

Université de Montréal

Effets d'une infusion de glucose sur les réponses métaboliques et hormonales à
l'exercice chez le rat partiellement hépatectomisé

Par

Claude Warren

Département de kinésiologie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès science en science de l'activité physique (M.Sc.)

Juin 1998

©Claude Warren, 1998



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:
Effets d'une infusion de glucose sur les réponses métaboliques et hormonales à
l'exercice chez le rat partiellement hépatectomisé

Présenté par
Claude Warren

Département de kinésiologie
a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Louise Béliveau, Ph.D.

Philippe Gardiner, Ph.D.

Jean-Marc Lavoie, Ph.D.

Mémoire accepté le: 98.09.30

Sommaire

L'exercice entraîne des modifications métaboliques et hormonales importantes. Le foie, par son activité afférente, semble participer à la régulation du métabolisme énergétique lors de ce stress physiologique particulier. Il a été suggéré que le foie, via ses glucorécepteurs, soit en mesure de participer à la régulation métabolique et hormonale lors d'un exercice (Lavoie et al. 1989).

Récemment, il a été rapporté qu'une réduction de 70% de la masse du foie affecte la réponse métabolique et la réponse endocrine lors d'un exercice de 50 minutes (Lavoie et al. 1998). Il semble que cette réponse pourrait être liée à l'activité des glucorécepteurs hépatiques. Suite à une réduction de 70% de la masse du foie chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures, on observe une grande diminution du niveau de glucose sanguin, une hausse du niveau des AGL, du glucagon et des catécolamines plasmatiques (Lavoie et al. 1998). Toutefois, une telle modification de la réponse métabolique et hormonale à l'exercice pourrait avoir été induite par le bas niveau de glucose plasmatique observé.

La présente étude avait pour but d'évaluer l'effet du maintien de la glycémie sur la réponse hormonale et métabolique chez des rats partiellement hépatectomisés, à l'exercice. Nous avons soumis des rats partiellement hépatectomisés, depuis 48 heures, dont la glycémie était maintenue à l'aide d'une source exogène de glucose, à une période d'exercice (50 min, 26 m/min, 0% pente). Cette manipulation nous a

permis de dissocier les effets de la perturbation du métabolisme énergétique hépatique (et des autres perturbations) des effets de l'hypoglycémie.

L'infusion de glucose à l'exercice chez le rat partiellement hépatectomisé depuis 48 heures a permis de corriger la réponse du glycogène hépatique, de la glycémie, de la glucagonémie et de l'insulinémie. Lors de cette étude, nous avons observé que l'augmentation des niveaux d'AGL, de glycérol et des catécolamines plasmatiques ne fut pas influencée par l'infusion de glucose à l'exercice. Ces derniers résultats suggèrent donc que certaines particularités intrinsèques d'un foie partiellement hépatectomisé depuis 48 heures puissent être à l'origine de la perturbation métabolique et hormonale, favorisant ainsi le métabolisme lipidique.

Mots clés : Hépatectomie partielle, exercice, foie, réponse métabolique, réponse hormonale, hormones pancréatiques, catécolamines, acides gras libres.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	III
TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIII
REMERCIEMENTS.....	XV
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE 2 - REVUE DE LITTÉRATURE.....	6
2.1 PRÉSENTATION DU FOIE	6
2.2. CONTRIBUTION AFFÉRENTE DU FOIE DANS LES RÉPONSES PHYSIOLOGIQUES	7
2.2.1. <i>Glucorécepteurs hépatiques</i>	7
2.2.2. <i>Rôle des afférences hépatiques dans les réponses métaboliques et hormonales</i>	9
2.2.2.1. Évidences d'un axe hépato-pancréatique.....	9
2.2.2.1.1. Réponse de l'insuline	10
2.2.2.1.2. Réponse du glucagon	11
2.2.2.2. Évidence d'un axe hépato-surrénalien.....	12
2.3. HÉPATECTOMIE	12
2.3.1. <i>Introduction</i>	12
2.3.2. <i>Variations physiques associées au foie régénérant</i>	15
2.3.2.1. Variations histologiques	15
2.3.2.2. Variations de l'ADN cellulaire	16

2.3.2.3. Variation de la masse du foie	17
2.3.2.4. Variation du contenu hépatique de glycogène.....	18
2.3.2.5. Variation du contenu lipidique.....	19
<i>2.3.3. Régulateurs métaboliques lors de la régénération</i>	<i>20</i>
2.3.3.1. Mécanismes régulateurs métaboliques	20
2.3.3.1.1. Glycémie.....	20
2.3.3.1.2. Acides Gras Libres.....	22
2.3.3.1.3. Corps cétoniques	23
2.3.3.2. Mécanismes régulateurs hormonaux	24
2.3.3.2.1. Hormones pancréatiques.....	24
2.3.3.2.1.1. Insuline	25
2.3.3.2.1.2. Glucagon.....	26
2.3.3.2.2. Hormones médullosurréaliennes	27
CHAPITRE 2 - MÉTHODOLOGIE	30
3.1. TRAITEMENT DES ANIMAUX	30
3.2. ACCOUTUMANCE À LA COURSE SUR TAPIS ROULANT	30
3.3. CHIRURGIE.....	31
3.4. GROUPES ET PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.....	32
3.5. CONSERVATION DU SANG.....	33
3.5. MÉTHODES ANALYTIQUES.....	34
3.6. ANALYSES STATISTIQUES.....	35
CHAPITRE 4 - RÉSULTATS.....	40
CHAPITRE 5 - DISCUSSION	54
CONCLUSION.....	65
RÉFÉRENCES.....	68

ANNEXE 1 : ARTICLE CONTENANT UNE PARTIE ISSUE DE CE MÉMOIRE.

(PARTIE 2)..... II

ANNEXE 2 : CURRICULUM VITAE DU CANDIDAT..... XVIII

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Programme d'accoutumance à la course sur tapis roulant.....37

Tableau 2 : Description des groupes expérimentaux.....38

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Protocole expérimental.....36
- Figure 2: Concentration de glycogène hépatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$. + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$42
- Figure 3: Concentration de glucose plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$. ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$43
- Figure 4: Concentration de lactate plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. ** significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,01$. + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$44

- Figure 5: Concentration d'AGL plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. 45
- Figure 6: Concentration de glycérol plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. ** significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,01$46
- Figure 7: Concentration de β -hydroxybutyrate plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ 47
- Figure 8: Concentration plasmatique de l'insuline périphérique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$. ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$48

Figure 9: Concentration plasmatique de l'insuline portale chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. ** significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,01$. ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$49

Figure 10: Concentration plasmatique de glucagon chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$. ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$ 50

Figure 11: Concentration plasmatique d'épinéphrine chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$51

Figure 12: Concentration plasmatique de norépinéphrine chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une

solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE.

.....52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

50G	Animaux infusés avec du glucose, sacrifiés après 50 minutes
50S	Animaux infusés avec de la saline, sacrifiés après 30 minutes
30G	Animaux infusés avec du glucose, sacrifiés après 30 minutes
30S	Animaux infusés avec de la saline, sacrifiés après 30 minutes
cc	Centimètre cube
Ent	Entraînement
g	Gramme
HX	Hépatectomie partielle
JUG	Cannulation jugulaire
kg	Kilogramme
L	Litre
m	Mètre
ml	Millilitre
min	Minute
mg	Milligramme
mmol	Millimole
ng	Nanogramme
pmol	Picomole
pg	Picogramme
Rest	Animaux sacrifiés au repos, dans leur cage

Rep	Animaux sacrifiés au repos, dans leur cage
NaCl	Chlorure de sodium
μ l	Microlitre

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet. Je voudrais d'abord remercier mon directeur de recherche, le Dr. Jean-Marc Lavoie, pour avoir accepté de diriger ce projet, pour l'excellent encadrement qu'il offre à ses étudiants de même que pour sa patience. Je tiens également à remercier tout les autres collaborateurs de ce projet : François Désy, Martin G. Latour et Motoo Shinoda, votre aide fut essentielle à la réalisation d'un tel projet. J'aimerais également remercier le Dr. Raynald Bergeron pour les précieux conseils. Je voudrais évidemment remercier le Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) et le Fonds pour les Chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) pour leur support financier.

Enfin je tiens absolument à remercier ma copine Magalie pour tout le support qu'elle a pu m'offrir lors de la rédaction de ce mémoire et enfin mes parents Lise et Robert sans qui la poursuite de ces études aurait été bien difficile.

La destinée n'est pas une question de chance, c'est une question de choix...

Chapitre 1 - INTRODUCTION

Chapitre 1 - INTRODUCTION

Le foie est la principale source de glucose endogène. Il peut, selon le besoin mettre ou enlever du glucose de la circulation. Cette double fonction du foie en fait donc un organe central du maintien de l'homéostasie glucidique. Cette double fonction, combinée aux évidences de l'existence d'axes hépato-pancréatique (Kabadi, 1993) et hépato-surrénalien (Donovan, 1991) nous porte à croire que le foie et ses glucorécepteurs jouent un rôle essentiel dans la régulation métabolique à l'exercice.

L'exercice entraîne des modifications métaboliques importantes. Il semble que le foie, par son activité afférente, participe à la régulation du métabolisme énergétique lors de ce stress physiologique particulier (Lavoie et al. 1989). En effet, il a été suggéré que les glucorécepteurs hépatiques participent à la régulation métabolique et hormonale à l'exercice par le biais de modifications de l'activité du système nerveux sympathique et d'une modification de la sécrétion des hormones pancréatiques.

Dans un foie adulte normal, les cellules hépatiques ont une durée de vie estimée entre 200 et 400 jours. La mitose dans le foie est donc un événement rare. Cependant, suite à un stress impliquant une diminution du nombre de cellules hépatiques (blessures, cirrhose, réactions toxiques ou hépatectomie partielle) une croissance compensatoire prend place (Éthier et al., 1990).

Lors de la période de régénération, suivant une hépatectomie partielle, on peut observer d'importantes variations métaboliques et hormonales. On peut observer 48 heures suivant une hépatectomie une baisse du niveau de glycogène hépatique (Camargo et Migliorini, 1971) de même qu'une hypoglycémie légère et transitoire (Lindfeldt et al. 1993). La régénération est également caractérisée par une hausse du niveau des acides gras libres (Nakano et al. 1994), du niveau sanguin de glucagon (Leffert et al. 1979), et de la quantité de catécolamines circulantes (Cruise et al. 1987).

Le phénomène de régénération hépatique fut l'objet de nombreuses études et ce, depuis plus d'un siècle. Toutefois, une seule étude a tenté de caractériser l'effet de la régénération hépatique sur le métabolisme à l'exercice (Lavoie et al. 1998). Une telle étude peut nous aider à mieux comprendre et à caractériser le rôle du foie comme régulateur métabolique durant l'exercice.

Lors d'une première expérimentation dans notre laboratoire (Lavoie et al. 1998) nous avons observé qu'une réduction de 70% de la masse du foie affecte la réponse métabolique et la réponse endocrine normale lors d'un exercice prolongé. Les principales observations de cette première étude furent qu'une réduction de 70% de la masse du foie chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures résultait en une grande diminution du niveau de glucose sanguin, une hausse du niveau des AGL, du glucagon et des catécolamines plasmatiques (Lavoie et al. 1998). Toutefois, cette modification de la réponse métabolique et hormonale à

l'exercice pourrait avoir été induite par le bas niveau de glucose plasmatique observé.

Le but de la présente étude était donc d'évaluer l'effet du maintien de la glycémie sur la réponse hormonale et métabolique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures, à l'exercice. L'étude de groupes de rats hépatectomisés à l'exercice, dont la glycémie était maintenue à l'aide d'une source exogène de glucose, avait pour but de dissocier les effets de la perturbation du métabolisme énergétique hépatique, des effets de l'hypoglycémie.

CHAPITRE 2 - REVUE DE LITTÉRATURE

Chapitre 2 - Revue de Littérature

2.1 Présentation du foie

Le foie est le plus grand organe viscéral chez le mammifère. Le foie du rat représente 4,15% de son poids corporel (Caster et al. 1956). Il est formé de quatre lobes : le lobe médian, le lobe gauche (le plus volumineux), le lobe latéral droit et le lobe caudé.

Les cellules hépatiques peuvent se retrouver dans une des trois zones suivantes selon leur situation géographique dans l'acinus hépatique. Il y a la zone périportale, qui est située à proximité des vaisseaux afférents (zone 1), il y a également la zone intermédiaire (zone 2) qui est située à mi-chemin entre les vaisseaux afférents et la veinule centrale et finalement il y a la zone périvéneuse (zone 3) qui est située à proximité de la veinule centrale. Une telle division de l'acinus hépatique permet d'identifier la distribution enzymatique à même la structure. Cette hétérogénéité des cellules hépatiques à même l'acinus hépatique a permis l'établissement du modèle de zonation hépatique (Jungermann et Sasse, 1978).

La zonation métabolique des lobules hépatiques est considérée comme un phénomène dynamique pouvant s'adapter à diverses conditions physiologiques et pathophysiologiques tels le jeûne (Teutsch 1984), la choléstase, les cirrhoses (Sokal et al. 1990) et les cancers (Jonges et al. 1993). Toutefois, les facteurs régulateurs

responsables de l'établissement et de la maintenance d'une telle zonation sont très peu connus. Le concept de zonation hépatique nous indique que les hépatocytes de la zone périportale sont principalement impliqués dans le catabolisme oxydatif des lipides, dans la néoglucogénèse (pour l'éventuelle formation de glycogène) de même que dans la production de glucose. Les hépatocytes de la région péricentrale sont supposément responsable de la synthèse de glycogène et de la glycolyse.

2.2. Contribution afférente du foie dans les réponses physiologiques

En plus de son rôle dans le métabolisme intermédiaire, il a été postulé que le foie pouvait influencer certaines réponses physiologiques. Le foie est doté de plusieurs type de récepteurs (chémorécepteurs, osmorécepteurs, barorécepteurs, glucorécepteurs...) sensibles à plusieurs types de variations physiologiques et comportementales. Pour la suite de cette revue de littérature, seuls les glucorécepteurs seront traités.

2.2.1. Glucorécepteurs hépatiques

La mise en évidence des glucorécepteurs hépatiques a été faite pour la première fois par Russek en 1963. Les résultats obtenus par Russek ont engendré la théorie hépatostatique du contrôle de la faim (Russek 1963). Toutefois, la structure ou le composé agissant comme glucorécepteur n'a pas été clairement identifié. Russek croit que les hépatocytes pourraient agir à titre de glucorécepteur (Russek 1981).

Cardin, quant à lui, considère les glucorécepteurs comme toute structure et/ou composé pouvant influencer, faire partie ou bien être produit par la voie glucidique du foie (Cardin 1993).

L'hypothèse avancée par Russek stipule que les glucorécepteurs hépatiques informeraient le système nerveux central à propos du contenu en glycogène et en glucose. Le stimulus des glucorécepteurs serait le glucose ou un autre métabolite de la chaîne glycolytique pouvant refléter le contenu de glycogène hépatique de même que la sortie en glucose des hépatocytes (Russek 1981). Russek croit que le pyruvate pourrait jouer un tel rôle (Russek 1981). Ce métabolite utilisé comme informateur exercerait un effet hyperpolarisant sur les membranes des hépatocytes (Russek 1981).

Le signal provenant des glucorécepteurs est ensuite acheminé par le nerf vague jusqu'à l'hypothalamus (Nijima, A. 1969). Finalement, l'hypothalamus enverrait par le nerf vague efférent et par le nerf splanchnique un signal au pancréas, au foie et aux médullo-surrénales afin d'atteindre de nouveau l'homéostasie.

Toutefois, même si l'existence des glucorécepteurs hépatiques semble acceptée, la théorie hépatostatique de la faim a été remise en question. Il semblerait donc que les glucorécepteurs hépatiques existent mais qu'ils ne contrôlent pas l'ingestion de nourriture (Louis-Sylvestre et al. 1980). Ces glucorécepteurs seraient toutefois impliqués dans le métabolisme du glucose.

2.2.2. Rôle des afférences hépatiques dans les réponses métaboliques et hormonales

Le foie est la seule source de glucose endogène. Il peut, selon le besoin mettre ou enlever du glucose en circulation, ce qui en fait donc un pilier central du maintien de l'homéostasie glucidique. Cette double fonction, combinée aux évidences de l'existence d'axes hépato-pancréatique (Kabadi, 1993) et hépato-surrénalien (Hamilton-Wessler et al. 1994) nous portent à croire que le foie et ses glucorécepteurs jouent un rôle essentiel dans la régulation métabolique à l'exercice.

2.2.2.1. Évidences d'un axe hépato-pancréatique

L'insuline et le glucagon sont les deux principales hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique. Le foie peut exercer un contrôle sur les niveaux de ces hormones pancréatiques de deux façons. Dans un premier temps, il peut influencer la mise en circulation de ces hormones via l'information que livrent les glucorécepteurs à l'hypothalamus concernant l'état glucidique du foie. Finalement, le foie peut intervenir de nouveau sur la concentrations sanguine de ces hormones en agissant sur la captation et la dégradation de ces dernières à leur arrivée au foie (Balks et Jungermann 1984). Une telle manipulation de l'extraction hépatique de l'insuline et du glucagon permet de réguler le niveau de ces hormones en circulation de même que de réguler le métabolisme glucidique.

2.2.2.1.1. Réponse de l'insuline

La présence d'une grande quantité de glucose au foie provoque une modification de l'activité du nerf vague hépatique. Cette modification de l'activité du nerf vague hépatique entraînera une modification de l'activité efférente dans la branche pancréatique du nerf vague (Nijima, 1969). Une stimulation de la branche hépatique du nerf vague entraîne une diminution de la sécrétion de l'insuline (Sakagushi et Yamaguchi 1979). Une faible concentration de glucose entraîne l'effet contraire.

Les résultats obtenus par Lee et Miller (1985) confirment l'existence d'un axe hépato-pancréatique. Ces auteurs ont démontré que la stimulation de la branche hépatique du nerf vague induit une inhibition de la sécrétion de l'insuline alors que les branches coéliquales du nerf vague ont un effet stimulateur sur la sécrétion de l'insuline.

Finalement, l'existence de l'axe hépato-pancréatique a également été démontré par des études utilisant des acides aminés (alanine et leucine) (Tanaka et al. 1993). Ces études ont montré que la sécrétion d'hormones pancréatiques était modulé via le nerf vague suite à l'injection d'alanine ou de leucine. Ces résultats suggèrent que le rôle physiologique des cellules sensibles à l'alanine et à la leucine serait de prévenir une sécrétion exagérée des hormones pancréatiques afin de maintenir l'homéostasie du glucose sanguin.

2.2.2.1.2. Réponse du glucagon

Si l'existence d'un lien entre le foie et la sécrétion d'insuline semble évidente, l'existence d'un axe entre le foie et la sécrétion du glucagon par le pancréas l'est moins. Peu d'étude n'ont réussi à conclure avec certitude sur l'existence d'un tel lien.

Kabadi (1993) a formulé l'hypothèse voulant que le foie sécrète un facteur humoral en réponse à la synthèse de glycogène. Ce facteur humoral inhiberait les cellules α pancréatiques. Ainsi, lorsque les réserves de glycogène seraient basses, la sécrétion du facteur serait inhibée, provoquant ainsi une sortie de glucagon du pancréas. Toujours selon Kabadi (1993), le foie pourrait être le principal régulateur de la sécrétion du glucagon. En effet, il rapporte que l'état d'hyperglucagonémie est caractérisé par un environnement métabolique dans lequel on peut observer une grande déplétion du glycogène hépatique. L'auteur note également que les concentrations de glucagon sont normales lorsque les réserves de glycogène hépatique sont élevées. Quoiqu'il ne soit pas possible pour le moment d'infirmer ou de confirmer le mécanisme d'action derrière cet axe hépato-glucagonémien, les nombreuses pistes découvertes au cours des dernières années proposent que l'existence d'un tel axe doit être sérieusement considérée.

2.2.2.2. Évidence d'un axe hépato-surrénalien

Un certain nombre de travaux ont mis en évidence l'existence d'un axe hépato-surrénalien. Il a été démontré que lors d'une hypoglycémie, les glucorécepteurs hépatiques peuvent être d'importants médiateurs de la réponse sympathosurrénalienne (Donovan et al. 1991, Hamilton-Wessler et al. 1994, Lamarche et al. 1995). Selon Hamilton-Wessler, les glucorécepteurs hépatiques semblent contrôler 50 % de la réponse sympathosurrénalienne alors que des récepteurs participeraient à la mise en circulation de l'adrénaline et de la noradrénaline lors de la première phase de l'hypoglycémie (Hamilton-Wessler et al. 1994).

2.3. Hépatectomie

2.3.1. Introduction

Le tissu hépatique possède la capacité de se régénérer avec une remarquable rapidité suite à une hépatectomie (Karrans et al., 1978). En effet, il a été rapporté que suite à des hépatectomies allant jusqu'à 80-90% du volume hépatique on observe non seulement une augmentation de la grosseur des cellules hépatiques (hypertrophie) mais également une division (Bralet et al. 1994) et une multiplication cellulaire (hyperplasie) (Karrans et al. 1978, Alison et al. 1986). Cette capacité de régénération a été observée chez plusieurs espèces dont l'Homme, le Rat, le Chien, le Porc, les Grenouilles et l'Oiseau (Karrans et al., 1978). De plus, il a été observé

que les fonctions du foie sont rapidement restaurées suite à la régénération du tissu (Blumgart et al. 1971)

Peu d'informations sont disponibles quant aux mécanismes cellulaires et moléculaires gouvernant le renouvellement cellulaire dans un tissu hépatique normal car la survie d'un hépatocyte est estimée à 200-400 jours chez le rat (MacDonald et al. 1961). La mitose dans le foie est donc un événement rare (Bucher et Swaffield 1975).

L'intégrité cellulaire du tissu épithélial d'un organe est habituellement maintenue par la multiplication des cellules souches comme c'est le cas pour la moelle osseuse et le crypte intestinal (Michalopoulos 1990). Toutefois, l'existence et le rôle de ce type de cellules sont fortement controversés dans le cas des hépatocytes adultes (Sell 1990). En effet, il semble que les cellules souches ne contribuent pas au renouvellement des hépatocytes dans un foie normal (Bralet et al. 1994). De plus, la croissance des cellules du foie est arrêtée en phase G0 du cycle cellulaire (Karrans et al. 1978, Bralet et al. 1994). Toute baisse de la masse du foie, suite à une blessure ou intervention chirurgicale entraîne une prolifération des cellules hépatiques restantes et ce, même suite à l'ablation de 90% de la masse du foie (Emond et al. 1989, Gaub et Iversen 1984). On doit noter que la prolifération rapide causée par un tel stimulus n'implique la contribution des cellules souches (Bralet et al. 1994) que dans certains cas particuliers. Ainsi, dans certaines situations où il y a une inhibition totale de la synthèse d'ADN ou destruction des

hépatocytes (hépatite fulminante), les cellules souches peuvent participer à la régénération (Michalopoulos 1990, Gerber et al. 1983).

Tout indique que l'augmentation du flux sanguin au foie restant est un des principaux facteurs influençant la régénération suite à une hépatectomie partielle (Karrans et al. 1978). Cependant, malgré de telles observations, la relation entre le flux sanguin et la régénération hépatique n'a pas été clairement établie. Il est possible que l'on puisse expliquer le phénomène de la régénération hépatique par l'augmentation de l'arrivée d'hormones trophiques comme l'insuline et le glucagon, par la plus grande présence de substrats tels des acides aminés ou encore les deux (Karrans, 1978). De plus, il est possible que la variation de flux sanguin puisse entraîner une hausse de la quantité de substrats de la néoglucogénèse dans la cellule, stimulant ainsi la synthèse des glucides (Camargo et Migliorini 1971).

La régénération des cellules est associée à des variations physiques (histologiques, lipidiques, glycogéniques...) de même qu'à des variations de certains mécanismes régulateurs du métabolisme.

2.3.2. Variations physiques associées au foie régénérant

2.3.2.1. Variations histologiques

Les évidences expérimentales suggèrent que suite à la régénération du foie on n'observe pas de hausse du nombre de lobules hépatiques mais plutôt une augmentation de la grosseur de chaque lobule pour accommoder le plus grand nombre de cellules (Michalopoulos 1990). Cette régénération du foie, aussi appelée hyperplasie compensatoire, est caractérisée par l'augmentation rapide de la grosseur des cellules de même que par une division (Bralet et al. 1994) et une multiplication des cellules (Karrans et al. 1978, Alison et al. 1986). Cette réponse régénératrice est sous contrôle hormonal (Bucher et Swaffeild 1975) et métabolique (Michalopoulos 1990), elle dépend de certains facteurs de croissance tel le epidermal growth factor (EGF), le transforming growth factor α (TGF α), le heparin binding growth factor (HBGF-1), le hepatopietin A/heparin growth factor (HPTA/HGF) et l'hépatopietine B (Fausto 1991, Michalopoulos 1990).

Lors de la régénération, toutes les cellules du foie sont impliquées dans le processus. La vitesse de prolifération des cellules dépend du type de cellules présentes. En effet, on remarque que dans le cas des cellules parenchymateuses l'activité mitotique est maximale 24 à 36 heures après l'hépatectomie partielle alors que pour les cellules non parenchymateuses (cellules endothéliales, macrophages, cellules adipeuses, cellules du canal biliaire) l'activité maximale est observée plus

tard (Bucher 1963). Ainsi, selon Michalopoulos (1990) et Karran et ses collaborateurs (1978), la prolifération des cellules non parenchymateuses a lieu en moyenne 24 heures après la synthèse d'ADN des cellules parenchymateuses. Le volume hépatique étant composé à 80-95% de cellules parenchymateuses (Karrans et al. 1978, Michalopoulos 1990), la régénération du foie prend place peu de temps après l'hépatectomie.

2.3.2.2. Variations de l'ADN cellulaire

Suite à une hépatectomie partielle, la synthèse d'ADN des hépatocytes débute après seulement 12-16 heures (Michalopoulos 1990) et elle atteint un sommet après 22-24 heures (Beyer et al. 1991, Bucher 1963 et Michalopoulos 1990). L'activité mitotique demeure élevée entre 24 et 36 heures post-hépatectomie (Sudo et al. 1986) avant de diminuer et d'atteindre un nouveau sommet 48 heures après l'hépatectomie (reflétant la synthèse d'ADN dans la portion centrilobulaire) (Michalopoulos 1990).

Cette augmentation de l'activité mitotique suite à une hépatectomie partielle dépend de l'âge de l'animal. En effet, il a été observé que chez des rats plus âgés (1 an versus 6 semaines, le sommet d'activité mitotique serait plus faible et retardé d'environ 24 heures (Beyer et al. 1991, 1992). Ainsi, certaines études ont démontré que le foie de rats âgés d'un an ne reprend pas sa masse initiale aussi rapidement que celui du rat de 6 semaines (Beyer et al. 1992).

2.3.2.3. Variation de la masse du foie

Suite à une hépatectomie partielle, le poids du foie revient à sa valeur pré-opératoire assez rapidement. En effet, après 7 jours de régénération la plupart des hépatocytes se sont divisés au moins une fois et la totalité de la masse excisée est remplacée (Beyer et al. 1991). En fait, Beyer et al. rapportent que suite à 7 jours de régénération, le foie revient à 97% de son poids initial (Beyer et al. 1991, 1992 Bralet et al. 1994). Cette augmentation de la masse cellulaire hépatique dépend essentiellement de la réplication des hépatocytes (Fausto 1991). Ainsi, suite à une hépatectomie partielle, les hépatocytes passent à travers plusieurs cycles cellulaires (chacun a une durée approximative de 34 heures) leur permettant de se diviser quelques fois avant de retourner en phase G0 (Bralet et al. 1994). La croissance hépatique prend donc fin lorsque la masse des lobes restants atteint la masse originale de l'organe (Fausto 1991).

Comme l'augmentation de l'activité mitotique suite à une hépatectomie partielle dépend de l'âge de l'animal, l'augmentation de la masse du foie dépend également de l'âge de l'animal (Beyer et al. 1991). En effet, suite à une hépatectomie partielle de 67% de la masse du foie, les rats de 6 semaines retrouvent 97% de leur masse hépatique initiale après 7 jours alors que les rats âgés de 1 an n'en retrouve que 67% après la même période (Beyer et al. 1991). Les résultats cliniques démontrent cependant que la régénération de la masse hépatique peut varier selon le symptôme observé. Ainsi, suite à des blessures au niveau du foie, il a été observé que dans des cas où jusqu'à 80% de la masse cellulaire était détruite par des drogues ou des

virus, la régénération était possible. Cependant, certaines situations semblent être moins propices au remplacement cellulaire, c'est le cas pour des maladies du système immunitaire, des infections virales chroniques et des maladies liées à l'alcoolisme (Gove et Hughes 1991).

2.3.2.4. Variation du contenu hépatique de glycogène

Suite à une hépatectomie partielle, les réserves de glycogène hépatique sont rapidement déplétées et ce, à la fois dans la zone périportale et la zone péricentrale. Ce phénomène d'adaptation a pour but le maintien d'un niveau normal de glucose en circulation (Van Noorden et al. 1994). Cette déplétion est presque complète dans les quelques heures suivant la chirurgie mais les valeurs reviennent cependant à la normale après 24 heures de régénération. Par la suite, on observe une nouvelle chute du niveau de glycogène hépatique au cours des 24 heures suivantes (Van Noorden et al. 1994).

Cette seconde chute du niveau de glycogène hépatique ne peut cependant être attribuée à la demande sanguine de glucose car la grosseur du foie a augmentée de 100% au cours de cette période (Dessi et al. 1986). Il semblerait que cette seconde baisse du niveau de glycogène puisse être imputée au fait que la glycolyse, qui fut inhibée lors des 24 premières heures postopératoire (Andersen et al. 1984, Katz 1979), se remette en marche vers 48 heures afin de rencontrer la demande énergétique (Van Noorden et al. 1994).

2.3.2.5. Variation du contenu lipidique

Le contenu lipidique d'un foie normal est bas chez le rat mâle et femelle (Van Noorden et al. 1994). De plus, ce contenu lipidique est environ deux fois plus important dans la zone périportale comparativement à la zone péricentrale. L'hépatectomie partielle provoque une hausse de la quantité des lipides dans le foie après 24 et 48 heures (Karran et al. 1978, Fabrikant 1967, Van Noorden et al. 1994). On observe cette hausse dans la région périportale uniquement, le contenu de la zone péricentrale ne variant pas significativement (Van Noorden et al. 1994). Cette plus grande concentration de lipides au foie résulte en un foie que l'on pourrait qualifier de "foie gras" (Gliende et Morgan 1968, Stein et al. 1985). Cette présence d'une grande quantité de lipides au foie lui donne une apparence jaunâtre (Karran et al. 1978).

Lors du processus de régénération, il a été démontré biochimiquement que la néolipogénèse est augmentée, que la mise en circulation de lipides sous forme de lipoprotéines est inchangée et que la formation de corps cétoniques diminue (Schofield et al. 1987, Tijburg et al. 1991). Tous ces facteurs réunis entraîneront forcément une accumulation de lipides. De plus, certains auteurs proposent que l'accumulation de lipides au foie est le résultat combiné de l'augmentation de la lipidémie et de la présence d'une population cellulaire hépatique réduite (Bucher 1967). Il a été observé que le processus de régénération hépatique était accompagné d'une augmentation de la lipolyse dans le tissu adipeux et d'une diminution de l'oxydation des lipides (Stein et al. 1985). Ainsi, la quantité de lipides

disponibles est augmentée. Les lipides sont le carburant prédominant du foie hépatectomisé et ce, même lorsque le glucose est en quantité suffisante (Birkhan et al. 1989).

À la lumière de ce qui a été rapporté plus haut, la présence d'une grande quantité de lipides dans le foie partiellement hépatectomisé est donc compréhensible. Cependant, l'accumulation de ces lipides dans la zone périportale est contradictoire avec le fait qu'au moment où ils s'accumulent la demande de cholestérol et des autres lipides dans cette zone (à des fins de synthèse membranaire) est à son plus fort (Van Noorden et al. 1994). Cette situation est d'autant plus particulière que l'on sait que la plus grande partie de la mitose prend place dans la zone périportale et que les hépatocytes obtiennent l'énergie nécessaire à la néoglucogénèse, à la synthèse d'ADN et à la mitose par l'oxydation des lipides (Van Noorden et al. 1994).

2.3.3. Régulateurs métaboliques lors de la régénération

2.3.3.1. Mécanismes régulateurs métaboliques

2.3.3.1.1. Glycémie

Suite à une hépatectomie partielle des variations importantes de la glycémie sont observées. En effet, on observe en premier lieu une chute de la glycémie, suivie d'une période de stabilisation et d'un retour vers les valeurs normales.

Immédiatement après une hépatectomie partielle, on peut observer transitoirement une hypoglycémie légère. En effet, il a été observé qu'au cours des 48 heures suivant une hépatectomie partielle, la glycémie diminue (Wood et al. 1973). Cette chute de la glycémie suivant l'hépatectomie est un phénomène bien connu. Sa sévérité dépend de la quantité de foie enlevé (Weinbren et Dowling 1972) et elle a été rapportée suite à des hépatectomies partielles de 90% de la masse hépatique (Gaub et Iversen 1984, Emond et al. 1989)) de même que suite à des hépatectomies totales (Cucciaro et al. 1989).

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer le phénomène d'hypoglycémie post-hépatectomie. Selon Gaub et Iversen (1984), cette hypoglycémie serait causée par la grande diminution de glycogène hépatique de même que par une incapacité à maintenir la néoglucogénèse (Weinbren et Dowling 1972).

Cette hypoglycémie transitoire ne serait cependant pas causée uniquement par une déplétion de glycogène. L'hypoglycémie serait dépendante d'un mécanisme impliquant les nerfs hépatiques péri-artériels. Ce mécanisme serait lié aux effets du taux d'insuline plasmatique (Linfeldt et al. 1993). Selon Lutt, les nerfs hépatiques péri-artériels affectent la production de glucose et la néoglucogénèse (Lutt et al. 1983). Dans une étude de Linfeldt et collaborateurs (1993), aucune variation de la glycémie n'a été observée 24heures après une hépatectomie chez des rats ayant subi

une dénervation hépatique péri-artérielle. Cependant, 48 heures suite à cette opération on observe chez les animaux dénervés un niveau de glucose plasmatique significativement plus élevé que celui des animaux innervés.

L'hypoglycémie transitoire observée suite aux hépatectomies semble être responsable du haut taux de mortalité rencontré lors des hépatectomies massives (Hépatectomie de 90%). Il a été démontré que la prévention de l'hypoglycémie était une thérapie très efficace afin d'augmenter la survie des animaux subissant une hépatectomie de 90% (Emond et al. 1989, Gaub et Iversen 1984). Suite à une hépatectomie de 90%, l'administration de glucose (20%) a provoqué une hausse significative du taux de survie (le taux de survie passant de 5% à 60%) (Emond et al. 1989). Selon Gaub et Iversen (1984), le seuil de régénération, s'il existe, serait plus petit que 10% de la masse hépatique restante. On pourrait donc enlever plus de 90% du foie et assister à une régénération.

2.3.3.1.2. Acides Gras Libres

Une augmentation de la concentration des acides gras libres sanguins reflète la lipolyse du tissu adipeux. L'hépatectomie est caractérisée par un changement métabolique vers les lipides (Simek et al. 1967), il y a donc un déplacement du métabolisme du glucose vers le métabolisme des lipides. On peut donc observer une hausse du niveau sanguin des AGL suite à une hépatectomie (Cucchiaro et al. 1989, Sarac et al. 1994, Lavoie et al. 1998). On observe, dès les premiers jours de récupération, une augmentation du niveau des AGL. Le niveau d'AGL demeure

élevé durant les 48 heures suivant l'hépatectomie. Finalement, 7 jours après l'hépatectomie, on observe un retour aux valeurs normales (Nakano et al. 1994).

Il a été postulé que ces variations métaboliques vers les lipides observées suite à une hépatectomie contribuent grandement à la survie des rats hépatectomisés à 90%. Il a en effet été démontré qu'un jeûne pré-hépatectomie combiné à une alimentation riche en glucides après la chirurgie augmente le taux de survie chez les animaux hépatectomisés à 90 % (taux de survie de 95 %) (Sarac et al. 1994). Il semble donc que le jeûne pré-opératoire permet aux animaux de maintenir une oxydation des acides gras normale. Les acides gras sont la principale source de carburant du foie se régénérant et ce, même en présence d'une quantité suffisante de glucose (Caruana et al. 1986)

2.3.3.1.3. Corps cétoniques

Le niveau élevé des AGL suite à une hépatectomie devrait normalement être accompagné d'une importante production de corps cétoniques. Les corps cétoniques sont le reflet de l'oxydation des AGL, la céto-genèse se produit lorsque le taux d'oxydation des acides gras dans le foie est élevé.

La production de corps cétoniques totaux (TKB) chez des animaux ayant subi une hépatectomie depuis 24 à 48 heures est plus grande que chez les rats ayant subi une opération simulée (SHAM) (Nakano et al. 1994). La concentration sanguine de

corps cétoniques quand à elle ne varie pas de façon significative lors des trois premiers jours suivant une hépatectomie (Nakano et al. 1994). De plus, il a été rapporté que 48 heures après une hépatectomie partielle on observe une diminution de l'activité de l'enzyme β -hydroxybutyrate deshydrogénase d'environ 30 à 50 % (Van Noorden et al. 1994). D'autres auteurs ont d'ailleurs démontré que la formation de corps cétoniques est diminuée suite à une hépatectomie partielle (Schoefield et al. 1987, Tijburg et al. 1991).

2.3.3.2. Mécanismes régulateurs hormonaux

2.3.3.2.1. Hormones pancréatiques

L'insuline et le glucagon sont deux peptides agissant directement au foie de façon antagoniste sur la régulation du métabolisme du glucose. Un niveau bas d'insuline de même qu'un niveau élevé de glucagon semblent caractériser le foie se régénérant (Cucchiario et al. 1989). Toutefois, bien que déterminant dans le processus de régénération, l'insuline et le glucagon ne sont pas les initiateurs de la régénération (Karrans et Eagles, 1978).

Bien que l'exact processus de régénération et que l'importance des hormones pancréatique ne soient pas tout à fait clair, l'insuline et le glucagon sont considérés comme des facteurs hépatotrophiques vitaux pour le foie régénérant (Leffert et al. 1979).

2.3.3.2.1.1. *Insuline*

Une diminution des concentrations d'insuline est normalement observée suite à une hépatectomie partielle (Bucher et Weir 1976, Cucchiario et al. 1989, Karrans et Eagles 1978, Leffert et al. 1979). Cependant, bien que la majorité des études rapportent une baisse de la concentration d'insuline suite à une hépatectomie partielle, quelques auteurs n'ont observé aucune variation de la concentration sanguine (Morley et al. 1975, Wu et al. 1993) alors qu'un auteur a observé une hausse (Cohen et al. 1984). Il semble donc que ce phénomène est mal expliqué pour l'instant.

Afin de maintenir la glycémie au niveau le plus élevé possible suite à une hépatectomie, une baisse des concentrations d'insuline est observée (Bucher et al. 1963). Les valeurs portales d'insuline chutent également (Bucher et al. 1976, Karrans et Eagles 1978, Cucchiario et al. 1989).

Une hypersécrétion d'insuline a été observée suite à une infusion de glucose chez des rats hépatectomisés depuis 24 à 72 heures (Foss et Ahrén 1991). Cette hypersécrétion est présente suite à une hépatectomie partielle à condition que le stimulus de régénération soit présent. Ce phénomène suggère que l'hépatectomie initie une réponse régénératrice immédiate qui enverrait une commande d'inhibition sur la sécrétion d'insuline (Foss et Ahrén 1991).

Bien que l'insuline et le glucagon agissent en synergie afin de promouvoir la régénération hépatique, les études chez le Chien ont démontré que l'insuline est une hormone cruciale au niveau de la régénération (Cohen et al. 1984). Ces mêmes études vont même jusqu'à proposer que le glucagon ne serait pas si important dans la régénération à des doses physiologiques. En effet, alors que l'insuline semble avoir des propriétés hépatotrophiques à des doses physiologiques, des niveaux pouvant atteindre huit fois les doses physiologiques sont nécessaires au glucagon afin d'agir de façon hépatotrophique (Bucher et Swaffield 1975).

2.3.3.2.1.2. Glucagon

La régénération du foie est caractérisée par une augmentation des concentrations de glucagon (Cucciario et al. 1989, Bucher et Weir 1976, Cohen et al. 1984). On observe une diminution de la concentration du glucagon au cours des 24 premières heures suivant une hépatectomie partielle. Toutefois, 48 heures après l'hépatectomie la concentration sanguine de glucagon atteint son niveau maximum (Morley et al. 1975, Wu et al. 1993). Finalement, après neuf jours, les concentrations de glucagon reviennent à des valeurs normales.

L'élévation des valeurs de glucagon suite à une hépatectomie pourrait être causée par le stress chirurgical, l'hypoglycémie transitoire, le niveau du glycogène ou d'autres variations du métabolisme (Karrans et Eagles 1978). L'augmentation de la sécrétion du glucagon est reliée à l'augmentation des niveaux d'adrénaline

plasmatique et peut donc être associé au stress postopératoire. En effet, Hickman et al. (1992) ont rapporté que suite à une hépatectomie partielle on assiste à des augmentations de la sécrétion de glucagon entre cinq et trente minutes après l'opération. Cette augmentation de la sécrétion du glucagon coïncide avec les sommets des niveaux d'épinéphrine (peak) (Hickman et al. 1992).

Toutefois, bien que le glucose soit considéré comme la principale cause de la sécrétion du glucagon, il semblerait qu'un autre facteur joue un rôle plus important dans la régulation. En effet, certaines études ont démontré qu'il y avait une relation directe entre le contenu hépatique de glycogène et le niveau de glucagon (Kabadi 1993). Ces études ont même proposé la mise en circulation d'un facteur humoral par le foie afin de réguler la sécrétion du glucagon (voir la section : existence d'un axe hépato-pancréatique).

2.3.3.2.2. Hormones médullosurréaliennes

Les catécolamines plasmatiques modulent la disponibilité de certaines hormones impliquées dans le contrôle de la régénération. Par exemple, chez le cochon, on observe que la sécrétion pancréatique de glucagon est corrélée avec les sommets de production d'adrénaline après une hépatectomie totale (Hickman et al. 1992). Une hépatectomie entraîne une augmentation des catécolamines plasmatiques (Cruise 1991, Leffert et al. 1979).

Ainsi, Cruise (1991) a observé une hausse de la concentration plasmatique d'adrénaline et de noradrénaline deux heures après une hépatectomie. Selon cet auteur, le niveau élevé des concentrations de catécolamines caractérisant l'état post-hépatectomisé est également observé 48 heures après la chirurgie. Hickman et ses collègues (1992) ont pour leur part observé une hausse de la production d'adrénaline cinq et trente minutes après une hépatectomie.

Chapitre 3 - Méthodologie

Chapitre 2 - Méthodologie

3.1. Traitement des animaux

Un total de 59 rats mâles Sprague-Dawley (Charles River, Québec, Canada), pesant entre 180 et 200 g lors de leur arrivée au laboratoire, ont été logés dans des cages individuelles. La température de l'animalerie fut maintenue à environ 23 degrés Celcius et l'éclairage était fonctionnel 12 heures par jour entre 7 :00 AM et 19 :00 PM. Les animaux avaient un accès libre à la nourriture et à l'eau pendant la totalité de leur séjour dans l'animalerie. Le comité de déontologie de l'Université de Montréal a approuvé le projet. Le protocole expérimental est illustré à la figure 1.

3.2. Accoutumance à la course sur tapis roulant

Trois jours après leur arrivée au laboratoire, tous les rats furent soumis à un programme d'habituation progressif à la course sur tapis roulant motorisé pour rongeurs. Le programme d'accoutumance à la course sur tapis roulant était constitué de 10 séances réparties sur 14 jours tel que décrit au Tableau 1. Les animaux progressaient donc pendant 10 jours avant d'atteindre, lors de la dernière séance, une course de 55 minutes à une vitesse de 30 m/min. sans inclinaison.

3.3. Chirurgie

La chirurgie était effectuée 17 jours après l'arrivée des rats au laboratoire. Les séances de chirurgie furent tenues entre 9:00 et 12:00 AM. Lors de cette séance de chirurgie tous les animaux furent soumis à une cannulation de la veine jugulaire puis à une hépatectomie partielle. Les rats ont été anesthésiés par une injection intrapéritonéale d'un mélange de xylazine (Rompun, Bacter TM, 10mg/kg) et d'hydrochloride de kétamine (Rogarsetic TM, 80mg/kg) avant de subir la chirurgie. L'hépatectomie partielle fut effectuée selon la méthode de Higgins et Anderson (Higgins et Anderson, 1931). Après une incision médiane de 4 cm, les lobes médian et latéral gauche furent coupés et enlevés. Cette méthode n'entraîne pas d'hémorragie chez le rat. La cannulation jugulaire fut effectuée selon une méthode couramment effectuée dans notre laboratoire (Lavoie et al. 1988).

Suite à ces chirurgies, une injection sous-cutanée de 10cc d'une solution saline (0,9% NaCl) fut administrée aux animaux afin de pallier à la diminution importante de volume sanguin provoquée par l'hépatectomie partielle. Les animaux ont également reçu une injection intramusculaire de pénicilline (Pen Pro, Rhône Mérieux Canada Inc.) de même qu'une injection intramusculaire de buprémorphine (Temgesic, Reckitt & Colman) afin de leur permettre une meilleure récupération. Les animaux avaient un accès libre à l'eau et à la nourriture en tout temps.

3.4. Groupes et protocole expérimental

Les expérimentations prenaient place entre 9:00 et 12:00. Le matin de l'expérimentation les rats étaient aléatoirement assignés à un des cinq groupes expérimentaux. Un groupe fut sacrifié au repos, alors que les autres étaient soumis à une période d'exercice de 30 ou 50 minutes. Pour chacune des durées d'exercice, les animaux étaient divisés en deux sous-groupes: un groupe dans lequel la glycémie des animaux était maintenue tout au long de l'exercice (dextrose, 25%, 11mg/kg x min) et un groupe recevant un placebo (0,9%, NaCl). Le tableau 2 illustre la description des groupes expérimentaux.

L'infusion de glucose ou de salin fut réalisée au moyen d'une pompe à micro-infusion (Harvard Apparatus Inc. Mod.: 55-1111) à un taux de 11 mg/kg/min. Ce taux fut déterminé à la suite d'un projet pilote ayant pour but de maintenir la glycémie des animaux au niveau basal lors de l'exercice. Après la période d'exercice ou de repos, les rats furent anesthésiés au moyen d'une dose de pentobarbital de sodium (20mg/kg) via le cathéter veineux. L'anesthésie prit place dans la cage pour les animaux du groupe repos et directement sur le tapis roulant pour les animaux des groupes à l'exercice. Immédiatement après l'anesthésie, la cavité abdominale fut ouverte et environ 4 ml de sang furent prélevés de la veine cave inférieure et 1,5 ml fut prélevé de la veine porte. Par la suite, le foie fut perfusé (pour vider le foie de son sang) avec de la saline stérile froide (5cc, 4

degrés) par la veine porte et une partie du foie était prélevée avec des pinces pré-congelées dans l'azote liquide et immédiatement plongées dans l'azote liquide pour les analyses de glycogène hépatique. Le foie restant fut prélevé puis pesé sur une balance électronique (Mettler AE 100).

3.5. Conservation du sang

Le sang périphérique était prélevé dans une seringue contenant de l'EDTA et fut séparé en 6 fractions. La première fraction (100ul) était utilisée pour la détermination de la glycémie, la seconde (400ul) pour l'insulinémie. Deux autres fractions (100ul) ont été utilisées pour la détermination des valeurs veineuse des AGL et du B-Hydroxybutyrate. La portion suivante de sang (500ul) fut préservée dans le trasylol (50ul) et utilisée pour déterminer la glucagonémie. Finalement, la dernière fraction de sang (1,2ml) fut utilisée pour la détermination du taux de catécolamines en circulation. Cette fraction fut transférée dans un tube contenant 50ul de glutathione (60mg/ml) et d'éthylène glycol-bis (B-amino-ethylether)-N,N,N',N'-acid tetraacetic (EGTA, 90mg/ml). Ce tube était conservé à 4 degrés Celcius dans la glace concassée puis centrifugé pour une durée de 5 à 10 minutes.

Le sang portal a également été prélevé à l'aide d'une seringue contenant de l'EDTA avant d'être séparé en trois fractions, traitées comme le sang périphérique, pour la détermination de la glycémie, de l'insulinémie et de la glucagonémie portales. Tous

les tissus et les échantillons sanguins furent conservés à -80 degrés Celcius jusqu'au moment des analyses.

3.5. Méthodes analytiques

Les concentrations plasmatiques de glucose et de lactate ont été mesurées à l'aide d'un analyseur de glucose-lactate (Yellow Springs Instruments 2300, Yellow Springs, OH). Les concentrations d'insuline furent déterminées par la méthode radioimmunologique en utilisant une trousse de réactifs commerciaux (ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA ; distribué par Immunocorps, Montréal, Québec) comportant un marqueur radioactif, l'iode 125. Les concentrations de glucagon ont également été mesurées par une méthode radioimmunologique en utilisant une trousse de réactifs commerciaux (ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA ; distribué par Immunocorps, Montréal, Québec) comportant un marqueur radioactif, l'iode 125. Les concentrations de glycérol ont été mesurées par une méthode à UV en utilisant une trousse commerciale (Boehringer Mannheim). Les concentrations d'acides gras libres et de B-hydroxybutyrate furent déterminées par une méthode calorimétrique en utilisant une trousse commerciale (Boehringer Mannheim). Les concentrations de glycogène hépatique ont été mesurées par spectrophotométrie selon la méthode de Lo et al. (1970). Finalement, l'adrénaline et la noradrénaline plasmatiques furent quantifiées grâce à un système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC, Waters Divisions, Millipore, USA). Les cathécolamines furent extraites selon la méthode décrite par Remie et Zaagsama (1986).

3.6. Analyses statistiques

Les résultats ont été rapportés sous la forme moyenne \pm erreur standard. La comparaison des données entre les groupes à l'exercice infusés avec du glucose et de la saline fut effectuée par une analyse de variance à deux voies pour mesure non-répétée. La comparaison entre les groupes sacrifiés au repos et les animaux sacrifiés à l'exercice fut effectuée par une analyse de variance à deux voies pour mesure non-répétée faite en divisant au hasard le groupe d'animaux sacrifié au repos en deux sous groupes. Un niveau de confiance de 95% ($P < 0.05$) fut accepté pour toutes les comparaisons.

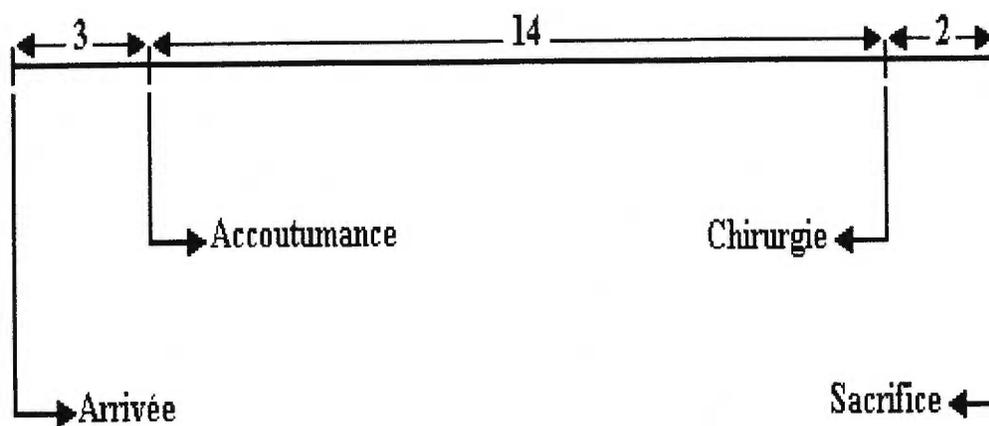


Figure 1: Protocole expérimental

Légende: Accoutumance: Familiarisation à la course

Chirurgie: Hépatectomie partielle et cannulation jugulaire

Sacrifice: Prise des données

Journée	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Ent.	#1	#2	#3	#4	#5	Repos	Repos
Vitesse (m/min)	15	20	26	26	26	---	---
Durée (min)	15	20	20	25	30	---	---
Ent.	#6	#7	#8	#9	#10	Repos	Repos
Vitesse (m/min)	26	26	30	30	30	---	---
Durée (min)	35	40	40	45	55	---	---

Tableau 1 : Programme d'accoutumance à la course sur tapis roulant

Légende : Ent. : Séance d'entraînement

Groupe	Chirurgie	Infusion	Exercice	n
Rep	HX-JUG	Aucune	Aucun	9
50G	HX-JUG	Glucose	50 min	14
30G	HX-JUG	Glucose	30 min	12
50S	HX-JUG	Salin	50 min	11
30S	HX-JUG	Salin	30 min	13

Tableau 2: Description des groupes expérimentaux

Légende : HX : Hépatectomie partielle
 JUG : Canulation jugulaire
 G : Infusion d'une solution de glucose
 S : Infusion d'une solution de saline

Chapitre 4 - Résultats

Chapitre 4 - Résultats

Nous avons observé, 24 heures après la chirurgie, une réduction de la masse des animaux ($n=58$). La masse moyenne des animaux partiellement hépatectomisés fut réduite de $300,8 \pm 2,8$ g à $275,5 \pm 2,3$ g ($P < 0,01$). Suite à l'expérimentation, le poids du foie et le poids du foie/100g de poids corporel des animaux partiellement hépatectomisés furent respectivement de $5,93 \pm 0,13$ g et de $2,16 \pm 0,04$ g. Le taux de survie suite à notre intervention chirurgicale fut de 91%.

L'infusion de glucose, comparativement à l'infusion de saline, a provoqué une diminution significative ($P < 0,05$) de la réponse à l'exercice des concentrations de glycogène hépatique (figure 2), de glucose (figure 3) et de lactate (Figure 4). Les animaux ayant reçu une infusion de glucose ont, contrairement aux groupes de rats infusés avec du salin, montré des concentrations de glucose plasmatique post-exercice semblables à celles des animaux sacrifiés au repos. Les concentrations de glycogène hépatique et de lactate sanguin furent respectivement diminuées et augmentées significativement ($P < 0,05$) dans tous les groupes d'animaux ayant été soumis à l'exercice comparativement aux animaux sacrifié au repos.

L'exercice et l'infusion de glucose n'ont pas affecté significativement les concentrations des AGL plasmatiques (figure 5). Les niveaux de glycérol (pour les rats sacrifiés après 50 minute) (figure 6) et de β -hydroxybutyrate (figure 7) furent

significativement ($P < 0,01$) augmentés du repos à l'exercice et ce, peu importe la condition d'infusion. L'infusion de glucose à l'exercice n'a pas affecté la réponse du glycérol alors qu'elle a significativement ($P < 0,05$) diminué les concentrations de β -hydroxybutyrate.

Les réponses à l'exercice des niveaux d'insuline périphérique (figure 8), de l'insuline portale (figure 9) et du glucagon périphérique (figure 10) furent significativement ($P < 0,01$) réduite chez les groupes infusés avec du glucose comparativement aux groupes ayant reçu une infusion de saline. Les concentrations d'insuline périphérique à l'exercice furent différentes des concentrations au repos dans le groupe ayant été infusé avec du salin uniquement, une baisse ayant été observée. Les concentrations à l'exercice d'insuline portale et de glucagon périphérique, dans les deux conditions d'infusion, furent respectivement diminuées et augmentées comparativement aux valeurs de repos.

Les concentrations d'épinéphrine plasmatique (figure 11) furent significativement ($P < 0,05$) augmentés après 50 minutes d'exercice si on compare les valeurs obtenues à celles des animaux au repos et ce, peu importe l'infusion qu'ont reçu les animaux. La concentration de la norépinéphrine plasmatique (figure 12) à l'exercice était, quant à elle, légèrement plus élevée que la concentration des animaux au repos (seulement à $P < 0,08$). Finalement, on observe que l'infusion de glucose n'a pas modifié la réponse des catécholamines à l'exercice.

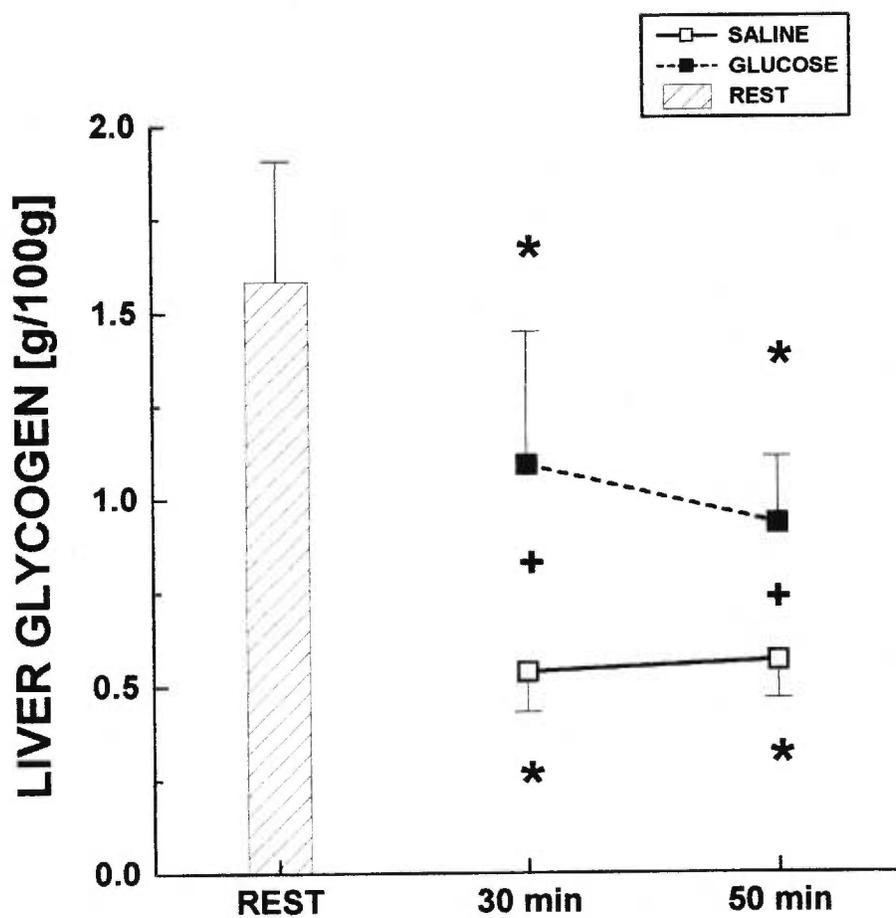


Figure 2: Concentration de glycogène hépatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

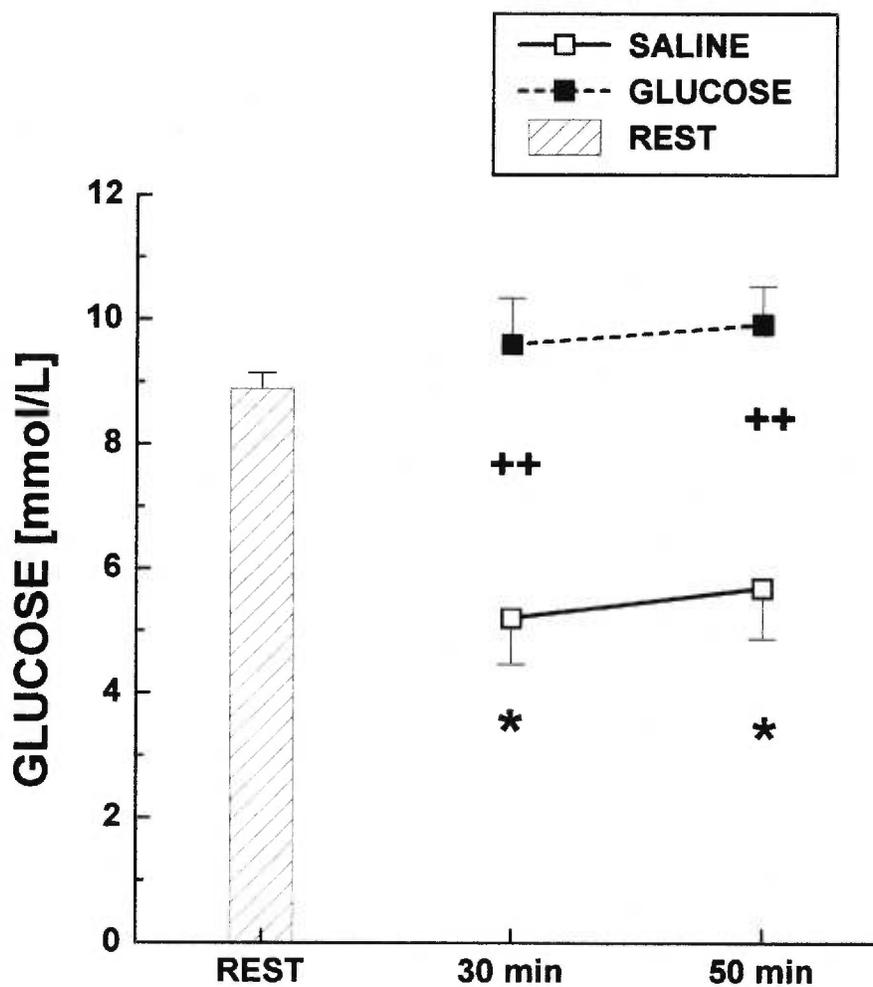


Figure 3: Concentration de glucose plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

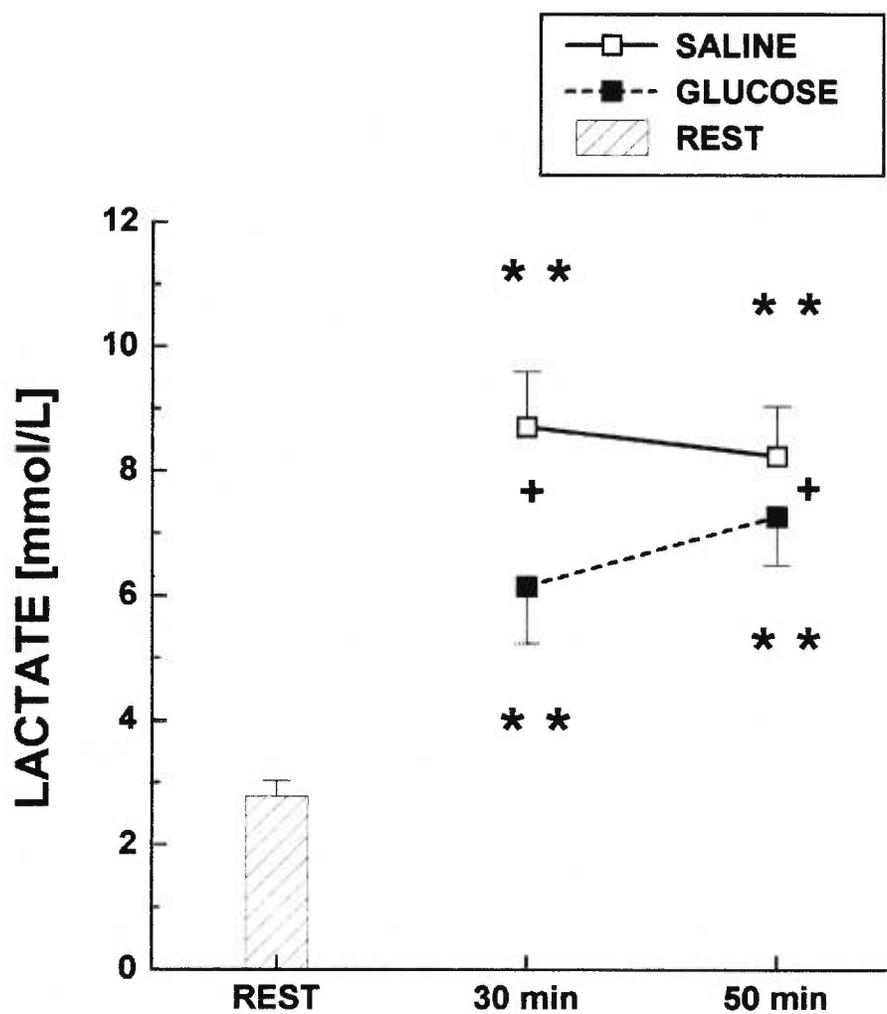


Figure 4: Concentration de lactate plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

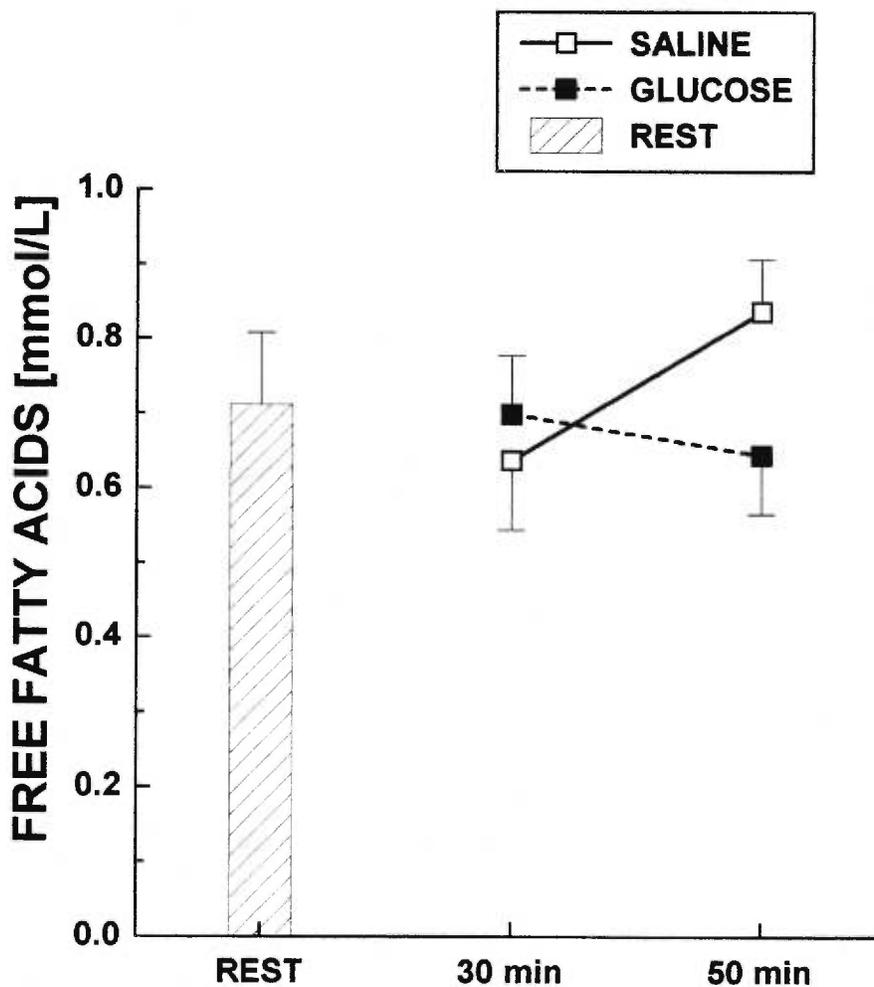


Figure 5: Concentration d'AGL plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

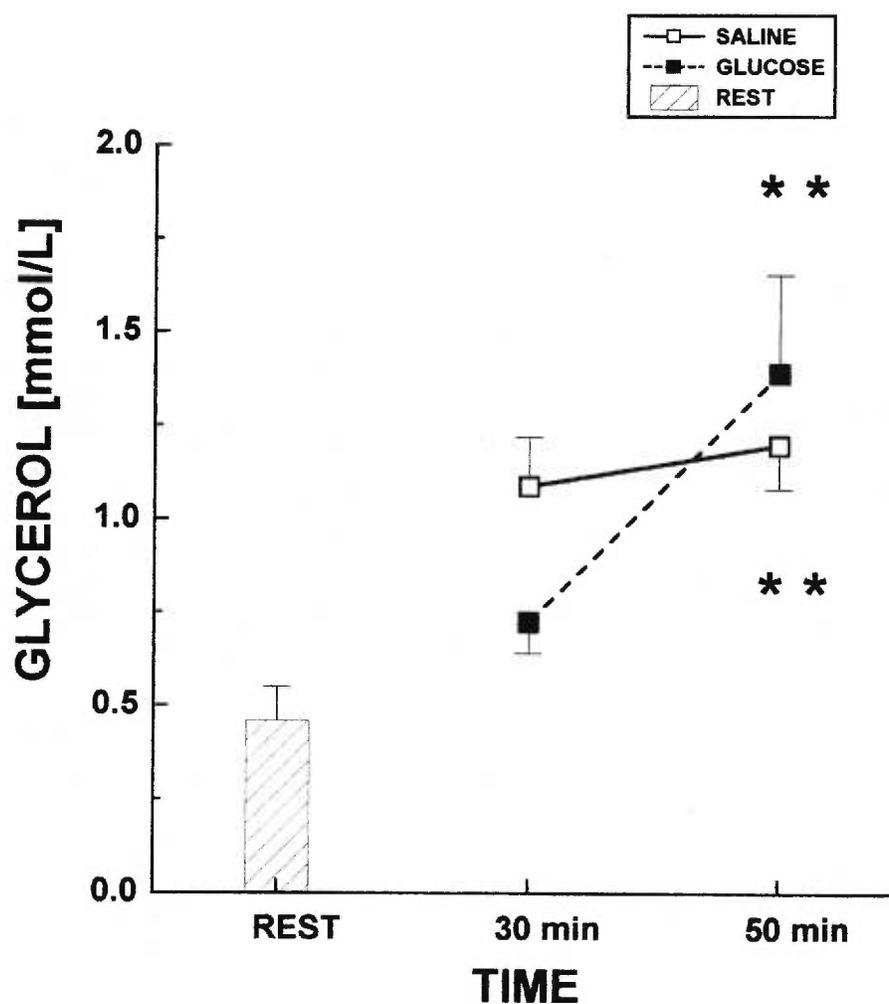


Figure 6: Concentration de glycérol plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

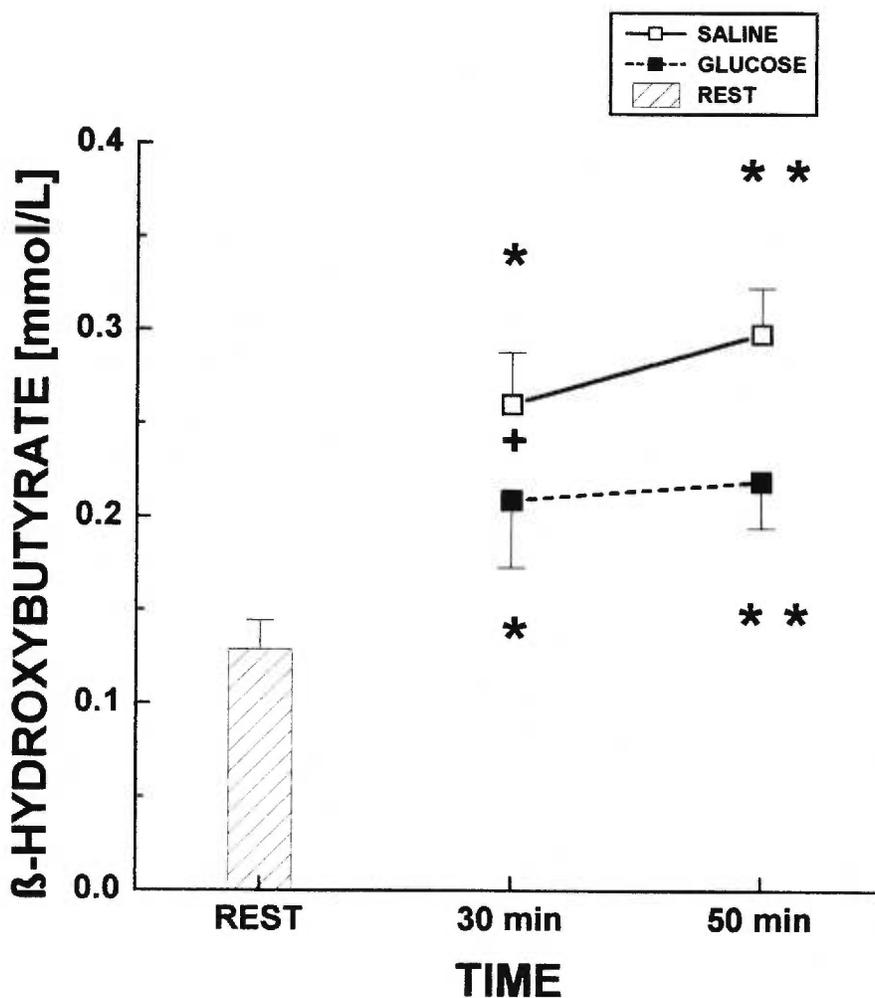


Figure 7: Concentration de β -hydroxybutyrate plasmatique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). + significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,05$ (++) $P < 0,01$).

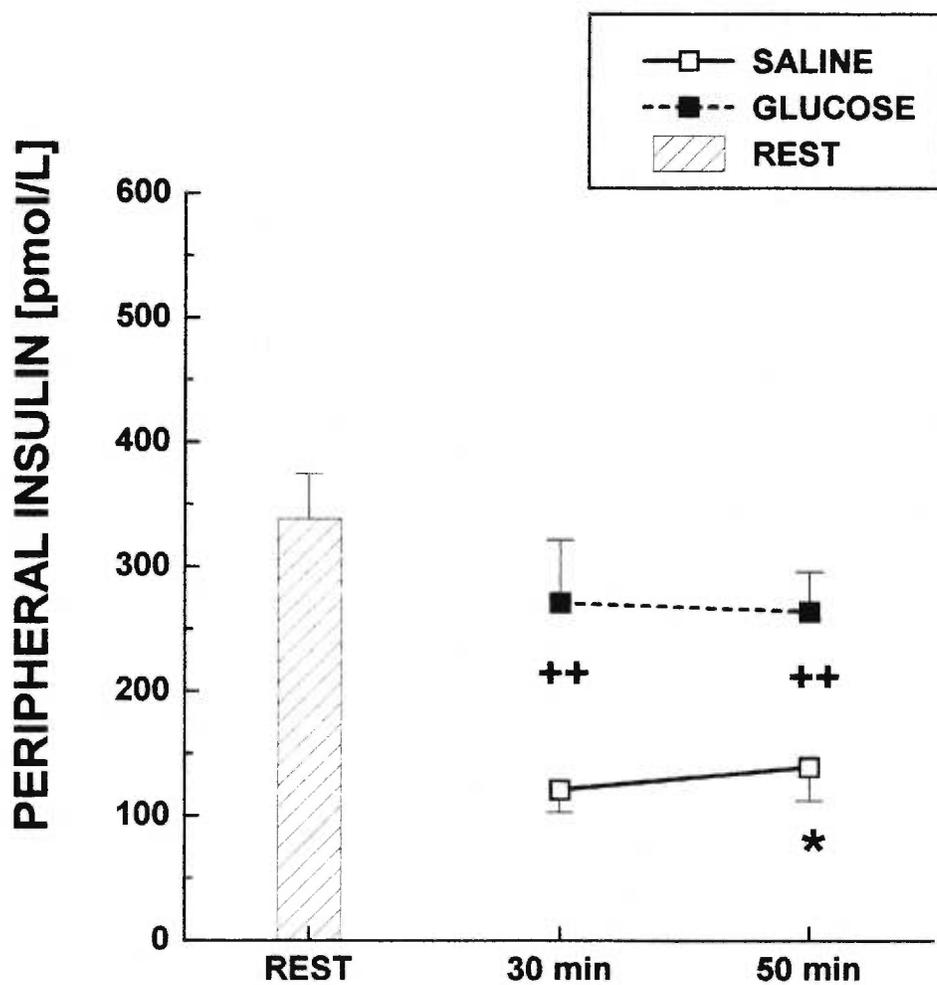


Figure 8: Concentration plasmatique de l'insuline périphérique chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$.

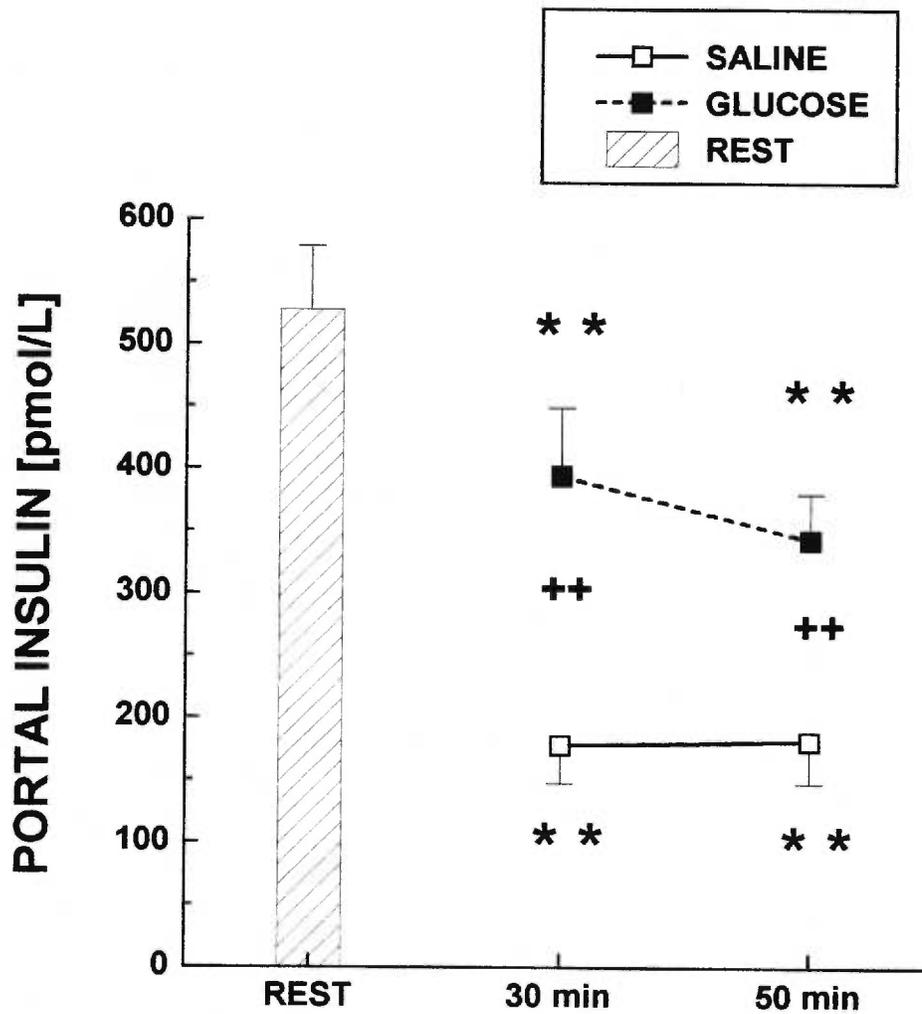


Figure 9: Concentration plasmatique de l'insuline portale chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$ (** $P < 0,01$). ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$.

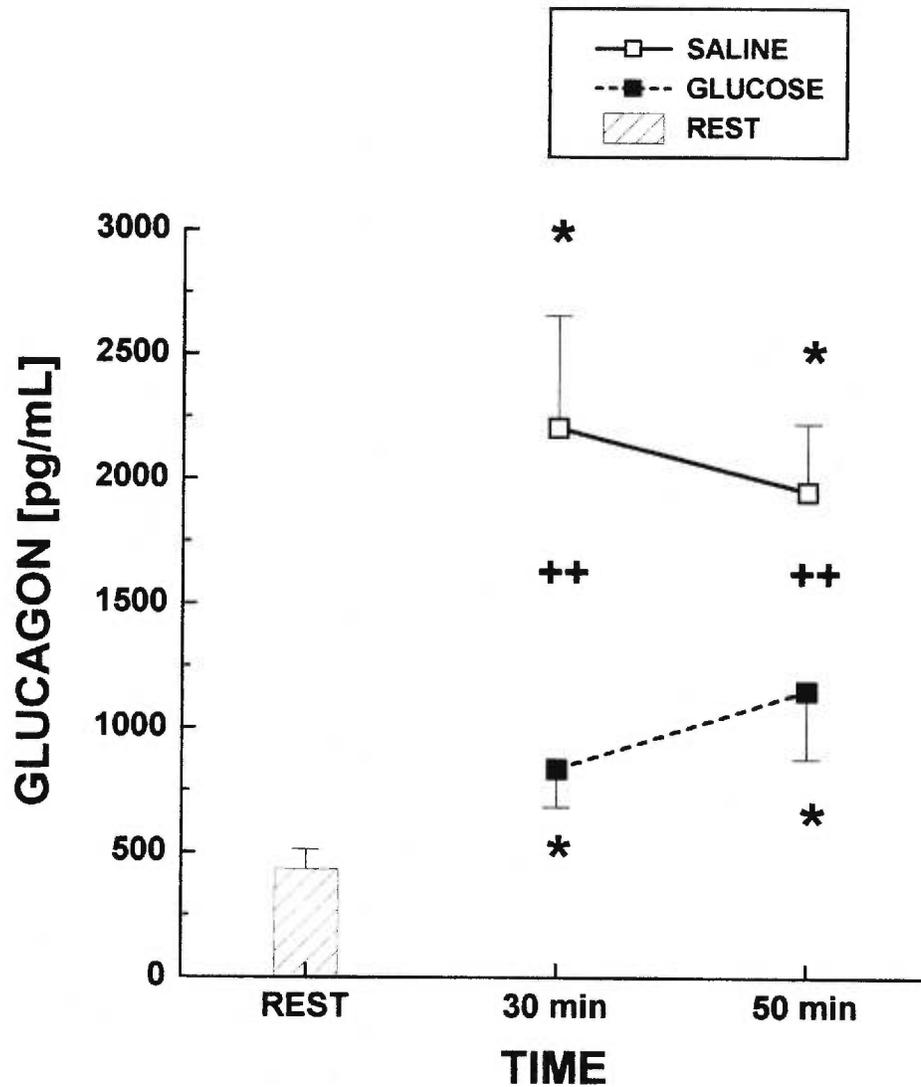


Figure 10: Concentration plasmatique de glucagon chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$. ++ significativement différent des valeurs du groupe saline correspondant, $P < 0,01$.

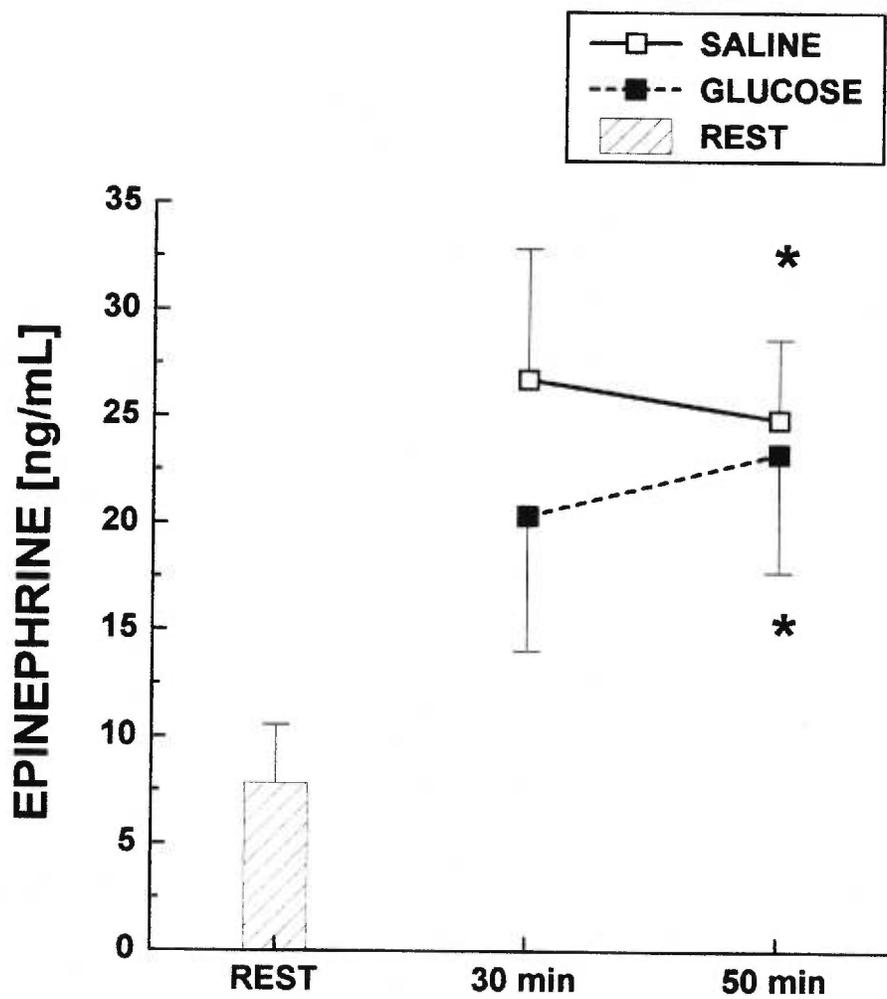


Figure 11: Concentration plasmatique d'épinéphrine chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$.

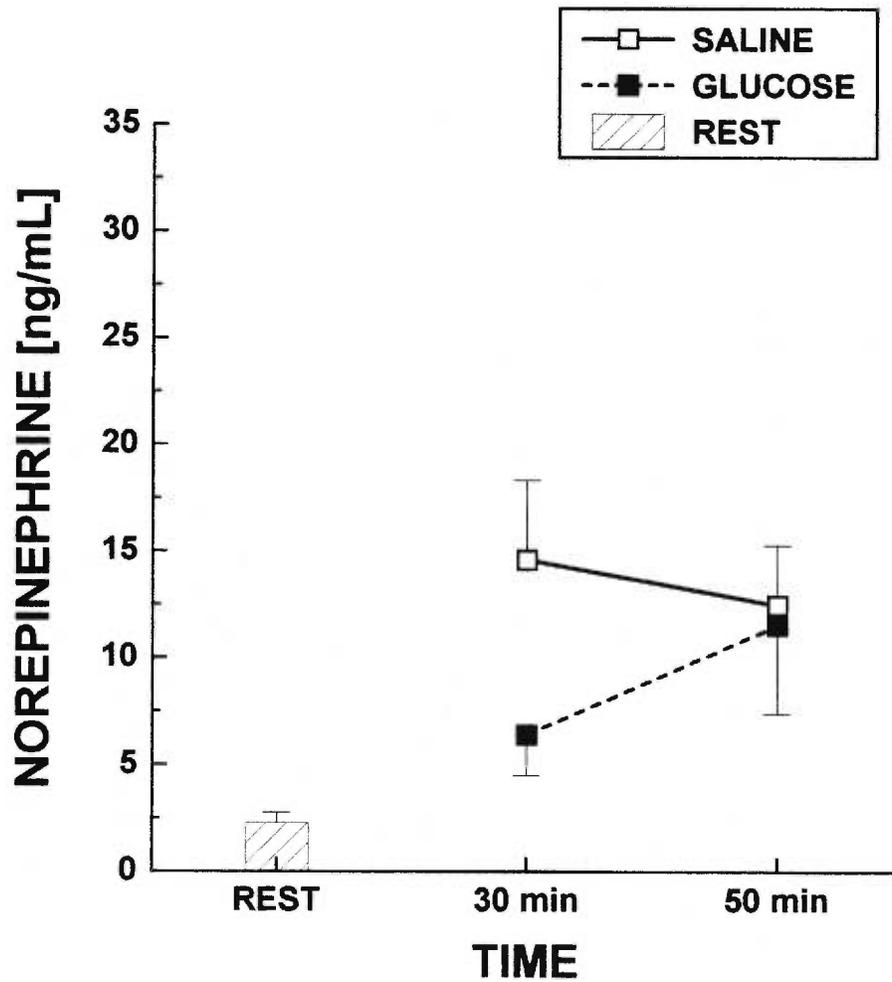


Figure 12: Concentration plasmatique de norépinéphrine chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et sacrifiés au repos (sans infusion) ou après 30 et 50 minutes d'exercice sous infusion de glucose ou d'une solution saline. Les valeurs sont représentées par les moyennes \pm SE. * significativement différent des valeurs du groupe repos, $P < 0,05$.

Chapitre 5 - Discussion

Chapitre 5 - Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer les réponses métabolique et hormonale à l'exercice chez des rats partiellement hépatectomisés dont la glycémie était maintenue par une infusion exogène de glucose. Il a déjà été démontré que le foie, par son activité afférente, pouvait prendre part à la régulation hormonale durant l'exercice (Lavoie et al. 1989). Ainsi, suite aux perturbations du métabolisme hépatiques induites par l'hépatectomie partielle, une modification de l'activité afférente hépatique était attendue.

Cette étude fait suite à une étude précédemment réalisée dans notre laboratoire (Lavoie et al., 1998). Les principales observations de cette première étude furent qu'une réduction de 50% de la masse du foie chez des rats hépatectomisés depuis 48 heures résultait en une grande diminution du niveau de glucose sanguin, une hausse du niveau des AGL, du glucagon et des catécolamines plasmatiques (Lavoie et al. 1998). Les résultats obtenus lors de cette expérimentation démontraient qu'une réduction de la masse du foie influence significativement les réponses métaboliques et hormonales observées lors de l'exercice. Toutefois, cette modification de la réponse métabolique et hormonale à l'exercice pourrait bien avoir été induite par le bas niveau de glucose plasmatique observé.

La présente étude fut donc réalisée afin de caractériser l'effet du maintien de la glycémie sur la réponse hormonale et métabolique chez des rats partiellement

hépatectomisés, à l'exercice. L'ajout des groupes de rats hépatectomisés à l'exercice, dont la glycémie était maintenue à l'aide d'une source exogène de glucose, aura donc permis de dissocier les effets de la perturbation du métabolisme énergétique hépatique des effets de l'hypoglycémie.

Les résultats de la présente étude démontrent que la réponse associée au métabolisme du glucose (lactate, insuline, glucagon) lors de l'exercice chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures est atténuée lorsque l'euglycémie est maintenue par une source exogène de glucose. D'autre part, l'euglycémie chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures soumis à l'exercice n'a pas affecté la réponse associée au métabolisme lipidique (glycérol et AGL) et celle de l'épinéphrine plasmatique. Ces résultats suggèrent qu'une réduction de la masse hépatique puisse stimuler les réponses hépatiques de même que les réponses de la médullosurrénale à l'exercice et ce, indépendamment d'une diminution du niveau de glucose plasmatique. Ces observations nous permettent de croire que certaines particularités intra-hépatique peuvent contribuer de façon afférente à la régulation de la réponse métabolique et hormonale à l'exercice.

Une hépatectomie partielle est accompagnée d'une baisse de poids transitoire suite à la période opératoire. Lors de cette étude les animaux avaient retrouvé 91,6 % de leur masse corporelle préopératoire. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature voulant que la variation de la masse corporelle du rat suivant l'hépatectomie suit le modèle suivant. Au cours des premières 48 heures post-

chirurgie, le poids de l'animal subit une diminution. Cette baisse est suivie d'une période pendant laquelle le poids de l'animal augmente rapidement jusqu'à la 96^{ème} heure (4 jours). Après ces 4 jours, on assiste à une deuxième période d'augmentation de la masse corporelle qui se déroule à un taux d'augmentation plus faible et qui se poursuit jusqu'à la 198^{ème} heure (8 jours) (Farghali et al. 1994).

Le foie se régénérant est caractérisé par un niveau de glycogène plus bas que celui observé dans des conditions normales (Bucher et Swaffield 1973, Van Dale et Galand 1988). Les résultats de notre étude semblent démontrer une baisse des niveaux de glycogène hépatique si on compare aux valeurs couramment mesurées dans la littérature (3,5g/100g, Désy et al. Sous presse). Selon Van Noorden il s'agirait d'un processus adaptatif qui permettrait de maintenir la glycémie à un niveau adéquat (Van Noorden et al. 1994). Une telle baisse des niveaux de glycogène au repos est bien sûr causée par l'hépatectomie, toutefois selon les résultats obtenus par notre laboratoire au cours des dernières années, il serait possible que cette baisse des niveaux de glycogène au repos soit également causée par un stress chirurgical (Lavoie et al. 1998).

Notre étude nous a permis d'observer une importante baisse du niveau de glycogène hépatique lors d'un exercice de 30 ou 50 minutes chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures. Tel que rapporté précédemment dans une autre étude effectuée dans notre laboratoire (Lavoie et al. 1998), cette chute du niveau de glycogène est plus importante au cours des 30 premières minutes d'exercice. La

diminution du glycogène est probablement fortement liée à la glycémie qui chute à l'exercice chez les rats hépatectomisés. Toutefois, cette chute de la glycémie à l'exercice ne peut à elle seule expliquer la chute du glycogène puisqu'une baisse du glycogène est quand même observée chez les animaux soumis à l'infusion de glucose.

L'hypoglycémie observée 48 heures après l'hépatectomie n'est pas très sévère (Lindfeldt et al. 1993, Wu et al. 1993). La glycémie des animaux de notre étude va dans ce sens (Désy et al. Sous presse). On peut donc observer qu'au repos, le foie restant des rats partiellement hépatectomisés conserve sa capacité à maintenir, malgré un contenu en glycogène réduit, la glycémie de l'animal. Cette capacité du rat hépatectomisé à maintenir sa glycémie a été observée dans des études antérieures. Elle a essentiellement été attribuée à une augmentation du taux de néoglucogénèse (Camargo et Migliorini 1971, Lindfeldt et al. 1993).

À l'exercice, la glycémie a significativement diminué chez les animaux recevant une infusion de solution saline alors que l'infusion de glucose a provoqué une diminution de la réponse à l'exercice de la glycémie. La baisse observée chez le groupe recevant la solution saline n'est cependant pas très sévère, l'hypoglycémie est donc légère. Finalement, l'infusion de glucose a permis de maintenir la glycémie à un niveau basal chez les animaux recevant une infusion de glucose.

Une étude antérieure, menée dans nos laboratoires, permet de croire que la baisse de la glycémie observée chez les rats partiellement hépatectomisés ne recevant pas de glucose exogène pourrait être attribuée à une diminution de la capacité du foie à effectuer la glycogénolyse et la néoglucogénèse à l'exercice (Lavoie et al. 1998). En effet, le faible niveau de glucose observé lors d'un exercice chez les animaux hépatectomisés combiné avec l'observation d'un niveau très bas de glycogène hépatique nous portent à croire que la glycogénolyse et la gluconéogénèse sont fort probablement affectés.

Les concentrations de lactate sanguin chez les animaux à l'exercice furent beaucoup plus élevées que les valeurs normalement obtenues pour un exercice de cette durée et de cette intensité (7,5-9,0 mmol/L comparativement à 3-4 mmol/L dans Latour et al. 1995). De plus, il est intéressant de remarquer que les valeurs de lactate sanguin ne sont que très peu réduites par l'infusion de glucose lors de l'exercice. On peut donc croire que la présence d'un haut taux de lactate sanguin soit provoqué d'une part par la production musculaire à l'exercice mais également par une accumulation des substrats néoglucogéniques étant donnée l'activité réduite de la néoglucogénèse chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures soumis à un exercice.

Certains éléments du métabolisme des lipides furent évalués au cours de ce projet: les AGL, le glycérol et le β -hydroxybutyrate. Des niveaux très élevés d'AGL furent mesurés chez les animaux partiellement hépatectomisés de cette étude. Nous avons

mesuré des concentrations d'AGL presque deux fois plus élevées que celles mesurées chez des animaux non-hépatectomisés au repos lors une étude précédente (0,4mmol/L, Lavoie et al. 1998). On observe donc des valeurs d'AGL de repos et d'exercice très élevées. Un niveau élevé d'AGL caractérise le foie se régénérant puisque les AGL sont la source principale de carburant de ce dernier (Birkhan et al. 1989, Van Noorden et al. 1994). Il a été rapporté que suite à une hépatectomie (70%HX) on assiste à une hausse rapide des AGL qui remplacent le glucose comme source principale d'énergie (Nakatami et al. 1981). Cette substitution de la source principale d'énergie serait liée à la diminution du niveau d'énergie (energy charge level) par le foie restant, forçant ce dernier à trouver une source d'énergie compensatoire. Cette hausse de la quantité de lipides au foie a bien des causes, parmi elles on peut noter une diminution de la capacité du foie à former des corps cétoniques (Van Noorden et al. 1994), une hausse de la lipolyse dans les tissus adipeux et une inhibition de l'oxydation de lipides (Stein et al. 1985). Il est cependant surprenant qu'on ait assisté à aucun effet de l'exercice ou de l'infusion sur le taux plasmatique des AGL. Dans une étude précédente (Lavoie et al. 1998) nous avons assisté à une importante hausse des AGL lors de l'exercice chez des rats partiellement hépatectomisés. Une telle différence, bien que physiologiquement difficile à expliquer, pourrait venir du fait que les méthodes d'analyse utilisées lors des deux expérimentations ne furent pas les mêmes. L'étude précédente avait utilisée une méthode spectrophotométrique (Wako Chemical) afin de quantifier les concentrations d'AGL alors que la présente étude a fait appel à une méthode calorimétrique (Boehringer Mannheim).

Toutefois, si le niveau des AGL fut inchangé par l'exercice et l'infusion, la variation du glycérol fut significativement plus importante lors de l'exercice. Le niveau de glycérol plasmatique a significativement augmenté et cette hausse fut indépendante de l'infusion du glucose, démontrant ainsi que l'exercice stimule l'utilisation des lipides comme substrat énergétique lors de l'exercice chez le rat hépatectomisé.

Malgré l'effet de l'exercice et de l'infusion sur le niveau plasmatique de β -hydroxybutyrate, il est surprenant de ne pas voir de hausses plus importantes de cette variable lors de l'exercice. En effet, le niveau élevé des AGL suite à l'hépatectomie de même que la hausse du glycérol lors de l'exercice suggèrent que l'utilisation des lipides est beaucoup plus grande que dans des conditions normales. Or, une telle hausse serait normalement accompagnée par une augmentation bien plus spectaculaire de la production de corps cétoniques. Ces résultats suggèrent donc que suite à une hépatectomie (48 heures) on assiste à une réduction de la capacité du foie à produire des corps cétoniques. Ce résultat est moins surprenant lorsque l'on sait que 48 h après une hépatectomie partielle, il a été démontré que l'on assiste à une diminution de 30 à 50% de l'activité de la β -hydroxybutyrate déshydrogénase (Van Noorden et al. 1994). Cette diminution de la capacité du foie à former des corps cétoniques pourrait aider à comprendre l'accumulation de lipides au foie (Van Noorden et al. 1994).

Une des principales observations de la présente étude est l'effet de l'infusion de glucose chez des rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures et soumis à un exercice, sur les hormones pancréatiques. La présente étude a permis de démontrer que l'infusion de glucose sur les animaux hépatectomisés, soumis à l'exercice, diminue la réponse de l'insuline et du glucagon observée sans infusion.

Les concentrations d'insuline périphérique et portale furent significativement diminuées à l'exercice chez les rats infusés avec du salin. Ce résultat semble aller dans la même direction que les résultats de nos études antérieures (Lavoie et al. 1998). Pour ce qui est des rats infusés avec du glucose, il semble que l'infusion ait empêchée l'insuline périphérique de diminuer. Les concentrations à l'exercice d'insuline portale quand à elles furent significativement moins diminuées suite à l'infusion de glucose. Ces résultats suggèrent que la baisse d'insuline soit essentielle au maintien d'une glycémie normale chez les animaux hépatectomisés soumis à un exercice ne subissant pas d'infusion de glucose.

Comme pour la réponse du glucagon à l'exercice, nous avons pu observer une augmentation des concentrations d'épinéphrine et de norépinéphrine plasmatique chez les animaux soumis à une période d'exercice. L'exercice a donc eu un effet significatif sur les concentrations d'épinéphrine alors que les concentrations de norépinéphrine ont subi une augmentation qui n'était pas significative. La concentration des catécolamines plasmatiques est habituellement augmenté suite à une hépatectomie (Foss et Ahrén 1991, Leffert et al. 1979, Simek et Sedlacek

1965). De plus, il a été rapporté que les niveaux des catécolamines demeurent élevés 48 heures après l'hépatectomie (Cruise et al. 1987). Cruise et ses collègues ont suggéré que cette hausse des catécolamines puisse être expliquée par le fait que 48 heures après une hépatectomie la clairance hépatique des catécolamines serait réduite en raison de la réduction du nombre d'hépatocytes (Cruise et al. 1987). En fait, cette hausse de la concentration des catécolamines pourrait être causée par une augmentation de la libération des catécolamines, une diminution de la clairance ou encore par une combinaison de ces deux hypothèses.

Suite à une hépatectomie partielle, on observe une hausse du niveau de noradrénaline circulant de même qu'une synthèse d'ADN grâce aux récepteurs α -1 adrénergiques. Ces récepteurs α -1 adrénergiques jouent un rôle important en ce qui trait au catabolisme du glycogène lors des stages précoces de la régénération. Une des fonctions de ces récepteurs est la mise en réserve de glycogène. La glycogénolyse et la néoglucogénèse sont également stimulées par ces récepteurs α -1 adrénergiques (Lavoie et al. 1993). Ces observations suggèrent donc que l'augmentation des catécolamines chez des rats hépatectomisés à l'exercice aurait un effet sur les voies métaboliques précédemment mentionnées.

De la même façon que pour la réponse glucagonémique, les présents résultats indiquent que les effets d'une hépatectomie partielle (48 h) sur le niveau de l'épinéphrine plasmatique soit amplifiés à l'exercice. Cependant, contrairement à la réponse du glucagon, l'infusion du glucose lors de l'exercice n'a pas atténué la

réponse des catécolamines. Cette absence d'effet significatif de l'infusion sur l'épinéphrine est assez surprenant considérant le fait que cette hormone est très sensible aux variations de la glycémie lors de l'exercice (Latour et al. 1995). On peut cependant observer une tendance ($P < 0,08$) (bien que statistiquement non significative à $P < 0,05$) vers un effet de l'exercice sur la norépinéphrine. La tendance de ce maintien du niveau de norépinéphrine (un promoteur de la lipolyse durant l'exercice (Galbo 1983)) malgré l'infusion pourrait, quand à elle, expliquer pourquoi les niveaux d'AGL et de glycérol furent inchangés lors de l'infusion de glucose à l'exercice.

Conclusion

Conclusion

Les résultats de la présente étude nous ont permis d'observer que l'augmentation des niveaux d'AGL, de glycérol et des catécolamines plasmatiques ne fut pas influencée par l'infusion de glucose à l'exercice. Ces derniers résultats suggèrent donc que certaines particularités métaboliques intrinsèques d'un foie partiellement hépatectomisé depuis 48 heures puissent être à l'origine de la perturbation métabolique et hormonale, favorisant ainsi le métabolisme lipidique. Nous pouvons spéculer à l'effet que, la diminution de l'ATP dans le foie des animaux hépatectomisés depuis 48 heures (Nakatami et al. 1981, Farghali et al. 1994) de même que lors de l'exercice (Lavoie et al. 1997) soit un des stimulus contribuant à augmenter la mobilisation des lipides qui se produit normalement suite à une période d'exercice prolongé.

De plus, ces résultats combinés à ceux d'une étude précédemment menée dans notre laboratoire (Lavoie et al. 1998) nous suggèrent qu'une hépatectomie partielle provoque des perturbations métaboliques et hormonales importantes à l'exercice après 48 heures de récupération. On observe donc chez des animaux partiellement hépatectomisés, soumis à une période d'exercice après 48 heures de récupération, une diminution de la glycémie et une augmentation des concentrations de glucagon plasmatique, des catécolamines et de l'oxydation des lipides. On observe donc un déplacement du métabolisme des glucides vers le métabolisme des lipides chez les

rats partiellement hépatectomisés depuis 48 heures lorsqu'ils sont soumis à une période d'exercice.

Références

Références

Alison M.R., Regulation of hepatic growth, *Physiol. Rev.*, 66 (3), 499-541, 1986.

Anderson, B., Zierz, S., Jungermann, K., Alteration in zonation of succinate dehydrogenase, phosphoenol pyruvate carboxynase and glucose-6-phosphate in regenerating rat liver, *Histochemistry*, 80, 97-101, 1984.

Balks, H.-J., Jungermann, K., Regulation of peripheral insulin/glucagon levels by rat liver, *Eur. J. Biochem.*, 141(3), 645-650, 1984.

Beyer, H.S., Ellefson, M., Sherman, R., Zieve, L., Aging alters ornithine decarboxylase and decreases polyamines in regenerating rat liver but putrecines replacement has no effect, *J. Lab. Clin. Med.*, 119, 38-47, 1992.

Beyer, H.S., Sherman, R., Zieve L., Aging is associated with reduced liver regeneration and diminish thymidine kinase mRNA content and enzyme activity in the rat, *J. Lab. Clin. Med.*, 117, 101-108, 1991.

Birkhan, R.H., Salah, A., Klaunig, J.E., Thomford, NR., Intercation of ketosis and liver regeneration in the rat, *J. Surg. Res.*, 47, 427-432, 1989.

Blumgart, L.H., Leach, K.G., Karran, S.J., Observations on liver regeneration after right hepatic lobectomy, *Gut.*, 12 (11), 922-928, 1971.

Bralet, M.-P., Branchereau, S., Brechot, C., & Ferry, N., Cell Lineage study in the liver using retroviral mediated gene transfer : Evidence against the streaming of hepatocytes in normal liver, *Amer. J. Pathol.*, 144 (5), 896-905, 1994.

Bucher, N.L., Experimental aspect of hepatic regeneration, *N. Engl. J. Med.*, 277 (13), 686-696, 1967.

Bucher, N.L.R., Regeneration of mammalian liver, *Int. Rev. Cytol.*, 15, 245-300, 1963.

Bucher, N.L.R., Swaffield, M. N., Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon, *Cell. Bio.*, 72(3), 1157-1160, 1975.

Bucher, N.L.R., Weir, G.C., Insulin, glucagon liver regeneration and DNA synthesis, *Metabolism*, 25 (11) (suppl. 1), 1423-1425, 1976.

Bucher, N.L., Swaffield, M.N., Regeneration of liver rats in the absence of portal splanchnic organs and a portal blood supply, *Cancer Res.*, 33 (12), 3189-3194, 1973.

Camargo, A.C.M., Migliorini, R. H., Gluconeogenesis in liver slices from partially hepatectomized rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 136, 962-966, 1971.

Cardin, S., Rôle des afférences hépatiques dans la réponse endocrinienne chez le rat à l'exercice, Thèse de doctorat, Université de Montréal, Montréal, 1993.

Caruana, J.A., Whalen, D.A. Jr., Anthony, W.P., Sunby, C.R., Ciechoski, M.P., Paradoxical effects of glucose feeding on liver regeneration and survival after partial hepatectomy, *Endocr. Res.*, 12 (2), 147-156, 1986.

Caster, W.O., Poncelet, J., Simon, A.B., Armstrong, W.D., Tissue weights of the rat, I. Normal values determined by dissection and chemical methods, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 122-126, 1956.

Cohen, D.M., Jaspan, J.B., Polonsky, K.S., Lever, E.G., Moosa, A.R., Pancreatic hormone profiles and metabolism posthepatectomy in the dog. Evidence for a hepatotropic role of insulin, glucagon and polypeptide, *Gastroenterology*, 87, 679-687, 1984.

Cruise, J. L., Knechtle, S.J., Bollinger, R.R., Kuhn, C., & Michalopoulos, G., α L-Adrenergic effects and liver regeneration, *Hepatology*, 7(6), 1189-1194, 1987.

Cruise, J.L., α -1 Adrenergic receptors in liver regeneration, *Dig. Dis. Sci.*, 36 (4), 485-488, 1991.

Cucchiaro, G., Quarfordt, S., Bell, D.Y., Branum, G. D., Espstein, R.E., Meyers, W.C., Plasma Insulin and glucagon responses in anhepatic rats, *Hepatology (Abstract)* 10(4), 653, 1989.

Dessi, S., Chiudono, C., Batetta, B., Fadda, A.M., Anehisi, C., Pani, P., Hepatic glucose-6-phosphate dehydrogenase, cholesterologenesis and serum lipoprotein liver regeneration after partial hepatectomy, *Exp. Mol. Pathol.*, 44 (2), 169-176, 1986.

Désy, F., Latour, M.G., Warren, C. And Lavoie, J.-M.: Effects of a portal infusion of 2,5-Anhydro-D-Mannitol on metabolic and hormonal responses in adreno-demedullated exercising rats., *Sous Presse, International Journal of Sports Medicine.*

Donovan, C.M., Halter, J.B., Bergmann, R.N., Importance of hepatic glucoreceptors in sympathoadrenal response to hypoglycemia, *Diabetes*, 40, 151-158, 1991.

Emond, J., Laurandeau-Capron, M., Meriggi, F., Bernuau, J., Reyness, M., Houssin, D., Extent of hepatectomy in the rat. Evaluation of basal conditions and effect of therapy, *Eur. Surg. Res.*, 21, 251-259, 1989.

Éthier, C., Kestekian, R., Beaulieu, C., Dubé, C., Havrankova, J., Gascon-Barré, M., Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat, *Endocrinology*, 126, 2947-2959, 1990.

Fabrikant, J.I., Kinetic analysis of hepatic regeneration, *Growth*, 31, 311-315, 1967.

Fargahli, H., Rilo, H., Zhang, W., Simplaceanu, V., Gavaler, J.S., Ho, C., Van Thiel, D. H., Liver regeneration after partial hepatectomy in the rat, sequential events monitored by ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy and biochemical studies, *Lab. Invest.*, 70(3), 418-425, 1994.

Fausto, N., Growth factors in liver development, regeneration and carcinogenesis, *Progr. Growth Fact. Res.*, 3, 219-234, 1991.

Foss, A., Ahrén, B., Insulin secretion and sensitivity after partial hepatectomy in the rat, *Res. Exp. Med.*, 191, 243-250, 1991.

Galbo, H., Hormonal and metabolic adaptation to exercise, New York, Thieme-Stratton, 63-67, 1983.

Gaub, J., Iversen, J., Rat liver after 90% partial hepatectomy, *Hepatology*, 4(5), 902-904, 1984.

Gerber, M.A., Thung, S.N., Shen, S., Stromeyer, F.W., Ishak, K.G., Phenotypic characterization of hepatic proliferation. Antigenic expression by proliferating epithelial cells in fetal liver, massive hepatic necrosis and nodular transformation of the liver, *Am. J. Pathol.*, 110 (1), 70-74, 1983.

Gliende, E.A., Morgan, W.S., Alteration in liver lipid and fatty acid composition after partial hepatectomy in the rat, *Exp. Mol. Pathol.*, 8 (2) , 190-200, 1968.

Gove, C.D., Hughes, R.D., Liver regeneration in relationship to acute liver failure, *Gut. Suppl.*, S92-S96, 1991.

Hamilton-Wessler, M., Bergman, R.N., Halter, J.B., Wanatabe, R.M., Donovan, C.M., The rôle of liver glucosensors in the integrated sympathetic response induced by deep hypoglycemia in dogs, *Diabetes*, 43, 1052-1060, 1994.

Hickman, R., Bracher, M., Tyler, M., Lotz, Z., Fourie, J., Effect of total hepatectomy on coagulation and glucose homeostasis in the pig, *Dig. Dis. Sci.*, 37(3), 328- 334, 1992.

Higgins, G.M., Anderson, R.M., Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, *Arch. Pathol.*, 12, 186-202, 1931.

Jonges, G.N., Vogels, I.M., Bosch, K.S., Dingerms, K.P., Van Noorden, C.J., Experimentally induced colon cancer metastases in rat liver increase the proliferation rate and capacity for purine catabolism liver cells, *Histochemistry*, 100 (1), 41-51, 1993.

Jungermann, K., Sasse, D., Heterogeneity of liver parenchymal cells, *Trends Biochem. Sci.*, 3, 198-202, 1978.

Kabadi, U.M., Hepatic regulation of pancreatic α -cell fonction, *Metabolism*, 42(5), 535-543, 1993.

Karrans, S., Eagles, C., Regeneration. Part 1. Physical aspects, In *Liver and Biliary Disease*. edited by Wright, R. Alberti, K.G.M.M., Karrans, S., Millward-Sadler, G. H., pp. 197-210, London, 1978.

Katz, C., Correlation between rates and enzymes levels of increase gluconeogenesis in rat liver and kidney after partial hepatectomy, *Eur. J. Biochem.*, 98 (2), 535-542, 1979.

Kawamura, M., Sudo, T., Fujii, Y., Fukunishi, K., Yasuda, C., Tsubakimoto, R., Myamoto, M., Shobu, R., Kuyama, T., Effect of glucagon and insulin on

poly(ADP-ribose) polymerase activity and blood ketone ratio after partial hepatectomy in rats, *Arch. Jpn. Chir.*, 58(1), 119-125, 1989.

Khan, M. N., Baquiran, G., Brule, C., Burgess, J., Foster, B., Bergeron, J.J.M., Posner, B.I., Internalization and activation of the rat liver insulin receptor kinase in vivo, *J. Biol. Chem.*, 264(22), 12931-12940, 1989.

Lamarche, L., Yamaguchi, N., Péronnet, F., Hepatic denervation reduces adrenal catecholamine secretion during insulin-induced hypoglycemia, *Am. J. Physiol.*, 268, R50-R57, 1995.

Latour, M.G., Cardin, S., Helie, R., Yamaguchi, N., Lavoie, J.M., Effect of hepatic vagotomy on plasma catecholamines during exercise-induced hypoglycemia, *J. Appl. Physiol.*, 78 (5), 1629-1634, 1995.

Lautt, W.W., Afferent and efferent neural roles in liver function, *Proc. Neurobiol.*, 21, 323-348, 1983.

Lavoie J.-M., Warren, C., Arcelin, K., Latour, M.G., Désy, F., Shinoda, M., Éthier, C., Gascon-Barré, M., Metabolic and hormonal responses to exercise in partially hepatectomized rats, *Can. J. App. Physiol.*, 23, 307-322, 1998.

Lavoie, J.M., Ghanbari-Niaki, A., Latour, M.G., Liver ATP at rest and after exercise : effects of phosphate injection, Liver and Nervous System, Falk Symposium no.103, p 48, 1997.

Lavoie, J-M., Bongbélé, J., Cardin, S., Bélisle, M., Terretaz, J., Van de Werve, G., Increased insulin suppression of free fatty acid concentration in exercise-trained rats, *J. Appl. Physiol.*, 74(1), 293-296, 1993.

Lavoie, J.M., Cardin, S., Doiron, B., Influence of hepatic vagus nerve on pancreatic hormone secretion during exercise, *Am. J. Physiol.*, 89, 257 (6 pt 1), E855-E859, 1989

Lavoie, J.M., Lord, M., Paulin, A., Effect of selective hepatic vagotomy on plasma FFA levels in resting and exercising rats, *Am. J. Physiol.*, 254, R602-R606, 1988.

Lee, K.C., Miller, R.E., The hepatic vagus nerve and the neural regulation of insulin secretion, *Endocrinology*, 117, 307-314, 1985.

Leffert, H.L., Koch, K.S, Moran, T., & Rubalcava, B., Hormonal control of rat liver regeneration, *Gastroenterology*, 76, 1470-1482, 1979.

Lindfelt, J., Ahrén, B., Holmin, T., Glucose homeostasis after peri-arterial hepatic denervation in partially hepatectomized rats, *Res.Exp. Med.*, 193, 397-405, 1993.

Lo, S.J., Russell, C., Taylor, A.W., Determination of glycogen in small tissue samples, *J. Appl. Physiol.*, 28, 234-236, 1970.

Louis-Sylvestre, J., Servant, J.M., Molinard, R., Magnen, J., Effect of liver denervation on feeding patterns of rats, *Am. J. Physiol.*, 239, R66-R70, 1980.

Michalopoulos, G.K., Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control, *FASEB Journal*, 4, 176-187, 1990.

Morley, C.G.D., Kuku, S., Rubenstein, A.H, Boyer, J.L., Serum hormone following partial hepatectomy in the rat, *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 67(2), 653-660, 1975.

Nakano, K., Chijiwa, K., Kameoka, N., Impaired hepatic ketogenesis and regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats, *Eur. Surg. Res.*, 26, 257-265, 1994.

Nakatani, T., Ozawa, K., Asano, M., Ukikusa, M., Kamiyama, Y., Toke, T., Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy, *J. Lab. Clin. Med.*, 97, 887-898, 1981.

Nijima, A., Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their rôle in food intake and blood glucose regulation, *J. Auton. Nerv. Syst.*, 9, 207-220, 1983.

Nijima, A., Afferent impulse discharges from glucreceptors in the liver of the Guinea Pig, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 157, 690-700, 1969.

Remie, R., Zaagsama, J., A new technique for the study of vascular presynaptic receptors in freely moving rats, *Am. J. Physiol.*, 251, H463-H467, 1986.

Russek, M., Participation of hepatic glucreceptors in the control of intake of food, *Nature*, 197, 79-80, 1963.

Russek, M., Current status of the hepatostatic theory of food intake control, *Appetite*, 2, 137-143, 1981.

Sakagushi, T., Yamaguchi, K., Effects of electrical stimulation of the hepatic vagus nerve on the plasma insulin concentration in rat, *Brain Res.*, 164, 314-316, 1979.

Sarac, T.P., Sax, H.C., Doerr, R., Yuksel, U., Pulli, R., & Caruana, J., Preoperative fasting improves survival after 90% hepatectomy, *Arch. Sup.* 129, 729-733, 1994.

Sell, S., Is there a liver stem cell ?, *Cancer Res.*, 50 (13), 3811-3815, 1990.

Simek, J., Sedlacek, J., Influence of protracted infusion of glucose and. Insulin on the composition and the regeneration activity of the liver after partial hepatectomy in rats, *Nature*, 207, 761, 1965.

Shofield, P.S., French, T.J., Sugden, M.C., Ketone-body metabolism after surgical stress or partial hepatectomy. Evidence for decreased ketogenesis and a site of control distal to carnitine palmitoyltransferase, I. *Biochem. J.*, 241, 475-481, 1987.

Sokal, E.M., Trivedi, P., Portmann, B., Mowat, A.P., Adaptive changes of metabolic zonation during the development of cirrhosis in growing rats, *Gastroenterology*, 99 (3), 785-792, 1990.

Stein, T.A., Burns, G.P., Tropp, B.E., Wise, L., Hepatic fat accumulation during liver regeneration, *J. Surg. Res.*, 39, 338-343, 1985.

Sudo, T., Shobu, R., Kuyama, T., Suzuki, T., Immunohistochemical changes of the islet cells of Langerhans after partial hepatectomy in dogs, *Am. J. Gastroenterology*, 81 (4), 266-271, 1986.

Tadjore, M., Bergeron, R., Latour, M., Désy, F., Warren, C., Lavoie, J.M. Effects of dietary manipulations and glucose infusion on glucagon response during exercise in rats, *J. Appl. Physiol.* 83(1),148-152, 1997.

Tanaka, K., Inoue, S., Saito, S., Nagase, H., Takamura, Y., Hepatic vagal amino acid sensors modulate amino acid induced insulin and glucagon secretion in the rat, *Journal of Autonomic Nervous System*, 42, 225-232, 1993.

Teutsch, H.F., Sex specific regionality of liver metabolism during starvation ; special reference to the heterogeneity of the lobular periphery, *Histochemistry*, 81 (1), 87-92, 1984.

Tijburg, L.B., Nyathi, C.B., Meijer, G.W., Golen, M.J., Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy, *Biochem. J.*, 277 (pt.3), 723-728, 1991.

Van Dale, P., Galand, P., Effect of partial hepatectomy on experimental liver invasion by intraportally injected colon carcinoma cells in rats, *Inv. Met.*, 8, 217-227, 1988.

Van Noorden, C.J.F., Vogels, I.M.C., James, J., Adaptative sex-dependant changes in the zonation of carbohydrate and lipid metabolism in the rat liver lobules after pratial hepatectomy, *Hepatology*, 20(3),714-724, 1994.

Weinbren, K., Dowling, F., Hypoglycemia and the delayed proliferative response after subtotal hepatectomy, *Br. J. Exp. Pathol.*, 53, 78-84, 1972.

Wood, C.B., Karran, S.J., Blumgart, L.H., Metabolic changes following varying degrees of partial hepatectomy in the rat, *Brit. J. Surg.*, 60 (8), 613-617.

Wu, Y., Campbell, K.A., Sitzman, J V., Hormonal and splanchnic hemodynamic alterations following hepatic resection, *J. Surg. Res.*, 55, 44-48, 1993.

**Annexe 1 : Article contenant une partie issue de ce mémoire.
(partie 2)**

Lavoie, J.M., Warren, C., Arcelin, K., Latour, M.G., Désy, F., Shinoda, M., Éthier, C., Gascon Barré, M., Metabolic and hormonal responses to exercise in partially hepatectomised rats, *Can.J.Applied Physiol.*, 23 : 307-322, 1998.

Metabolic and Hormonal Responses to Exercise in Partially Hepatectomised Rats

Jean-Marc Lavoie, Claude Warren, Katia Arcelin, Martin G. Latour, François Désy, Motoo Shinoda, Chantal Éthier, and Marielle Gascon-Barré

Catalogue Data

Lavoie, J.-M., Warren, C., Arcelin, K., Latour, M.G., Désy, F., Shinoda, M., Éthier, C., and Gascon-Barré, M. (1998). Metabolic and hormonal responses to exercise in partially hepatectomised rats. *Can. J. Appl. Physiol.* 23(3): 307-322. © 1998 Canadian Society for Exercise Physiology.

Key words: *insulin, glucagon, catecholamines, glycemia, hepatectomy, hepatic receptors*
Mots-clés: *insuline, glucagon, catécholamines, glycémie, hépatectomie, récepteurs hépatiques*

Abstract/Resumé

To characterise how the liver affects metabolic and hormonal exercise responses, hepatectomised (70%; HX) rats were submitted to a 30- or 50-min treadmill exercise (26 m/min, 0% slope) 48 hr or 7 days after surgery (reduced or normal liver mass, respectively). To determine whether metabolic effects of liver mass reduction during exercise were caused by reduced capacity of the liver to produce glucose, metabolic and hormonal responses to the same exercise protocol were measured in 48-hr HX rats. Euglycemia, maintained by exogenous glucose infusion, produced attenuated lactate, insulin, and glucagon values in 48-hr HX rats but did not affect FFA, glycerol, and plasma catecholamine responses. Results indicate that metabolic and hormonal exercise responses are amplified in 48-hr HX rats. Maintaining euglycemia in 48-hr HX rats during exercise does not reduce all responses. Intrahepatic events, similar to those in a short-term (48-hr) HX liver, may influence metabolic and hormonal exercise responses.

Dans le but d'évaluer la contribution du foie à la réponse métabolique et hormonale de l'exercice, des rats hépatectomisés (70%; HX) furent soumis à une période de 30 ou 50 min d'exercice sur tapis roulant (26 m/min, 0% pente), 48 h (masse hépatique réduite) ou 7 jours (masse hépatique normale) après la chirurgie. Les concentrations de glycogène hépatique

Jean-Marc Lavoie, Claude Warren, Katia Arcelin, Martin G. Latour, and François Désy are with the Department of Physical Education and Chantal Éthier and Marielle Gascon-Barré are with the Department of Pharmacology at the Université de Montréal, PQ, H3C 3J7, Canada. Motoo Shinoda is with the Institute of Experimental Animal Research at the Gunma University School of Medicine, 3-39-22, Maebashi, Gunma 371-8511 Japan.

étaient significativement ($P < 0.05$) plus basses chez les groupes HX depuis 48 h comparativement à ceux opérés depuis 7 jours. Au cours de l'exercice, les concentrations de glycogène hépatique et d'insuline portale diminuèrent ($P < 0.05$) dans tous les groupes, et celles des acides gras libres (AGL), du glucagon, de l'adrénaline et de la noradrénaline augmentèrent ($p < .01$) seulement chez les rats HX depuis 48 h. Dans le but de déterminer si les effets métaboliques d'une réduction de la masse du foie au cours de l'exercice étaient liés à une réduction de la capacité du foie à produire du glucose, une seconde expérience fut conduite au cours de laquelle la réponse métabolique et hormonale au même protocole d'exercice fut mesurée chez des rats HX depuis 48 h chez lesquels la glycémie fut maintenue par une infusion exogène de glucose. Le maintien de la glycémie chez les rats HX depuis 48 h résulta en une atténuation de la réponse du lactate, de l'insuline et du glucagon à l'exercice, mais n'affecta pas la réponse des AGL, du glycérol et des catécholamines plasmatiques. Les résultats de la présente étude indiquent que: 1) la réponse métabolique et hormonale de l'exercice est amplifiée chez des rats HX depuis 48 h et 2) le maintien de la glycémie au cours de l'exercice chez des rats HX depuis 48 h ne réduit pas l'ampleur de toutes ces réponses. Il est suggéré que certains événements intrahépatiques, similaires à ceux observés chez des foies HX depuis 48 h, puissent influencer la réponse métabolique et hormonale de l'exercice.

Introduction

In normal adult livers, the hepatocyte population is usually quiescent, with a life span of 200–400 days. However, in response to injury involving hepatic cell loss, such as in many disease states (e.g., viral hepatitis, cirrhosis, and toxic reaction), chemical aggression (CCl₄, dioxin) or partial hepatectomy (HX) compensatory growth rapidly occurs (Ethier et al., 1990). Post-HX liver regeneration, characterised by coordinated waves of DNA synthesis, is a complex response and is regulated by many circulating substances, including serum factors (Michalopoulos et al., 1984), numerous hormones (Leffert et al., 1979), and growth factors (Michalopoulos, 1994).

Short-term (24–48 hr) posthepatectomy state is associated with several metabolic and hormonal changes. Liver glycogen content decreases (Camargo and Migliorini, 1971), and a slight and transient hypoglycemia may develop (Lindfeldt et al., 1993; Petenusci et al., 1983). In addition, partial hepatectomy may be accompanied by a transient glucose intolerance, as demonstrated by an impaired oral glucose-tolerance test (Irie et al., 1983). Partial hepatectomy is also characterised by increased plasma free fatty acids (Nakano et al., 1994), glucagon (Leffert et al., 1975; Morley et al., 1975), and catecholamine (Cruise et al., 1987) concentrations.

Although the at-rest metabolic and hormonal changes associated with partial hepatectomy have been characterised, researchers have not determined how HX animals might respond during exercise. This kind of information might facilitate understanding how the liver works as a metabolic regulator during exercise. In recent years, work from our laboratory has produced evidence that the liver, through the afferent pathway, may influence the hormonal exercise response (Cardin et al., 1991; Lavoie et al., 1989). However, the stimulus at the origin of this hepatic afferent information remains obscure. In the present first experiment, we tested whether a 48-hr partial HX, leading to reduced (70%) liver mass and altered intrahepatic metabolic activity, affects normal metabolic and endocrine responses to a

prolonged exercise bout. We compared partially HX rats with a reduced liver mass (48-hr post-HX) to 7-day post-HX rats with a normal liver mass and to SHAM-operated rats.

To expand this approach further, we also wanted to isolate a possible afferent hepatic contribution to the regulatory exercise response. We hypothesised that reduced capacity of the liver to produce glucose is a factor. Thus, in a second experiment, we specifically tested whether 48-hr partial HX influences the normal metabolic and hormonal exercise responses, independently of reduced blood glucose levels. We studied the effects of maintaining euglycemia by an exogenous glucose infusion in exercising, 48-hr, HX rats.

Methods

ANIMAL CARE

Male Sprague-Dawley strain rats (Charles River Canada, St-Constant, Québec), weighing 180–200 g, were housed individually and fed pellet rat chow and tap water ad libitum for 18 days. The 12:12-hr light-dark cycle started at 6 a.m. Room temperature was maintained between 20 and 22 °C. After the first 2 days, all rats started a habituation running protocol on a motor-driven rodent treadmill at 15 m/min for 15 min. We held 10 running sessions in 2 weeks, which progressively increased both in time and velocity, with the final exercise bout lasting 55 min at 30 m/min.

SURGERY

After completing the running acclimatisation protocol, rats were randomly assigned to one of two distinct groups: partially hepatectomised (HX) or simulated operated (SHAM). We implanted a chronically indwelling jugular catheter in each rat using the method described by Lavoie et al. (1988). Surgery was performed under anesthesia, which was induced by injecting an intraperitoneal mixture of xylazine (Rompun, Bacter TM, 10 mg/kg) and ketamine hydrochloride (Rogarsetic TM, 80 mg/kg). Partial hepatectomy was performed according to Higgins and Anderson's (1931) method. Ligating and excising the median and left lateral lobes of the livers resulted in two-thirds hepatectomy. Sham operations were performed by opening the abdomen and palpating the liver for 2–3 s. After surgery, rats were returned to their cages and allowed free access to food and water.

GROUP AND EXERCISE PROTOCOL: EXPERIMENT 1

All HX or SHAM rats were randomly sacrificed 48 hr or 7 days after surgery, either at rest or after 30 and 50 min of exercise at 26 m/min (0% grade). Overall, 12 groups were studied (6 HX groups and 6 SHAM; $n = 7–10$ rats per group). On the experiment day, food was removed from cages at 7 a.m., and tests were run between 9 a.m. and 1 p.m. Rats were weighed, and a saline-filled catheter extension (PE-50) was connected to the jugular indwelling catheter. Rats were anaesthetised with sodium pentobarbital (I.V., 20 mg/kg) at rest (in cages) or at the end of the run (while still running) via the jugular catheter. Then, the abdominal cavity was opened immediately, and approximately 4 and 2 ml of blood were

simultaneously withdrawn from the abdominal vena cava and portal vein, respectively. Immediately after that, the liver was perfused thoroughly in situ with ice-cold normal saline, excised, padded dry before weighing, and frozen in liquid nitrogen.

GROUP AND EXERCISE PROTOCOL: EXPERIMENT 2

All rats in the second experiment underwent the same protocol that was used in experiment 1, with the exception that they were all in a 48-hr post-HX state, and sacrifices were held between 9 and 11 a.m. Overall, we studied 5 HX groups. One group of noninfused rats was sacrificed at rest. The other four groups, two infused with a dextrose solution (25%, 11 mg/kg · min) and the other with an equivalent volume of saline (0.9%), were sacrificed after 30 and 50 min of exercise, respectively. To avoid excessive blood sampling during exercise, the rate of glucose infused was held constant and was determined by the previously tested pilot HX animals' responses to the same 50-min exercise conditions. Only one HX group was sacrificed at rest without any infusion since infusing glucose to maintain glycemia was not necessary.

ANALYTIC METHODS

Peripheral blood was collected into heparinised 5-ml syringes and separated into three fractions. The first aliquot of blood (1.5 ml) was centrifuged, and the supernatant was retained for glucose, insulin, free fatty acid (FFA), β -hydroxybutyrate, lactate, and glycerol analyses. (The last two variables were only included in experiment 2). The second fraction of blood (500 μ l) was preserved in 50 μ l of Trasylol and centrifuged, and the plasma was stored for glucagon determination. The remaining blood (1.5 ml) was used for catecholamine determinations: it was transferred to a tube containing glutathione and ethylene glycol-bis (b-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid, kept on crushed ice, and centrifuged at 4 °C for 15 min. Portal blood was also collected in heparinised 3-ml syringes and treated similarly for insulin determination. All tissues and blood plasma were stored at -78 °C until analyses were performed.

Plasma glucose and lactate concentrations were determined using a glucose analyser (Yellow Springs Instruments 2300, Yellow Springs, OH). Insulin and glucagon levels were determined using commercially available radioimmunoassay kits, which use porcine insulin and human glucagon as standards, respectively (ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA; distributed by Immunocorp, Montreal, Québec). In experiment 1, FFA were assessed enzymatically using reagent kits from Wako Pure Chemical Industry (distributed by Immunocorp). In experiment 2, FFA β -hydroxybutyrate, and glycerol were determined using reagent kits from Boehringer Mannheim. Catecholamines were extracted from plasma according to Remie and Zaagsma's (1986) procedure and determined using an isocratic high-performance liquid chromatography system (HPLC, Waters Division, Millipore Corporation, Milford, MA). The recovery of norepinephrine, epinephrine, and dihydroxybenzylamine with the concentration of 2 ng/ml was $95.8 \pm 8.4\%$, $94.5 \pm 4.6\%$, and $79.1 \pm 4.3\%$, respectively. Liver glycogen concentration was determined using the phenol-sulfuric acid reaction (Lo et al., 1970).

STATISTICAL ANALYSES

All data are reported as $M \pm SE$. Both experiments were conducted and analysed separately. Statistical analyses in the first experiment were performed by a three-way analysis of variance nonrepeated measures design. The Tukey post-hoc test was used for significant ($p < .05$) F ratios. In the second experiment, we were mainly interested in studying glucose infusion effects during exercise in 48-hr HX rats. We compared data during exercise between glucose- and saline-infused groups using a two-way analysis of variance nonrepeated measures design. Rest versus exercise groups were compared using a two-way analysis of variance nonrepeated measures design after randomly splitting the resting group into two subgroups. The Tukey post-hoc test was also used for significant ($p < .05$) F ratios.

Results

EXPERIMENT 1

Body weight was significantly ($p < .05$) reduced in all groups (HX and SHAM) that were sacrificed 48 hr after surgery (see Table 1). Liver weight, as well as liver weight:100g body weight ratios, were significantly ($p < .05$) lower in 48-hr HX rats than all other groups (see Table 1). In addition, liver weight:100 g body weight ratios in 7-day HX rats were generally ($p < .06$) lower than in 7-day SHAM rats. Liver glycogen contents were significantly ($p < .05$) decreased from rest values in all groups after 30- and 50-min exercise bouts (see Figure 1). Overall, liver glycogen

Table 1 Body Weight at Surgery and Sacrifice, Liver Weight, and Liver Weight:100 g Body Weight Ratios in All Rats Hepatectomised (HX) or Sham Operated (SHAM) for 48 Hr or 7 Days (Experiment 1)

	48-hr				7-day			
	HX (n = 25)		SHAM (n = 28)		HX (n = 25)		SHAM (n = 27)	
	M	SE	M	SE	M	SE	M	SE
Weight at surgery (g)	319	2.6	319	3.5	318	3.8	324	3.3
Weight at sacrifice (g)	282	5.6*	304	5.6*	311	4.7	331	3.5
Liver weight (g)	6.52	0.17**	10.33	0.25	9.76	0.39	11.56	0.21
Liver weight: 100 g body weight ratio	2.31	0.6**	3.42	0.07	3.13	0.13	3.45	0.07

*Significantly ($p < .05$) different from corresponding weight at surgery. **Significantly ($p < .05$) different from the 3 other groups.

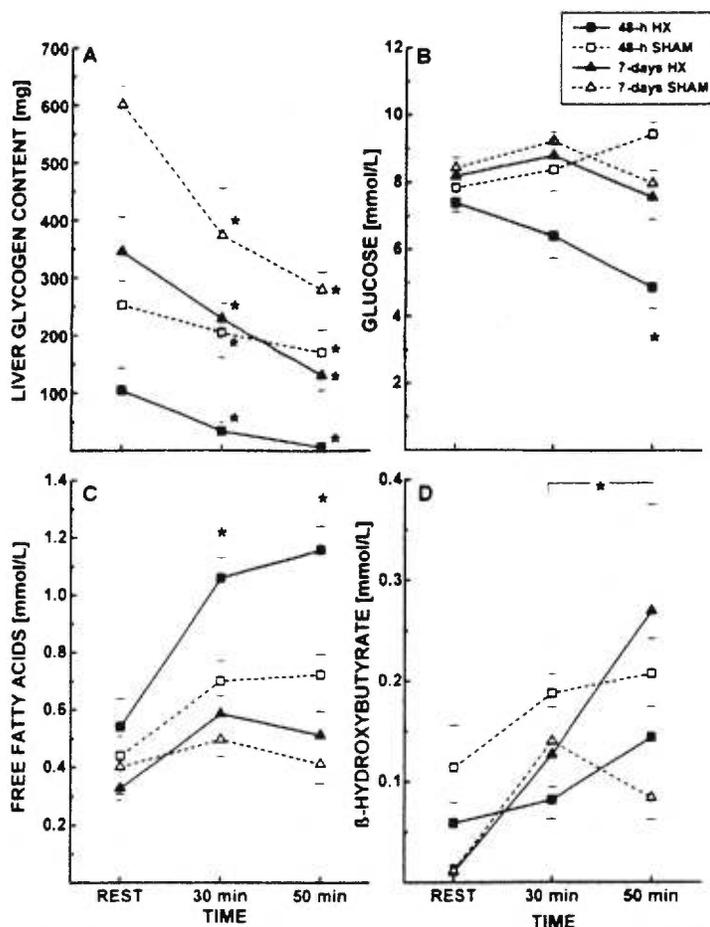


Figure 1 — Liver glycogen content and plasma glucose, free fatty acids, and β -hydroxybutyrate concentrations in rats hepatectomised (HX) and sham operated (SHAM) for 48 hr or 7 days and sacrificed at rest or after 30 and 50 min of exercise. *Note.* Values are $M \pm SE$; $n = 7-10$ rats in each group. *Significantly different from respective resting values ($p < .05$).

contents were significantly lower in HX and 48-hr groups than in SHAM and 7-day postsurgery groups ($ps < .05$; see Figure 1).

Plasma glucose concentrations were significantly ($p < .05$) decreased after 50 min of exercise in 48-hr HX rats compared to those at rest (see Figure 1B). Plasma glucose levels did not change in the other groups. A significant ($p < .05$) increase in FFA levels was found after 30 and 50 min of exercise in 48-hr HX rats (see Figure 1C). Although FFA generally increased during exercise in the three other groups, the increase was not significant. Plasma β -hydroxybutyrate concentration increased ($p < .05$) in all groups during exercise (see Figure 1D). HX did not affect the β -hydroxybutyrate concentrations response.

Peripheral and portal insulin concentrations did not show clear differences amongst groups (see Figure 2). In total, peripheral insulin concentrations were significantly ($p < .05$) lower in HX than in SHAM groups (see Figure 2A). For portal insulin concentrations, a significant ($p < .05$) decrease was found in all groups during exercise compared to rest values (see Figure 2B). Peripheral glucagon concentrations were significantly ($p < .05$) increased in 48-hr HX rats after 30 min of exercise, with a tendency at 50 min ($p < .06$; see Figure 2C). Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations in 48-hr HX rats were significantly ($p < .05$) increased after 50 min of exercise compared to rest and 30-min exercise values (see Figure 3).

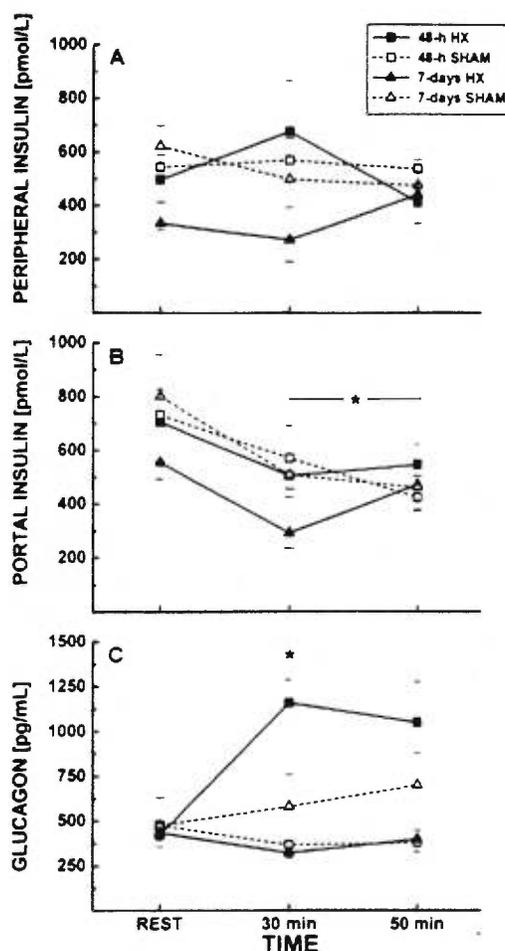


Figure 2 — Peripheral and portal insulin and peripheral glucagon concentrations in rats hepatectomised (HX) and sham operated (SHAM) for 48 hr and 7 days and sacrificed at rest or after 30 and 50 min of exercise. Note. Values are $M \pm SE$; $n = 7-10$ rats in each group. *Significantly different from respective resting values ($p < .05$).

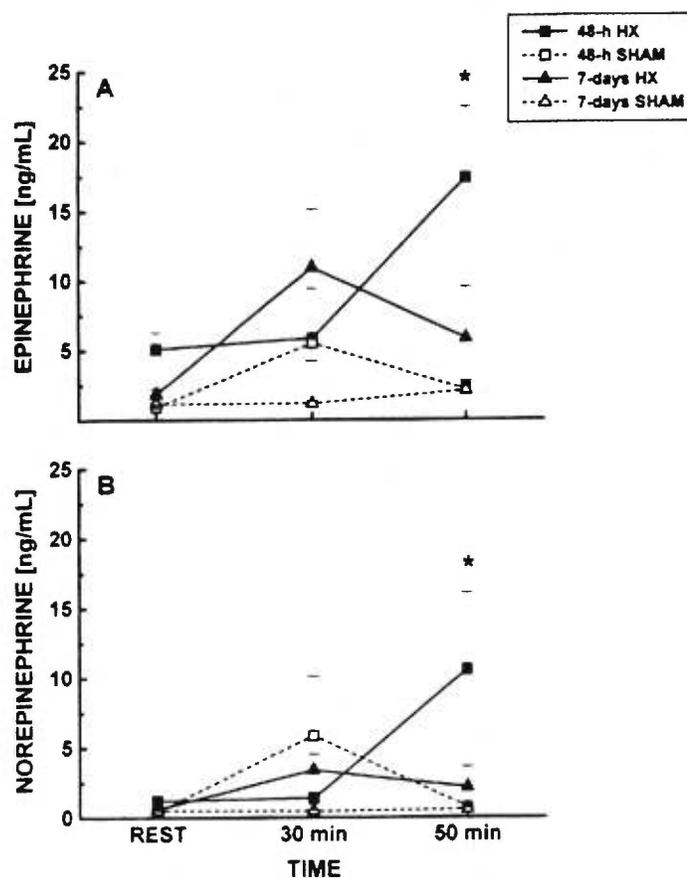


Figure 3 — Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations in rats hepatectomised (HX) and sham operated (SHAM) for 48 hr and 7 days and sacrificed at rest or after 30 and 50 min of exercise. *Note.* Values are $M \pm SE$; $n = 7-10$ rats in each group. *Significantly different from respective resting and 30-min exercise values ($p < .05$).

EXPERIMENT 2

We found an overall ($n = 58$) body weight reduction from 300.8 ± 2.8 to 275.5 ± 2.3 g ($p < .01$) in HX rats 48 hr after surgery. Similar to values measured in experiment 1 (see Table 1), liver weight and liver weight:100 g body weight ratios were 5.93 ± 0.13 g and 2.16 ± 0.04 g, respectively. We found a significant ($p < .05$) attenuation in exercising responses for glucose, liver glycogen, and lactate concentrations in glucose-infused compared to saline-infused rats (see Figure 4). Unlike the saline-infused group, glucose-infused rats' plasma glucose levels did not decrease during exercise compared to at-rest values (see Figure 4B). Compared to rest values, liver glycogen and blood lactate concentrations significantly decreased and increased, respectively ($p < .05$), in all groups during exercise (see Figure 4A).

C). Exercise and glucose infusion did not affect plasma FFA concentrations (see Figure 4D). Plasma glycerol and β -hydroxybutyrate levels were significantly ($p < .01$) increased from rest to exercise in both infused groups (see Figure 4E, F). Infusing glucose during exercise did not affect the glycerol response (see Figure 4E), whereas it significantly ($p < .05$) reduced β -hydroxybutyrate concentrations (see Figure 4F).

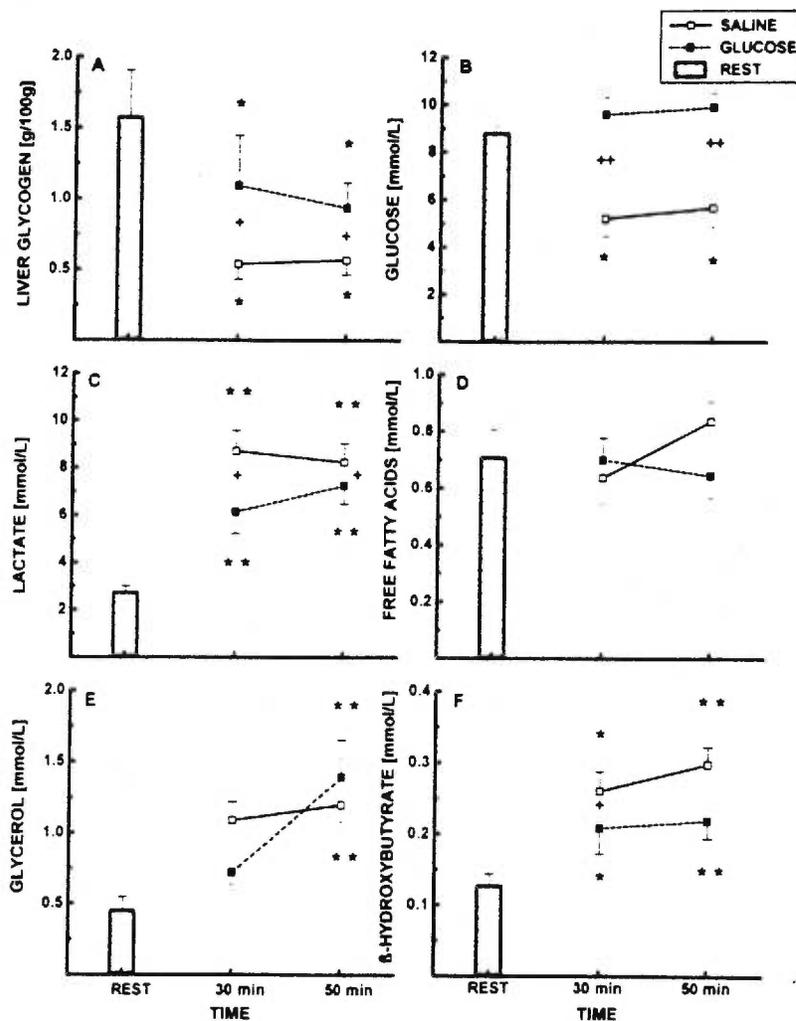


Figure 4 — Plasma glucose, liver glycogen, lactate, free fatty acids, glycerol, and β -hydroxybutyrate concentrations in 48-hr hepatectomized rats sacrificed at rest (no infusion) or after 30 and 50 min of exercise while infused with saline or glucose. Note. Values are $M \pm SE$; $n = 8-14$ rats in each group. *Significantly different between conditions ($+p < .05$, $++p < .01$) compared to resting values ($*p < .05$, $**p < .01$).

Peripheral and portal insulin and peripheral glucagon normal exercise responses were significantly ($p < .01$) reduced in glucose-infused compared to saline-infused groups (see Figure 5). Peripheral insulin concentrations decreased from rest to exercise in saline-infused rats only (see Figure 5A), while portal insulin and peripheral glucagon were decreased and increased, respectively, in all groups (see Figure 5B, C). In both infused groups, plasma epinephrine concentrations were significantly ($p < .05$) increased after 50 min of exercise compared to rest values (see Figure 6A). We found the same response for norepinephrine concentrations only at $p < .08$ (see Figure 6B). Glucose infusion did not modify plasma catecholamines exercise response.

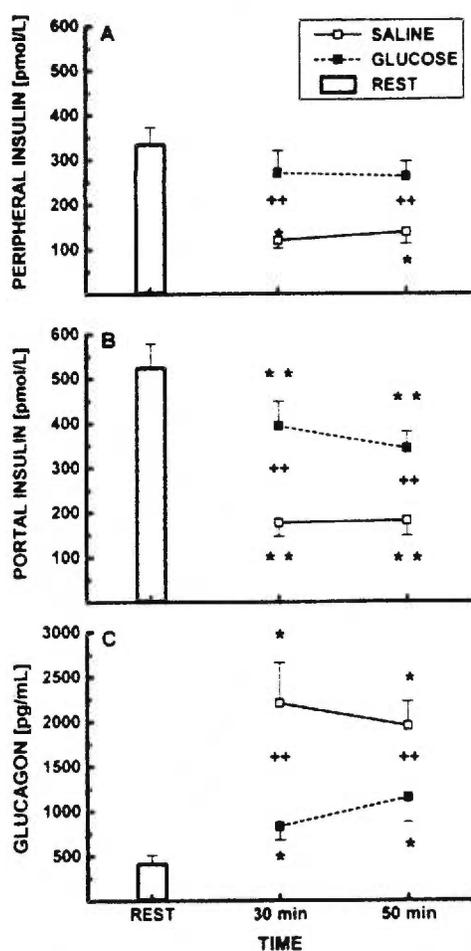


Figure 5 — Peripheral and portal insulin and peripheral glucagon concentrations in 48-hr hepatectomized rats sacrificed at rest (no infusion) or after 30 and 50 min of exercise while infused with saline or glucose. Values are $M \pm SE$; $n = 8-14$ rats in each group. *Significantly different between conditions ($++ p < .01$) compared to resting values ($*p < .05$, $**p < .01$).

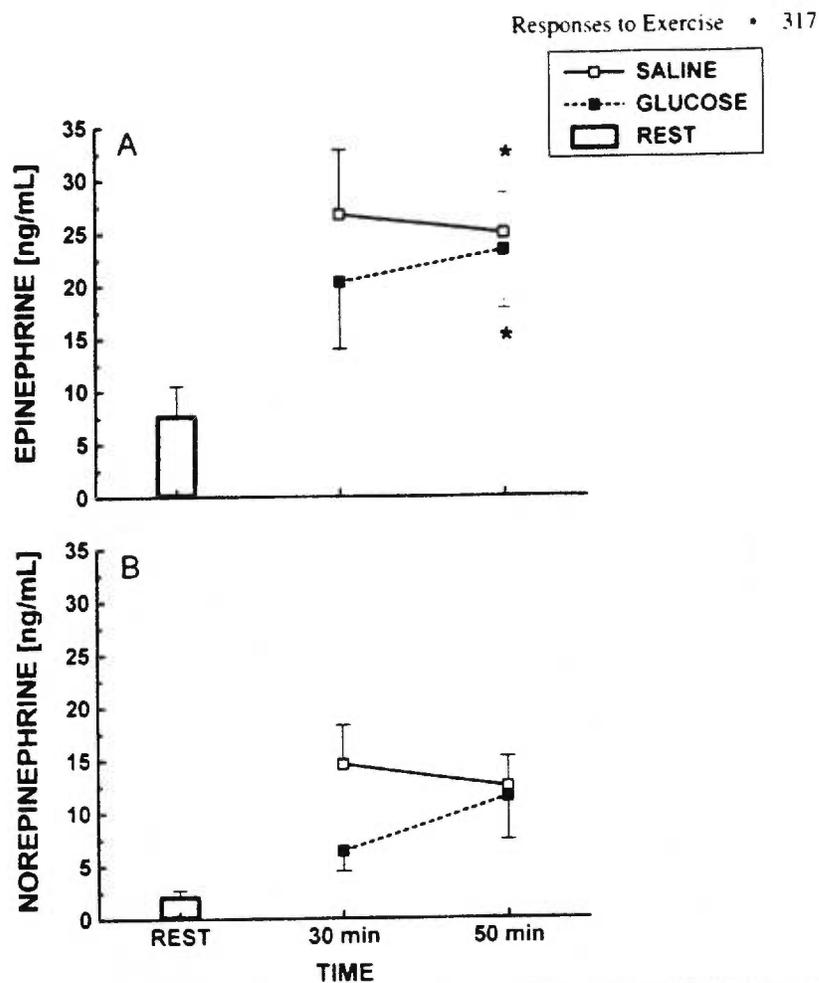


Figure 6 — Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations in 48-hr hepatectomised rats sacrificed at rest (no infusion) or after 30 and 50 min of exercise while infused with saline or glucose. *Note.* Values are $M \pm SE$; $n = 8-14$ rats in each group. *Significantly different compared to resting values ($p < .05$).

Discussion

In the present study, we used partial HX in rats to test whether reduced liver mass and the altered intrahepatic metabolic activity inherent to this procedure can influence metabolic and hormonal responses to prolonged exercise. This hypothesis was tested to gain information about how the afferent hepatic signal influences metabolic regulation during exercise (Lavoie et al., 1989). In the first experiment, we primarily observed that exercise in 48-hr HX rats, showing an approximate 50% reduction in liver mass when sacrificed, results in a larger decrease in blood glucose concentrations and a larger increase in FFA, glucagon, and plasma catecholamines levels than all other HX (7 days) and SHAM groups with normal

liver mass. These results indicate that reduced liver mass influenced metabolic and hormonal responses to prolonged exercise. However, decreased blood glucose levels during exercise in 48-hr HX rats may stimulate a counterregulatory response and thus explain the increased metabolic and hormonal changes observed in these animals.

We conducted the second experiment to verify whether perturbations of the metabolic and hormonal exercise responses in 48-hr HX rats were caused by decreased blood-glucose levels. Results of the second experiment show that lactate, insulin, and glucagon responses associated with glucose metabolism during exercise in 48-hr HX rats are attenuated when euglycemia is maintained by exogenous glucose infusion. On the other hand, euglycemia in 48-hr HX rats did not reduce the enlarged exercising response associated with lipid metabolism (glycerol and exercising levels of FFA) and plasma epinephrine response. These results indicate that reduced liver mass can stimulate lipid metabolism and the medulloadrenal exercise response independently of decreased plasma glucose level. These observations confirm that some intrahepatic metabolic features can afferently contribute to the normal metabolic and hormonal exercise responses.

According to the weight reduction, the liver:body-weight ratio was reduced in 48-hr HX rats compared to all other groups (see Table 1). Clearly, liver mass was still reduced after 48 hr. As Vallet and Baertschi (1980) previously reported, liver glycogen concentration was lower in 48-hr HX rats than in those sacrificed 7 days after surgery (see Figure 1A). This might be due to the HX, but it might also be due to surgery since liver glycogen was about half the normal values in 48-hr SHAM rats. Part of the large response observed during exercise in 48-hr HX rats might have been due to some unspecific surgical stress that was not present in the 48-hr SHAM rats. Eliminating a possible unspecific catabolic stress is difficult since rats have to be sacrificed soon after surgery while the liver is regenerating. However, glucose infusion in the second experiment, which probably alleviates an unspecific surgical catabolic response, did not abolish the increased glycerol, FFA, and epinephrine responses to exercise observed in 48-hr HX rats. Other hepatic factors, inherent to a 48-hr HX liver and unrelated to surgical stress or hypoglycemia, may influence the normal metabolic exercise response. Indeed, the liver and portal vein are capable of sensing different substances, such as glucose (Nijijima, 1982), amino acids (Tanaka et al., 1990), and osmolality (Vallet and Baertschi, 1980). Decreased liver adenosine triphosphate (ATP; Rawson and Friedman, 1994), which is most common in a 48-hr HX liver (Nakatani et al., 1981), may be a primary candidate.

Maintaining normal blood-glucose level at rest after HX is essentially attributed to an increased gluconeogenesis rate (Camargo and Migliorini, 1971; Linfeldt et al., 1993). Liver glycogen utilisation in 48-hr SHAM rats does not seem to be any larger than in 48-hr HX rats (see Figure 1A), which confirms that 48-hr HX rats' decreased blood glucose levels during exercise were due to insufficient gluconeogenesis and not a lack of liver glycogen. In experiment 2, 48-hr rats' plasma lactate concentrations during exercise were higher than expected, considering the duration and relatively moderate exercise intensity (7.5–9.0 mmol/L compared to 3–4 mmol/L; Latour et al., 1995). In addition, lactate accumulation was reduced only modestly by glucose infusion. These data may be the result of muscle lactate production during exercise, but they also support an accumulation of gluconeogenic substrate due to insufficient gluconeogenic activity in 48-hr HX rats.

In the present study, glucose infusion during exercise reduced the enlarged insulin and glucagon response in 48-hr HX rats. Leffert et al. (1975, 1979) reported that insulin levels generally decrease in the first 24 hr after partial hepatectomy. However, Morley et al. (1975) reported that they remain unchanged. Resting insulin levels in our first experiment were not lower in 48-hr HX rats than in other groups, and HX did not affect the insulin response during exercise. Nevertheless, glucose infusion in the second experiment reduced the decrease in insulin during exercise (see Figure 5). Glucagon concentrations, on the other hand, were highly increased during exercise in 48-hr HX rats (see Figure 2C and 5C). Such a rise was not observed in the other groups. Bucher et al. (1978) and Morley et al. (1975) both reported increased glucagon concentrations in partially hepatectomised animals. The present results indicate that increased glucagon following HX is highly enhanced by an exercise stimulus. The large reduction in the glucagon exercise response in 48-hr HX, glucose-infused rats indicates that this response was largely caused by an inability to maintain glycemia. However, despite euglycemia, glucagon response was still significantly increased during exercise in 48-hr HX rats (see Figure 5C).

These results confirm that the glucagon exercise response is not always linked to decreased blood glucose levels and that other factors, such as liver glycogen content, might be important (Tadjoré et al., 1997). Despite glucose infusion in the present 48-hr HX animals, liver glycogen levels during exercise were reduced by more than 80% compared to normal values. This might be at the origin of an afferent hepatic signal triggering glucagon secretion during exercise (Tadjoré et al., 1997).

Aside from decreased blood glucose levels, rats hepatectomised for 48 hr in the first experiment were characterised by an important increase in plasma FFA levels during exercise (see Figure 1C). In the second experiment, plasma FFA did not increase during exercise in 48-hr HX rats, but resting and exercising values were elevated compared to normal measurements (i.e., 7-day SHAM rats in experiment 1). In addition, plasma glycerol concentrations, measured in experiment 2, were increased during exercise, and glucose infusion did not reduce this increase. Altogether, these data indicate that reduced liver mass in rats stimulates a larger utilisation of lipids as energy substrate during exercise. Plasma FFA levels increase rapidly after 70% HX, as the predominant substrate for energy production in the liver changes from glucose to FFA (Nakatani et al., 1981). These metabolic changes seem to be linked to the decreased energy charge level $[(ATP + ADP)/2]/(ATP + ADP + AMP)$ of the remnant liver after major HX (Nakatani et al., 1981). Therefore, as suggested, the decreased energy charge level, which is still present in a 48-hr HX liver, may contribute to the larger increase in lipid metabolism during exercise.

Somewhat different from the FFA response, β -hydroxybutyrate concentrations in the first experiment were increased similarly in all groups during exercise (see Figure 1D). We also found similar exercising levels of this metabolite in 48-hr HX rats in experiment 2 (see Figure 4F). The relatively small increase in β -hydroxybutyrate levels during exercise in 48-hr HX rats is surprising in view of the highly increased FFA level. This suggests that the 48-hr liver capacity to produce ketone bodies is reduced. Accordingly, Van Noorden et al. (1994) reported a 50% reduction in β -hydroxybutyrate dehydrogenase activity in rats 48 hr after partial hepatectomy. Schofield et al. (1987a, b) and Tijburg et al. (1991) biochemically demonstrated that ketone body formation decreases after partial HX. Exercise

in 48-hr HX rats is, therefore, characterised by a lipid profile showing a large increase in plasma FFA levels without a concomitant increase in ketone body production. β -hydroxybutyrate concentrations during exercise in 48-hr HX rats were reduced by glucose infusion (see Figure 4F). As a result, the fall in plasma glucose may be responsible for part of the lipid response during exercise in 48-hr HX rats.

Similarly, plasma epinephrine and norepinephrine levels in the first experiment were increased significantly at the end of the exercise period in the 48-hr HX group only (see Figure 3). We also observed the same type of response in 48-hr HX rats in the second experiment, although increased norepinephrine levels at the end of the exercise period were not significant ($p < .08$). Plasma catecholamine levels increase rapidly after HX (2 hr) and remain elevated in 48-hr HX rats (Cruise et al., 1987). A reduced hepatic clearance due to reduced hepatocytes may explain this observation (Cruise et al., 1987). Present results indicate that the effects of short-term HX (48 hr) on plasma catecholamines levels are amplified by a prolonged exercise bout. Contrary to the glucagon response, however, glucose infusion during exercise did not attenuate the plasma catecholamines response in 48-hr HX rats (see Figure 6). The absence of reduced epinephrine levels in glucose-infused rats is particularly surprising, considering that this hormone is very sensitive to reduced plasma glucose levels during exercise (Latour et al., 1995). The absence of reduction in norepinephrine, the latter being an important determinant that promotes increased lipolysis during exercise (Galbo, 1983), might explain why FFA and glycerol responses during exercise were not reduced by glucose infusion.

In summary, data of the first experiment indicate that a prolonged exercise period in 48-hr HX rats results in a significant decrease in blood glucose level and a significant increase in plasma FFA, glucagon, epinephrine, and norepinephrine concentrations. These data indicate that prolonged exercise amplified some of the metabolic and hormonal responses associated with partial hepatectomy in rats. Moreover, results of the second experiment indicate that increased FFA, glycerol, and plasma catecholamines levels were not affected by glucose infusion. These latter results suggest that some intrinsic metabolic features of a 48-hr HX liver may explain the metabolic and hormonal perturbations, which favor using lipid metabolism, during the present exercise study. We speculate that a decrease in liver ATP, which can occur in 48-hr HX rats (Nakatani et al., 1981; Farghali et al., 1994) as well as during exercise (Dohm and Newsholme, 1983; Lavoie et al., 1997), may be one stimuli that contributes to the increased lipid mobilisation that normally occurs during prolonged exercise.

References

- Bucher, N.L.R., Patel, U., and Cohen, S. (1978). Hormonal factors and liver growth. *Adv. Enzyme Regul.* 16: 205-213.
- Cardin, S., Lavoie, J.-M., and Trabelsi, F. (1991). Effect of hepatic vagotomy on hormonal response to exercise in gluconeogenesis-inhibited rats. *Am. J. Physiol.* 260 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 29): R67-R72.
- Camargo, A.C.M., and Migliorini, R.H. (1971). Gluconeogenesis in liver slices from partially hepatectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136: 962-966.
- Cruise, J.L., Stuart, J., Knechtle, R., Bollinger, R., Kuhn, C., and Michalopoulos, G. (1987). Alpha-1-adrenergic effects and liver regeneration. *Hepatology* 7: 1189-1194.

- Dohm, G.L., and Newsholme, E.A. (1983). Metabolic control of hepatic gluconeogenesis during exercise. **Biochem. J.** 212: 633–639.
- Éthier, C., Kestekian, R., Beaulieu, C., Dubé, C., Havrankova, J., and Gascon-Barré, M. (1990). Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. **Endocrinology** 126: 2947–2959.
- Farghali, H., Rilo, H., Zhang, W., Simplaceanu, V., Gavalier, J.S., Ho, C., and Van Thiel, D.H. (1994). Liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. **Lab. Invest.** 70: 418–425.
- Galbo, H. (1983). **Hormonal and Metabolic Adaptation to Exercise**. New York: Thieme-Stratton.
- Higgins, G.M., and Anderson, R.M. (1931). Experimental pathology of the liver. **Arch. Pathol.** 12: 186–202.
- Irie, R., Kono, Y., Aoyama, H., Nakatani, T., Yasuda, K., Ozawa, K., and Tobe, T. (1983). Impaired glucose tolerance related to changes in the energy metabolism of the remnant liver after major hepatic resection. **J. Lab. Clin. Med.** 101: 692–698.
- Latour, M.G., Cardin, S., Hélie, R., Yamaguchi, N., and Lavoie, J.-M. (1995). Effect of hepatic vagotomy on plasma catecholamines during exercise-induced hypoglycemia. **J. Appl. Physiol.** 78: 1629–1634.
- Lavoie, J.-M., Ghanbari-Niaki, A., Bergeron, R., and Latour, M.G. (1997). Liver ATP at rest and after exercise: Effects of phosphate injection. *Liver and Nervous System*. Falk Symposium no 103, p.48 (abstract).
- Lavoie, J.-M., Cardin, S., and Doiron, B. (1989). Influence of hepatic vagus nerve on pancreatic hormone secretion during exercise. **Am. J. Physiol.** 257 (Endocrinol. Metab. 20): E855–E859.
- Lavoie, J.-M., Lord, M., and Paulin, A. (1988). Effect of selective hepatic vagotomy on plasma FFA levels in resting and exercising rats. **Am. J. Physiol.** 254 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 23): R602–R606.
- Leffert, H.L., Alexander, N.M., Faloona, G., Rubalcava, B., and Unger, R. (1975). Specific endocrine and hormonal receptor changes associated with liver regeneration in adult rats. **Proc. Nat. Acad. Sci.** 72: 4033–4036.
- Leffert, H.L., Koch, K.S., Moran, T., and Rubalcava, B. (1979). Hormonal control of rat liver regeneration. **Gastroenterology** 76: 1470–1482.
- Lindfeldt, J., Ahrén, B., and Holmin, T. (1993). Glucose homeostasis after peri-arterial hepatic denervation in partially hepatectomized rats. **Res. Exp. Med.** 193: 397–405.
- Lo, S.J., Russell, C., and Taylor, A.W. (1970). Determination of glycogen in small tissue samples. **J. Appl. Physiol.** 28: 234–236.
- Michalopoulos, G.K. Control mechanisms of liver regulation (1994). **J. Gastroenterology** 29: 23–29.
- Michalopoulos, G.K., Houck, K.A., Dolan, M.L., and Luetke, N.C. (1984). Control of hepatocyte replication by two serum factors. **Cancer Res.** 44: 4414–4419.
- Morley, C.G.D., Kuku, S., Rubenstein, A.H., and Boyer, J.L. (1975). Serum hormone levels following partial hepatectomy in the rat. **Biochem. Biophys. Res.** 67: 653–660.
- Nakano, K., Chijiwa, K., and Kameoka, N. (1994). Impaired hepatic ketogenesis and regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats. **Eur. Surg. Res.** 26: 257–265.
- Nakatani, T., Ozawa, K., Asano, M., Ukikusa, M., Kamiyama, Y., and Toke, T. (1981). Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy. **J. Lab. Clin. Med.** 97: 887–898.
- Nijijima, A. (1982). Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea pig. **J. Physiol.** 332: 315–323.

322 • Lavoie, Warren, Arcelin, et al.

- Petenusci, S.O., Freitas, T.C., Roselino, E.S., and Migliorini, R.H. (1983). Glucose homeostasis during the early stages of liver regeneration in fasted rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** 61: 222–228.
- Rawson, N.E., and Friedman, M.I. (1994). Phosphate loading prevents the decrease in ATP and increase in food intake produced by 2,5-anhydro-D-mannitol. **Am. J. Physiol.** 266 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 35): R1792–R1796.
- Remie, R., and Zaagsma, J. (1986). A new technique for the study of vascular presynaptic receptors in freely moving rats. **Am. J. Physiol.** 251 (Heart Circ. Physiol. 20): H463–H467.
- Schofield, P.S., French, T.J., and Sugden, M.C. (1987a). Ketone-body metabolism after surgical stress or partial hepatectomy. Evidence for decreased ketogenesis and a site of control distal to carnitine palmitoyltransferase. **Biochem. J.** 241: 475–481.
- Schofield, P.S., Sugden, M.C., Corstorphine, C.G., and Zammit, V.A. (1987b). Altered interactions between lipogenesis and fatty acid oxidation in regenerating rat liver. **Biochem. J.** 241: 469–474.
- Tadjoré, M., Bergeron, R., Latour, M.G., Désy, F., Warren, C., and Lavoie, J.-M. (1997). Effects of dietary manipulations and glucose infusion on glucagon response during exercise in rats. **J. Appl. Physiol.** 83: 148–152.
- Tanaka, K., Inoue, S., Nagase, H., Takamura, Y., and Niiijima, A. (1990). Amino acid sensors sensitive to alanine and leucine exist in the hepato-portal system in the rat. **J. Auton. Nerv. Syst.** 31: 41–46.
- Tijburg, L.B.M., Nyathi, C.B., Meijer, G.W., and Geelen, M.J.H. (1991). Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy. **Biochem. J.** 277: 723–728.
- Vallet, P.G., and Baertschi, A.J. (1980). Sodium-chloride sensitive receptors located in the hepatic portal vein of the rat. **Neurosci. Lett.** 17: 283–288.
- Van Noorden, C.J.F., Vogels, I.M.C., and James, J. (1994). Adaptive sex-dependent changes in the zonation of carbohydrate and lipid metabolism in rat liver lobules after partial hepatectomy. **Hepatology** 20: 714–724.

Acknowledgments

This work was supported by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la recherche (FCAR: Government of Québec). We thank Nathalie Rhéaume for her excellent technical assistance and M. David Forer for statistical advice.

Received September 29, 1996; accepted in final form March 17, 1998.

Annexe 2 : Curriculum vitae du candidat

Curriculum vitae du candidat

Candidat : Claude Warren

Formation académique

- 1995-1998: Université de Montréal
Montréal, Canada
Département de kinésiologie
M.Sc. Physiologie de l'exercice (mémoire déposé)
- 1992-1994 Université de Montréal
Montréal, Canada
Département d'Éducation Physique
B.Sc. Éducation Physique
- 1989-1991 Collège de Maisonneuve
Montréal, Canada
DEC, sciences pures et appliquées

Réalisations scientifiques

Articles publiés

Lavoie, J.M., Warren, C., Arcelin, K., Latour, M.G., Désy, F., Shinoda, M., Éthier, C., Gascon-Barré, M., Metabolic and hormonal responses to exercise in partially hepatectomised rats, Canadian Journal of Applied Physiology, 23 : 307-322.

Désy, F., Latour, M.G., Warren, C. And Lavoie, J.-M.: Effects of a portal infusion of 2,5-Anhydro-D-Mannitol on metabolic and hormonal responses in adreno-demedullated exercising rats. Sous Presse, International Journal of Sports Medicine.

Latour, M.G., Désy, F., Warren, C. And Lavoie, J.-M., Effect of hepatic portal infusion of deionized water on metabolic and hormonal responses during exercise, Sous Presse, Journal of Applied Physiology.

Tadjore, M., Bergeron, R., Latour, M., Désy, F., Warren, C., Lavoie, J.-M.: Effect of dietary manipulations and glucose infusion on glucagon response during exercise in rats., Journal of Applied Physiology, 83(1) : 148-152, 1997.

Désy, F., Warren, C., Lavoie, J.-M.: Relation vitesse, fréquence de cycle de bras et distance par cycle de bras en natation: application à l'entraînement., STAPS, 37, Juin 1995.

Communications

Warren, Claude, Désy, F., Latour, M.G., Shinoda, M., Lavoie, J.-M., Effets d'une infusion de glucose sur les réponses métaboliques et hormonales à l'exercice chez le rat partiellement hépatectomisé, AQSAP 1997, Université du Québec à Montréal, Montréal

Latour, M.G., Désy, F., Warren, C. And Lavoie, J.-M., Effect of hepatic portal infusion of deionized water on metabolic and hormonal responses during exercise. Experimental Biology 1996.

Désy, F., Latour, M.G., Warren, C. And Lavoie, J.-M.: Effects of a portal infusion of 2,5-Anhydro-D-Mannitol on metabolic and hormonal responses in adreno-demedullated exercising rats., 1996 intersociety meeting, Integrative Biology of Exercise, 16-19 Octobre, Vancouver, Canada.

Désy, F., Latour, M.G., Warren, C. And Lavoie, J.-M.: Effets d'une infusion portale de 2,5-Anhydro-D-Mannitol sur la réponse métabolique et hormonale chez le rat médullosurrénalectomisé à l'exercice. congrès AQSAP, Trois-Rivières, Canada, Mars 1996.

Tadjore, M., Latour, M.G., Warren, C., Bergeron, R., Désy, F. And Lavoie, J.-M.: Effets du maintien de la glycémie sur la réponse hormonale au cours d'un exercice prolongé chez le rat., congrès ACAPS, 30 octobre-1 novembre, 1995, Guadeloupe.

Warren, C., Désy, F., Lavoie, J.-M.: Relation vitesse, fréquence de mouvements et distance par cycle de bras chez des nageurs universitaires et applications à l'entraînement., Premières journées spécialisées de natation, 15 et 16 Juin 1994, Lille, France.

Désy, F., Warren, C., Lavoie, J.-M.: Relation fréquence de bras-vitesse de nage chez des nageurs universitaires., congrès AQSAP, 5 Mars 1994, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada.