

Glucagon

Tableau 3

Stimulants de la sécrétion	Inhibiteurs de la sécrétion
Gastrine, GIP, VIP, MLK	Insuline
Stimulation β -adrénergique	Somatostatine
Stimulation vagale	Sécrétine
Diminution de la glycémie	Acides gras libres
Insuline basse	Hyperglycémie
Repas protéique	État postprandial immédiat

Le glucagon est une molécule de structure simple – 29 acides aminés sous forme d'une chaîne monocaténaire –, son poids moléculaire est de 3,5 kDa. Il ne possède pas de ponts disulfures, sa structure secondaire étant formée d'une seule hélice α . Il ne possède pas de structure tertiaire.

Cette hormone est sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans pancréatiques sous forme d'une molécule de 12 kDa, la glycentine, molécule qui donnera naissance à plusieurs polypeptides, dont le proglucagon et le glucagon lui-même, forme active de l'hormone. Ces deux dernières molécules sont retrouvées dans le plasma, ainsi qu'une forme de 160 kDa, le « *big plasma glucagon* », correspondant à du glucagon associé à des protéines plasmatiques.

Principales actions du glucagon sur le métabolisme

Le glucagon agit au niveau glucidique, lipidique et protéique.

– Au niveau glucidique

- Il augmente la glycogénolyse hépatique.
- Il diminue la glycogénèse.
- Il inhibe la glycolyse.
- Il stimule la néoglucogénèse.

Sa principale action est donc hyperglycémisante.

– Au niveau lipidique

Le glucagon augmente la cétogénèse hépatique, mais également dans le tissu adipeux.

– Au niveau protéique

Il accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes, favorisant ainsi à partir de ceux-ci la néoglucogénèse.

Le glucagon stimule également la production d'insuline, permettant l'entrée du glucose dans les cellules.

Métabolisme

La sécrétion du glucagon est avant tout contrôlée par le glucose. Celui-ci est un facteur inhibiteur puissant qui conditionne la réponse de la cellule α à tous les autres agents régulateurs. Le contrôle de cette sécrétion met en jeu à peu près tous les facteurs qui interviennent dans

la régulation de l'homéostasie énergétique en général et de l'homéostasie glucidique en particulier (tableau 3).

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 minutes. La majeure partie du pool circulant est détruite par les hépatocytes, le reste par les cellules tubulaires rénales. C'est ainsi que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et l'obstruction biliaire prolongent la demi-vie de cette hormone.

Rôles physiologiques

Le glucagon est une hormone importante pour maintenir la normoglycémie dans les conditions physiologiques comme le jeûne et l'exercice physique. C'est l'hormone du besoin énergétique.

Les cibles cellulaires qui portent le récepteur adéquat sont principalement : l'hépatocyte, l'adipocyte, les cellules β des îlots de Langerhans, l'hypothalamus, le cœur et les reins.

- Au niveau du foie, il augmente la production hépatique de glucose par inhibition de la synthèse de glycogène et en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Il stimule la cétogénèse et inhibe la lipogénèse hépatique.
- Le glucagon diminue la concentration plasmatique en acides aminés en augmentant leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogénèse.
- Ses effets sur le rein sont multiples : augmentation de l'excrétion urinaire des phosphates et du sodium, augmentation du débit de filtration glomérulaire.
- Au niveau du cœur, il a des effets chronotropes et inotropes positifs. Il est un traitement efficace du choc cardiogénique, de l'insuffisance cardiaque aiguë et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou en anti-dépresseurs tricycliques.

Pathologies du glucagon

– Glucagonome

Il s'agit d'une prolifération tumorale, généralement maligne, qui intéresse les cellules α des îlots de Langer-

hans. C'est une tumeur rare (1 % de l'ensemble des tumeurs endocrines de l'axe gastro-entéro-hépatique) avec une moyenne d'âge de diagnostic à 65 ans.

Les manifestations cliniques comportent :

- une perte de poids par action catabolique du glucagon ;
- des lésions cutané-omuqueuses dans 80 % des cas avec érythème nécrolytique migrateur. Celles-ci pourraient être dues à l'hypoaminoacidémie et à la carence en acides gras essentiels par excès de glucagon ;
- une anémie macrocytaire normochrome par effet dépresseur sur l'érythropoïèse ;
- une maladie thromboembolique pouvant être consécutive à un excès de facteur X produit par la tumeur ;
- une hypoaminoacidémie ;
- une intolérance glucidique soit simple, soit allant jusqu'au diabète de type 2 dans 80 % des cas.

Les concentrations de glucagon retrouvées dans la circulation sont très élevées (10 à 100 fois les valeurs physiologiques).

— *Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)*

Il s'agit d'un syndrome génétique à transmission autosomique dominante, caractérisé principalement par l'atteinte des parathyroïdes, du tractus gastro-entéro-pancréatique et de l'antéhypophyse. Les manifestations cliniques sont nombreuses en fonction de l'organe affecté.

Dans cette pathologie complexe, l'atteinte du tractus gastro-entéro-hépatique est présente dans 50 à 80 % des cas et représente fréquemment la manifestation inaugurale.

Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le gastrinome, puis l'insulinome et le glucagonome.



Grimaldi A.
Traité de diabétologie. Glucagon.
Paris : Flammarion, 2005 ; pp. 67-89.