune des études rapportées ci-dessus n'a montré d'augmentation du cholestérol plasmatique, car ces études d'une durée de moins de 3 semaines, sont insuffisantes pour observer une telle modification. Ces études, aux régimes peu palatables, apportaient souvent plus de 200g de saccharose par jour, alors que la quantité moyenne de saccharose habituellement ingérée varie de 45 à 60 g par jour, 90 % de la population consommant moins de 120 g de saccharose par jour (16).

c) Apport de saccharose inférieur à 33 % des calories

Plusieurs études, d'une durée maximale de 2 semaines, comparant l'effet d'une consommation de saccharose et d'amidon entre 10 et 30 % de l'apport énergétique, réalisées chez des sujets sains n'ont pas montré de modification des triglycérides plasmatiques. D'autres études ont confirmé que le saccharose ou le xylitol consommés à hauteur de 80 g par jour pendant un an, n'entraînaient pas de variation significative des lipides plasmatiques par rapport à un apport d'amidon isocalorique (17). Un résultat discordant (18) a été observé chez 10 hommes et 9 femmes consommant une alimentation dans laquelle 30 % des calories étaient apportés pendant 6 semaines par du saccharose ou de l'amidon en traitements croisés avec période intermédiaire contrôle de 4 semaines : la période saccharose augmentant plus fortement les triglycérides (+ 31 % chez les hommes, + 25 % chez les femmes) que la période amidon. Le cholestérol total était faiblement mais significativement plus élevé sous saccharose. Dans cette dernière étude, 10 % des calories étaient consommées au petit-déjeuner et 90 % au dîner, alors que, dans les autres études, l'apport alimentaire était réparti en 3 repas quotidiens. Un mode déséquilibré d'alimentation, fréquent dans les pays développés, entraîne une augmentation plus importante de la glycémie et de l'insulinémie (19) qu'avec le mode des 3 repas également répartis, fait qui pourrait expliquer la variation du résultat des études ci-dessus (20).

d) Suppression (non isocalorique) du saccharose

Il est souvent demandé à des patients de diminuer leur apport en saccharose. Ce dernier régime, non compensé et poursuivi pendant plusieurs mois, peut entraîner une perte de poids associée à une diminution des triglycérides (21). Celle-ci a été d'autant plus importante que les triglycérides étaient plus élevés avant modification de l'alimentation, diminuant après 22 semaines de 30 % et de 10 % lorsque la triglycéridémie était respectivement supérieure ou inférieure à 1,35 g/l (21). La diminution a été également corrélée à la perte de poids ; aucune modification du cholestérol n'a été notée.

3.2 - Sujets hypertriglycéridémiques

La comparaison entre saccharose et amidon chez des sujets ayant une hypertriglycéridémie primaire a été rarement faite. Dans une étude où les sujets ont ingéré de l'amidon puis du saccharose, ayant représenté 67 % de l'apport énergétique total, les triglycérides ont augmenté de 4,3 à 17,1 g/l. De même, le remplacement de l'amidon par une quantité isocalorique de saccharose (~ 50 % des calories) a provoqué, il est vrai inconstamment, une hypertriglycéridémie. L'augmentation des triglycérides est plus élevée chez les sujets hypertriglycéridémiques que chez les sujets normolipidémiques (22). Cependant, si les lipides alimentaires accompagnant le saccharose étaient des acides gras polyinsaturés, l'augmentation des triglycérides n'est pas apparue quel qu'ait été le type d'hyperlipidémie (23). Lorsque le saccharose a remplacé l'amidon pour 12 à 21 % des calories pendant deux semaines, l'augmentation des triglycérides n'a pas été, sauf exception, observée ; enfin lorsque saccharose et amidon étaient réduits, la perte de poids était constamment accompagnée d'une diminution de la triglycéridémie (23). Il existe donc probablement une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux - poids et alimentation - pour déterminer la concentration des triglycérides plasmatiques.

3.3 - Sujets diabétiques

Le tableau 6 résume les résultats de ces études. Deux études incluant peu de sujets ou de méthodologie non rigoureuse ont montré une augmentation des triglycérides. A l'inverse les études plus rigoureuses incluant en traitements croisés un nombre suffisant de sujets n'ont montré aucune différence de la triglycéridémie.

étude n°	type du diabète	nombre de sujets	type de modification alimentaire passage de	effet sur les triglycérides (+: augmentation ; - : absence de modification)
1	DNID	4	0 à 80 grammes de saccharose	+
2	DNID	11	1 à 16% des calories sous forme de saccharose	+
3	DID DNID	12 12	10 à 18% des calories sous forme de saccharose	-
4	DNID	18	220 grammes de glucides complexes à 220 grammes de saccharose	-
5	DID DNID	12 11	45 grammes de glucides complexes à 45 grammes de saccharose	-

Tableau 6 : Effet du remplacement isocalorique de l'amidon par le saccharose sur les triglycérides plasmatiques chez les sujets diabétiques.

En conclusion, le remplacement de l'amidon par le saccharose consommé en quantités habituelles dans une alimentation occidentale ne semble pas modifier la concentration des lipides plasmatiques chez le sujet diabétique, qu'il soit ou non insulino-dépendant.

3.4 - Sujets hyperinsulinémiques

L'effet du saccharose a été évalué chez 24 des 150 sujets (16 %) qui ont présenté, fait peu prévalent, un hyperinsulinisme après ingestion de saccharose de 2 g par kg de poids. Chaque sujet a consommé trois types d'alimentations contenant, en traitements croisés, 5, 18 ou 33 % des calories sous forme de saccharose. L'augmentation du pourcentage de saccharose a entraîné une hypertriglycéridémie chez l'homme (n=12) : de 1,29 à 1,69 puis 2,37 g/l mais non pas chez la femme (n=12) : de 0,68 à 0,70 puis 0,90 g/l. Notons ici que la répartition calorique des repas a été de 25 % au petit-déjeuner et de 75 % au dîner.

4 - EFFET DU FRUCTOSE COMPARE A L'AMIDON ET AU GLUCOSE CHEZ L'HOMME

Le fructose augmente d'avantage que le glucose la production hépatique de triglycérides : après marquage au ^{14}C , l'activité spécifique des triglycérides est plus grande après ingestion de fructose que de glucose (24). Ce fait a été suggéré par Higgins dès 1916 par mesure du quotient respiratoire. Cependant, selon les sujets, la perfusion de fructose pendant 3 heures a un effet variable sur la production de pyruvate et de lactate : ceux qui produisent moins de lactate ont des triglycérides plus élevés. Le fructose est présent dans les fruits et le miel et dans certains sirops. Il est parfois consommé, en raison de son index glycémique faible comme édulcorant chez le diabétique. Ce sucre est moins bien absorbé par l'intestin que le saccharose ou le glucose lorsqu'il est ingéré en quantité importante de façon isolée, l'absorption du fructose étant facilitée par l'ingestion concomitante de glucose ou sous forme de saccharose (25). Ainsi, le mode et le type d'ingestion du fructose peuvent-ils expliquer pourquoi leurs effets sur les lipides sont différents.

4.1 - Sujets normolipidémiques

En remplacement de l'amidon, le fructose représentant 7,5 % ou 15 % des calories d'une alimentation habituelle (glucides 43 %, lipides 42 %, protéines 15 %) n'a pas modifié la triglycéridémie. Il en est de même lorsqu'il est substitué au saccharose ou au glucose (26). Ces résultats obtenus au cours d'études de 2 à 5 semaines ont été confirmés par une étude apportant pendant deux ans 80 g de fructose par jour soit 15 % des calories.

Pour une consommation pendant 4 jours de 2 g de fructose par kilo de poids, soit 28 % des calories, il a été observé chez 14 sujets coronariens une augmentation des triglycérides de 1,40 à 1,93 g/l. En alimentation exclusivement glucidique dont 40 % des calories sous forme de glucose puis de fructose, chacune des périodes étant de 5 jours, il a été observé chez 5 hommes âgés de 21 à 28 ans et 3 femmes ménopausées une augmentation des triglycérides respectivement de 0,59 à 0,90 g/l et de 0,99 à 1,89 g/l mais non pas chez 6 jeunes femmes âgées de 21 à 30 ans.

4.2 - Effet du fructose chez les sujets hypertriglycéridémiques

Chez 6 sujets recevant pendant 2 semaines, 45 % ou 85 % de glucides, dont ou non 20 % de fructose, aucune augmentation des triglycérides n'a été observée (27). Pour 80 g de fructose représentant 12 % à 15 % des calories une augmentation des VLDL a été observée à partir du 7^{ème} jour, celles-ci revenant à leur niveau initial au 28^{ème} jour de l'étude (28).

4.3 - Sujets hyperinsulinémiques

Dans cette population, peu prévalente, quand le fructose remplace en partie l'amidon il est observé une hypertryglycéridémie :

(a) 12 hommes hyperinsulinémiques, ni obèses ni diabétiques, ont présenté une augmentation des triglycérides de 1,01 à 1,32 puis 1,63 g/l quand 7,5% puis 15 % des calories ont été consommées sous forme de fructose ;

(b) pour une alimentation comprenant 20 % des calories sous forme de fructose pendant 5 semaines, le reste de l'alimentation étant principalement constituée de graisses saturées, les sujets hyperinsulinémiques et normaux ont présenté une augmentation des triglycérides plasmatiques de respectivement 47 % et 20 %. On retrouve ici l'effet délétère de l'association lipides saturés au fructose ou au saccharose, celui-ci pouvant être prévenu par la consommation de lipides polyinsaturés (29).

4.4 - Effet du fructose chez les sujets diabétiques

Le remplacement isocalorique du saccharose (30) par du fructose à hauteur de 10 à 20 % des calories n'entraîne aucune modification des triglycérides. Il apparaît même chez le diabétique que le fructose diminue la glycémie et l'insulinémie quand il remplace le saccharose.

DISCUSSION

Les recommandations diététiques ont pour but de guider la population et les médecins afin de diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, et notamment la maladie coronarienne. Bien que ceci ne soit pas définitivement établi, il semble qu'une augmentation de la proportion des glucides alimentaires, en particulier du saccharose, puisse augmenter la concentration des triglycérides plasmatiques. Les facteurs génétiques ainsi que ceux liés aux autres nutriments pris simultanément aux glucides, et notamment les lipides saturés, jouent un rôle majeur dans cette modification.

L'accroissement du risque cardiovasculaire peut-il être le fait de l'augmentation des triglycérides ? Ce facteur de risque reste discuté : l'ensemble des études qu'elles soient rétrospectives, cas - contrôles, ou prospectives, montrent que les triglycérides sont plus élevés chez les sujets coronariens que chez des sujets sains, qu'il s'agisse de sujets angiographiés, de survivants d'infarctus du myocarde ou de sujets devenant coronariens. Cependant l'association n'est significative qu'en analyse univariée et n'est plus mise en évidence en analyse multivariée, c'est-à-dire lorsque tous les facteurs de risque sont pris en compte (glycémie, HDL-cholestérol, tension artérielle, poids...). Ces résultats statistiques peuvent avoir plusieurs explications :

(a) la concentration en triglycérides varie dans le temps chez un même sujet : un seul dosage de triglycérides dans la plupart des études épidémiologiques est donc probablement insuffisant ;

(b) l'augmentation des triglycérides est souvent associée à la présence d'autres facteurs reconnus du risque coronarien, et singulièrement l'abaissement du HDL-cholestérol : une corrélation inverse entre triglycérides et HDL-cholestérol a été mise en évidence dans les deux sexes et à tous les âges (31). A noter qu'un cholestérol-HDL bas est la conséquence de la baisse de la fraction HDL2, fraction des HDL considérée comme protectrice de l'athérosclérose. Ainsi les triglycérides pourraient ne représenter qu'un témoin, et non pas un des facteurs explicatifs, de l'athérogénèse. De plus, lorsque les glucides alimentaires sont augmentés, la diminution du risque de maladie coronarienne est observée, fait partiellement dépendant de la baisse concomitante des lipides alimentaires, en particulier saturés. Enfin, une alimentation riche en glucides, donc pauvre en graisses, paraît avoir un effet favorable sur des facteurs de coagulation proathérogènes (32).

CONCLUSION

Ainsi les recommandations nutritionnelles basées sur les études épidémiologiques et expérimentales sont actuellement les suivantes :

- les glucides correspondant à 50-55 % de l'apport énergétique, constitués pour leur grande part par des glucides complexes ou à index glycémique bas ;
- les lipides correspondant à 30-35 % des calories avec une proportion de 25/50 et 25 % respectivement pour les acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUBENSTEIN A.H., SEFTEL H.C., MILLER K., BERSOHN I., WRIGHT A.D. - Metabolic response to oral glucose in healthy South African White, Indian and African subjects. *Br. Med. J.*, 1969, 1 : 748-51.
2. MANN J.I., TRUSWELL A.S., PIMSTONE B.L. - The different aspects of oral sucrose and glucose on alimentary lipaemia. *Clin. Sci.*, 1971, 41 : 123-9.
3. MORRISON J.A., LARSEN R., GLATFELTER L. *et al.* - Interrelationships between nutrient intake and plasma lipids and lipoproteins in school-children aged 6 to 19 : the Princeton school district study. *Pediatrics*, 1980, 65 : 727-34.
4. GORDON T., FISHER M., ERNST N., RIFKIND B.M. - Relation of diet to LDL cholesterol, and plasma total cholesterol and triglyceride in white adults. *Arteriosclerosis*, 1982, 2 : 502-12.
5. WEST C.E., SULLIVAN D.R., KATAN M.B., HALFERKAMP I.L., VAN DER TORRE H.W. - Boys from populations with high-carbohydrate intake have higher fasting triglyceride levels than boys from populations with high-fat intake. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 131 : 271-82.
6. LEES R.S., FREDRICKSON D.S. - Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal men. *Clin. Res.*, 1965, 13 : 327.
7. ANTONIS A., BERSOHN I. - The influence of diet on serum-triglycerides. *Lancet*, 1961, 1 : 3-9.
8. ULLMANN D., CONNOR W.E., HATCHER L.F., CONNOR S.L., FLAVELL D.P. - Will a high-carbohydrate, low-fat diet lower plasma lipids and lipoproteins without producing hypertriglyceridemia ? *Arteriosclerosis thromb.*, 1996, 11 : 1059-67.
9. ABBOTT W.G., BOYCE V.L., GRUNDY S.M., HOWARD B.V. - Effects of replacing saturated fat with complex carbohydrate in diets of subjects with NIDDM. *Diabetes Care*, 1989, 12 : 102-7.
10. COULSTON A.M., HOLLENBECK C.B., SWISLOCKI A.L., REAVEN G.M. - Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1989, 12 : 94-101.
11. MACDONALD I. - Interrelationships between the influences of dietary carbohydrates and fats on fasting serum lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1967, 16 : 458-63.
12. NESTEL P.J., CARROL K.F., HAVENSTEIN N. - Plasma triglyceride response to carbohydrates, fats and calorie intake. *Metabolism*, 1970, 19 : 1-14.
13. ANDERSON J.T., GRANDE F., MATSUMOTO Y., KEYS A. - Glucose, sucrose and lactose in the diet and blood lipids in man. *J. Nutr.*, 1963, 79 : 349-59.
14. PALUMBO P.J., BRIONES E.R., NELSON R.A., KOTTKE B.A. - Sucrose sensitivity of patients with coronary-artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30 : 394-401.
15. BEHALL K.M., MOSER P.B., KELSAY J.L., PRATHER E.S. - The effect of kind of carbohydrate in the diet and use of oral contraceptives on metabolism of young women. II. Serum lipid levels. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, 33 : 825-31.
16. BAGHURST K.I., RECORD S.J., SYRETTE J.A., CRAWFORD D.A., BAGHURST P.A. - Intakes and sources of range of dietary sugars in various Australian populations. *Med. J. Aust.*, 1989, 151 : 512-7.
17. HUTTUNEN J.K., MKINEN K.K., SCHEINEN A. - Turku sugar studies XI. effects of sucrose, fructose and xylitol diets on glucose, lipid and urate metabolism. *Acta Odontol. Scand.*, 1975, 33 (Suppl 70) : 239-45.
18. REISER S., HALLFRISCH J., MICHAELIS O.E.I.V., LAZAR F.L., MARTIN R.E., PRATHER E.S. - Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. I. Effect on levels of fasting blood lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1978, 32 : 1659-69.
19. REISER S., HANDLER H.B., GARDNER L.B., HALLFRISCH J.G., MICHAELIS O.E.I.V., PRATHER E.S. - Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. II. Effect on fasting blood insulin, glucose, and glucagon and on insulin and glucose response to a sucrose load. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32 : 2206-16.
20. DUNNINGAN M.G., FYFE T., MCKIDDIE M.T., CROSBIE S.M. - The effects of isocaloric exchange of dietary starch and sucrose on glucose tolerance, plasma insulin and serum lipids in man. *Clin. Sci.*, 1970, 38 : 1-9.

21. MANN J.I., TRUSWELL A.S., HENDRICKS D.A., MANNING E. - Effects on serum-lipids in normal men of reducing dietary sucrose or starch for 5 months. *Lancet*, 1970, 1 : 870-2.
22. KUO P.T., BASSETT D.R. - Dietary sugar in the production of hyperglyceridemia. *Ann. Int. Med.*, 1965, 62 : 1199-212.
23. LITTLE J.A., BIRCHWOOD B.L., HESLOP D.A. *et al.* - Interrelationship between the kinds of dietary carbohydrate and fat in hyperlipoproteinemic patients. Part 1. Sucrose and starch with polyunsaturated fat. *Atherosclerosis*, 1970, 11 : 173-81.
24. MACDONALD I. - Dietary carbohydrates in normolipemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1967, 20 : 185-90.
25. TRUSWELL A.S., SEACH J.M., THORBURN A.W. - Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1988, 48 : 1424-30.
26. KOH E.T., ARD N.F., MENDOZA F. - Effects of fructose feeding on blood parameters and blood pressure in impaired glucose-tolerant subjects. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1988, 88 : 932-8.
27. TURNER J.L., BIERMAN E.L., BRUNZELL J.D., CHAIT A. - Effect of dietary fructose on triglyceride transport and glucoregulatory hormones in hypertriglyceridemic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32 : 1043-50.
28. CYBULSKA B., NARUSZEWICZ M. - The effect of short-term and prolonged fructose intake on VLDL-TG and relative properties on apoCIII and apoCII in the VLDL fraction in type IV hyperlipoproteinaemia. *Nahrung*, 1982, 26 : 253-61.
29. REISER S., POWELL A.S., SCHOLFIELD D.J., PANDA P., ELLWOOD K.C., CANARY J.J. - Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 49 : 832-9.
30. THORBURN A.W., CRAPO P.A., BELTZ W.F., WALLACE P., WITZTUM J.L., HENRY R.R. - Lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes : effect of long-term treatment with fructose-supplemented mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 50 : 1015-22.
31. DAVIS C.E., GORDON D., LAROSA J., WOOD P.D.S., HALPERIN M. - Correlations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels with other plasma lipid and lipoprotein concentrations, the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*, 1980, 62 : IV-24-IV-30.
32. SIMPSON H.C.R., MANN J.I., MEADE T.W., CHAKRABARTI R., STIRLING Y., WOOLF L. - Hypertriglyceridemia and hypercoagulability. *Lancet*, 1983, 1 : 786-90.

POINTS ESSENTIELS

L'étude de l'effet des glucides alimentaires sur les lipides plasmatiques chez l'homme dépend de la méthodologie employée. En épidémiologie, la corrélation entre glucides alimentaires et triglycéridémie est soit positive, soit négative. Mais en-dehors des glucides alimentaires de nombreux facteurs, et singulièrement la quantité et la nature des lipides apportés simultanément au glucide étudié, peuvent influencer la triglycéridémie.

Les études expérimentales ont l'avantage de contrôler ces biais éventuels mais ont l'inconvénient d'être de courte durée. Ont été comparées une alimentation où le saccharose ou le fructose ont été substitués à l'amidon chez des sujets normolipidémiques, hypertriglycéridémiques, diabétiques et hyperinsulinémiques non diabétiques. Le saccharose donné à dose habituelle ne modifie pas significativement les lipides plasmatiques mais la suppression du saccharose, non remplacé par l'amidon, diminue la triglycéridémie. Ces résultats sont observés chez les sujets diabétiques et les sujets hypertriglycéridémiques. Le fructose paraît avoir peu d'effet sur la triglycéridémie et cet effet, s'il existe, est modeste chez les sujets normo-, hyper- lipidémiques et diabétiques.

Les recommandations données aux cliniciens pour lutter contre les hyperlipidémies et donc son corollaire, l'athérosclérose, attendent encore des études complémentaires distinguant en particulier l'effet des glucides alimentaires de ceux des autres nutriments.

VIII - GLUCIDES ET BIODISPONIBILITE DES MICRONUTRIMENTS

Y. RAYSSIGUIER, Ch. COUDRAY, C. REMESY

INTRODUCTION

En nutrition préventive, les glucides doivent couvrir au moins 50 % des besoins énergétiques totaux. Le choix des aliments glucidiques a ainsi une répercussion considérable sur la satisfaction des besoins en minéraux et en micronutriments (7,15,33). En effet sur la base d'une dépense de 2 400 Kcal, les glucides doivent fournir 1200 Kcal ce qui représente une consommation d'environ 500 g de produits céréaliers (dans le cas d'une fourniture des glucides par ces seuls produits), qui aurait des répercussions évidentes sur l'apport des minéraux et micronutriments. L'alimentation humaine glucidique est cependant composée de produits céréaliers et de nombreux produits transformés et largement purifiés. Les glucides des légumes secs ou des fruits et légumes représentent souvent une part relativement faible de l'apport total en énergie, de même que le lactose des produits laitiers.

Figure 16 : Principales composantes des aliments glucidiques d'origine végétale.

Les produits végétaux, sources de glucides, sont des aliments très complexes qu'il s'agisse de l'apport énergétique ou de la fraction non énergétique (Figure 16). On peut inclure dans cette dernière l'ensemble des glucides non digérés dans l'intestin grêle, les minéraux et les micronutriments. Le terme micronutriments peut désigner à la fois les vitamines, divers antioxydants, les oligoéléments et de nombreux microconstituants provenant des métabolites secondaires des plantes. L'originalité des aliments glucidiques d'origine végétale provient principalement de leur composition minérale et de leurs métabolites secondaires. L'accent, dans cet article, sera mis sur le rôle de ce type d'aliments dans la nutrition minérale.

1 - LES ALIMENTS GLUCIDIQUES, SOURCES DE MINERAUX

La composition minérale des principales classes de produits végétaux est présentée dans le tableau 7 par 100 g de poids frais mais aussi par Mjoules ce qui permet d'apprécier la densité nutritionnelle des aliments. Ces deux modes d'expression des résultats sont nécessaires puisque la densité énergétique et la matière sèche des produits est très variable (la valeur calorique des fruits est 5 fois plus faible que celle des produits céréaliers et celle des légumes plus de 10 fois plus faible). Une des caractéristiques générales des produits végétaux est leur richesse en potassium, dont la concentration est particulièrement élevée dans les légumes secs et les légumes frais. Si on exprime les teneurs par Mjoules, l'abondance de potassium apparaît aussi très nettement dans les fruits. Après le potassium, le phosphore est l'élément dont la teneur est la plus forte. Dans les céréales, sa teneur devient voisine de celle du potassium. Dans les fruits et légumes, les teneurs en phosphore sont souvent 8 à 10 fois plus faibles que celles du potassium. Les variations des deux cations bivalents majeurs, Ca et Mg, sont intéressantes à analyser. Les céréales ont la particularité d'avoir une teneur en magnésium environ 3 fois plus élevée que celle du calcium. Dans les légumes secs, les concentrations de ces deux cations sont voisines ; dans la majorité des fruits et légumes,

par contre, les teneurs en calcium sont nettement plus élevées que celles du magnésium. Si on compare les concentrations de phosphore et de calcium dans les graines, le rapport phosphocalcique est excessivement défavorable pour l'absorption du calcium alors qu'il a une valeur proche de 1 dans les fruits et légumes. Les légumes, ou les légumes secs, sont des aliments très riches en fer dont une large partie est peu biodisponible. Comme le fer, le zinc et le manganèse sont en abondance dans la plupart des produits végétaux, à l'exception des fruits. Par rapport aux légumes secs, les céréales sont relativement pauvres en cuivre. Cet apport minéral d'origine végétale est particulièrement déficient en calcium.

par 100 g de poids frais

	CEREALES	LEGUMES SECS	LEGUMES	FRUITS
Matière sèche (%)	87	88	9,5	14,8
Energie (Kjoules)	1297	1238	104	226
Glucides (g)	63	48	4	11
Protéines (g)	10	21	1,75	0,73
Fibres (g)	9,8	16,3	2,2	1,6
K (mg)	369	905	279	208
P (mg)	312	411	37	20
Ca (mg)	45	85	37	17
Mg (mg)	135	108	17	11
Fe (mg)	4,1	6,3	0,75	0,34
Zn (mg)	3,1	3,8	0,27	0,13
Mn (mg)	2,2	1,6	0,19	0,09
Cu (mg)	0,46	0,75	0,06	0,07

par Mjoules

	CEREALES	LEGUMES SECS	LEGUMES	FRUITS
K (mg)	284	731	2683	920
P (mg)	240	332	355	88
Ca (mg)	35	69	356	75
Mg (mg)	104	87	163	48
Fe (mg)	3,2	5,1	7,2	1,5
Zn (mg)	2,4	3,1	2,6	0,6
Mn (mg)	1,7	1,3	1,8	0,4
Cu (mg)	0,35	0,60	0,58	0,31

Produits sélectionnés pour le calcul :

- Céréales : blé, seigle, maïs, avoine, riz ;
- Légumes secs : haricot blanc, haricot rouge, lentille, pois et pois chiche ;
- Légumes : artichaut, asperge, aubergine, betterave, brocoli, carotte, chicorée, chou vert, chou fleur, courgette, céleri, épinard, haricot vert, laitue, navet, oignon, poireau, poivron, potiron, tomate ;
- Fruits : abricot, ananas, cerise, citron, figue, fraise, kiwi, melon, mirabelle, nectarine, orange, pastèque, poire, pomme, prune Reine Claude, pêche, raisin.

Tableau 7 : Composition énergétique et minérale des principales classes de produits végétaux.

Dans de nombreux cas, l'homme consomme des produits plus ou moins transformés ou purifiés. Ces divers traitements ont une influence considérable sur la densité nutritionnelle en minéraux et micronutriments. L'exemple le plus connu d'une baisse de la densité nutritionnelle des aliments durant leur transformation concerne les types de farine de blé utilisés. Alors qu'une farine complète de blé tendre contient la totalité des vitamines initialement présentes dans le grain, une farine dont le taux d'extraction est de 75 à 80 % (de type 55), ne contient plus que 25 % à 35 % des vitamines B (Tableau 8). Si le taux d'extraction est encore plus faible, les teneurs en plusieurs vitamines du groupe B, spécialement la thiamine, sont très diminuées par rapport aux teneurs de la farine complète. De même, lorsqu'on polit le riz pour obtenir du riz blanc, on retire le péricarpe et la partie la plus externe de la couche d'aleurone ce qui produit une carence sévère en vitamine B1, d'où les problèmes de béri-béri rencontrés au début du 20^e siècle dans les populations asiatiques. Les pertes en minéraux au cours de la mouture du grain sont également très sévères, si bien que la teneur en minéraux des farines blanches est de 3 à 5 fois plus faible que celle des farines complètes. Si les pertes en phosphore et en potassium semblent peu graves compte-tenu de l'abondance de ces minéraux, la diminution du magnésium ou de certains oligoéléments tels que le zinc est beaucoup plus gênante. La question est de savoir si la présence des fibres alimentaires ou des substances associées telles que l'acide phytique n'annule pas partiellement le bénéfice d'une plus grande richesse en minéraux des produits les moins purifiés. A cet égard il faut certainement faire une différence entre les céréales complètes, très riches en acide phytique, et le pain complet appauvri en cet élément durant la fermentation.

Dans les pays occidentaux, l'alimentation est non seulement riche en sucres purifiés (les sucres solubles : saccharose, glucose, fructose, peuvent représenter de 5 à 15 % de l'apport énergétique) mais aussi en lipides (35 % en moyenne) dépourvus de minéraux. De plus, l'utilisation abondante des produits amylacés semi-purifiés (pain, pâtes, riz blanc) contribue fortement aussi à diminuer la densité nutritionnelle en minéraux et en micronutriments. Néanmoins il est difficile d'évaluer précisément la baisse de cette densité qui est d'au moins 30 % par référence à une diète prudente qui comprendrait moins de sucre, moins de lipides et davantage de produits végétaux peu purifiés. Dans l'alimentation humaine, la faible densité nutritionnelle en minéraux et micronutriments de la fraction énergétique très purifiée (lipides, sucre, farine blanche) peut être compensée par la consommation de produits de densité nutritionnelle plus élevée, comme les fruits et légumes.

	FARINE COMPLETE	FARINE BLANCHE
<i>g/100 g</i>		
Glucides assimilables	71,5	77
Protéines	11	10,3
Fibres	10,2	3,6
Minéraux totaux	1,7	0,5
<i>mg/100 g</i>		
Acide phytique	100	30
Minéraux totaux	1,7	0,5
Potassium	465	120
Phosphore	350	100
Calcium	40	15
Magnésium	170	25
Fer	5	1,5
Zinc	3,4	1,1
Manganèse	3,5	0,6
Cuivre	0,8	0,15
<i>mg/100 g</i>		
Vitamine B1	0,55	0,15
Vitamine B2	0,13	0,05
Vitamine B3	5	1,5
Vitamine B5	1,5	0,5
Vitamine B6	0,6	0,3
Vitamine E	3	1

Tableau 8 : Composition énergétique et minérale de deux types de farine.

2 - INFLUENCE DES GLUCIDES SUR LA BIODISPONIBILITE

Les aliments glucidiques sont des sources importantes de minéraux dont il convient d'examiner la biodisponibilité. Les glucides peuvent avoir un effet spécifique sur l'absorption de divers minéraux (1,4,10,28). D'une façon générale, les glucides absorbés dans la partie supérieure du tube digestif ont peu d'effet sur l'absorption des minéraux ; par contre, les glucides, non absorbés à ce niveau et qui servent de substrat à la flore du gros intestin, peuvent stimuler l'absorption des minéraux.

2.1 - Glucose et fructose

Les rôles respectifs du glucose et du sodium pour leur absorption intestinale sont largement décrits et à l'origine des solutions réhydratantes. Cette présentation se focalisera sur le rôle des glucides dans l'absorption des cations bivalents majeurs (Ca, Mg) ou des oligoéléments. Pour le calcium, ce sont les glucides lentement absorbés dans l'intestin grêle, qui stimulent son absorption. Par rapport au glucose (13), le fructose favoriserait l'absorption des minéraux et des oligoéléments (Ca, Mg, Cu, Zn, Fe, Mn). L'interaction fructose/fer a été particulièrement étudiée (21). On sait que seul le fer non héminique est influencé par la composition du repas et que, d'une façon générale, les substances qui favorisent la réduction des ions ferriques en ions ferreux augmentent la biodisponibilité du fer. Le rôle chélateur du fructose est bien établi et la stimulation de l'absorption du fer implique un mécanisme *redox* dans lequel le fructose serait l'agent réducteur.

Dans ce domaine, le rat sert de modèle pour explorer les conséquences des carences en minéraux et leur interaction avec les glucides de la ration (21). Chez cet animal non carencé en cuivre, l'apport de fructose ne semble pas modifier son absorption ; en revanche, un régime riche en fructose, aggrave la pathologie de la carence expérimentale en cuivre : retard de croissance, anémie, atrophie du pancréas, augmentation de la taille du foie et du coeur, anomalies cardiaques. Une mortalité précoce est observée uniquement chez les rats mâles. Par contre, lorsque le régime contient de l'amidon comme seule source de glucides, les anomalies sont moins sévères et les animaux survivent (8). Les conséquences de la carence en cuivre pourraient s'expliquer en grande partie par une diminution des défenses radicalaires. L'hypothèse la plus probable pour expliquer l'interaction avec le fructose est celle d'une aggravation du stress oxydatif lors de forte ingestion de ce glucide (8,27). Chez l'homme, l'apport de fructose influence également l'expression de la carence en cuivre, laquelle ne peut s'expliquer par une modification de l'absorption de cet élément : le fructose augmenterait l'absorption de cuivre mais diminuerait l'activité de la superoxyde dismutase (21).

Un régime riche en fructose aggrave également les conséquences du déficit magnésique expérimental chez le rat (dyslipidémie, néphrocalcinose) ; pourtant, par rapport au glucose, le fructose favorise légèrement l'absorption du magnésium. Le déficit magnésique chez le rat entraîne

un syndrome inflammatoire avec stimulation des cellules immunitaires, accélération de leur consommation d'oxygène, production de cytokines et de radicaux libres oxygénés, et dommages radicalaires. Les régimes riches en fructose pourraient favoriser les dommages radicalaires comme lors de la carence en Cu.

S'il faut être prudent pour extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez les animaux démontrant le rôle du fructose dans la pathologie associée aux carences en cuivre et en magnésium, ces résultats sont à prendre en considération. En effet, le fructose est un monosaccharide dont la consommation a fortement augmenté, soit en tant que tel, soit sous forme de saccharose. Si l'on considère généralement que le fructose utilisé à dose raisonnable ne comporte pas de risque, il pourrait en être autrement pour certains groupes de la population, lors d'une forte consommation de fructose et d'un apport marginal en certains minéraux et oligoéléments, une ingestion excessive de produits purifiés pouvant contribuer à renforcer la carence en minéraux.

2.2 - Lactose

Le lactose augmente l'absorption intestinale du Ca, du Mg, des oligoéléments (Fe, Mn, Zn) et de métaux toxiques (Pb, Ba) (1,9,11,12,14). Le rôle favorisant du lactose sur l'absorption calcique s'accompagne d'une augmentation de la masse osseuse chez le rat carencé ou non en vitamine D, l'effet est particulièrement important quand l'absorption calcique iléale par voie paracellulaire prédomine : le lactose non hydrolysé augmenterait l'absorption calcique dans le jéjunum et l'iléon (2) par la présence d'une plus grande quantité d'eau dans la lumière intestinale nécessaire au maintien de l'isotonicité, ce qui augmente la perméabilité paracellulaire. De plus, la fermentation colique du lactose contribue, par la production d'acides gras à courte chaîne et la baisse du pH, à une solubilisation du calcium et à une absorption à ce niveau.

Le lactose agirait en tant que disaccharide lentement hydrolysé et partiellement absorbé dans l'intestin grêle, en cela moins efficace que le lactulose (2) ou autres sucres malabsorbés (sorbitol) dans l'intestin grêle. Chez des sujets dont la tolérance au lactose est normale, ce sucre augmente l'absorption calcique. Cependant, l'intérêt nutritionnel du lactose est à relativiser puisque sa présence ne semble pas essentielle à la digestibilité du calcium dans les produits laitiers (11).

2.3 - Fibres et sucres fermentescibles

Un certain nombre de glucides échappent à la digestion dans l'intestin grêle. Il peut s'agir de fibres alimentaires au sens strict du terme (cellulose, hémicelluloses, pectine) mais également d'autres glucides d'origine végétale résistant à la digestion intestinale : amidons résistants, osides qui ont des propriétés hydrocolloïdes utilisés en tant qu'additifs alimentaires (gomme, mucilage), oligosaccharides naturels ou de synthèse. Ces produits peuvent exercer des effets sur la digestion à la fois par leurs propriétés physique-chimiques au niveau de l'intestin grêle et par leurs

fermentations dans le gros intestin. Dans certains cas, il faut distinguer les effets spécifiques de la fraction polysaccharidique des substances associées telles que l'acide phytique, divers acides organiques ou les polyphénols qui peuvent également modifier l'absorption minérale.

Alors qu'une augmentation de l'apport en fibres alimentaires est recommandée en nutrition préventive, les travaux de Mc Cance et Widdowson (19), et de Reinhold (25) ont beaucoup contribué au concept selon lequel les régimes riches en fibres alimentaires auraient des effets défavorables sur l'utilisation des éléments minéraux. En fait, la capacité des régimes riches en fibres de diminuer l'absorption minérale dépend surtout de la teneur de différentes substances présentes dans les structures végétales. Des travaux récents soulignent même l'intérêt des glucides fermentescibles pour stimuler l'absorption minérale dans le gros intestin. Néanmoins, les résultats des études humaines dans lesquelles des fractions purifiées de fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose, pectine) ont été utilisées, indiquent que les fibres en tant que telles sont pratiquement sans effet sur la biodisponibilité des minéraux. Théoriquement, dans l'intestin grêle, les fibres très visqueuses pourraient ralentir la diffusion des minéraux, comme pour d'autres nutriments, cependant cet effet est largement compensé par l'hypertrophie des épithéliums digestifs provoquée, chez l'animal, par la présence de ce type de glucides (10,28).

L'amidon résistant représente, chez les sujets occidentaux, une fraction importante des glucides fermentescibles ; la digestibilité de l'amidon n'étant jamais totale dans l'intestin grêle, une fraction parvient au gros intestin et a un devenir qui l'apparente à celui des fibres alimentaires. En fait, la digestibilité de l'amidon est influencée par différents facteurs : présence d'amidon cru ou de fibres qui rendent le grain d'amidon inaccessible à l'amylase (particulièrement dans les légumes secs), utilisation de procédés technologiques ou culinaires qui peuvent induire des changements structuraux rendant l'amidon résistant (amidon rétrogradé, complexé avec des lipides). Chez le rat, par rapport à un régime à base d'amidon digestible, l'apport d'amidon résistant (amidon cru de pomme de terre) entraîne le développement de fermentations dans le gros intestin et une meilleure absorption de calcium et de magnésium (36). Le bilan calcique est peu modifié alors que l'amélioration du bilan magnésique peut se traduire par l'augmentation de la magnésémie. L'amidon résistant augmente également l'absorption apparente du calcium et du fer chez le porcelet (20). Cependant, l'amidon rétrogradé (31) ne stimulerait pas l'absorption du Mg et du Ca de la même façon que l'amidon résistant natif.

De nombreux produits végétaux qui n'accumulent pas d'amidon synthétisent en abondance des fructo-oligosaccharides tels que l'inuline (artichauts, oignons, salsifis). Il existe également des galacto-oligosaccharides dans les légumes secs. On peut obtenir ces divers oligosaccharides par synthèse, sous l'action d'enzymes de transfert sur certains disaccharides (saccharose, lactose). Tous ces oligosaccharides, dont le nombre d'oses peut varier de 3 à 10 en moyenne, ne sont pas digérés par l'intestin grêle et parviennent donc au niveau du côlon où ils sont dégradés par la flore bactérienne en exerçant des effets prébiotiques. C'est pour ce type d'effets qu'ils sont actuellement largement utilisés par l'industrie agroalimentaire. Leur impact sur la digestibilité des minéraux a fait l'objet de travaux récents. Les fructo-oligosaccharides augmentent l'absorption minérale. Ainsi,

l'inuline augmente, par exemple, l'absorption du Ca, Mg, et celle d'oligoéléments comme le Fe et le Zn.

L'augmentation de l'absorption intervient dans les parties basses du tube digestif (5,16,22). L'augmentation de l'absorption du Mg permet de diminuer les signes cliniques du déficit magnésique chez le rat lors d'apport insuffisant en cet élément, et l'augmentation de l'absorption calcique se traduit par une augmentation de la teneur de l'os en Ca. Les galacto-oligosaccharides stimulent également l'absorption calcique (3) et préviennent la perte osseuse chez la rate ovariectomisée. Ces premiers résultats devraient stimuler les recherches chez l'homme afin d'évaluer l'impact de ce type de sucres sur le statut en minéraux.

Les glucides fermentescibles provoquent une accumulation de minéraux dans le gros intestin chez le rat (6) et ces cations sont indispensables à la neutralisation des acides gras à courte chaîne et au maintien du pH à des valeurs physiologiques (5,5 à 6,5) (26). Cette accumulation de cations est loin de se traduire par une diminution de leur digestibilité en particulier parce que la solubilité des minéraux est augmentée par la baisse du pH. C'est ainsi qu'il a été montré que les glucides fermentescibles favorisent l'absorption du calcium dans le gros intestin. Lorsque l'absorption dans l'intestin grêle est déficiente, insuffisamment stimulée par la voie hormonale par exemple, l'absorption dans le gros intestin peut jouer un rôle compensatoire intéressant. Cependant, d'une façon générale, dans la mesure où davantage de calcium est absorbé dans le gros intestin, l'absorption du Ca dans l'intestin grêle tend à diminuer en retour. Ainsi, les régimes riches en fibres semblent provoquer un déplacement des sites d'absorption calcique de l'intestin grêle vers le gros intestin, tout au moins chez le rat. Il est sans doute difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme compte-tenu de la forte teneur des régimes en glucides fermentescibles et des études doivent être menées pour préciser l'impact des glucides fermentescibles. Par ailleurs, l'influence des fibres fermentescibles sur les concentrations en calcium dans le gros intestin doit être prise en considération puisque cet élément semble jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer recto-colique. Sur des modèles expérimentaux animaux, les glucides fermentescibles augmentent également l'absorption du Mg dans les parties basses du tube digestif. D'ailleurs, le magnésium est en concentration particulièrement importante dans les téguments externes (son) et sa biodisponibilité nécessite la destruction des structures fibreuses. Ainsi, le rôle du gros intestin pour l'absorption du magnésium est sans doute plus important que pour celle du calcium. Contrairement au Ca, la stimulation de l'absorption distale du Mg se traduit peu par un rétrocontrôle négatif de l'absorption dans l'intestin grêle, d'où l'amélioration de la digestibilité. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'augmentation de l'absorption du Ca et du Mg dans les parties basses du tube digestif : augmentation du pool du Ca et du Mg soluble dans le gros intestin en raison de la diminution du pH, hypertrophie cécale chez le rat, effets spécifiques des acides gras à courte chaîne qui stimulent l'absorption du calcium et du magnésium, ce qui a été montré à la fois chez le rat et l'homme (17,18,24,34,36).

2.4 - Rôle des substances associées

Les substances associées aux aliments riches en fibres peuvent modifier l'absorption minérale. L'acide phytique, ou acide myoinositol hexaphosphorique (IP6) est une molécule nutritionnellement importante car les céréales et les légumes en contiennent des quantités non négligeables. L'IP6 est une réserve importante de phosphore, d'inositol et de cations. La phytase, une enzyme présente dans les graines, ou d'origine bactérienne, déphosphoryle l'IP6 par des étapes successives. Les charges négatives du phytate lui permettent de former des complexes insolubles avec les cations divalents et ces substances peuvent donc être responsables d'une diminution de l'absorption principalement pour le Ca, Mg, Zn, Fe, Cu (29).

En fait, les effets de l'apport en phytates sur le métabolisme minéral dépendent de l'activité phytasique provenant soit de l'aliment, soit de l'intestin et de sa flore. Ils dépendent également du taux alimentaire de calcium. L'utilisation de phytases en alimentation animale en hydrolysant le phosphore phytique permet d'économiser les phosphates minéraux et de réduire l'excrétion de phosphore dans les effluents d'élevage. Bien que la présence de phytates non digérés puisse entraîner des carences minérales, les phytates pourraient avoir un rôle bénéfique en diminuant l'incidence du cancer du côlon.

Les polyphénols représentent une famille très hétérogène qui inclut les acides phénoliques tels que l'acide caféique et chlorogénique et les flavonoïdes qui regroupent un grand nombre de substances : les 4-oxo-flavonoïdes (quercétine), les anthocyanes et les tanins condensés. Les tanins, avec plusieurs groupements O-dihydroxyphénols sont de bon chélateurs qui peuvent former des précipités avec les ions métalliques (32). Ce phénomène dépend des concentrations relatives des tanins, des ions métalliques et du pH, mais les mécanismes physique-chimiques, à l'origine de l'insolubilisation, sont peu connus. Ces propriétés peuvent contribuer à diminuer l'absorption gastro-intestinale de certains ions métalliques. Ainsi, plusieurs études ont montré que les polyphénols contribuent à la diminution de l'absorption du fer non héminique lors de consommation de thé et de café. L'effet sur l'absorption d'autres éléments trace tels que le cuivre et le zinc, et les conséquences globales de l'apport en polyphénols sur l'absorption minérale restent très discutées (30).

Les produits végétaux contiennent des acides organiques qui peuvent modifier l'absorption minérale (10). La vitamine C augmente l'absorption du fer en assurant la conversion du fer ferrique en fer ferreux et pourrait diminuer la formation de complexes insolubles avec les phytates et les substances polyphénoliques. Ainsi, elle s'oppose à l'effet inhibiteur des phytates sur l'absorption du fer. Son action sur les autres éléments trace est incertaine mais elle pourrait diminuer l'absorption du cuivre. L'acide citrique augmente l'absorption du fer non héminique, par contre les acides oxaliques diminuent l'absorption du calcium et du magnésium.

CONCLUSION

A la suite de ces données, il est clair qu'il est important d'utiliser au mieux les aliments glucidiques complexes à notre disposition pour disposer d'un bon statut en minéraux. En effet, l'utilisation importante de glucides purifiés peut non seulement appauvrir la ration en minéraux mais aussi exacerber les conséquences de certaines carences en oligoéléments tels que le cuivre. Les effets négatifs de fibres alimentaires ont été largement surévalués, soit parce qu'on considérait l'impact des fibres purifiées, ce qui ne reproduit pas la caractéristique de l'alimentation humaine, dans laquelle les aliments riches en fibres apportent aussi beaucoup de minéraux, soit parce qu'on avait négligé le rôle des fermentations intestinales et du gros intestin dans l'absorption des minéraux. Dans d'autres cas, pour l'acide phytique par exemple, il semble qu'un apport modéré de cet acide puisse exercer des effets protecteurs au niveau du côlon, de même que le calcium.

Au niveau du métabolisme cellulaire, il existe de nombreuses relations entre glucides et minéraux qu'il conviendrait de détailler. Ainsi, la pénétration du glucose favorisée par l'insuline, s'accompagne d'une entrée nette de potassium et de magnésium dans la cellule. Il existe bien d'autres interactions entre glucides et minéraux, soit par le biais du volume cellulaire pour le contrôle du métabolisme du glycogène par exemple, soit pour la conservation des électrolytes au niveau rénal.

Le choix des aliments glucidiques peut également influencer le statut en vitamines mais aussi celui d'un très grand nombre de microconstituants tels que les polyphénols susceptibles de renforcer la protection antioxydante de l'organisme. Cependant, les études sur la biodisponibilité de ces composés chez l'homme sont insuffisantes. Il est donc clair qu'il faut mettre l'accent au niveau de la nutrition préventive sur la qualité des divers aliments sources de glucides, non seulement pour maîtriser l'index glycémique des aliments mais aussi pour mettre à la disposition de l'organisme un optimum de minéraux et de micronutriments.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADRIAN J. - Rôle des glucides dans l'absorption intestinale des minéraux. *Cah. Nutr. Diét.*, 1987, 22 : 443-9.
2. BROMMAGE R., BINACUA C., ANTILLE S., CARRIE A.L. - Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J. Nutr.*, 1993, 123 : 2186-94.
3. CHONAN O., WATANUKI M. - Effect of galacto-oligosaccharides on calcium absorption in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1995, 41 : 95-104.
4. DEBRY G. - *Sucres & Santé*, John Libbey Eurotext Paris, 1996.
5. DELZENNE N., AERTSSENS J., VERPLAETSE H., ROCCARO M., ROBERFROID M. - Effect of fermentable fructo-oligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat. *Life Sciences*, 1995, 57 : 1579-87.
6. DEMIGNE C., REMESY C. - Stimulation of absorption of volatile fatty acids and minerals in the caecum of rats adapted to very high fiber diet. *J. Nutr.*, 1985, 115 : 53-60.
7. FAVIER J.L., IRELAND-RIPERT J., TOQUE C., FEINBERG M. - *Répertoire général des aliments. Table de composition. Tec. & Doc.*, INRA, CIQUAL-REGAL eds, 1995.
8. FIELDS M., LEWIS C.G., LURE M., ANTHOLINE W.E. - The influence of gender on developing copper deficiency and on free radical generation of rats fed a fructose diet. *Metabolism*, 1992, 41 : 989-94.
9. FOURNIER P. - L'effet protecteur du lactose vis-à-vis du squelette de la rate allaitante. *CR Acad Sci.*, 1954, 238 : 509-15.
10. GORDON D.T., STOOPS D., RATLIFF V. - Dietary fiber and mineral nutrition. *In* : *Dietary Fiber in Health and Disease*. Kritchevsky D., Bonfield C. eds, 1995, Eagan Press, St.-Paul, Minnesota, USA, pp.267-93.
11. GUEGUEN L. - La biodisponibilité du calcium des aliments. *Cah. Nutr. Diét.*, 1990, XXV : 233-6.
12. HEIJNEN A.M.P., BRINK E.J., LEMMENS A.G., BEYNEN A.C. - Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br. J. Nutr.*, 1993, 70 : 747-56.
13. HOLBROOK J.T., SMITH J.C., REISER S. - Dietary fructose or starch : effects on copper, zinc, iron, manganese, calcium, and magnesium balances in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 49 : 1290-4.
14. LACOUR B., TARDIVEL S., DRUEKE T.B. - Biodisponibilité du calcium exogène. *Nutr. Clin. Métabol.*, 1995, 9 : 15-28.
15. LAMAND M., TRESSOL J.C., IRELAND-RIPERT J., FAVIER J.C., FEINBERG M. - *Répertoire général des aliments. Tome 4. Table de composition minérale*. INRA et Tec. & Doc. eds, 1996.
16. LEVRAT M.A., REMESY C., DEMIGNE C. - High propionic acid fermentations and mineral accumulation in the caecum of rats adapted to different levels of inulin. *J. Nutr.*, 1991, 121 : 1730-7.
17. LUTZ T., SCHARRER E. - Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption in the rat colon. *Experimental Physiology*, 1991, 76 : 615-8.
18. LUTZ T., WURMLI R., SCHARRER E. - Short-chain fatty acids stimulate magnesium absorption by the colon. *In* : *Magnesium- A Relevant Ion*. Lasserre B., Durlach J., eds., John Libbey, London, 1991, pp.131-7.
19. MCCANCE R.A., WIDDOWSON E.M. - Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. *J. Physiol. (London)*, 1942, 101 : 44-85.
20. MORAIS M.B., FESTE A., MILLER R.G., LIFSCHITZ C.H. - Effect of resistant and digestible starch on intestinal absorption of calcium, iron, and zinc in infant pigs. *Pediatric Research*, 1996, 9 : 872-6.
21. O'DELL B.L. - Fructose and mineral metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, 58 : 771S-778S.
22. OHTA A., OHTSUKI M., BABA S., ADACHI T., SAKATA T., SAKAGUCHI E. - Calcium and magnesium absorption from the colon and rectum are increased in rats fed fructo-oligosaccharides. *J. Nutr.*, 1995, 125 : 2417-24.
23. RAYSSIGUIER Y., MAZUR A., GUEUX E., ROCK E. - Magnesium deficiency affects lipid metabolism and atherosclerosis process by a mechanism involving inflammation and oxidative stress. *In* : *Current Research in*

Magnesium. M.J. Halpern, J. Durlach eds., 1996, John Libbey & Company Ltd/7th International Magnesium Symposium, pp. 251-5.

24. RAYSSIGUIER Y., REMESY C. - Magnesium absorption in the caecum of rats related to volatile fatty acid production. *Ann. Rech. Vet.*, 1977, 8 : 105-10.
25. REINHOLD J.G., FARADJI B., ABADI P., ISMAIL-BEIGI F. - Decrease absorption of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by humans due to increased fiber and phosphorus consumption as wheat bread. *J. Nutr.*, 1976, 106 : 493-503.
26. REMESY C., LEVRAT M.A., GAMET L., DEMIGNE C. - Caecal fermentations in rats fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. *Am. J. Physiol.*, 1993, 264 : G855-G862.
27. ROCK E., GUEUX E., MAZUR A., MOTTA C., RAYSSIGUIER Y. - Anemia in copper-deficient rats : role of alterations in erythrocyte membrane fluidity and oxidative damage. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269 : C1245-C1245.
28. ROSSANDLER L., SANDBERG A.S., SANDSTROM B. - The influence of dietary fibre on mineral absorption and utilisation. *In* : *Dietary Fibre - A Component of Food Nutritional Function in Health and Disease*. Schweizer T.F., Edwards C.A. eds., 1992, Springer-Verlag London Limited, pp.196-216.
29. SANSTEAD H. - Fiber, phytic acid, and mineral metabolism. *Nutr. Rev.*, 1992, 50 : 30-1.
30. SCALBERT A., MAC DONALD M. MILA I. - Precipitation of metal ions by polyphenols : optimal conditions and origin of precipitations. *J. Agri. Food Chem.*, 1996, 44 : 599-606.
31. SCHULZ A.G.M., VAN AMELSVOORT J.M.M., BEYNEN A.C. - Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats. *J. Nutr.*, 1993, 123 : 1724-31.
32. SHAHIDI F., NACZK M. - *Food Phenolics. Sources. Chemistry. Effects. Applications.* Technomic Publishing Co.Inc., Lancaster, Basel, 1995.
33. SOUCI S.W., FACHMANN W., KRAUT H. - *La composition des aliments. Tableaux des valeurs nutritives.* Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching B. München ed., Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft mbH, Stuttgart, 1994/1995.
34. TRINIDAD T.P., WOLEVER T.M.S., THOMPSON L.U. - Effect of acetate and propionate on calcium absorption from the rectum and distal colon of humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63 : 574-8.
35. VAN DER HEIJDEN A., VAN DEN BERG G.J., LEMMENS A.G., BEYNEN A.C. - Dietary fructose v. glucose in rats raises urinary excretion, true absorption and ileal solubility of magnesium but decreases magnesium retention. *Br. J. Nutr.*, 1994, 72 : 567-77.
36. YOUNES H., DEMIGNE C., REMESY C. - Acidic fermentation in the caecum increases absorption of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Br. J. Nutr.*, 1996, 75 : 301-14.

POINTS ESSENTIELS

Dans l'alimentation humaine les glucides sont apportés principalement par les produits céréaliers et par de nombreux produits transformés riches en ingrédients purifiés, les glucides provenant des produits laitiers, des fruits et des légumes ne représentant souvent qu'une part relativement faible de l'apport total en énergie.

Le choix des aliments glucidiques a une répercussion considérable sur la satisfaction des besoins en minéraux et micronutriments compte-tenu des teneurs variables en ces éléments et de l'influence possible des glucides et des substances associées aux aliments glucidiques sur la biodisponibilité des minéraux et des oligoéléments.

D'une façon générale les glucides absorbés rapidement dans la partie supérieure du tube digestif ont peu d'effet sur l'absorption des minéraux, par contre les glucides dont la présence intestinale est de longue durée peuvent stimuler l'absorption digestive des minéraux.

Par rapport au glucose, le fructose pourrait favoriser l'absorption des minéraux et des oligoéléments mais aggrave, chez le rat, les conséquences des carences nutritionnelles en cuivre et en magnésium.

Le lactose favorise l'absorption minérale, en particulier celle du calcium.

Les résultats des études humaines dans lesquelles des fractions purifiées de fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose, pectine) ont été utilisées, indiquent que les fibres en tant que telles sont pratiquement sans effet sur la biodisponibilité des minéraux.

Sur modèles animaux, les glucides fermentescibles (amidons résistants, fructo et galacto-oligosaccharides) stimulent l'absorption minérale dans les parties basses du tube digestif. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : augmentation du pool du calcium et du magnésium solubles dans le gros intestin en raison de la diminution du pH, effets spécifiques des acides gras à courte chaîne. Ces résultats devraient stimuler des recherches chez l'homme afin d'évaluer l'impact de ces glucides fermentescibles sur le statut en minéraux et oligoéléments.

De nombreuses substances associées aux aliments riches en fibres peuvent également modifier l'absorption minérale (phytates, polyphénols, acides organiques).

Ces données mettent en lumière qu'il est important d'utiliser au mieux les aliments glucidiques complexes et la complémentarité entre produits d'origine animale et végétale pour disposer d'un bon statut en minéraux.

IX - DEVELOPPEMENT ET BIODISPONIBILITE DES GLUCIDES. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

J.P. CEZARD, S. ZARRABIAN, J.P. HUGOT

INTRODUCTION

Les glucides jusqu'au sevrage représentent en moyenne 45 à 55 % des calories apportées par l'alimentation. Chez le nourrisson le lactose est pratiquement le seul glucide de l'alimentation au sein. Chez l'enfant de 1 à 5 ans, après diversification alimentaire, les glucides sont pour 50-60 % l'amidon, pour 30-40 % le saccharose, et pour 10-20% le lactose.

La biodisponibilité des glucides dépend du développement des fonctions de digestion et d'absorption intestinales, des capacités fonctionnelles intestinales pas toujours corrélés avec le développement des organes, et de situations pathologiques.

1 - DEVELOPPEMENT DES FONCTIONS DE DIGESTION ET D'ABSORPTION DES GLUCIDES

La maturation des fonctions de digestion et d'absorption intestinale *in utero*, chez l'homme, se caractérise par leur précocité. Ainsi dès la 10-12ème semaine de vie intra utérine, l'ensemble des organes digestifs (estomac, intestin grêle, foie et pancréas), et leur épithélium ou système glandulaire sont en place ainsi que la plupart des systèmes enzymatiques ou transporteurs nécessaires aux fonctions de digestion et d'absorption des aliments (1,2).

La structure anatomique et fonctionnelle du pancréas exocrine est présente dès la 16ème semaine où l'on peut constater la présence de grain de zymogène. Cependant les activités enzymatiques ne pourront être décelées au niveau du pancréas et du liquide duodéal que vers le 5-6ème mois de vie intra utérine (3). Leur sécrétion demeure cependant faible, 1/5ème de celle de l'adulte, et leur stimulation par le CCK-PZ (cholecystokinine-pancréozimine) nulle jusqu'à l'âge de 1 mois (4). De plus l'amylase pancréatique est absente jusqu'à l'âge de 4-6 mois (Figure 17). Des systèmes de digestion considérés comme accessoires chez l'adulte, amylase linguale et glycoamylase entérocytaire, compensent ce déficit transitoire (5).

Figure 17 : Développement des activités enzymatiques du pancréas chez des prématurés après stimulation par la pancréozymine et la sécrétine (d'après Zoppi *et al.* [4]).

Contrairement à ce qui est observé chez la plupart des mammifères où la maturation des fonctions de digestion et d'absorption entérocytaire se fait en 2 temps, au cours de la vie foetale puis au sevrage, cette maturation est chez l'homme très précoce et complète dès la 12-16ème semaine de vie foetale. Dès la 10-12ème semaine, l'intestin grêle est en place avec ses villosités et son épithélium différencié : entérocytes avec leur bordure en brosse, cellules à mucus et cellules endocrines (6). La maturation fonctionnelle de digestion des glucides et de transport se fait de façon strictement parallèle au développement anatomique (7). Seules la lactase et la gluco-amylase sont d'apparition plus tardive atteignant les valeurs de l'adulte vers la 32ème semaine (7) (Figure 18). Le développement des transporteurs (glucose) est également précoce (12-14 semaines). Ils sont cependant moins nombreux par unité de longueur d'intestin (1/5ème) que ceux de l'adulte (8).

Figure 18 : Apparition, au cours de la vie foetale, des activités de la saccharase et de la lactase, dans la bordure en brosse de l'intestin humain.

Les activités spécifiques en milli unités (mU) par mg de protéines ont été mesurées sur des préparations de bordure en brosse de jéjunum □ et d'iléon ■ (d'après Lacroix B. *et al.* [7]).

2 - CAPACITE DE DIGESTION ET D'ABSORPTION DES GLUCIDES CHEZ L'ENFANT

Si l'étude du développement des systèmes de digestion et d'absorption des glucides alimentaires doit permettre de prévoir les capacités de digestion et d'absorption des différents glucides alimentaires, les bilans d'absorption réalisés chez les prématurés et les nouveaux-nés sont discordants. Ces données traduisent la complexité de ces phénomènes qui non seulement dépendent des enzymes et des systèmes de transport, mais aussi de la maturation d'autres fonctions digestives, elles-mêmes modulées par les aliments, telles que l'hormonologie et la motricité intestinales ou l'activité de la flore bactérienne colique.

2.1 - Amidon et polyosides

Bien que la sécrétion de l'amylase pancréatique soit quasi inexistante à la naissance, les prématurés et les nouveaux-nés sont capables de digérer et d'absorber une quantité non négligeable d'amidon (3 g/kg/j) (9). Ceci résulte à cet âge de l'action prédominante de l'amylase salivaire et de la gluco-amylase entérocytaire, système négligeable à l'âge adulte (10). La flore colique participe également à cette hydrolyse et ceci est objectivé par un pic d'H₂ expiré dépendant du degré de polymérisation du glucose ingéré (11).

2.2 - Saccharose et dextrines-limites

Ils devraient être facilement absorbés par le prématuré ou le nouveau-né car ils sont hydrolysés de façon spécifique par la saccharase isomaltase, enzyme dont la maturation est précoce. Présents jusqu'à 33 % dans certains aliments lactés diététiques premier âge (ALD 1er âge) leur absorption est *a priori* excellente (Tableau 9).

Tableau 9 : Composition glucidique moyenne des différents aliments lactés diététiques.

2.3 - Le lactose

Le lactose est le constituant essentiel des glucides présents dans le lait de femme et les ALD « maternisés » (Tableau 6) où il fournit 38 % de l'énergie alimentaire. L'activité lactasique atteint sa valeur maximale près du terme. De ce fait la tolérance digestive du lactose et son utilisation métabolique ont souvent été mises en question en périodes pré et néo-natale. Sa digestion et son absorption semblent correctes jusqu'à 10g/100 ml ou 12 g/100 Kcal (12). La présence de lactose dans les selles d'enfants nourris au sein ou recevant une ALD contenant 6 à 7 g/100 ml de lactose laisse cependant penser que des quantités non négligeables de lactose sont malabsorbées et fermentées dans le côlon. Chez le nouveau né ce phénomène est noté, par *breath test* à l'hydrogène, au-delà d'un apport de 4,5 g/kg/j (13). Cette malabsorption « physiologique » persiste jusqu'à deux mois de vie (14) (Figure 19). Cette insuffisance lactasique relative est probablement dépendante de la vitesse de vidange gastrique, de la motricité intestinale et des phénomènes de flux laminaire puisque sa capacité de digestion et d'absorption maximale par l'intestin est de 60 g/kg/j (15). Une telle malabsorption partielle, ainsi qu'en témoigne l'absorption du lactose marqué au ^{13}C (16), pourrait jouer un rôle essentiel dans l'équilibre de la flore colique.

Figure 19 : Pic d'hydrogène dans l'air expiré chez des nourrissons recevant un lait de 1er âge.

Une concentration d' H_2 supérieure à 20 ppm est considérée comme témoignant d'une fermentation colique anormale et donc de l'arrivée dans le côlon de lactose non absorbé en trop grande quantité (d'après Barr *et al.* [15]).

2.4 - Oligosides complexes du lait de femme

En plus du lactose (6 à 7 g/100 ml), le lait de femme contient des oses (galactose, glucose, fructose, N-acétyl-glucosamine ou galactosamine), ainsi qu'une quantité notable d'oligosides complexes (1 à 2 g/100 ml) de grande variété moléculaire (40 espèces). Ils existent soit sous forme libre ou forment les chaînes glycaniques des glycoprotéines du lait humain. Leur digestibilité est probablement faible et leur rôle mal connu. Ils favoriseraient la digestion des protéines du lait en ayant un rôle physiologique dans l'intestin (Lactoferrine, IgA s, enzymes) et constitueraient des facteurs de croissance pour certaines bactéries (bifidobacterium) (17).

3 - PATHOLOGIE DE LA DIGESTION ET DE L'ABSORPTION DES GLUCIDES CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Bien que les capacités de digestion et d'absorption des glucides alimentaires soient considérables, de 5 à 10 fois les ingesta, une maldigestion ou malabsorption des glucides alimentaires n'est pas rare chez le nourrisson. Ceci est certes dû à l'immaturation de l'intestin grêle du nouveau-né (lactase chez le prématuré, amylase chez le nourrisson), mais aussi à sa plus grande sensibilité aux agents pathogènes et immuno-allergiques (protéines du lait de vache, gluten), ainsi qu'au caractère monolithique de l'apport lacté jusqu'au sevrage (Tableau 9). Par contre, les déficits congénitaux de la digestion ou de l'absorption des glucides sont rares .

3.1 - Méthodes diagnostiques de l'intolérance digestive aux glucides

L'intolérance digestive primitive ou secondaire aux glucides se manifeste par une diarrhée liquide, mousseuse et acide, traduisant la fermentation colique des glucides non absorbés par l'intestin grêle. L'intolérance digestive aux glucides se traduit par des douleurs abdominales, voire des vomissements. Un pH des selles < 4 et la présence de glucides détectés au clinistix® (glucose) et au clinitest® (glucose et glucides réducteurs) permet aisément de confirmer la maldigestion ou la malabsorption des glucides. Cette situation est de nos jours confirmée, non plus par les tests de tolérance aux différents glucides, mais par la mesure de l'hydrogène expiré (18) après charge orale en glucide. Exceptionnellement on a recours à la mesure des disaccharidases entérocytaires sur biopsies jéjunales (19).

3.2 - Déficit primaire ou congénital de digestion ou d'absorption des glucides alimentaires

a) Intolérance héréditaire au lactose

Intolérance congénitale au lactose

L'intolérance congénitale au lactose est exceptionnelle. Elle est due à une synthèse entérocytaire très diminuée de la lactase (20). Cliniquement elle se traduit par une diarrhée liquide, acide, sévère avec ballonnement abdominal et vomissements pouvant mettre en jeu le pronostic vital si la suppression du lactose de l'alimentation n'est pas rapidement réalisée. Le dosage de la lactase entérocytaire par biopsie jéjunale confirme le diagnostic. Plus tard les faibles quantités de lactose contenues dans les laitages et les fromages sont habituellement bien tolérées.

Intolérance primaire au lactose

Celle-ci intéresse plus de 70 % de la population mondiale à l'exception de la race caucasienne et de quelques populations vivant d'élevage (Figure 20). Elle apparaît au sevrage entre 2 et 5 ans.

Figure 20 : Répartition de l'hypolactasie de type adulte dans la population mondiale (réalisée d'après les références : 19-21).

En Amérique du Nord, 70 à 100 % des populations indiennes ou d'origine africaine sont hypolactasiques alors que l'incidence n'est que de 10 à 20 % pour les individus d'origine européenne. Certaines communautés en Afrique qui vivent principalement de l'élevage, ne présentent pas de déficience en lactase à l'âge adulte.

L'hypolactasie touche 15 à 20 % de la population au Nord de la France, pour atteindre 30 à 40 % au Sud. Elle est la conséquence d'une inhibition de la transcription du mRNA de la lactase aux parties moyenne et supérieure des villosités (21.22.23). L'activité résiduelle de la lactase est avant le sevrage de 10 %. Ce déficit, partagé par la totalité des espèces animales (21), se révèle chez l'homme par des flatulences, ou une diarrhée si la quantité de lactose est importante. Le *breath test* au lactose permet le diagnostic. En présence de manifestations cliniques l'exclusion du lactose sous forme liquide est conseillée (Tableau 10).

Tableau 10 : Composition glucidique des aliments lactés diététiques appauvris en lactose à base de protéines du lait de vache (liste non exhaustive).

b) Intolérance au saccharose et aux dextrines limites de l'amidon

Cette maladie autosomique récessive rare est la plus fréquente des intolérances congénitales aux glucides (24). Elle se caractérise par l'absence ou la forte réduction de l'enzyme hydrolysant de façon spécifique le saccharose et les liaisons 1-6 des dextrines provenant de l'hydrolyse de l'amidon. Il a été décrit récemment plusieurs mutations génétiques de l'enzyme aboutissant à la synthèse d'une enzyme soit inactive, soit non transportée de son lieu de synthèse à son site d'insertion dans la bordure en brosse (25).

Cette intolérance est caractérisée par une diarrhée abondante, mousseuse, liquide et d'odeur aigre dès l'introduction du saccharose et des dextrines dans l'alimentation du nourrisson. Parfois s'y associent des vomissements avec conservation de l'appétit.

Le traitement repose sur l'élimination des produits contenant du sucre et la diminution de l'amidon dans l'alimentation du nourrisson : on utilisera des aliments lactés diététiques non saccharosés et plus tard le lait de vache non sucré. Plus tard, la tolérance aux produits sucrés apparaît par adaptation de la flore colique : elle peut atteindre 50 g de saccharose par jour chez l'adolescent.

c) Intolérance au glucose-galactose

C'est une affection rare qui se transmet sur un mode autosomique récessif (26). La clinique ressemble à l'intolérance congénitale au lactose. Le déficit est dû à l'absence du transporteur spécifique du glucose et du galactose au niveau de la muqueuse intestinale. Le gène a été identifié sur le chromosome 22 ; 19 mutations sont connues à ce jour (27). Le transport du fructose étant normal, les nourrissons s'adaptent à une alimentation riche en fructose. Le régime doit garder un apport limité en lait et en amidons (pâtes, riz, pommes de terre, légumes secs, céréales) malgré les mécanismes d'adaptation colique.

d) Anomalies congénitales des sécrétions exocrines pancréatiques

Les anomalies congénitales des sécrétions exocrines pancréatiques se traduisent par une diarrhée chronique de maldigestion. Celle-ci porte principalement sur les lipides et accessoirement les protéines et les glucides (amidon). Leur traitement repose principalement sur les extraits pancréatiques (10 000 unités lipase/kg/jour) autorisant ainsi une alimentation normale. Deux étiologies d'insuffisance pancréatique externe existent chez l'enfant :

- *La mucoviscidose* est une maladie héréditaire autosomique récessive liée au chromosome 7. Le gène anormal code pour la protéine CFTR (canal chlore transmembranaire) pour laquelle plus d'une centaine de mutations ont été à ce jour décrites, la plus fréquente étant la mutation $\Delta F 508$. La mucoviscidose touche 1/4500 enfants. Les principales manifestations cliniques sont une insuffisance pancréatique externe (90 % des enfants) et des infections respiratoires récurrentes (28,29).

- *La lipomatose pancréatique ou dégénérescence lipomateuse du pancréas* est la deuxième cause d'insuffisance pancréatique externe chez l'enfant. Elle est rare et probablement d'origine génétique du fait de nombreux cas familiaux. Sa cause en est inconnue. Elle peut être isolée ou associée à d'autres syndromes cliniques complexes tels que celui de Shwachman (30) [atteinte osseuse et hématologique], de Johanson et de Blizzard (31) [anémie, aplasie des cartilages des ailes du nez, imperforation anale, surdité et hypothyroïdie], ou de Pearson [anémie réfractaire sidéroblastique].

3.3 - Maldigestion et malabsorption acquises des glucides

La maldigestion ou, plus rarement, la malabsorption des glucides alimentaires sont plus fréquemment acquises que génétiques. Elles sont le plus souvent transitoires. La cause la plus fréquente est la diarrhée aiguë infectieuse (32-35), et plus rarement les causes immunoallergiques

(intolérance aux protéines du lait de vache ou au gluten) responsables d'une diarrhée chronique avec atrophie villositaire (36,37).

4 - BIODISPONIBILITE DES GLUCIDES ABSORBES ET PATHOLOGIE CHEZ L'ENFANT

L'utilisation métabolique des glucides alimentaires à visée énergétique (glycogénolyse et glyconéogénèse) et l'ensemble des systèmes enzymatiques et des hormones nécessaires à leur métabolisme sont en place ou induits dès la naissance aussi bien chez le prématuré que chez le nouveau-né. Cette utilisation est trois fois plus grande que celle observée chez l'adulte (9 *versus* 3 g/kg/j) (Figure 21) (38) soit sous forme de glucose, soit sous forme de galactose et de fructose (39).

Figure 21 : Utilisation du glucose par les principaux tissus du nouveau-né humain.

4.1 - Méthodes d'étude du métabolisme des glucides (39)

Ces méthodes sont plus fréquemment *in vivo* qu'*in vitro*. Brièvement l'étude du métabolisme du glucose comprend en routine la recherche d'une altération de l'équilibre glycémique par l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale (en cas d'hyperglycémie) ou du cycle glycémique (en cas d'hypoglycémie), et l'étude de la régulation hormonale par les dosages radio-immunologiques d'insuline et de glucagon. Les clamps eu- ou hyper-glycémiques normo- ou hyper-insulinémiques

permettent d'étudier la sensibilité ou la résistance à l'action de l'insuline ; l'étude des flux de glucose permettent de mesurer la production hépatique et l'utilisation tissulaire du glucose.

Les explorations du métabolisme du galactose comprennent la recherche d'une galactosémie et surtout la mesure sur les érythrocytes du galactose-1-phosphate, de la consommation d'UDP-glucose et de l'activité galacto-kinase à la recherche d'un des 2 types de déficit enzymatique.

Les altérations du métabolisme du fructose sont identifiables par la présence d'une fructosurie, l'épreuve de charge en fructose et le dosage par biopsie hépatique des enzymes impliqués dans son métabolisme.

4.2 - Pathologie congénitale de la biodisponibilité des glucides absorbés

Le diabète sucré, exceptionnel chez le nourrisson, est l'anomalie du métabolisme du glucose la plus fréquente du jeune enfant (40). Il s'agit le plus souvent d'un diabète insulino-dépendant survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA).

Les glycogénoses regroupent une dizaine d'affections héréditaires du métabolisme, toutes caractérisées par une accumulation tissulaire du glycogène, transmises sur un mode autosomique récessif. La plus fréquente est la glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase. Elle se traduit par une hépatomégalie, un retard de croissance, une amyotrophie et surtout des épisodes d'hypoglycémie sévère survenant 3 à 4 heures après les repas. Les autres glycogénoses (déficit en enzyme débranchant ou en phosphorylase) se révèlent par un tableau clinique similaire mais moins marqué. La confirmation du diagnostic de glycogénose se fait par dosage des enzymes par biopsie hépatique. Le traitement repose sur le gavage nocturne continu et l'utilisation d'amidon de maïs cru à digestion lente.

Les anomalies du métabolisme du galactose sont des défauts de transformation du galactose en glucose. Les manifestations cliniques sont très précoces, se traduisant par des troubles digestifs, une hépatomégalie avec insuffisance hépatique, une tubulopathie et une cataracte. Il peut s'agir d'un déficit en UDP-galactose Uridyl-Transférase, ou en galacto-kinase. Le diagnostic repose sur les dosages enzymatiques sur les globules rouges. Le traitement repose sur un régime sans galactose.

L'intolérance au fructose est liée à un déficit en fructose-1-aldolase, maladie génétique autosomique récessive. Elle se manifeste après l'introduction du fructose (saccharose) par des troubles digestifs, un retard de croissance, une atteinte hépatique et des accidents hypoglycémiques. Le diagnostic repose sur l'épreuve de charge en fructose et la biopsie hépatique. Le traitement repose sur l'élimination du fructose de l'alimentation.

CONCLUSION

La biodisponibilité des glucides alimentaires chez l'enfant se caractérise par la précocité du développement des fonctions de digestion et d'absorption. De plus, l'immatunité partielle de certaines fonctions est compensée par l'existence de systèmes de digestion « accessoires » rendant les capacités de digestion et d'absorption des glucides alimentaires du nourrisson proches de celles de l'adulte. Certaines maladies, rarement congénitales, le plus souvent acquises peuvent altérer ces fonctions et nécessiter l'utilisation thérapeutique de solutions nutritives spécifiques adaptées (1).

BIBLIOGRAPHIE

1. CEZARD J.P. - Les glucides dans l'alimentation de l'enfant, *in* : « Le sucre, les sucres, les édulcorants et les glucides de charge ». Eds J.L. Multon, Tec. & Doc.-LAVOISIER APRIA, Paris, 1992, 29 : 703-25.
2. MOORE K.L. - The digestive system in the developing human. Clinically oriented embryology. W.B. Saunders, Philadelphia, Toronto, 1973, 175-97.
3. LIEBERMAN J. - Proteolytic enzyme activity in fetal pancreas and meconium. *Gastroenterology*, 1966, 50 : 183-90.
4. ZOPPI G., ANDREOTTI G., PAJNO-FERRARA F. *et al.* - The development of specific responses of the exocrine pancreas to pancreaticozymin and secretin stimulation in newborn infants. *Pediatr. Res.*, 1973, 7 : 198-203.
5. JENSEN R.G., CLARK R.M., DE JONG F.A. *et al.* - The lipolytic triad : human lingual, breast milk and pancreatic lipases : physiological implications of their characteristics in digestion of dietary fats. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1982, 1 : 243-55.
6. MOXEY P.C., TRIER J.S. - Development of villus absorptive cells in the human fetal small intestine : a morphological and morphometric study. *Anat. Rec.*, 1979, 195 : 463-82.
7. LACROIX B., KEDINGER M., SIMON-ASSMANN P., HAFFEN K. - Early organogenesis of human small intestine : scanning electron microscopy and brush border enzymology. *Gut*, 1984, 25 : 925-30.
8. LEVIN R.J., KOLDOVSKY O., HOSKOVA J. *et al.* - Electrical activity across human foetal small intestine associated with absorption processes. *Gut*, 1968, 9 : 206-13.
9. SENTERRE J. - Net absorption of starch in low birth weight infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69 : 653-7.
10. MURRAY R.D., KERZNER B., SLOAH H.R. *et al.* - The contribution of salivary amylase to glucose polymer hydrolysis in premature infants. *Pediatr. Res.*, 1986, 20 : 186-91.
11. SHULMAN R.J., WONG W.W., IRVING C.S. *et al.* - Utilisation of dietary cereal by young infants. *J. Pediatr.*, 1983, 103 : 23-8.
12. FOSBROOKE A.S., WHARTON B.A. - « Added lactose » and « Added sucrose » cow's milk formulae in nutrition of low birth weight babies. *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50 : 409-18.
13. MACLEAN W.C. Jr, FINK B.B. - Lactose malabsorption by premature infants : magnitude and clinical significance. *J. Pediatr.*, 1980, 97 : 383-8.
14. AURICCHIO S., RUBINO A., MURSET G. - Intestinal glucosidase activities in the human embryo, fetus and newborn. *Pediatrics*, 1965, 35 : 944-54.
15. BARR R.G., HANLEY J., KINGSNORTH PATTERSON D., WOOLDRIGE J. - Breath hydrogen excretion in normal newborn infants in response to usual feeding patterns : evidence for « functional lactase insufficiency » beyond the first month of life. *J. Pediatr.*, 1984, 104 : 527-34.
16. MACLEAN W.C. Jr, FINK B.B., SCHOELLER D.A. *et al.* - Lactose assimilation by full term infants : relation of (¹³C) and H₂ breath hot with fecal (¹³C) excretion. *Pediatr. Res.*, 1983, 17 : 629-33.
17. RIBADEAU-DUMAS B., BRIGNON G., SALLE M.L. - Composition du lait humain. *In* : Alimentation du prématuré et du nouveau-né à risque dans les 3 premiers mois de vie, B.L. Salle, G. PUTET Eds. Doin, Paris, 1996, 1 : 1-28.
18. LEVITT M.G., DONALDSON R.M. - Use of respiratory hydrogen excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, 75 : 937-45.
19. NEWCOMER A.D., MC GILL D.B. - Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactose deficient subject. *Gastroenterology*, 1966, 51 : 481-8.
20. FREIBURGHHAUS A.U., SCHMITZ J., SCHINDLER M. *et al.* - Protein patterns of brushborder fragments in congenital lactose malabsorption and specific hypolactasia of the adults. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294 : 1030-2.
21. RAUL F. - Intolérance au lactose et déficit en lactase intestinale : aspects physiopathologiques, nutritionnels et biochimiques. *Nutr. Clin. Métabol.*, 1988, 2 : 65-75.

22. FAJARDO O., NAIM Y.H., LACEY S.W. - The polymorphic expression of lactase in adults is regulated at the messenger RNA level. *Gastroenterology*, 1994, 106 : 1233-41.
23. RINGS E.H.H.M., KRASINSKI D.S., VAN BEERS E.H., MOORMAN A.F.M., DEKKER J., MONTGOMERY R.K., GRAND J.R., BULLER A.H. - Restriction of lactase gene expression along the proximal to distal axis of rat small intestine occurs during postnatal development. *Gastroenterology*, 1994, 106 : 1223-32.
24. REY J., FREZAL J. - Les anomalies des disaccharidases. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1967, 24 : 65-101.
25. NAIM Y.H., ROTH J., STERCHI E.E., LENTZE M., MILLA P., SCHMITZ J., HAURI H.P. - Sucrase-isomaltose deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing and function of an intestinal brush border enzyme. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82 : 667-72.
26. LAPLANE R., POLONOVSKI C., ETIENNE M. *et al.* - L'intolérance aux glucides à transfert intestinal actif. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1962, 51 : 674-85.
27. MARTIN M.G., TURK E., KACHULIS C., WRIGHT E.M. - Glucose-Galactose malabsorption associated with multiple mutations in the Na⁺/glucose cotransporter. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, 1994, 19 : 334.
28. KERERN B.S., ROMMENS J.M., BUCHANAN J.A. - Identification of the cystic fibrosis gene. *Genetic analysis Sciences*, 1989, 245 : 1073-80.
29. KOCH C., HOIBY N. - Pathogenesis of cystic fibrosis. *The Lancet*, 1993, 341 : 1065-9.
30. SHWACHMAN H., DIAMOND L., OSKI F.A., KHAW T.K. - The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.*, 1964, 65 : 645-63.
31. JOHANSON A., BLUZZARD R. - A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth and malabsorption. *J. Pediatr.*, 1971, 79 : 982-7.
32. HIRSCHHORN N., MOLLA A. - Reversible jejunal disaccharidase deficiency in cholera and other diarrhea diseases. *Johns Hopkins Med. J.*, 1969, 125 : 29-35.
33. DAVIDSON G.P., BARNES G.L. - Structural and functional abnormalities of the small intestine in infants and young children with rotavirus enteritis. *Acta Paediat. Scand.*, 1979, 68 : 181-6.
34. BOOTH I.W., LERINE M.M., HARRIEZ J.T. - Oral rehydration therapy in acute diarrhea in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1984, 3 : 491-9.
35. HAFJEJEE I.E. - Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea : a therapeutic trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, 10 : 193-8.
36. NAVARRO J., SCHMITZ J. - Sensibilisation aux protéines alimentaires. *In* : *Gastroentérologie pédiatrique*, Navarro J., Schmitz J., Ed. Flammarion Médecine Sciences, 1986, 18 : 175-88.
37. SCHMITZ J. - La maladie cœliaque. *In* : *Gastroentérologie pédiatrique*, Navarro J., Schmitz J., Ed. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1986, 21 : 212-28.
38. GIRARD J. - Métabolisme du fœtus et du nouveau-né. *In* : *Traité de Nutrition Pédiatrique*, eds. C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet, MALOINE, Paris, 1993, 7 : 295-311.
39. ROBERT J.J. - Métabolisme des hydrates de carbone. *In* : *Traité de Nutrition Pédiatrique*, eds. Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O., MALOINE, Paris, 1993, 2 : 18-32.
40. ROBERT J.J. - Diabète sucré. *In* : *Gastroentérologie pédiatrique*, Navarro J., Schmitz J. *In* : *Traité de Nutrition Pédiatrique*, eds. Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O., MALOINE, Paris, 1993, 22 : 669-89.

POINTS ESSENTIELS

Les glucides alimentaires constituent 50 % des calories ingérées et sont principalement représentés par le lactose jusqu'au sevrage.

Le développement des fonctions de digestion et d'absorption des glucides est précoce, i.e., 10^{ème}-12^{ème} semaine, tandis que la lactase et la gluco-amylase entérocytaire n'apparaissent qu'à la 32^{ème} semaine de vie foetale et l'amylase pancréatique vers l'âge de 4 à 6 mois pour atteindre le niveau adulte à l'âge d'un an.

Le déficit physiologique de l'amylase pancréatique est compensé par des systèmes de digestion « accessoires chez l'adulte » tels que l'amylase linguale et la gluco-amylase entérocytaire. Dans d'autres cas, comme celui de la lactase, il existe une malabsorption secondaire à une immaturité digestive motrice.

Les oligosides complexes du lait de femme semblent jouer un rôle déterminant pour l'installation de la flore probiotique, i.e., bifidobactéries et lactobacilles du nourrisson nourri au sein.

Des pathologies spécifiques de la digestion et de l'absorption des glucides peuvent exister chez le nourrisson. Si les déficits enzymatiques congénitaux sont rares, ceux secondaires à une pathologie infectieuse ou immuno-allergique sont fréquents. Quand aux pathologies d'utilisation métabolique des glucides absorbés, elles sont exceptionnelles et le plus souvent congénitales (diabète, glycogénose, galactosémie, etc...).

X - METABOLISME DES GLUCIDES ET VIEILLISSEMENT

C. VERNY, A. HEURTIER, M.P. HERVY, A. GRIMALDI

INTRODUCTION

Les inter-relations entre le métabolisme des glucides et le vieillissement sont nombreuses :

- (a) aspects physiologiques : intolérance aux glucides et altération des réactions de défense face à l'hypoglycémie et rôle des glucides et de la glycation protéique dans le vieillissement tissulaire ;
- (b) aspects pathologiques : les problèmes spécifiques du diabète du sujet âgé.

Les principales difficultés d'étude du vieillissement dépendent de la durée du processus de vieillissement (à quel âge commence-t-il ?) et de son caractère physiologique ou pathologique. Il est difficile d'extrapoler à l'homme les résultats des études menées sur l'animal, le rat vivant en moyenne 36 mois et l'homme 80 ans... Il en résulte chez l'homme des différences inter et intra-individuelles : les meilleures études sont des études longitudinales réalisées chez des sujets âgés sains mais celles-ci ne sont pas représentatives de l'ensemble des sujets âgés.

1 - LES CONSTATATIONS

1.1 - Les données épidémiologiques et l'expérience clinique quotidienne font très nettement ressortir l'âge comme un facteur de risque de dysrégulation glycémique

La prévalence des troubles de la glycorégulation - intolérance aux glucides et diabète - semble augmenter avec l'âge : elle est de 35 % à 41 % et peut aller jusqu'à 66 % respectivement de 65 à 74 ans et de 75 à 84 ans. La prévalence du diabète se situerait entre 10 et 20 % des plus de 65 ans (1, 2). Quelques auteurs insistent sur la grande variabilité du statut métabolique de cette population : une étude longitudinale a montré sur 637 sujets âgés de 65 à 84 ans que sur les 66 % présentant initialement une anomalie de la tolérance glucidique, 24 % d'entre eux la normalisaient 5 ans plus tard (2).

La grande variabilité de l'intolérance glucidique (1) suggère deux réflexions :

(a) elle a été évaluée sur les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dont on connaît maintenant l'absence de reproductibilité intra-individuelle. Il suffit en effet d'assurer un apport alimentaire normal en glucides et une certaine activité physique pour diminuer le pourcentage d'HGPO anormales de 53 à 17 % chez les sujets âgés (3) ;

(b) la pratique clinique quotidienne enseigne que le vieillissement affecte peu le fonctionnement basal d'un organe mais en diminue la réserve fonctionnelle, phénomène démontré lors de la survenue d'une pathologie chronique spécifique ou aiguë intercurrente (4). Ainsi s'observent des hyperglycémies transitoires parfois graves (coma hyperosmolaire) qui, après guérison de la pathologie aiguë, ne requièrent plus de traitement anti-diabétique.

1.2 - Evolution avec l'âge des marqueurs simples du métabolisme glucidique

Les modifications commencent dès la troisième décennie. Chez des patients non diabétiques, la glycémie à jeun augmente de 1 mg / 100 ml par décennie, différence parfois non significative entre sujets jeunes et sujets plus âgés (3, 5, 6, 7). En revanche, au cours d'une HGPO, les glycémies augmentent en moyenne de 9,5 mg et de 5,3 mg / 100 ml par décennie respectivement 1 et 2 heures après l'absorption de glucose (3). La glycémie post-prandiale augmente dans les mêmes proportions, de 4 mg / 100 ml par décennie. Les insulïnémies mesurées au cours d'une HGPO chez des sujets âgés et comparées à celles des sujets jeunes montrent soit l'absence de différence significative entre les deux groupes (8), soit une augmentation significative des insulïnémies dès la 30^{ème} ou 60^{ème} minute du test. Ces discordances montrent qu'il est difficile d'interpréter des valeurs ponctuelles d'insulïnémie et confirment les limites de l'HGPO.

L'ensemble de ces constatations épidémiologiques d'une part, cliniques et biologiques d'autre part, font apparaître une adaptabilité moindre du sujet âgé pour maintenir l'homéostasie glucidique que ce soit après une charge glucosée ou lors d'un stress. Néanmoins ces modifications n'atteignent pas les seuils définissant le diabète, qui reste une pathologie, même chez le sujet très âgé.

2 - LES FACTEURS ASSOCIES AU VIEILLISSEMENT

S'il est couramment admis que l'âge joue un rôle dans l'altération de la glycorégulation, certains auteurs n'adhèrent pas à cette idée puisqu'ils ne trouvent aucune modification avec l'âge ni de la sensibilité des tissus à l'insuline, ni de l'insulinosécrétion lorsque l'on prend en compte les variables confondantes comme les différences de composition corporelle ou d'activité physique. De plus, certains facteurs restent méconnus : par exemple Supiano a attiré l'attention sur l'importance de la tension artérielle dans l'insulinorésistance liée à l'âge. Dans son étude sur 60 sujets âgés de 19 à 78 ans, l'indice de masse corporelle et la tension artérielle moyenne sont les

seuls prédicteurs de l'insulinorésistance et non pas l'âge (9). Néanmoins le lien entre insulinorésistance et hypertension artérielle reste à élucider (10). Trois facteurs contribuent à la dégradation de la tolérance aux glucides des sujets âgés.

2.1 - Modifications de la composition corporelle

L'obésité, appréciée par l'indice de masse corporelle (Body Mass Index = BMI) et la répartition androïde des graisses sont des facteurs prédictifs fondamentaux de survenue d'intolérance aux glucides et de diabète non insulinodépendant chez les sujets d'âge moyen. L'élévation du rapport taille / hanche (Waist / Hip Ratio = WHR), positivement corrélée à la graisse viscérale intra-abdominale, est associée à l'hyperinsulinisme, à l'insulinorésistance et à la dégradation de la tolérance glucidique. Les modifications anthropométriques au cours du vieillissement ont été décrites sur la base d'études transversales biaisées par un effet cohorte certain et probablement très important dans ce domaine. Elles sont caractérisées par une diminution de la masse maigre, une augmentation de la masse grasse et une redistribution du tissu adipeux au profit de la graisse abdominale. Par rapport au poids corporel, le pourcentage de masse adipeuse augmente chez les hommes et les femmes de 18 à 30 % et de 26 à 36 % respectivement entre la 3^{ème} et la 8^{ème} décennie (6). Le rapport Taille / Hanche augmente avec l'âge dans les deux sexes, en étant toujours plus élevé chez l'homme (11). Cependant pour Mykkanen, ces facteurs associés aux antécédents familiaux de diabète, n'interviendraient que pour 10 % seulement de la variance de la glycémie à 2 heures (1).

2.2 - Modification de l'activité physique

L'activité physique est un autre déterminant du métabolisme glucidique. La sédentarité du sujet vieillissant peut en partie être responsable de l'intolérance aux glucides par diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline (3, 5, 6). Ainsi, comme chez les sujets jeunes, l'entraînement physique diminue les insulinémies basales et stimulées, sans élévation glycémique, témoignant d'un accroissement de l'efficacité périphérique de l'insuline. De plus, le maintien d'une activité physique régulière évite en partie les modifications de la composition corporelle liées à l'âge et décrites ci-dessus (12).

Cependant, ces remarques n'ont que peu de rapport avec les études concernant les variations du métabolisme glucidique des sujets âgés en général car les auteurs ont inclu des sujets âgés ambulatoires, avec capacité et activité physiques conservées, et des VO₂ maximales comparables à celles de sujets jeunes (6).

2.3 - Modifications diététiques

C'est le troisième facteur confondant, admis par tous (3, 6) mais dont les effets sont moins importants que les deux précédents (13, 14). Ils ne faussent pas trop les résultats des études sur le rôle de l'âge dans l'intolérance aux glucides, car les sujets ont des régimes standardisés ou comparables à ceux des sujets jeunes. Ainsi les paramètres nutritionnels sont également fondamentaux en gériatrie.

3 - LES ANOMALIES DE L'INSULINOSECRETION

La plupart des auteurs s'accordent cependant pour reconnaître que l'âge entraîne un effet propre et indépendant sur le métabolisme glucidique (3, 5, 6, 15). Comme dans toutes les pathologies du métabolisme glucidique, la diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline et les modifications de l'insulinosécrétion sont associées. Les sujets âgés présentent, au cours d'une HGPO, des glycémies plus élevées que celles des sujets jeunes, alors que leurs insulïnémies sont identiques (8). Cette constatation révèle l'existence d'une anomalie de l'insulinosécrétion par moindre réponse insulinosécrétoire au glucose. La réponse insulïnique après un stimulus glucosé est fonction d'un grand nombre d'interactions complexes dont l'une d'elles est la capacité intrinsèque de la cellule β à répondre au stimulus glucosé. Ceci explique la complexité des études dans ce domaine et l'hétérogénéité des données de la littérature.

3.1 - Les études chez l'animal

Chez les rats âgés de 12 à 18 mois, deux phénomènes sont observés par rapport aux rats de 2 à 6 mois :

a) l'accroissement des réserves intrapancréatiques d'insuline par augmentation du nombre d'ilôts de Langerhans, du nombre de cellules β par îlot et du nombre de granules matures dans les cellules β ;

b) la diminution, par îlot, de la sécrétion d'insuline.

Cela amène les auteurs à la notion d'augmentation de la masse β insulaire pour compenser la diminution de l'insulinosécrétion et corriger la dégradation de la tolérance aux glucides (16).

3.2 - Moyens d'étude de l'insulinosécrétion chez l'homme.

La technique la plus simple consiste à mesurer les insulïnémies parallèlement aux glycémies au cours d'une HGPO, ou au cours d'un test de tolérance au glucose intra-veineux (HGPIV ou FSIGTT = Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test ou "minimal model"). La technique la plus fiable est celle du clamp hyperglycémique qui consiste à induire par une perfusion continue et adaptée de glucose, une hyperglycémie en plateau, à un niveau désiré. A l'état d'équilibre, la cinétique de l'insuline est le reflet de la sensibilité de la cellule β au glucose, laquelle peut être facilement comparée entre des sujets d'âges différents.

3.3 - La clairance métabolique de l'insuline.

La plupart des auteurs s'accordent pour conclure à l'absence d'effet de l'âge sur la clairance métabolique de l'insuline (7, 8, 17, 18, 19). Cette conviction n'est cependant pas partagée par tous (20). La capacité freinatoire de l'insuline exogène sur l'insulinosécrétion endogène est conservée (17, 18), avec peut-être un certain retard (20). Les études utilisant le peptide C comme marqueur de l'insulinosécrétion endogène partent du principe qu'il n'y a pas de modification de sa clairance avec l'âge (20). Ce postulat est peut être à revoir dans le très grand âge (élimination rénale du peptide C).

3.4 - Réponse insulinique à un stimulus glucosé.

Les résultats de la littérature dépendent de la méthode utilisée et des concentrations glycémiques. Les insulinémies au cours des tests d'HGPO ou de tolérance au glucose intraveineux sont statistiquement identiques chez les sujets jeunes et les sujets âgés alors que les glycémies sont plus élevées chez ces derniers, témoignant d'une moins bonne efficacité insulinosécrétoire de la cellule β (8, 18). Chen, au cours d'un FSIGTT, a démontré une diminution de 48 % de la capacité insulinosécrétoire de la cellule β chez des sujets âgés de 57 à 82 ans par rapport à des sujets jeunes de 18 à 36 ans (7), ce qui présente une certaine analogie avec les résultats obtenus sur les îlots isolés de rats. Cette diminution porterait pour lui principalement sur la phase tardive de la réponse insulinique, la phase précoce étant indépendante de l'âge. En revanche, au cours des clamps hyperglycémiques, aucune différence significative sur la cinétique de la sécrétion insulinique entre les sujets jeunes et les sujets âgés apparaît, ni dans son pic précoce, ni dans sa phase tardive (17, 21). Seul DeFronzo, lors d'un clamp à + 0,40 g / l de glucose, a trouvé une diminution du pic précoce chez les sujets âgés. Ce résultat est certainement à prendre en compte car il reproduit une situation de variation glycémique physiologique quotidienne, contrairement aux clamps très hyperglycémiques qui étudient davantage les possibilités sécrétoires maximales du pancréas (17).

3.5 - Modifications qualitatives de la réponse insulinique.

La proinsuline et le rapport proinsuline / insuline (proI / I) ont également été utilisés comme reflet de la qualité de la sécrétion β insulaire. Chez l'obèse d'âge moyen non diabétique et par rapport à des sujets de même âge non obèses, on observe des taux plus élevés de proinsuline et d'insuline au cours d'une HGPO, mais sans modification du rapport proI / I. Ces anomalies sont le reflet d'un hyperfonctionnement de la cellule β en compensation d'une insulino-résistance périphérique. Chez les sujets âgés non obèses, on observe également une hyperproinsulinémie mais

avec un rapport proI / I augmenté, de base (14 % contre 9 % chez les témoins) et sous stimulation. Cela témoigne d'un dysfonctionnement primitif de la cellule β (22).

Au cours d'un stimulus glucosé prolongé, la cellule β a une double activité pulsatile, l'une rapide de périodicité 10 à 15 minutes, l'autre plus lente, ultradienne, de périodicité 80 à 140 minutes, strictement couplée aux oscillations glycémiques. Des altérations de cette activité pulsatile ont été décrites dans le diabète non insulino-dépendant. Le vieillissement interviendrait au niveau des oscillations rapides en augmentant les intervalles entre les pulses, et au niveau de l'activité ultradienne, en diminuant la concordance temporelle entre les oscillations glucidiques et insuliniques, en diminuant l'amplitude des pulses, tout en maintenant une périodicité identique (23). De plus en plus la littérature fait état de l'importance de cette pulsatilité dans l'efficacité périphérique de l'insuline (24), qui ainsi semblerait être à l'origine de la dysrégulation glycémique liée à l'âge.

4 - INSULINORESISTANCE LIEE A L'AGE

C'est pour l'ensemble des auteurs le facteur explicatif principal de l'intolérance aux glucides liée à l'âge.

4.1 - Diminution de l'utilisation périphérique avec l'âge.

Selon les études, il existe une diminution de 30 à 60 % de l'utilisation périphérique du glucose. Trois techniques ont été utilisées pour le démontrer :

(a) Au cours du clamp hyperglycémique, la quantité de glucose à perfuser nécessaire pour maintenir le niveau glycémique souhaité est le reflet du glucose métabolisé par l'insuline endogène. Il existe une forte corrélation négative entre cette quantité et l'âge (17). De plus, la vitesse de décroissance glycémique après la perfusion de glucose est plus faible chez les sujets âgés (21).

(b) Au cours du clamp hyperinsulinique, la quantité de glucose perfusé pour maintenir l'euglycémie est le reflet du glucose métabolisé par l'insuline exogène. La consommation glucosée est moins importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (17), avec une dispersion des résultats au sein de la population âgée nettement plus grande, illustrant là aussi la notion de vieillissement différentiel (18). Pour Pagano, cet effet de l'âge qu'il retrouve au cours d'un clamp à 100 $\mu\text{U} / \text{ml}$ s'annule pour des insulinémies à 1000 $\mu\text{U} / \text{ml}$. Cette conservation de l'effet maximum est pour lui un argument en faveur d'une altération des récepteurs à l'insuline (8).

(c) Au cours d'un test de tolérance au glucose IV (FSIGTT) au cours duquel l'insulinémie est à dose plus physiologique qu'au cours des clamps, les sujets âgés de 70 ans ont une vitesse de diminution de la glycémie plus faible que celle des sujets âgés de 27 ans ; Chen chiffre ainsi à 63 % la diminution de l'index de sensibilité à l'insuline chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (7).

4.2 - Site principal de cette insulino-résistance.

L'action de l'insuline se situe principalement au niveau de 3 organes cibles, le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique.

La réponse hépatique à l'insuline conditionne la freination de la production endogène de glucose. Le débit glucosé sus-hépatique basal a été mesuré chez le sujet âgé et n'est pas influencé par l'âge (16). Au cours des clamps travaillant en concentrations pharmacologiques d'insuline, l'effet de blocage de la production hépatique de glucose par l'insuline n'est pas modifié chez les sujets âgés (8, 17), alors qu'au cours de l'HGPO, la freination est incomplète et retardée, en partie du fait d'une diminution et d'un retard d'absorption digestive du glucose.

Le tissu adipeux n'est responsable que de 2 à 5 % de la consommation périphérique du glucose. C'est donc principalement au niveau musculaire que se manifestent les phénomènes d'insulino-résistance dont nous allons détailler les différents mécanismes.

4.3 - Mécanismes de l'insulino-résistance musculaire liée à l'âge

Pour la plupart des auteurs, il n'y a pas de diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs (6). Mais certains trouvent une diminution de 50 % du nombre de récepteurs à l'insuline sur un prélèvement de tissu adipeux (25). Cette diminution survient précocément entre 20 et 40 ans et, comme l'effet maximal de l'insuline se produit lorsque seulement 20 à 30 % des récepteurs sont occupés, il est probable que cette raréfaction n'intervienne que très peu dans l'insulino-résistance. Ces études ne montrent pas d'altération de l'affinité du récepteur pour son ligand.

En fait, la plus grande partie de l'insulino-résistance est due à un mécanisme post-récepteur. L'importance du système de transport du glucose a été démontrée dans de nombreuses situations d'insulino-résistance. Fink (26), dans son travail sur des cellules adipeuses humaines, démontre que la diminution de l'utilisation du glucose lors d'un clamp hyperglycémique est liée à une diminution du nombre d'unités fonctionnelles de transport du glucose mais que l'affinité pour le glucose et le fonctionnement de chaque unité sont normaux. Postérieurement, après clonage des transporteurs Glut, Oka a mis en évidence chez le rat, une diminution du nombre de transporteurs Glut 4 avec l'âge dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, et une diminution de l'ARN messenger du Glut 4, révélant un défaut de synthèse de ces transporteurs (27). Un défaut de leur translocation du pool intracellulaire vers la membrane cytoplasmique est également envisagé. Il est intéressant de noter

que les transporteurs Glut 1, ubiquitaires et responsables du transport basal du glucose, ne sont pas diminués.

Il a été montré une diminution avec l'âge de l'activité de certains enzymes impliqués dans le métabolisme intracellulaire du glucose, comme l'hexoquinase type II et la phosphofructokinase (6). L'activité de la glycogène synthase n'est en revanche pas modifiée chez l'homme âgé (28), alors qu'elle l'est chez le vieux rat, ce qui implique une extrême prudence quant aux transpositions des résultats obtenus chez l'animal à l'homme. La synthèse du glycogène et le métabolisme non oxydatif du glucose ne sont pas altérés avec l'âge, alors qu'il existe une anomalie du métabolisme oxydatif du glucose, indépendamment de la diminution de son transport (28). L'insulinorésistance porte également sur le métabolisme lipidique, avec moins bonne efficacité anti-lipolytique de l'insuline (29).

Par analogie avec le DNID, le rôle potentiel des acides gras libres dans l'insulinorésistance du sujet âgé a été évoqué. Bien qu'il existe une augmentation du taux d'acides gras libres à jeun, aucun consensus n'a été établi.

Des modifications histologiques du muscle peuvent également intervenir. On sait qu'une capillarisation déficiente et un déséquilibre des fibres musculaires au profit du type Iib sont observés dans les états d'insulinorésistance. Mais, dans le muscle vieillissant, il n'a pas été noté de diminution de la densité capillaire (6) et on observe plutôt une diminution ou une atrophie des fibres de type II, ce fait obéissant à la loi du vieillissement différentiel intra et inter-individuel.

En conclusion de ce chapitre, l'intolérance aux glucides, dont le mécanisme est double, est observée de façon indépendante de l'âge. Les modifications de l'insulinosécrétion sont principalement d'ordre qualitatif et il existe surtout une insulinorésistance musculaire. Les mécanismes fondamentaux semblent être un défaut du système de transport Glut 4 et une anomalie du métabolisme oxydatif du glucose. Ferrannini a récemment rapporté les données de clamps hyperinsuliniques effectués chez 1146 hommes et femmes de 18 à 85 ans où il explique entièrement les modifications de l'action de l'insuline par les modifications de composition corporelle avec l'âge (30).

5 - MODIFICATIONS DE LA CONTRE-REGULATION GLYCEMIQUE

L'augmentation des hormones hyperglycémiantes intervient-elle dans l'insulinorésistance liée à l'âge ? A jeun, il a été rapporté une hyperglucagonémie mais, pour l'ensemble des auteurs, il n'y a pas de modification avec l'âge ni de la glucagonémie, ni du rapport insuline / glucagon (6), résultat en accord avec la stabilité avec l'âge de la production hépatique basale de glucose. De même, les taux de base d'épinéphrine, de norépinéphrine, d'hormone de croissance et de cortisol sont identiques entre 10 sujets jeunes de 27 ans et 9 sujets âgés de 76 ans (31). Selon plusieurs études rapportées par Gin, il ne semble pas y avoir de modification de la clairance métabolique du

glucagon avec l'âge ni d'altération des capacités sécrétoires de la cellule alpha pancréatique. L'intervention du glucagon semble donc être négligeable.

Y a-t-il chez le sujet âgé une modification de la réponse hormonale à l'hypoglycémie ? Celle-ci, étudiée au cours d'un clamp hyperinsulinique avec hypoglycémies croissantes, indique un seuil glycémique de sécrétion de glucagon et d'épinéphrine significativement plus bas chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (2,8 mmol / l *versus* 3,3) (31). Les taux d'épinéphrine sont plus bas, et la glucagonémie, ainsi que le seuil de sécrétion et les valeurs des autres hormones hyperglycémiantes sont non différents chez les sujets âgés (31). La vitesse de normalisation glycémique après une hypoglycémie insulinaire est prolongée chez les sujets âgés, en raison d'une moins bonne réponse au glucagon. Nous observons ici un exemple des difficultés d'adaptation des sujets âgés sains, face à une situation requérant l'utilisation de réserves fonctionnelles, malgré un état basal normal.

6 - INFLUENCE DU METABOLISME GLUCIDIQUE SUR LE VIEILLISSEMENT

C'est depuis la découverte des phénomènes de glycation protéique par la réaction de Maillard entre un sucre et des acides aminés qu'ont été établis certains liens d'une part entre les produits terminaux de cette réaction et d'autre part entre les complications dégénératives du diabète et le processus fondamental du vieillissement (32). Certaines manifestations du diabète, notamment rhumatologiques ou vasculaires témoignent d'une sorte de vieillissement accéléré du collagène, avec diminution de l'élasticité du tissu conjonctif. Il est donc probable que la glycation protéique et son accélération lors de phénomènes pathologiques, jouent un rôle dans le vieillissement des organes et dans certaines pathologies liées à l'âge (33). Ce rôle est-il pertinent en pratique et faut-il attendre un effet anti-vieillessement de l'amino-guanidine, inhibiteur de la réaction de Maillard ? De nombreuses études restent à faire pour y répondre.

CONCLUSIONS

S'il existe un trouble de la régulation glucidique chez les sujets âgés, il n'a pas en situation stable d'incidence pratique. Lors d'une situation de déséquilibre, soit au cours d'une pathologie aiguë, soit à l'occasion de thérapeutiques diabétogènes, le sujet âgé ne pourra assurer une insulinosécrétion suffisante pour éviter un « diabète ». Ceci explique la fréquence des hyperglycémies symptomatiques chez les sujets âgés malades. Le vieillissement est une situation d'insulinorésistance, tout comme l'obésité et le diabète non insulinodépendant, mais avec des caractéristiques propres. Les anomalies de réponse des hormones de la contre-régulation face à une hypoglycémie expliquent en partie la fréquence et la gravité des hypoglycémies iatrogènes observées chez les sujets âgés. Celles-ci sont importantes à prendre en considération lors des choix

thérapeutiques dans cette population. Mais les interactions entre vieillissement et métabolisme des glucides sont loin d'être toutes totalement élucidées.

BIBLIOGRAPHIE

1. MYKKANEN L., LAAKSO M., UUSITUPA M., PYÖRÄLÄ K. - Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care*, 1990, 13 : 1099-105.
2. STENGARD J.H., PEKKANEN J., TUOMILEHTO J., KIVINEN P., KAARSAALO E., TAMMINEN M. *et al.* - Changes in glucose tolerance among elderly finnish men during a five-year follow-up : the finnish cohorts of the seven countries study. *Diabete Metab.*, 1993, 19 : 121-9.
3. DAVIDSON M.B. - The effect of aging on carbohydrate metabolism : a review of the english literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism*, 1979, 28 : 688-705.
4. BOUCHON J.P. - 1 + 3 (ou comment tenter d'être efficace en gériatrie). *Rev. Prat.*, 1984, 34 : 888.
5. DEFRONZO R.A. - Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care*, 1981, 4 : 493-501.
6. JACKSON R.A. - Mechanisms of age-related glucose intolerance. *Diabetes Care*, 1990, 13 (suppl 2) : 9-19.
7. CHEN M., BERGMAN R.N., PACINI G., PORTE D. - Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man : Insulin resistance and decreased β -cell fonction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60 : 13-20.
8. PAGANO G., CASSADER M., CAVALLO-PERIN P., BRUNO A., MASCIOLA P., OZZELLO A. *et al.* - Insulin resistance in the aged : a quantitative evaluation of *in vivo* insulin sensitivity and *in vitro* glucose transport. *Metabolism*, 1984, 33 : 976-81.
9. SUPIANO M.A., HOGIKYAN R.V., MORROW L.A., ORTIZ-ALONSO F.J., HERMAN W.H., GALECKI A.T. *et al.* - Aging and insulin sensitivity : role of blood pressure and sympathetic nervous system activity. *J. Gerontol.*, 1993, 48 : M237-M243.
10. FERRARI P., WEIDMANN P. - Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990, 8 : 491-500.
11. TICHET J., VOL S., BALKAU B., LE CLESIAU H., D'HOOR A. - Android fat distribution by age and sex : the waist hip ratio. *Diabete Metab.*, 1993, 19 : 273-6.
12. HALLFRISH J., DRINKWATER D.T., MULLER D.C., FLEG J., BUSBY-WHITEHEAD M.J., ANDRES R. *et al.* - Physical conditioning status and diet intake in active and sedentary older men. *Nutr. Research*, 1994, 14 : 817-27.
13. FESKENS E.J.M., BOWLES C.H., KROMHOUT D. - Carbohydrate intake and body mass index in relation to the risk of glucose intolerance in an elderly population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 54 : 136-40.
14. CAMPBELL A.J., BUSBY W.J., HORWATH C.C., ROBERTSON M.C. - Relation of age, exercise, anthropometric measurements and diet with glucose and insulin levels in a population aged 70 years and over. *Am. J. Epidemiol.*, 1993, 138 : 688-96.
15. SHIMOKATA H., MULLER D.C., FLEG J.L., SORKIN J., ZIEMBA A.W., ANDRES R. - Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes*, 1991, 40 : 44-51.
16. REAVEN E.P., GOLD G., REAVEN G.M. - Effect of age on glucose-stimulated insulin release by the β -cell of the rat. *J. Clin. Invest.*, 1979, 64 : 591-9.
17. DEFRONZO R.A. - Glucose intolerance and aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*, 1979, 28 : 1095-101.
18. GIN H., MANCIET G., BROTTIER E., AUBERTIN J. - Etude de la sensibilité périphérique à l'insuline chez le sujet âgé. *Diabete Metabol.*, 1985, 11 : 273-7.
19. BROUGHTON D.L., JAMES O.W.F., ALBERTI K.G.M.M., TAYLOR R. - Peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy elderly human subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991, 21 : 13-21.
20. FINK R.I., REVERS R.R., KOLTERMAN O.G., OLEFSKY J.M. - The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging. *Diabetes*, 1985, 34 : 275-80.

21. ELAHI D., MULLER D.C., MCALOON-DYKE M., TOBIN J.D., ANDRES R. - The effect of age on insulin response and glucose utilization during four hyperglycemic plateaus. *Experim. Gerontol.*, 1993, 28 : 393-409.
22. SHIMIZU M., KAWASU S., TOMONO S., OHNO T., UTSUGI T., KATO N. *et al.* - Age-related alteration of pancreatic β -cell function. *Diabetes Care*, 1996, 19 : 8-11.
23. SCHEEN A.J., STURIS J., POLONSKY K.S., VAN CAUTER E. - Alterations in the ultradian oscillations of insulin secretion and plasma glucose in aging. *Diabetologia*, 1996, 39 : 564-72.
24. HUNTER S.J., ATKINSON A.B., ENNIS C.N., SHERIDAN B., BELL P.M. - Association between insulin secretory pulse frequency and peripheral insulin action in NIDDM and normal subjects. *Diabetes*, 1996, 45 : 683-6.
25. BOLINDER J., OSTMAN J., ARNER P. - Influence of aging on insulin receptor binding and metabolic effects of insulin on human adipose tissue. *Diabetes*, 1983, 32 : 959-64.
26. FINK R.I., XALLACE P., OLEFSKY J.M. - Effects of aging on glucose-mediated glucose disposal and glucose transport. *J. Clin. Invest.* 1986, 77 : 2034-41.
27. OKA Y., ASANO T., LIN J.L., TSUKUDA K., KATAGIRI H., ISHIHARA H. *et al.* - Expression of glucose transporter isoforms with aging. *Gerontology*, 1992, 38(suppl1) : 3-9.
28. GUMBINER B., THORBURN A.W., DITZLER T.M., BULACAN F., HENRY R.R. - Role of impaired intracellular glucose metabolism in the insulin resistance of aging. *Metabolism*, 1992, 41 : 1115-21.
29. REAVEN G.M., CHANG H., HOFFMAN B.B. - Impaired insulin-mediated inhibition of lipolysis and glucose transport with aging. *Horm. Metabol. Res.*, 1989, 21 : 168-71.
30. FERRANNINI E., VICHI S., BECK-NIELSEN H., LAAKSO M., PAOLISSO G., SMITH U. An European group for the study of insulin resistance - Insulin action and age. *Diabetes*, 1996, 45 : 947-53.
31. MENEILLY G.S., CHEUNG E., TUOKKO H. - Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 1341-8.
32. MONNIER V. - Glycosylation non-enzymatique des protéines. Complications du diabète, du vieillissement et de l'insuffisance rénale. *Presse Med.*, 1993, 22 : 1413-8.
33. THORPE S.R., BAYNES J.W. - Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs and Aging*, 1996, 9 : 69-77.

POINTS ESSENTIELS

L'augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge et les déséquilibres hyperglycémiques transitoires chez les sujets très âgés non diabétiques au cours de maladies aiguës intercurrentes font suspecter la notion d'une altération de la régulation glycémique chez les sujets âgés. Ces anomalies sont illustrées par une augmentation régulière de la glycémie post-prandiale ou après absorption de glucose au cours des décennies, alors que la glycémie à jeun ne se modifie pas de façon significative. Ces anomalies peuvent en partie être expliquées par des modifications physiologiques liées à l'âge, en particulier une augmentation de la masse adipeuse avec diminution parallèle de la masse musculaire, une répartition androïde des graisses, une sédentarisation et des modifications diététiques. D'autres facteurs interviennent certainement, et récemment une corrélation avec les chiffres tensionnels a été décrite. Cependant, pour la majorité des auteurs, mais pas pour tous, il est admis qu'il existe un effet propre à l'âge sur la régulation glycémique, indépendamment des facteurs sus-cités.

Anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulinosécrétion et insulino-résistance musculaire se partagent la responsabilité de ce vieillissement. Certains trouvent une diminution de la phase précoce, d'autres de la phase tardive de la réponse insulinique au stimulus glucosé. Mais il apparaît des anomalies de la pulsatilité de l'insulinosécrétion pouvant être en partie responsables d'une moins bonne efficacité périphérique de l'insuline. Le mécanisme principal est l'insulino-résistance musculaire, qui ne serait pas due à une diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs à l'insuline, mais à une diminution du nombre de transporteurs de glucose au sein de la cellule musculaire (Glut 4), à une anomalie de leur translocation du pool intracellulaire vers la membrane cellulaire et à une altération du métabolisme oxydatif du glucose.

Le vieillissement de la glycorégulation entraîne également une baisse de l'efficacité de la contre-régulation face à une hypoglycémie. Certaines similitudes entre les complications dégénératives du diabète et le vieillissement tissulaire ouvrent de nouvelles voies de recherche sur le rôle de la glycation des protéines dans le phénomène universel du vieillissement.