

# Régulation de la glycémie

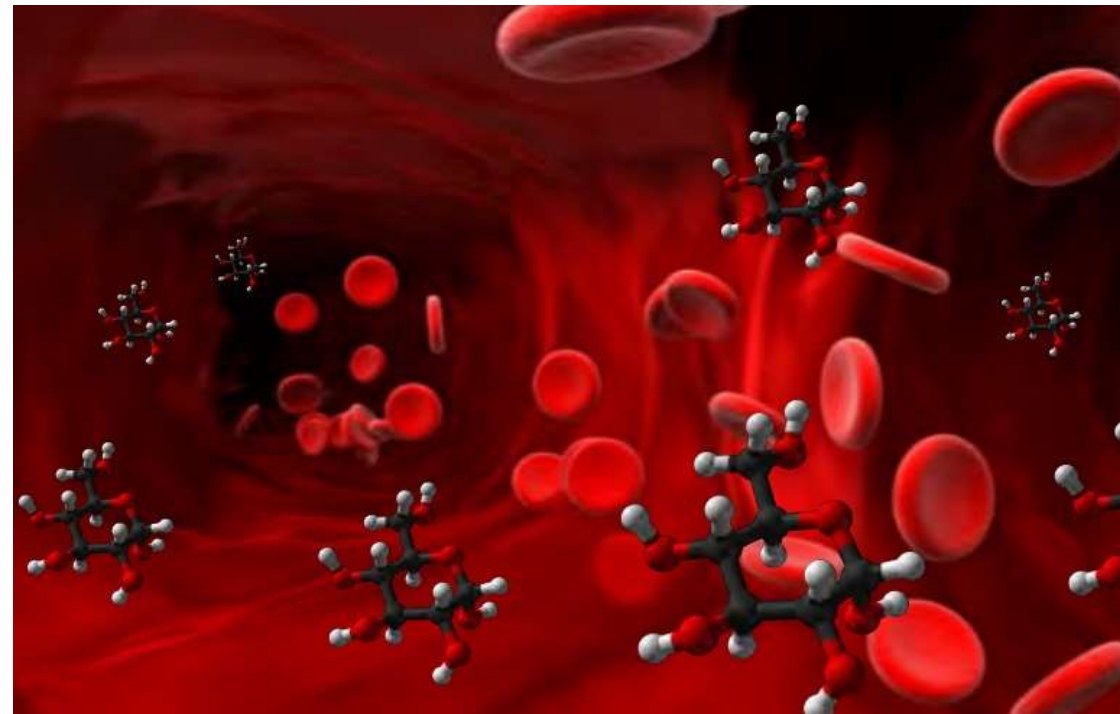
- **Physiologie de l'homme nourri et à jeun**

28 janvier 2026

**Dr. Thierry Brun, Ph.D**

Thierry.brun@unige.ch

Département de Physiologie Cellulaire et Métabolisme



**FACULTÉ DE MÉDECINE**



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

# Plan du cours

Dans ce cours, nous traitons de **la régulation de la glycémie** en abordant les thèmes suivants:

- L'**homéostasie** du glucose plasmatique
- L'utilisation et la production de glucose
- Le **pancréas endocrine** et la régulation de la sécrétion d'insuline
- Rôles de l'insuline et du glucagon sur le métabolisme du glucose
- **Principales hormones de contre-régulation de l'insuline**

## Objectifs d'apprentissage

A la fin de ce cours, vous serez capable:

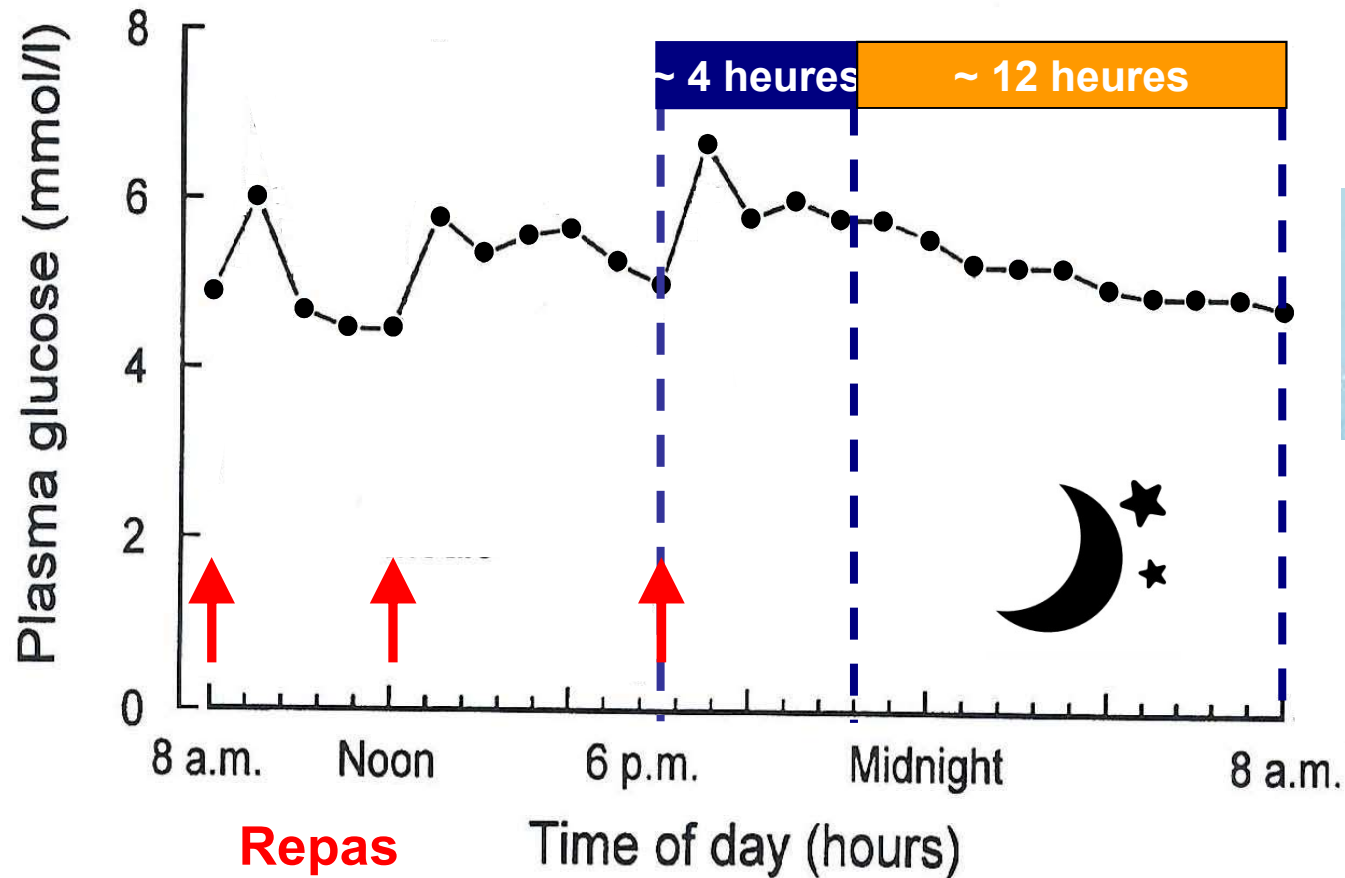
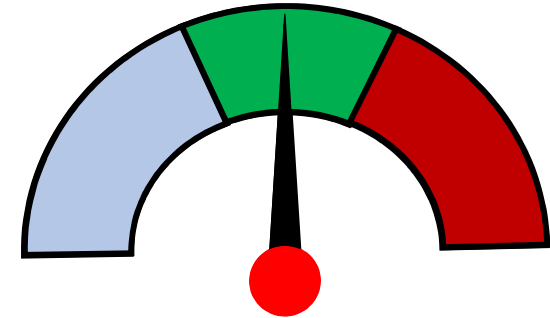
- D'expliquer l'**adaptation métabolique en phase absorptive, post-absorptive et pendant le jeûne court et prolongé**
- **D'intégrer les grandes voies biochimiques métaboliques**, telles que le métabolisme du glycogène, la néoglucogenèse et la cétogenèse (voir également les cours du Prof. P. Maechler)

**Références** : Vander AJ et al. *Physiologie humaine*; Moussard C *livre biochimie*

# Glycémie sur 24 h chez un sujet normal

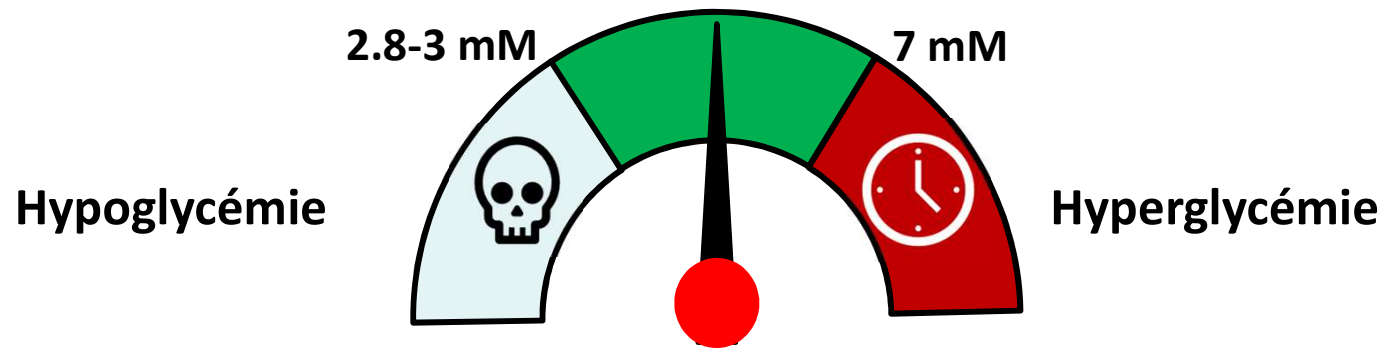
 Période absorptive ou post-prandiale

 Période post-absorptive (jeûne physiologique)





## La glycémie doit être maintenue dans des limites étroites



- La glycémie basale varie avec l'âge, elle devrait se situer entre 4,5 et 7.0 mmol/l

### Glycémie normale :

à jeun (ne rien manger ni boire sauf de l'eau depuis 8 heures) :

**inférieure à 5.6 mmol/l**

2 heures après un repas (75g glucose) : inférieure à 7.8 mmol/l

- **Hypoglycémie si  $< 2.8-3.0$  mmol/l chez les sujets normaux**

Effets immédiats: faim, transpiration, frissons, fatigue puis perte d'attention, confusions, coma et lésions cérébrales

# Glycémie anormale sur 24 h

*Pour info seulement*

## **Glycémie anormale (intolérance au glucose):**

à jeun (depuis 8 heures) : entre 5.6 et 6.9 mmol/l

2 heures après un repas (75g glucose) : entre 7.8 et 11.0 mmol/l

## **Diabète (hyperglycémie):**

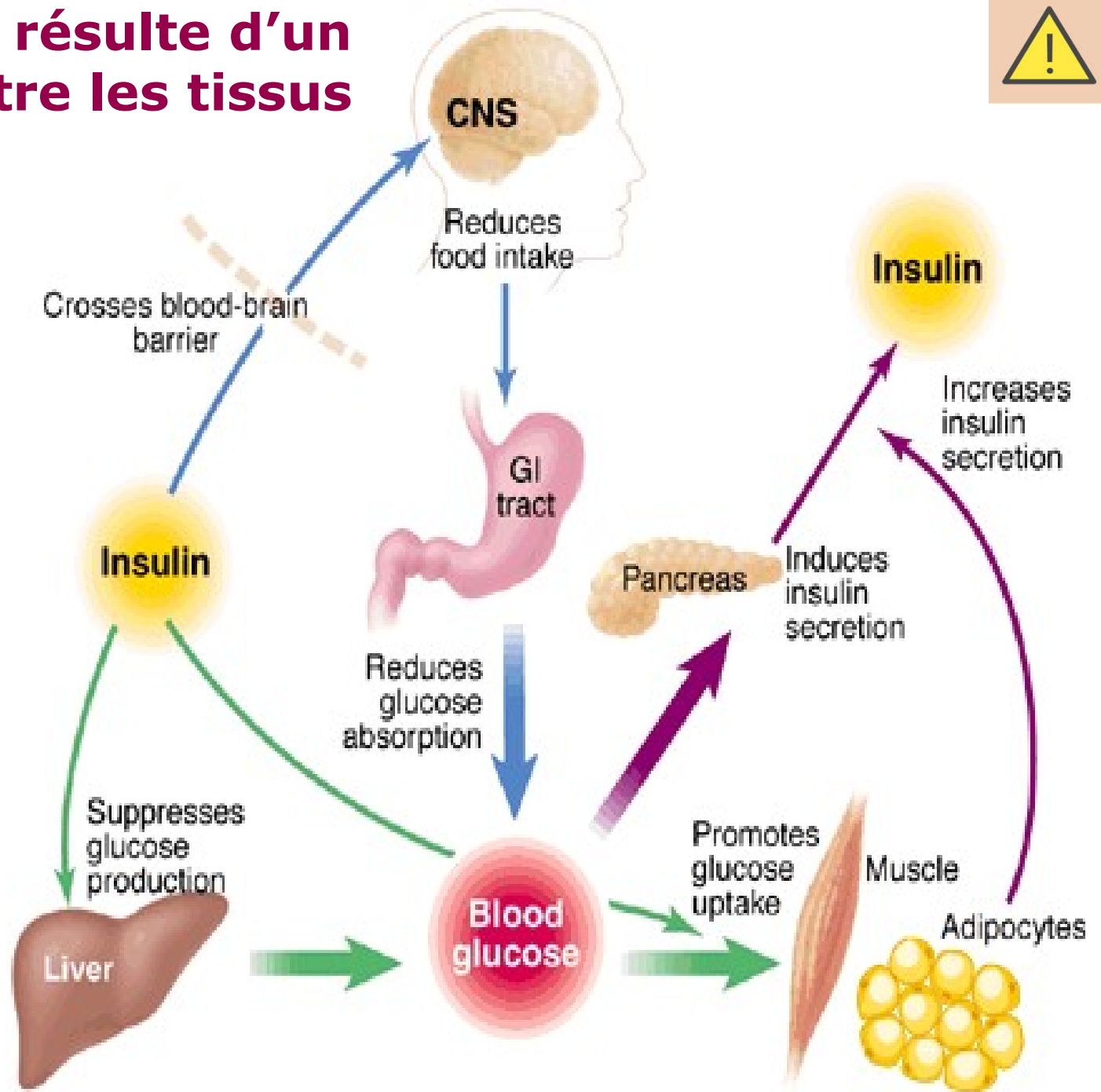
à jeun (depuis 8 heures) : égale ou supérieure à 7.0 mmol/l

2 heures après un repas/n'importe quel moment de la journée: égale ou supérieure à 11.1 mmol/l

## ➤ **Diabète (hyperglycémie)**

**Effets à long terme (années), complications oculaires, rénales, nerveuses, circulatoires, principalement par glycation des protéines**

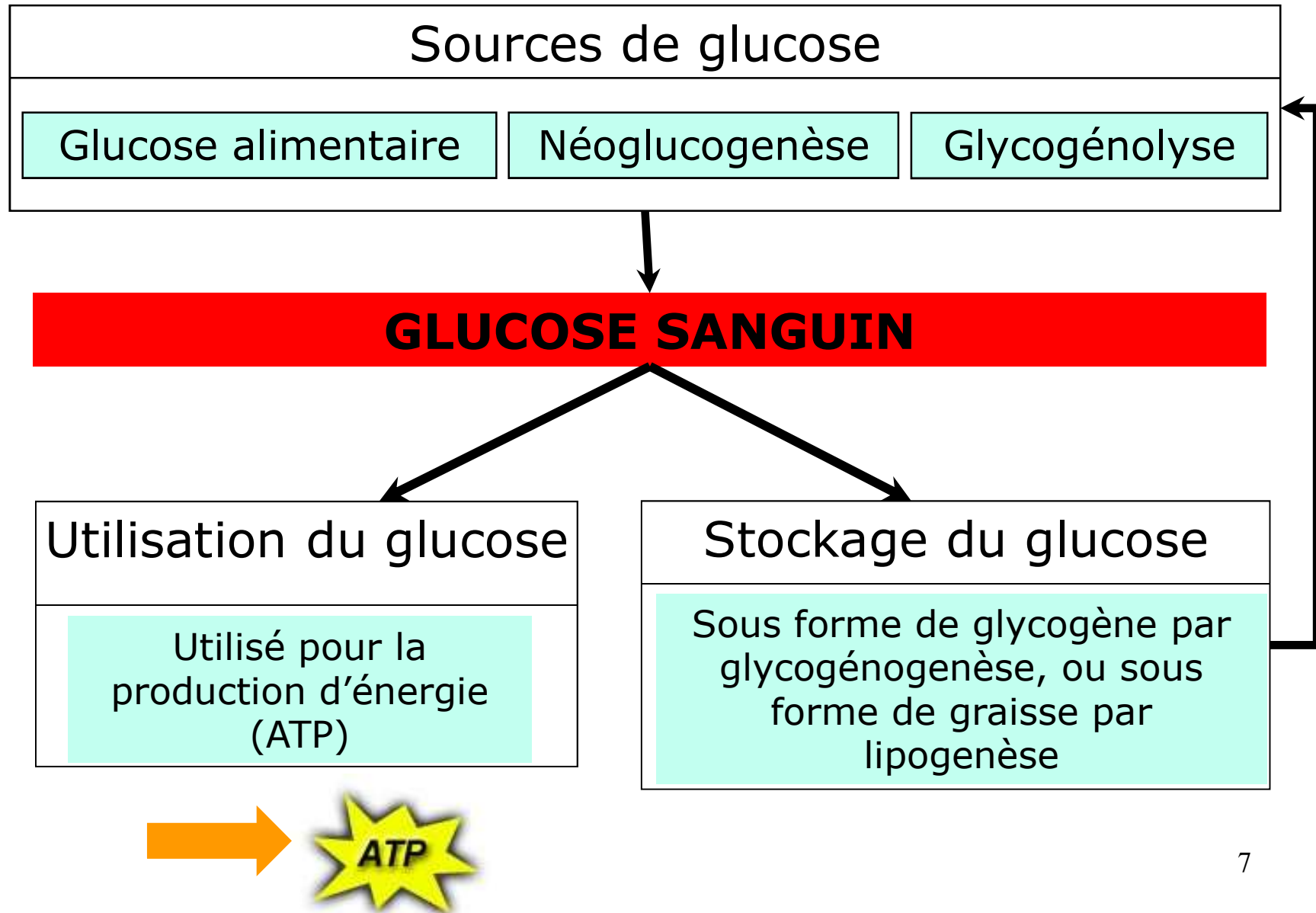
# La glycémie résulte d'un dialogue entre les tissus



Schwartz (2000)  
*Science* 289:2066

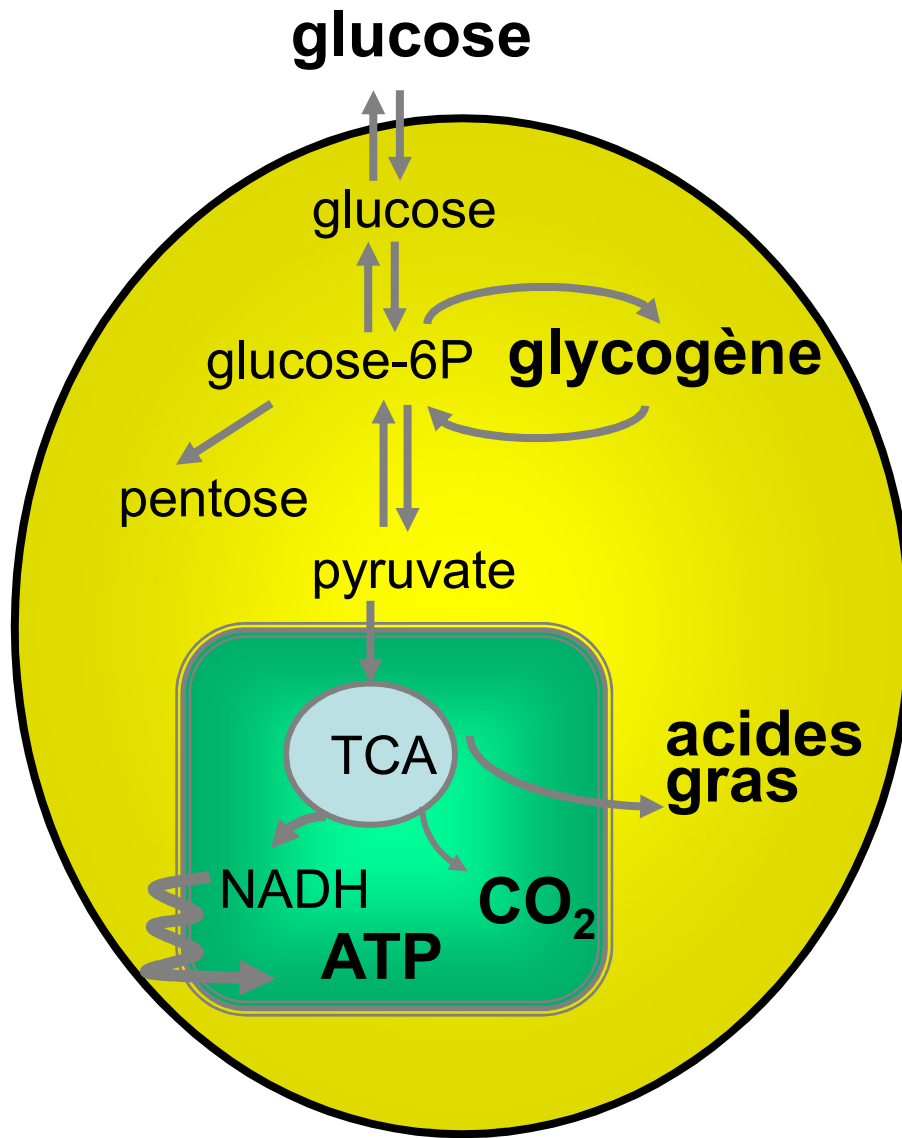


# La glycémie résulte de l'équilibre entre la production et l'utilisation de glucose





# Définition des voies métaboliques du glucose



Cellule non définie

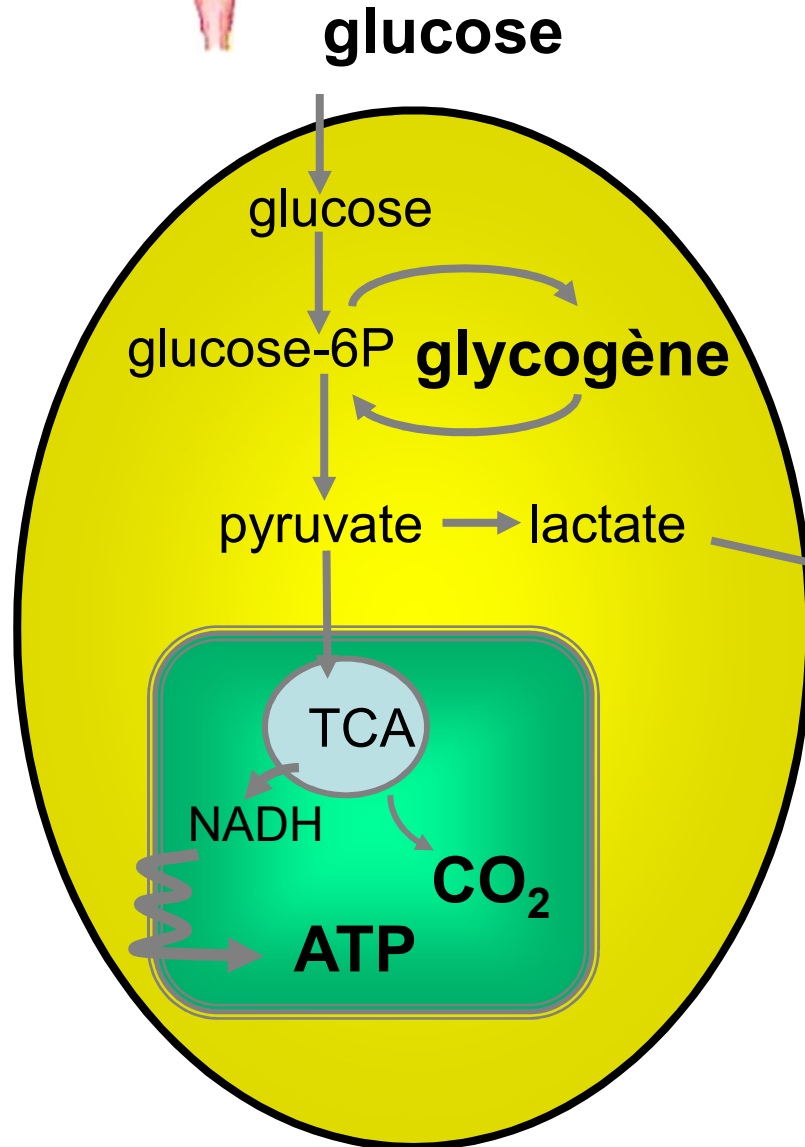
- Glucose → pyruvate:  
**glycolyse**
- Pyruvate → ATP, CO<sub>2</sub>:  
**cycle de Krebs (TCA)**
- Glucose → glycogène:  
**glycogénogenèse**
- Glucose → acides gras:  
**lipogenèse**
- Glucose → riboses  
(nucléotides), NADPH  
**Voie des pentoses**
- Glycogène → glucose-6-P:  
**glycogénolyse**
- Pyruvate → Glucose-6-P →  
glucose: **néoglucogenèse**



# Utilisation du glucose par le muscle

Selon les conditions, le muscle:

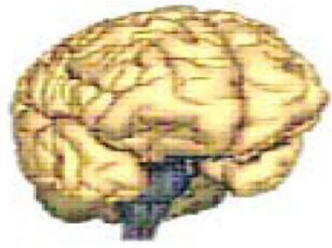
- synthétise ou dégrade le **glycogène**
- utilise le glucose via la glycolyse et produit du **lactate**
- oxyde le glucose en **CO<sub>2</sub> + ATP**



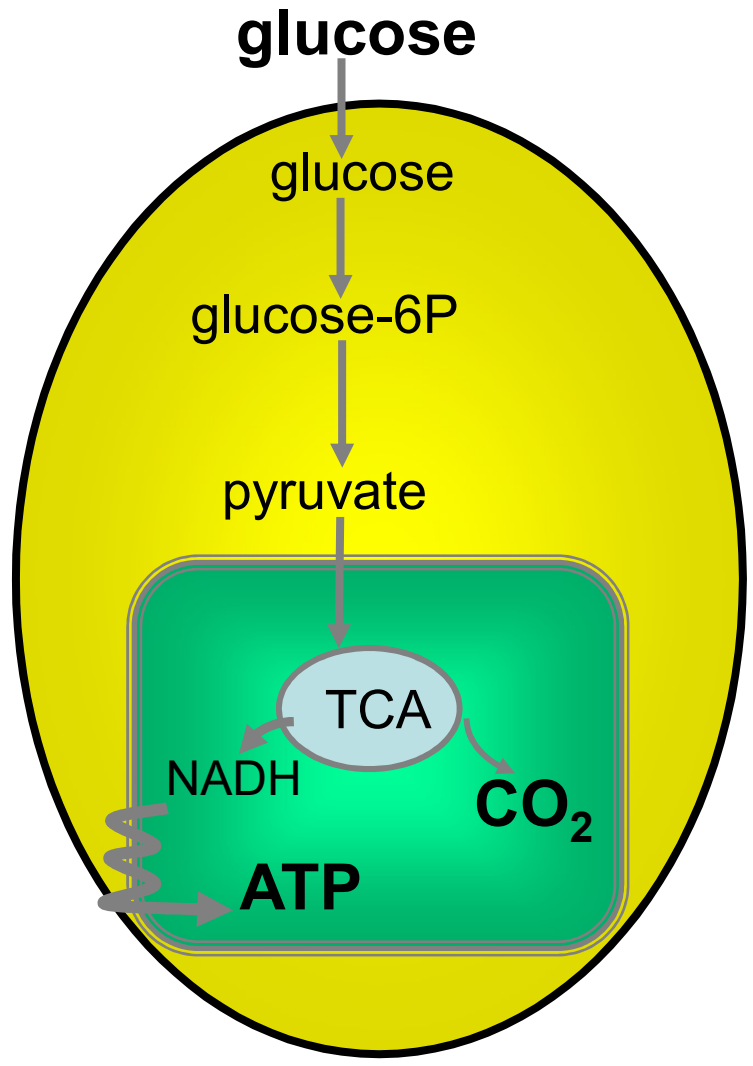
**lactate**

Le muscle ne relâche pas de glucose; la dégradation du glycogène musculaire fournit de l'énergie à "usage interne".

**Le muscle ne participe pas au maintien de la glycémie**



# Utilisation de glucose par le cerveau



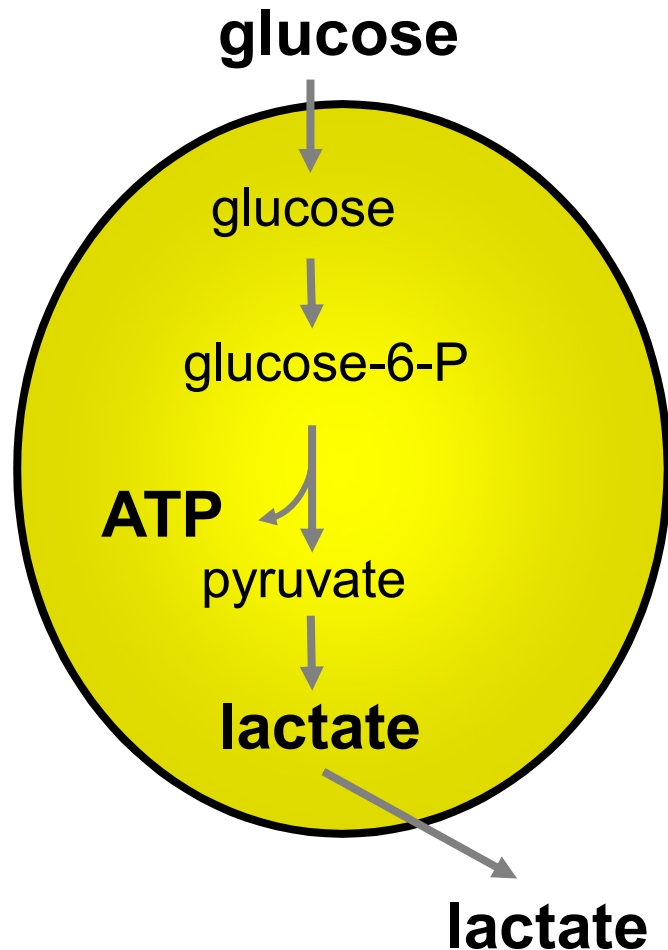
- **Le cerveau ne consomme que du glucose** (et des corps cétoniques en cas de jeûne prolongé)
- Il utilise 20 % du glucose total utilisé par l'organisme
- Il oxyde complètement le glucose en **CO<sub>2</sub> + ATP**



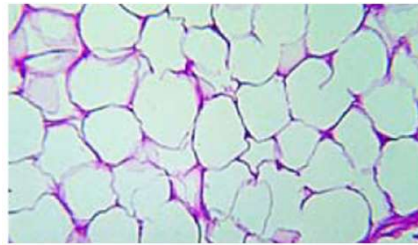


## Utilisation du glucose par les globules rouges

- Les globules rouges n'ont pas de mitochondries
- Ne font que de la glycolyse



- **Produisent du lactate (substrat de la néoglucogenèse)**
- *2, 3 – diphosphoglycérate (2,3- BPG, intermédiaire métabolique de la glycolyse) joue un rôle important dans le transport d'oxygène (ligand de l'hémoglobine, diminue son affinité pour O<sub>2</sub> et stabilise la forme désoxy, libération de l'O<sub>2</sub> à proximité des tissus cibles)*



# Utilisation du glucose par le tissu adipeux (cours Prof. P. Maechler)

Selon la situation nutritionnelle, le tissu adipeux :

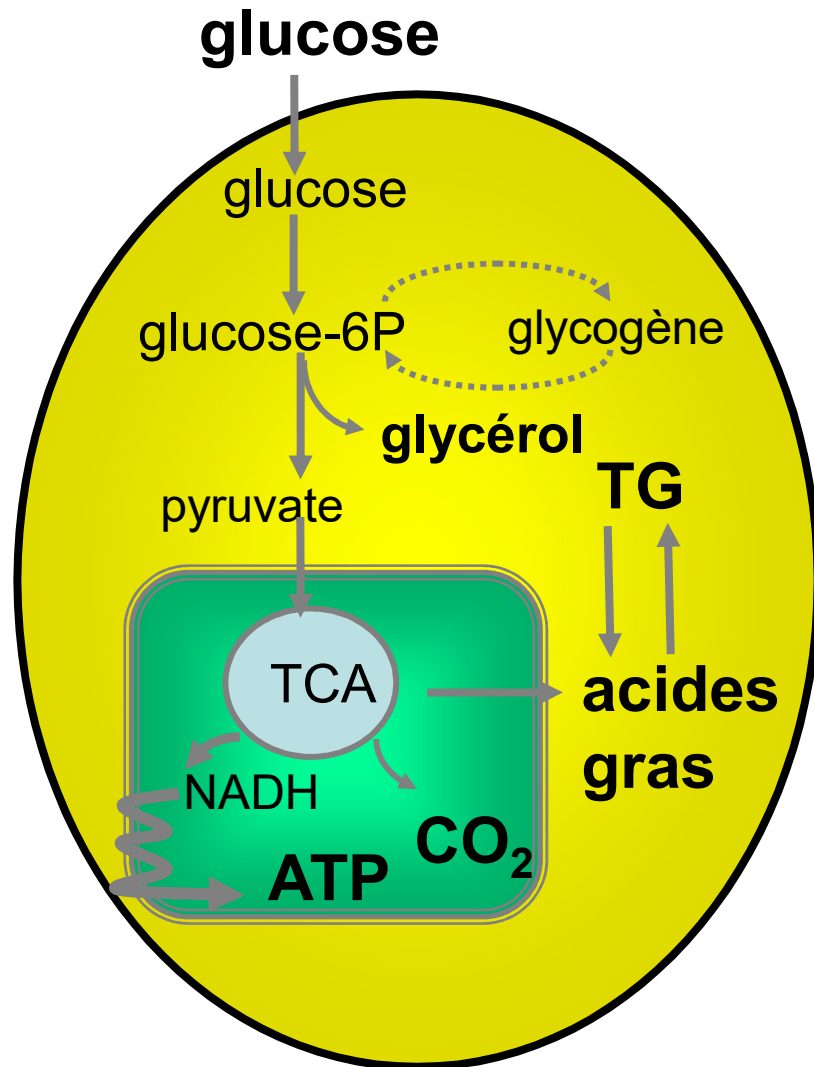
- oxyde le glucose en  $\text{CO}_2 + \text{ATP}$



- synthétise du glycérol et des **acides gras**, estérification en **triglycérides (TG)** = **lipogenèse**. Activation en glycérol-3-P pour l'estérification en TG

- en cas de jeûne, **dégradation des TG** en acides gras et glycérol = **lipolyse**

- **Produit du glycérol (substrat de la néoglucogénèse)**





# Utilisation du glucose par le foie

Selon la situation nutritionnelle, le foie:

- synthétise ou dégrade le **glycogène**
- oxyde le glucose en **CO<sub>2</sub> + ATP**

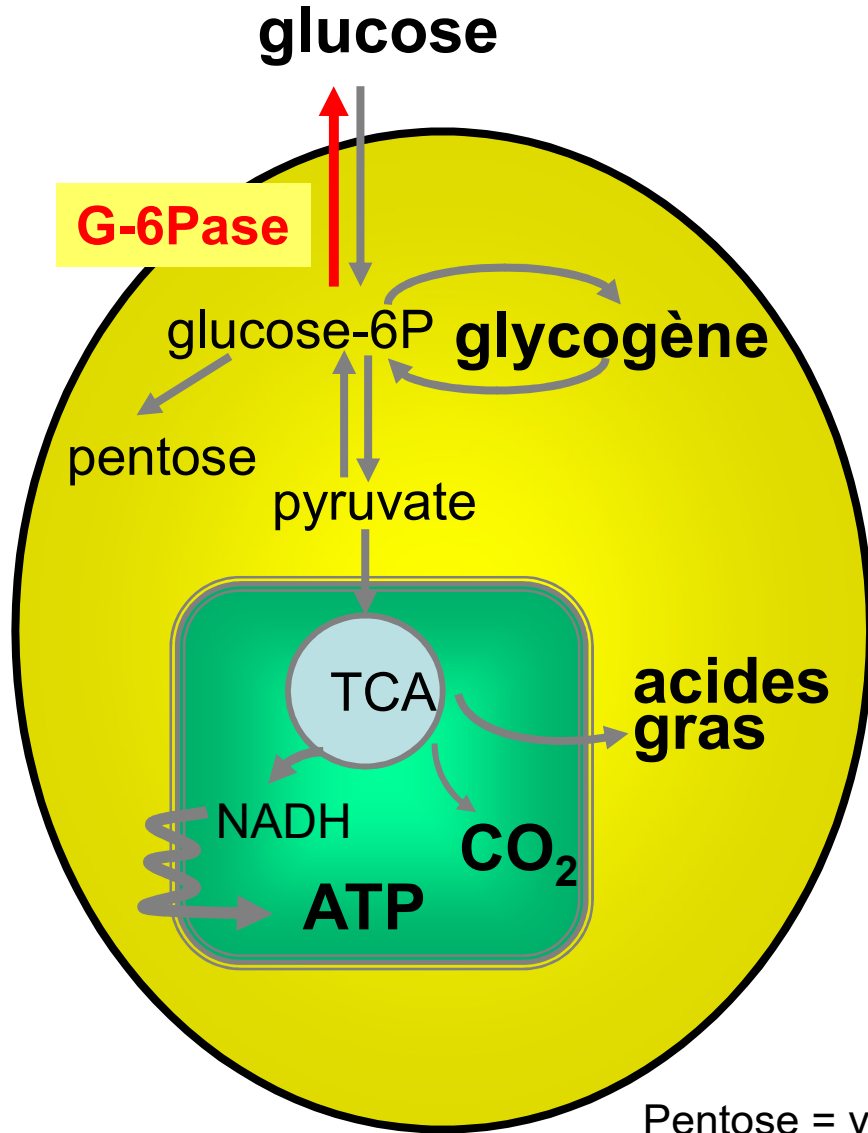


ou synthétise des **acides gras et TG**

- en cas de jeûne physiologique, **produit du glucose à partir de pyruvate ou d'autres composés = néoglucogenèse**

- **synthétise des corps cétoniques = cétonenèse** (jeûne court et prolongé)

**Le foie relâche du glucose dans le sang; la dégradation du glycogène permet de maintenir la glycémie**



Pentose = voie des pentoses

# Métabolisme des nutriments en fonction de l'état nutritionnel

- **Phase absorptive (post-prandiale):**
  - période d'env. 4 heures suite à un repas
- **Phase post-absorptive (jeûne physiologique):**
  - période d'env. 12 heures suivant la phase absorptive
- **Jeûne:**
  - période de non-alimentation dépassant ~ 16 heures

# **Métabolisme des nutriments en fonction de l'état nutritionnel**

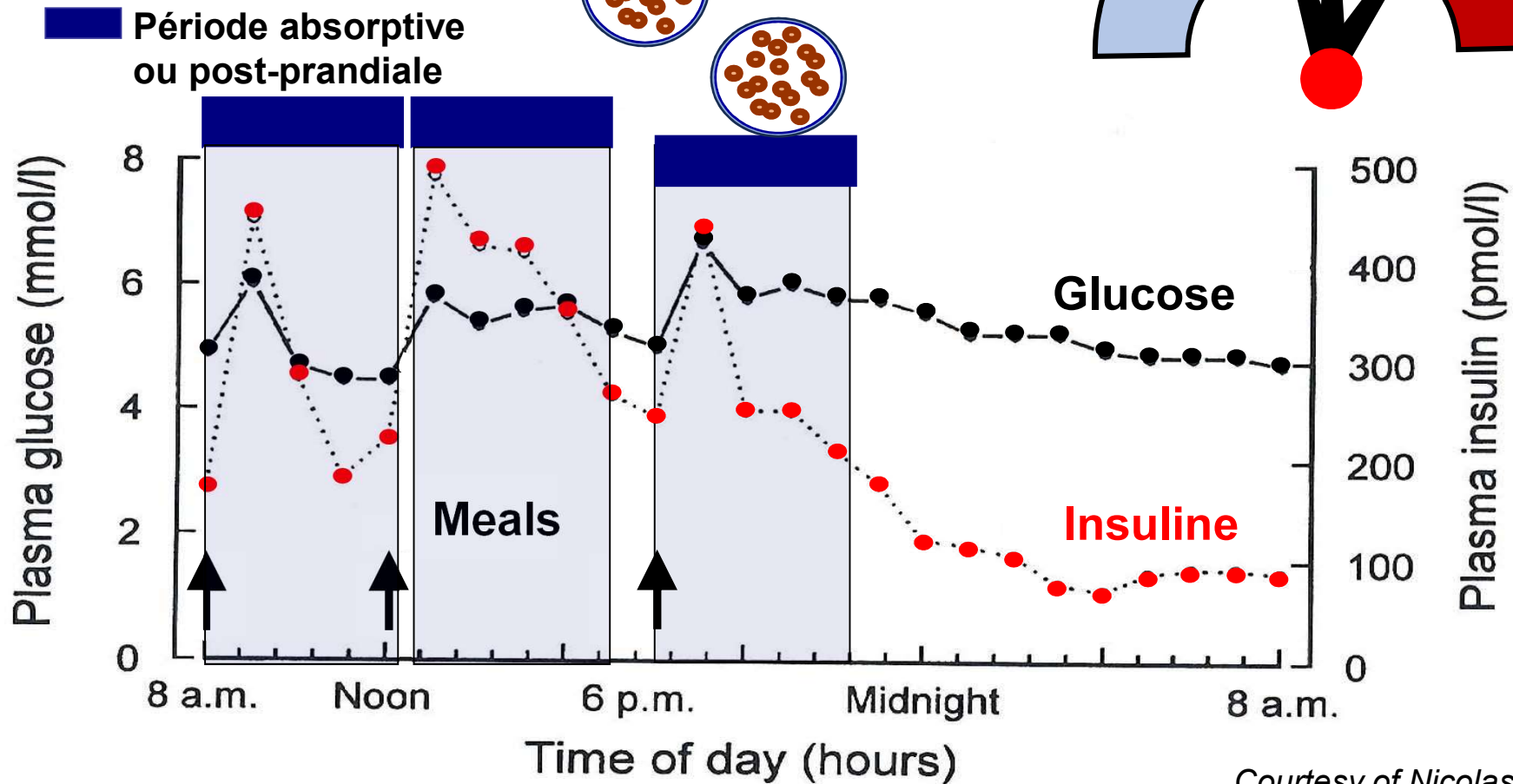
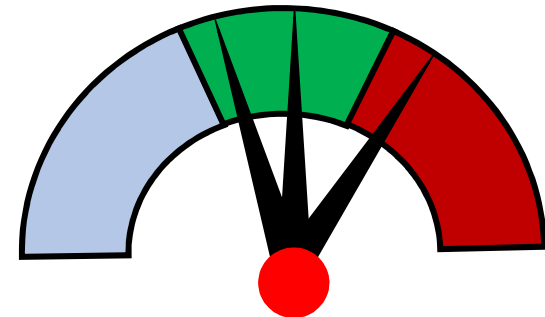
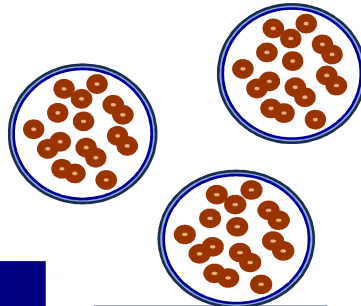
**Phase absorptive (post-prandiale)**

**Que se passe-t'il pendant la phase absorptive?**

# Variations du glucose et de l'insuline dans le plasma au cours de la journée

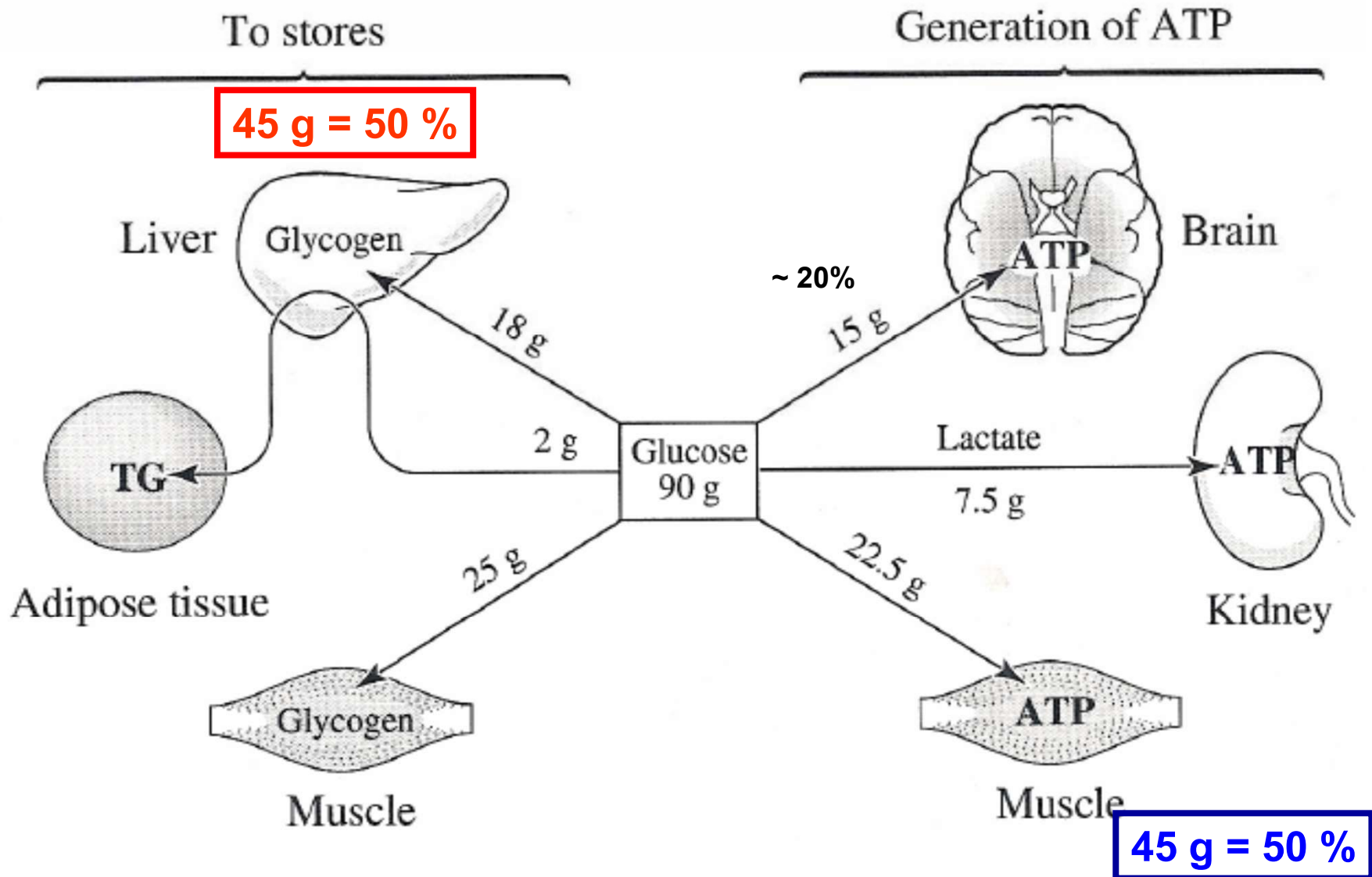


+ Insuline



Courtesy of Nicolas Baez

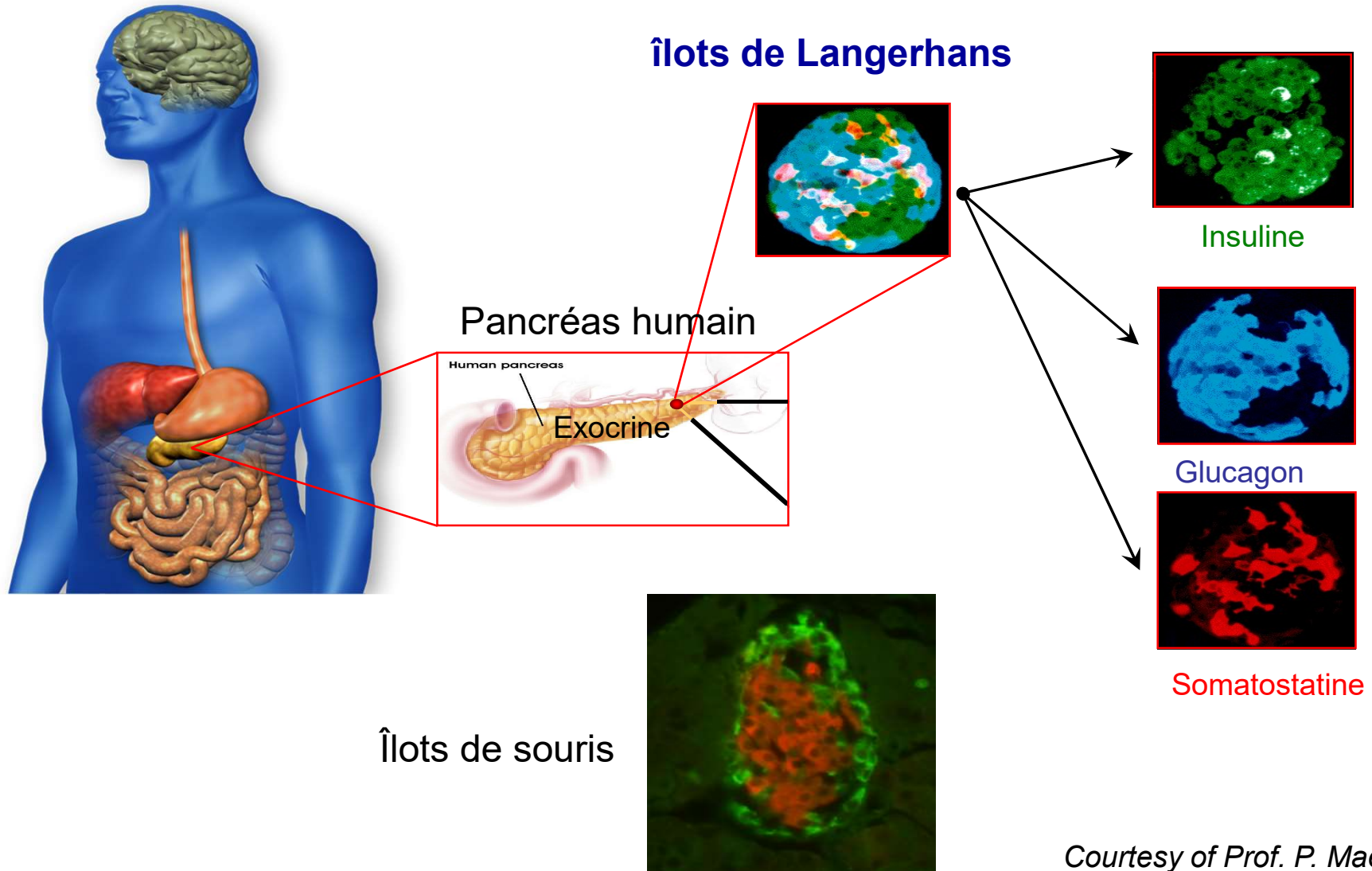
# Utilisation du glucose par différents organes pendant les 3h qui suivent un repas de 90 g de glucides



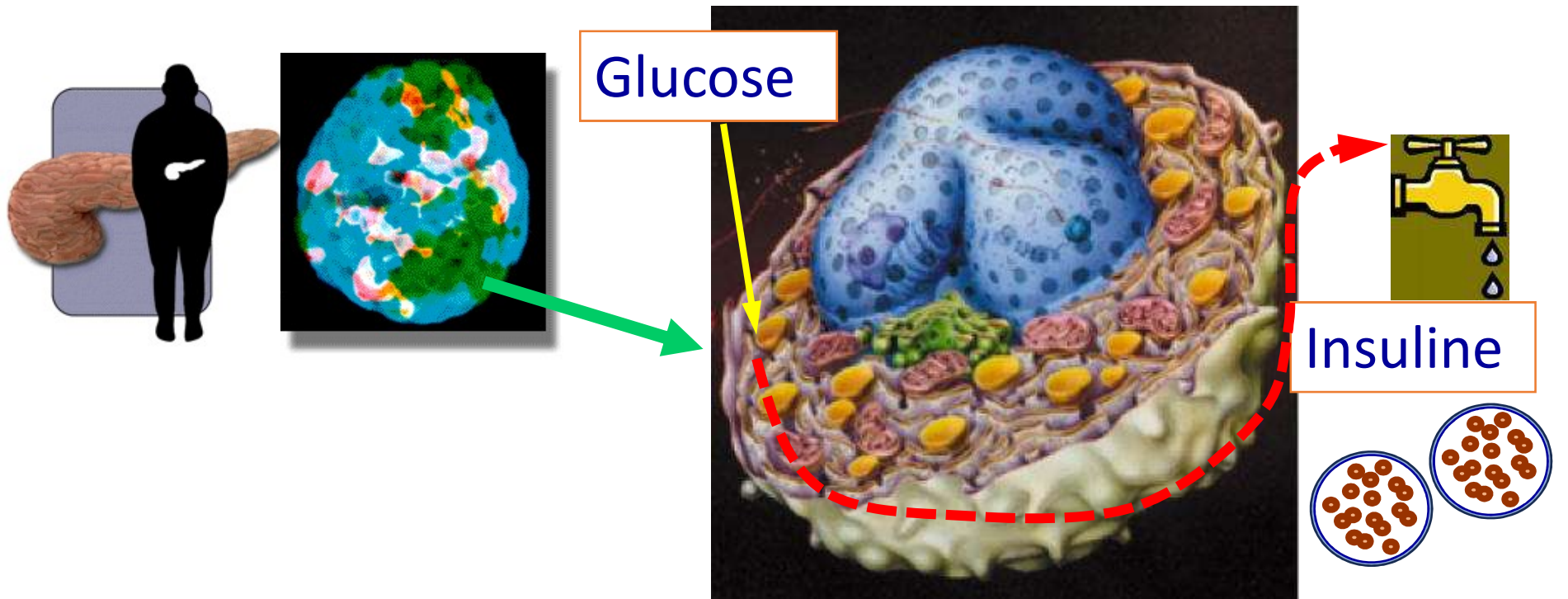
## Réserves d'énergie d'un homme nourri de 70 kg

Organe	Énergie disponible (kcal)		
	Glucose ou glycogène	Triglycérides	Protéines mobilisables
Sang	60	45	0
Foie	400	450	400
Cerveau	8	0	0
Muscle	1200	450	24'000
Tissu adipeux	80	135'000	40

# Les îlots de Langerhans: micro-organes régulateurs du glucose sanguin (cours Prof. C. Dibner)



# La cellule $\beta$ (bêta): détecteur du sucre

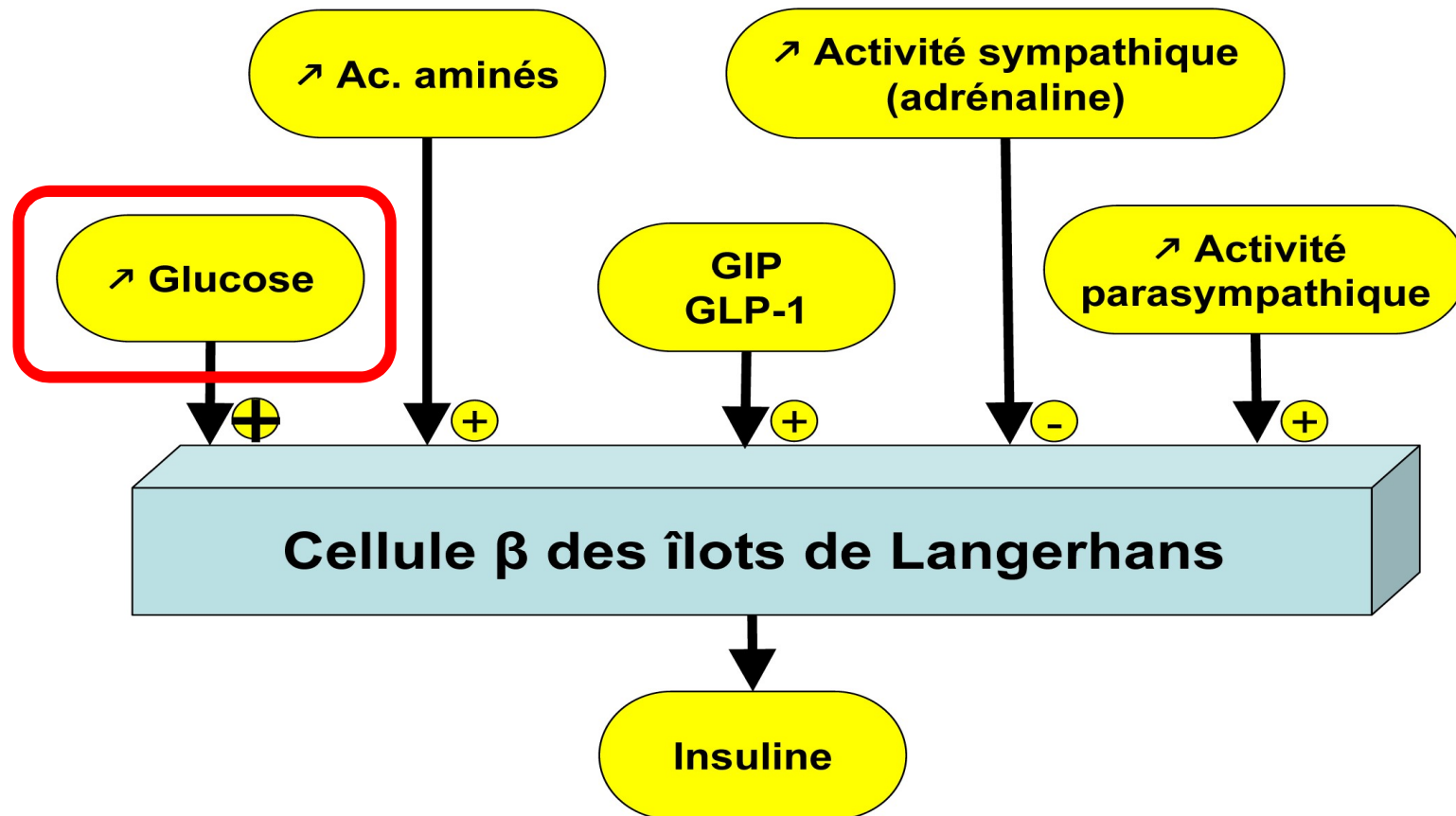


Glucose

Insuline

# Le glucose est le principal stimulus de la sécrétion d'insuline, hormone anabolique

Mais son effet peut être modulé par d'autres facteurs:

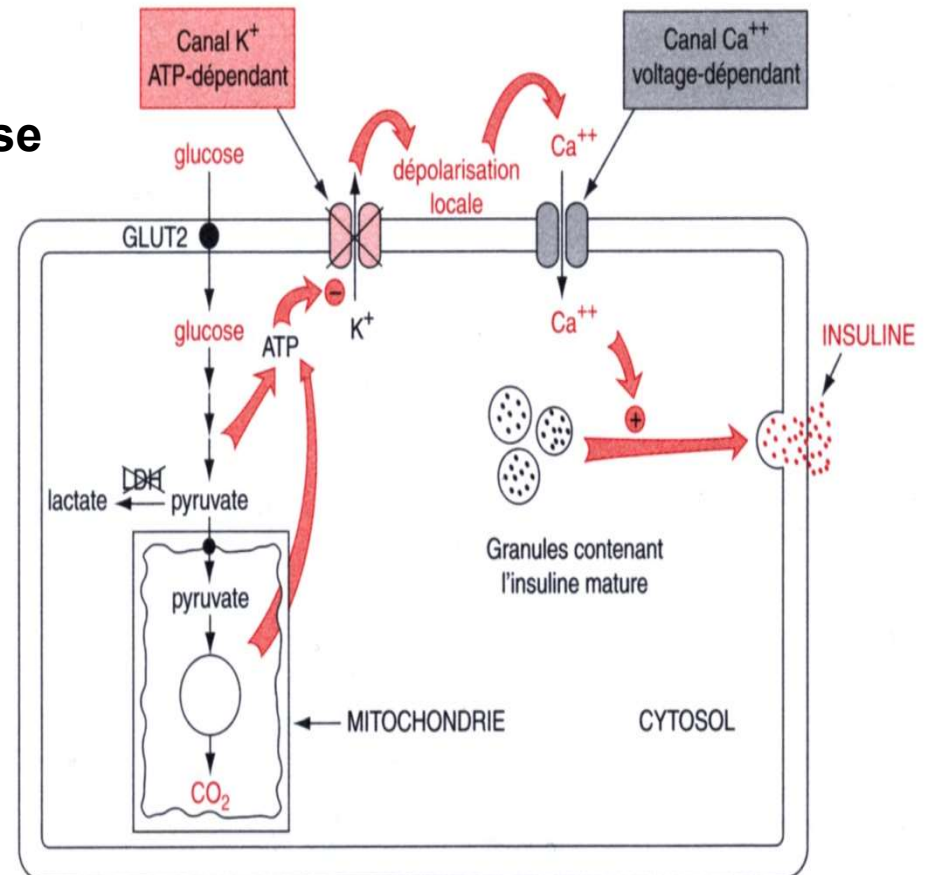


GIP = gastric inhibitory polypeptide ou glucose-dependent insulinotropic peptide  
GLP-1 = glucagon-like peptide-1



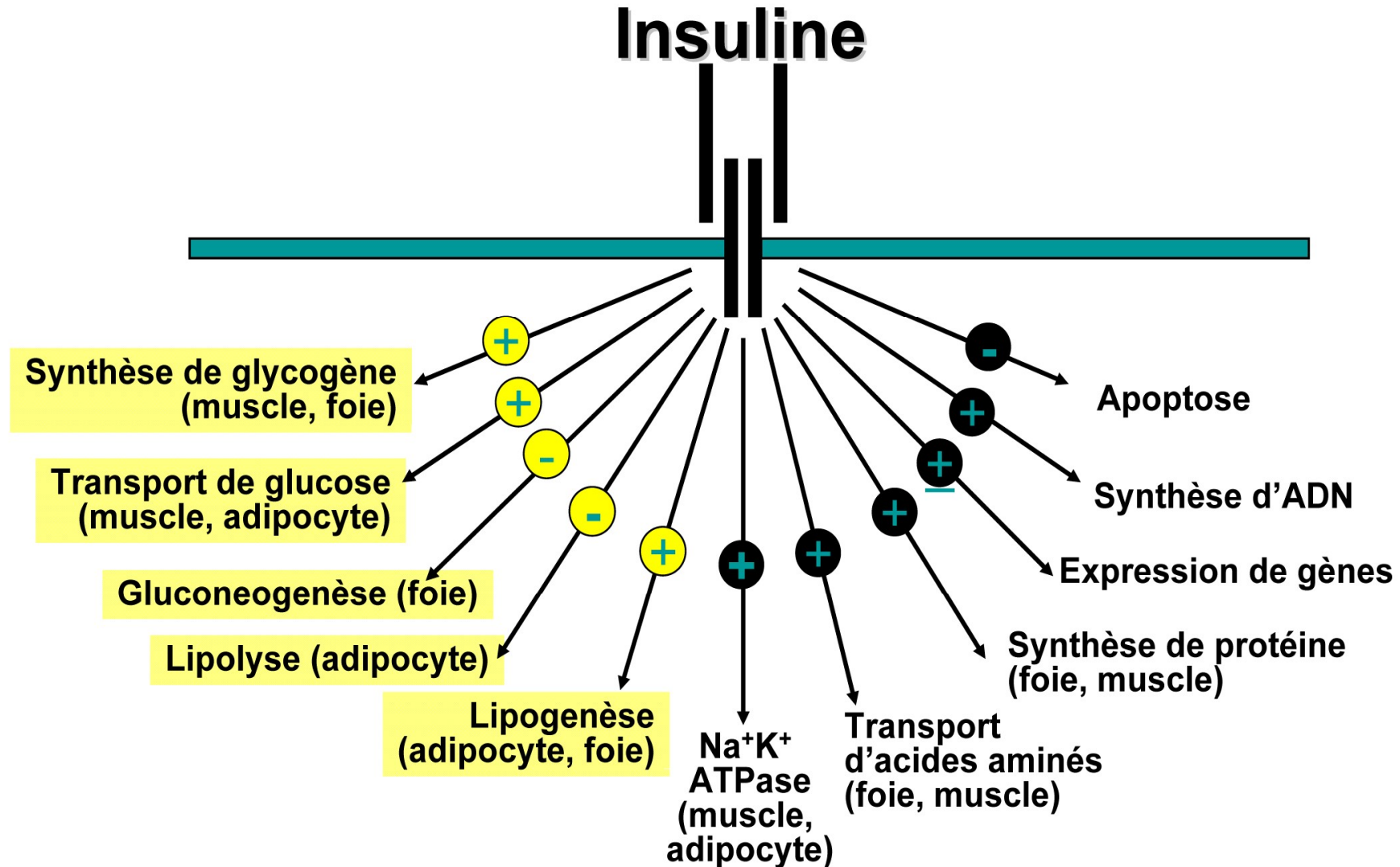
# Une augmentation de la glycémie se traduit par une sécrétion d'insuline

- Le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$
- Est phosphorylé en G6P par la glucokinase
- Métabolisé en pyruvate, entre dans la mitochondrie et est oxydé en  $\text{CO}_2$
- Production d'ATP, qui va fermer un canal  $\text{K}^+$  sensible à l'ATP
- Le  $\text{K}^+$  ne pouvant plus sortir, la cellule va se dépolariiser  $\longrightarrow$  activation des canaux calciques sensibles au potentiel de la cellule
- Augmentation de  $\text{Ca}^{++}$   $\longrightarrow$  exocytose des granules contenant l'insuline



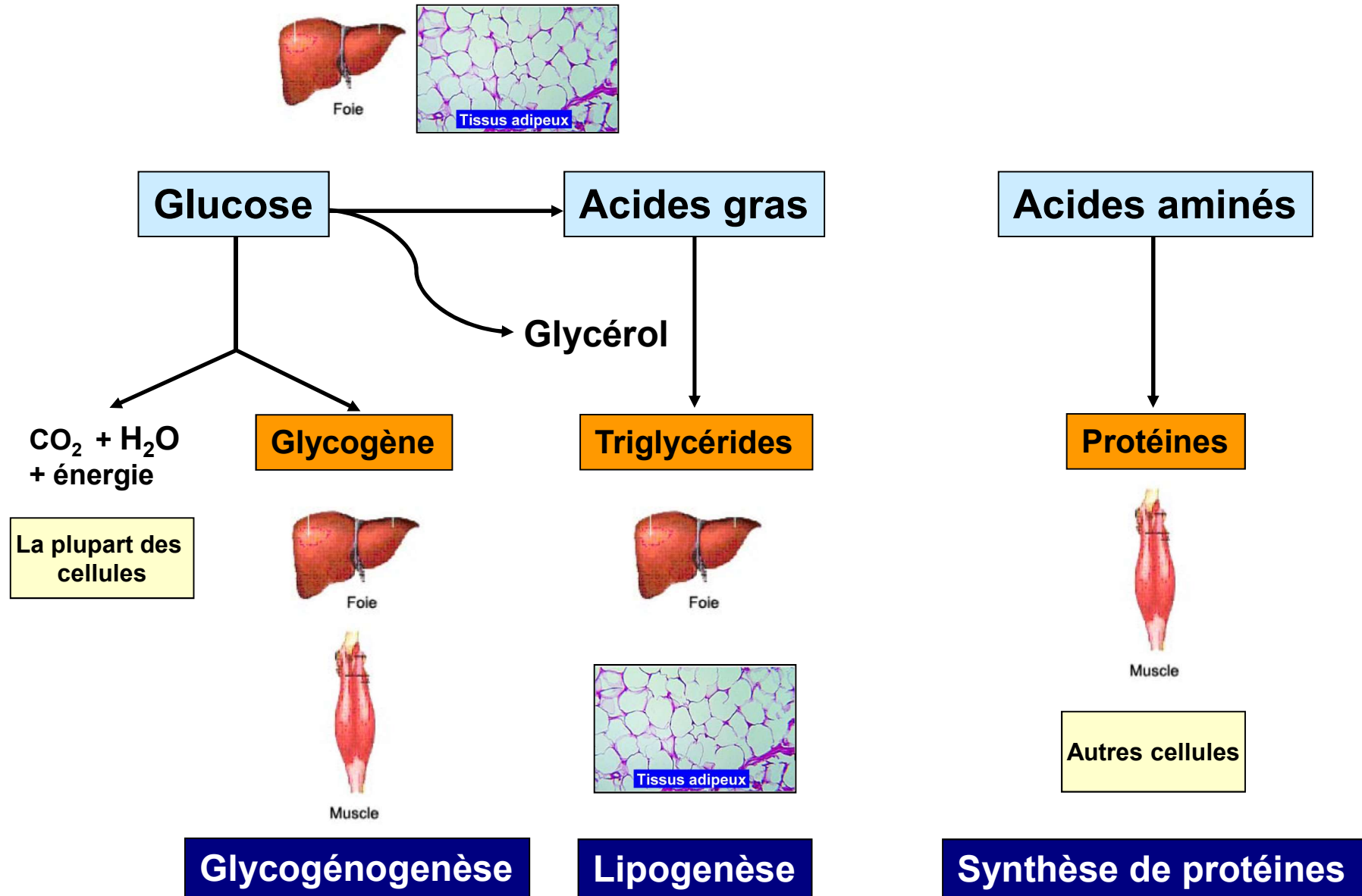


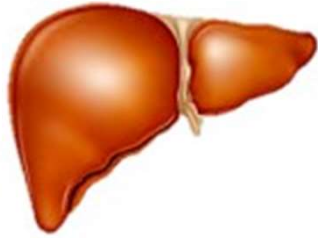
# Multiplicité des effets biologiques de l'insuline et leurs spécificité tissulaire



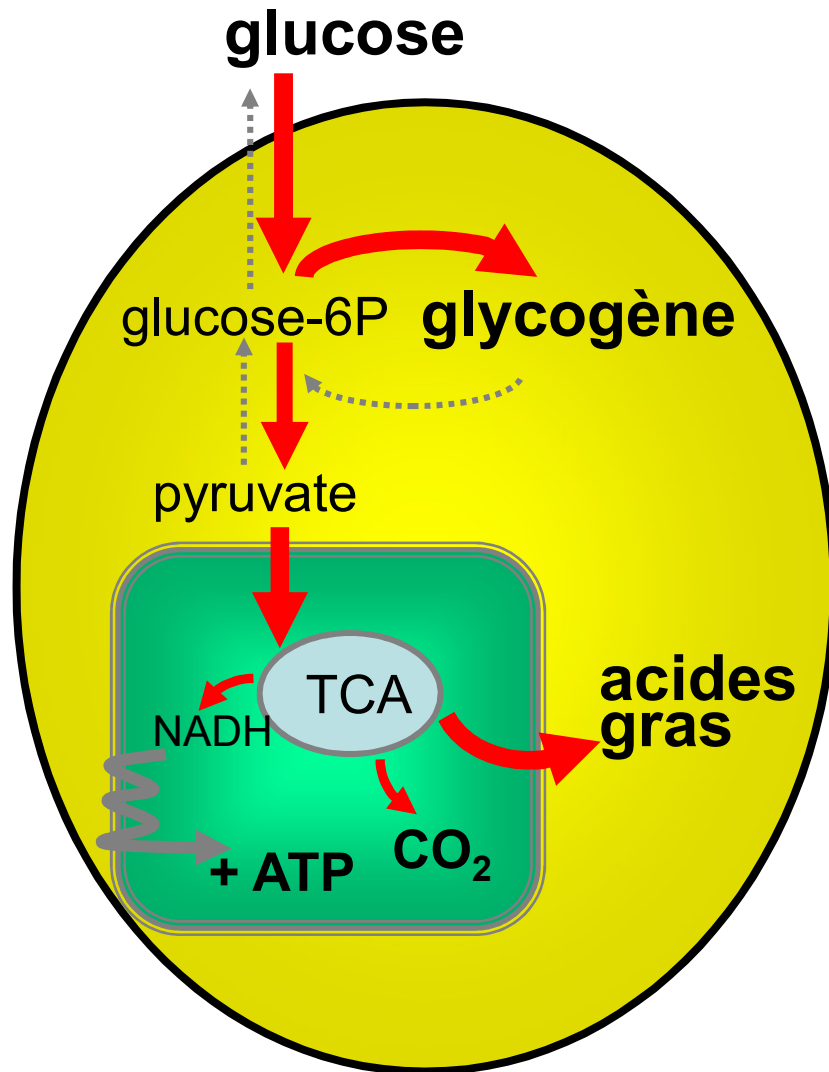


# Principales réactions de la phase absorptive





## Utilisation du glucose par le foie: effets de l'insuline



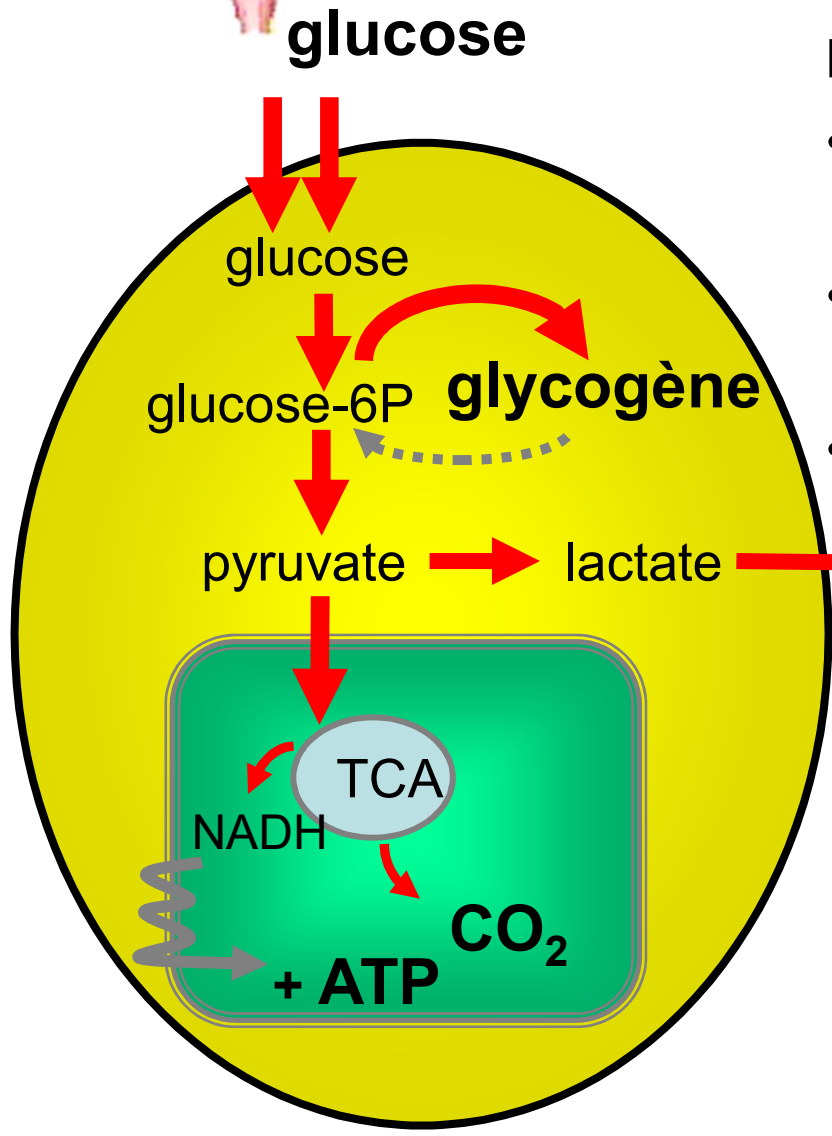
Sous l'influence de l'insuline, le foie:

- augmente la **synthèse de glycogène**
- augmente la **synthèse d'acides gras**
- diminue sa **production de glucose** en
  - diminuant la néoglucogenèse
  - diminuant la glycogénolyse

**Le foie produit moins de glucose; il en utilise plus !**



# Utilisation du glucose par le muscle: effets de l'insuline

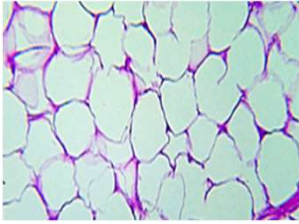


Dans le muscle, l'insuline:

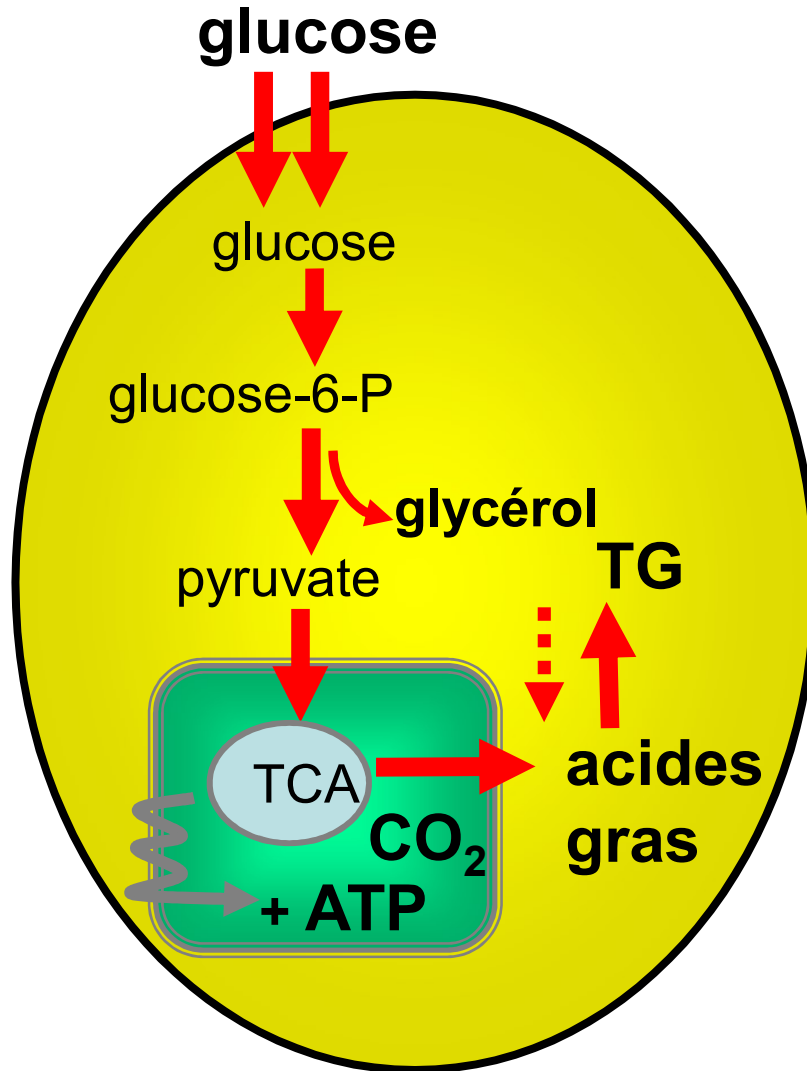
- augmente le transport de glucose (GLUT4)
- augmente la **synthèse de glycogène** (glycogène synthase)
- augmente la **glycolyse** (effet de masse)

Autres effets de l'insuline:

- augmente la **synthèse des protéines**
- diminue leur dégradation (catabolisme)
- active la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase



## Utilisation du glucose par le tissu adipeux: effets de l'insuline



Dans les adipocytes, l'insuline:

- augmente le **transport de glucose** (GLUT4)
- augmente la **synthèse d'acides gras** et leur **estérification en triglycérides (TG)** (acides gras synthétisés *de novo* ou provenant des TG alimentaires hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL))
- L'insuline inhibe la **lipase intracellulaire hormone-sensible**; elle empêche l'**hydrolyse des TG** (lipolyse)  
→ réduction des taux d'acides gras dans le sang

# Utilisation du glucose par toutes les cellules.

## Transport par diffusion facilitée

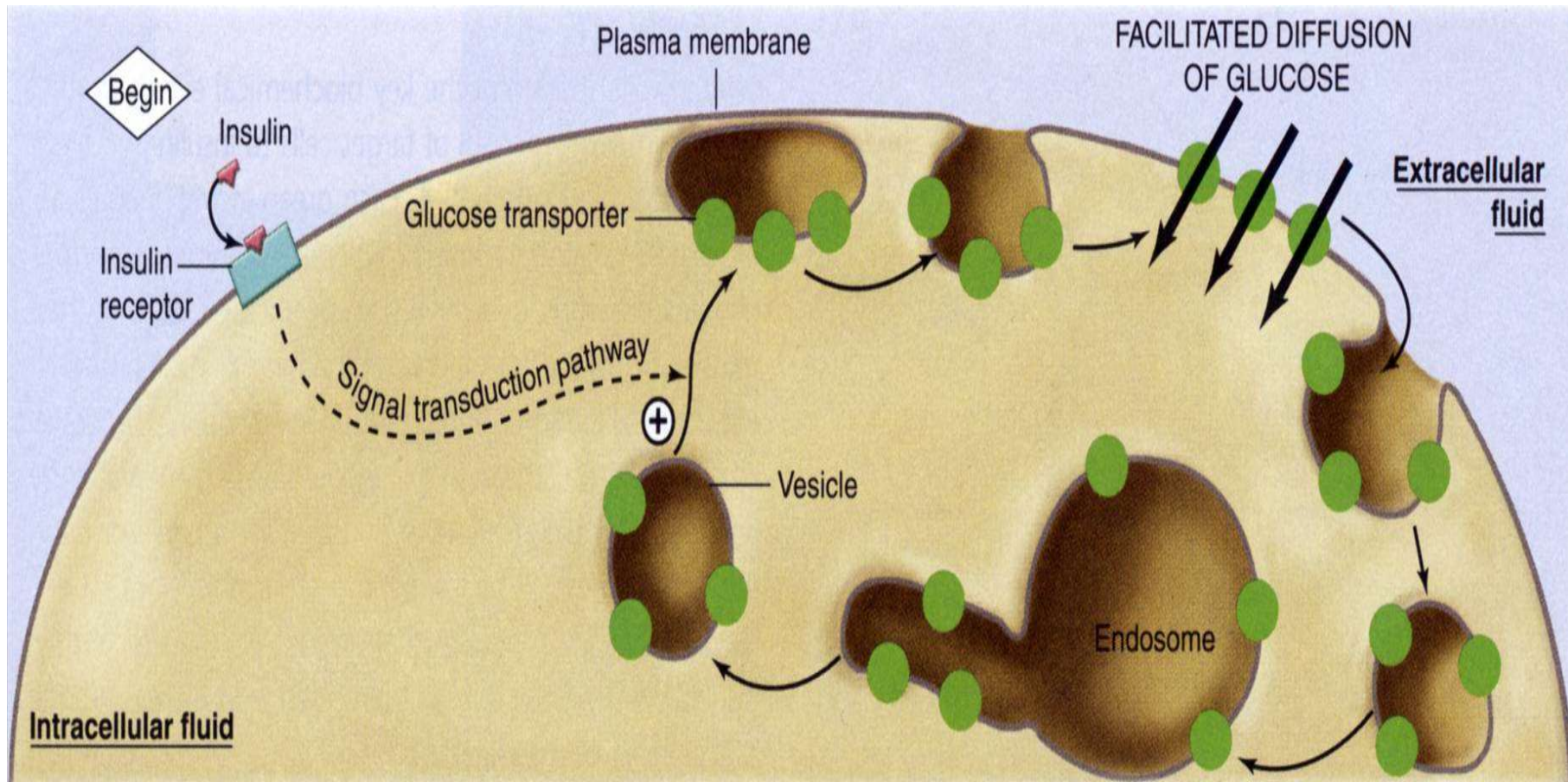
- Moteur = gradient de glucose int/ext de la cellule.
- Spécifique D-glucose >>>>L-glucose.
- Saturable.

	$K_m$	Distribution
<b>GLUT 1</b>	~ 2 mM	Ubiquitaire
<b>GLUT 2</b>	~7-20 mM	Foie, cellule $\beta$ , intestin
<b>GLUT 3</b>	~2 mM	Cerveau
<b>GLUT 4</b>	~5 mM	Muscle, t. adipeux
<b>GLUT 5</b>	5 mM (fructose)	Intestin

- **GLUT2**: faible affinité pour le glucose; actif seulement quand glycémie élevée
- **GLUT4**: transport insulino-dépendant; toujours actif; présent dans vésicules intracellulaires (translocation)

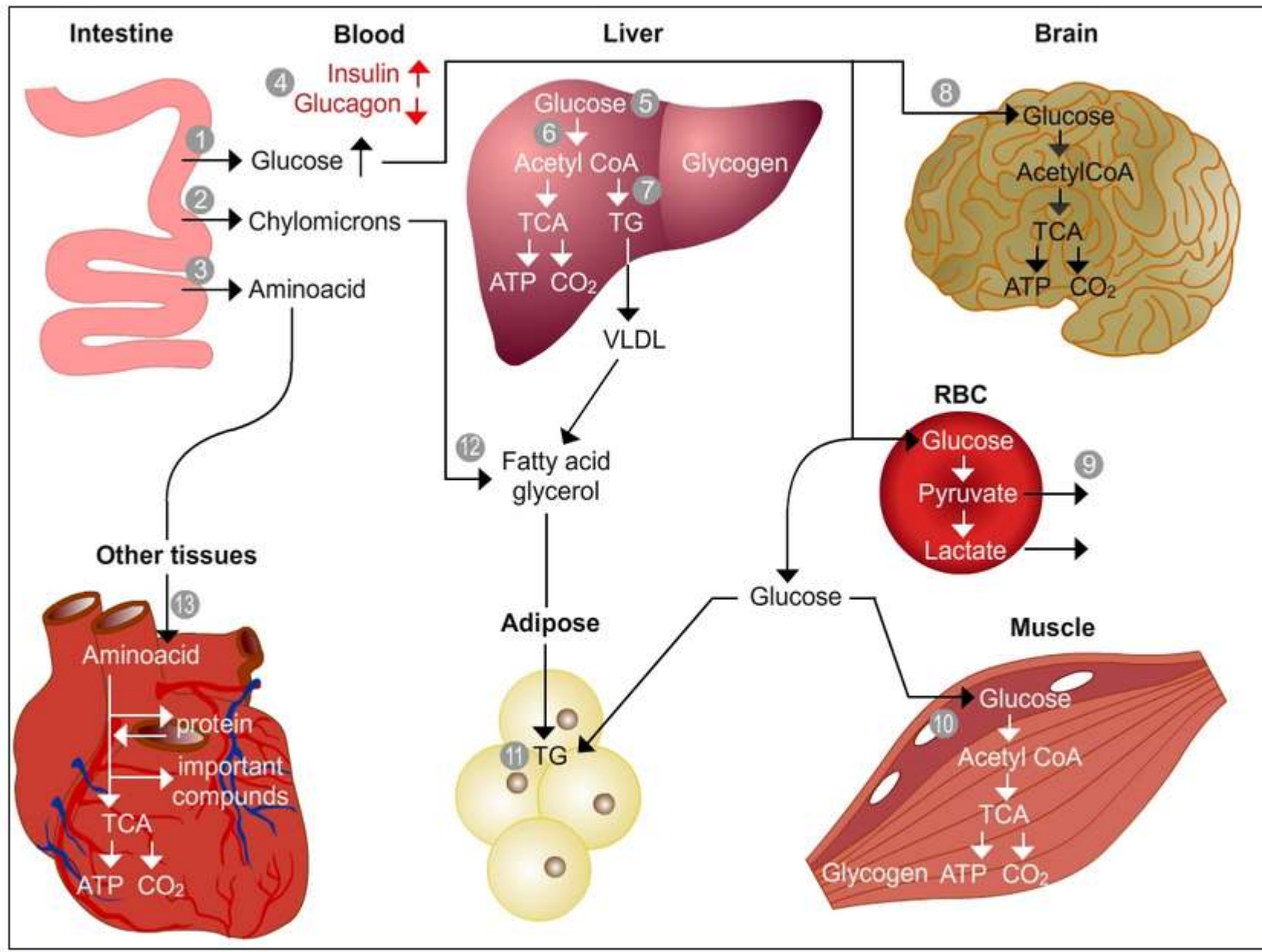
# L'insuline stimule le transport du glucose dans le muscle squelettique, le cœur et le tissu adipeux (*pas dans le foie*)

Présence d'un transporteur spécifique (GLUT4) ●



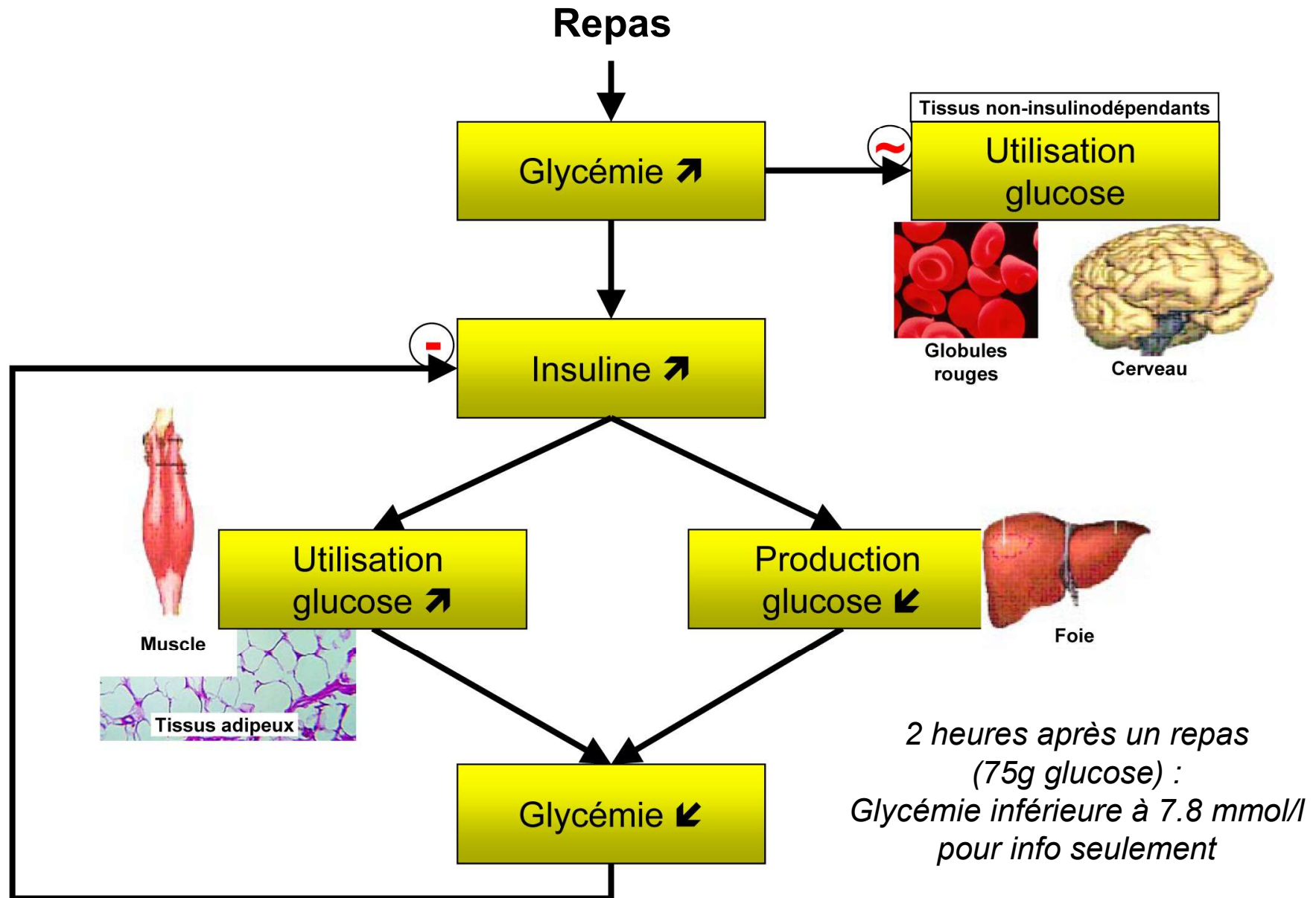
*Note: L'exercice stimule aussi le transport du glucose dans le muscle squelettique par un mécanisme insulino-indépendant*

# Homéostasie de la glycémie: effet d'un repas





# Homéostasie de la glycémie: effet d'un repas



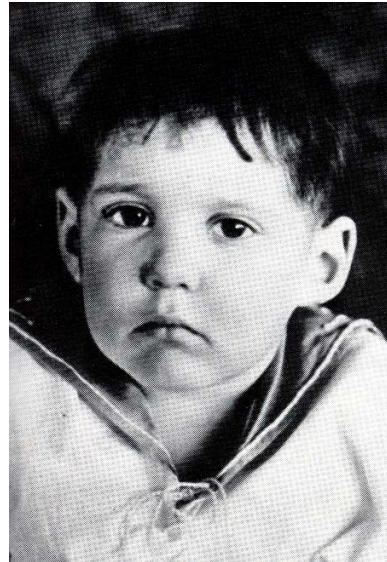
## Le manque absolu ou relatif d'insuline se traduit par un diabète

Maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie, due à :

- la destruction auto-immune progressive des cellules  $\beta$ :  
**diabète de type 1**
- une résistance à l'insuline des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) ET d'un défaut de sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$  : **diabète de type 2**

*Pour info seulement*

# Diabète de type 1 pour un patient: un avant 1922 et un après



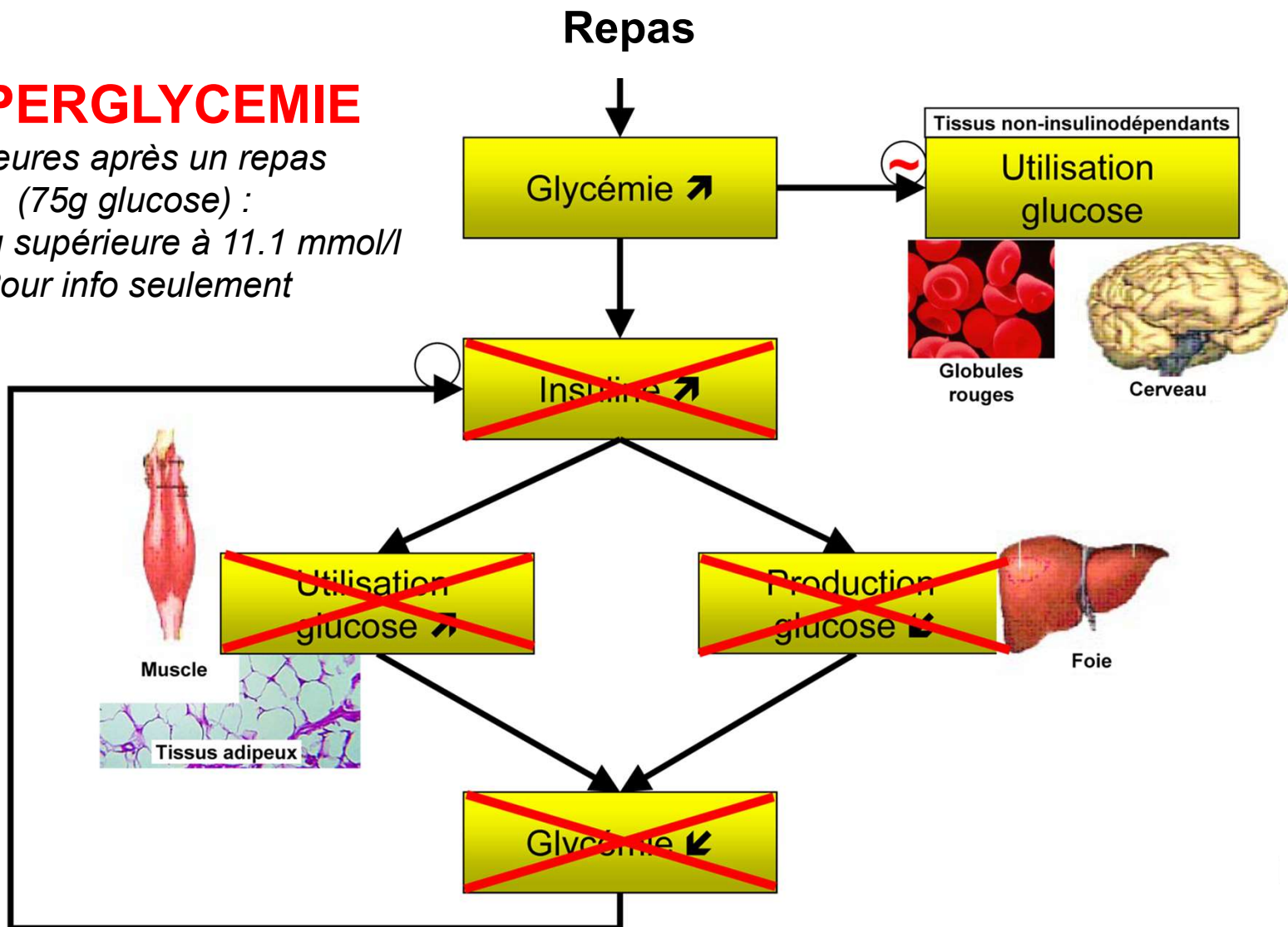
Leonard Thompson premier enfant à recevoir de l'insuline en janvier 1922

*Pour info seulement*

# Homéostasie de la glycémie: effet d'un repas lors d'un diabète de type 1

## HYPERGLYCEMIE

2 heures après un repas  
(75g glucose) :  
égale ou supérieure à 11.1 mmol/l  
Pour info seulement

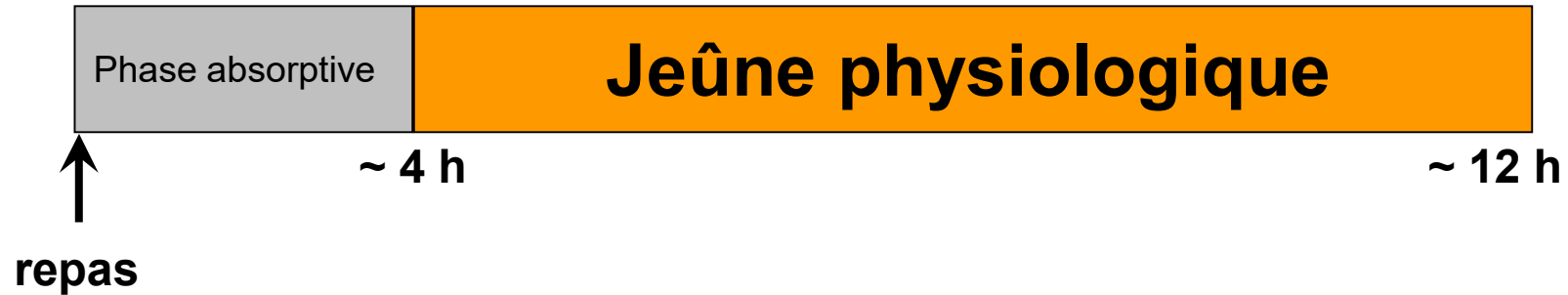


# **Métabolisme des nutriments en fonction de l'état nutritionnel**

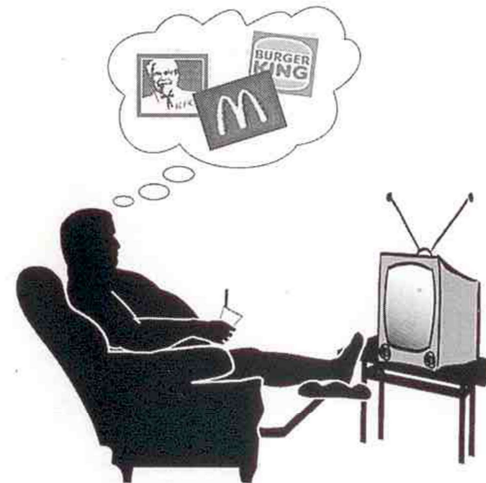
**Phase post-absorptive (jeûne physiologique)**

**Que se passe-t'il pendant la phase post-  
absorptive ?**

# Phase post-absorptive

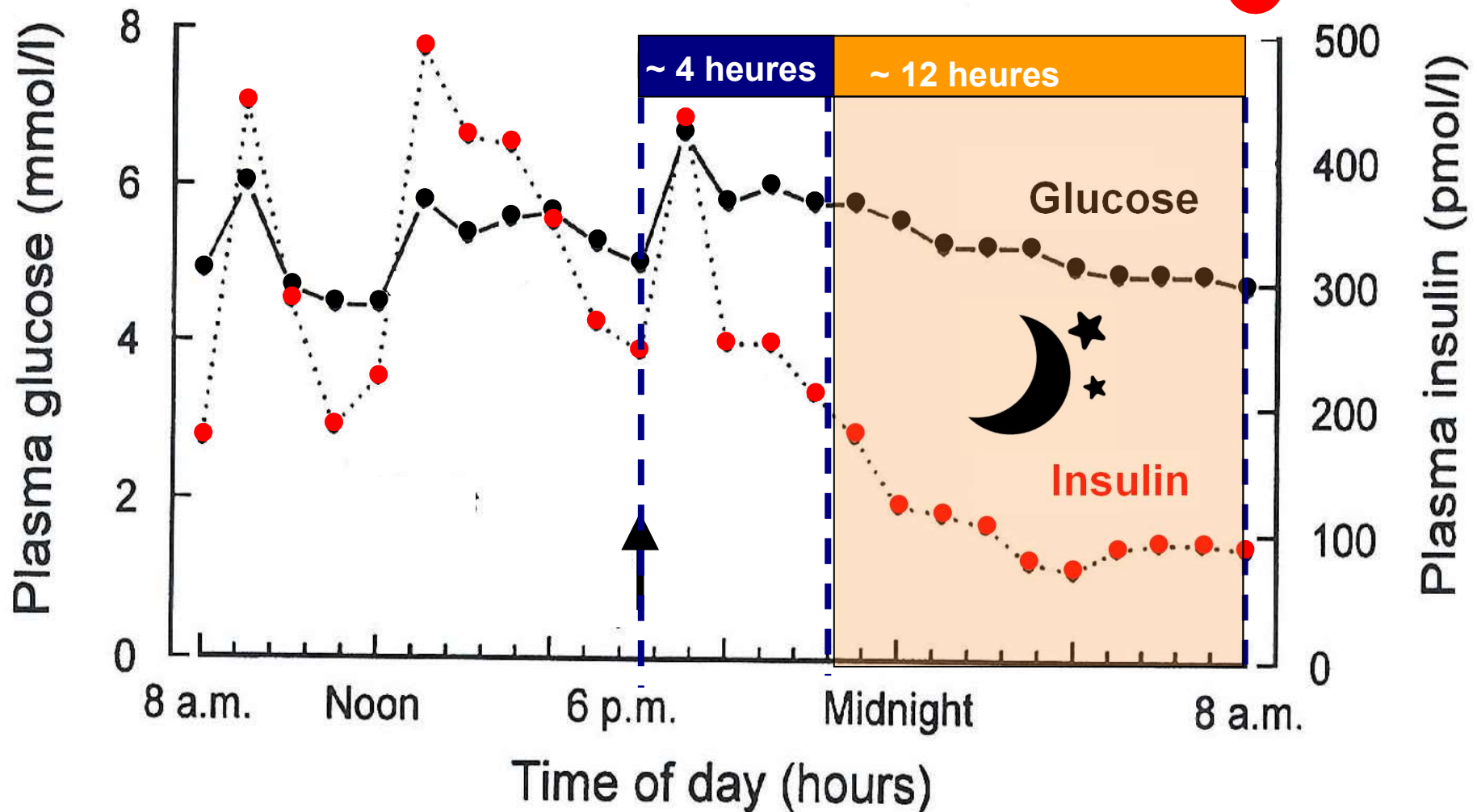
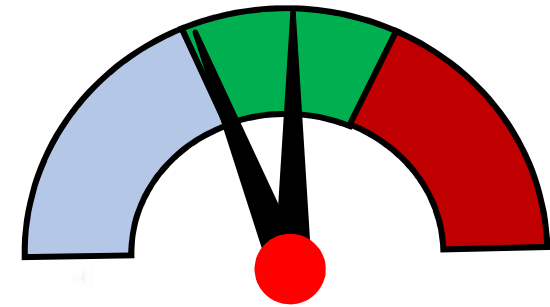


- **Catabolisme des substances de stockage**
- **Synthèse de glucose par le foie**  
(aussi reins et intestins)

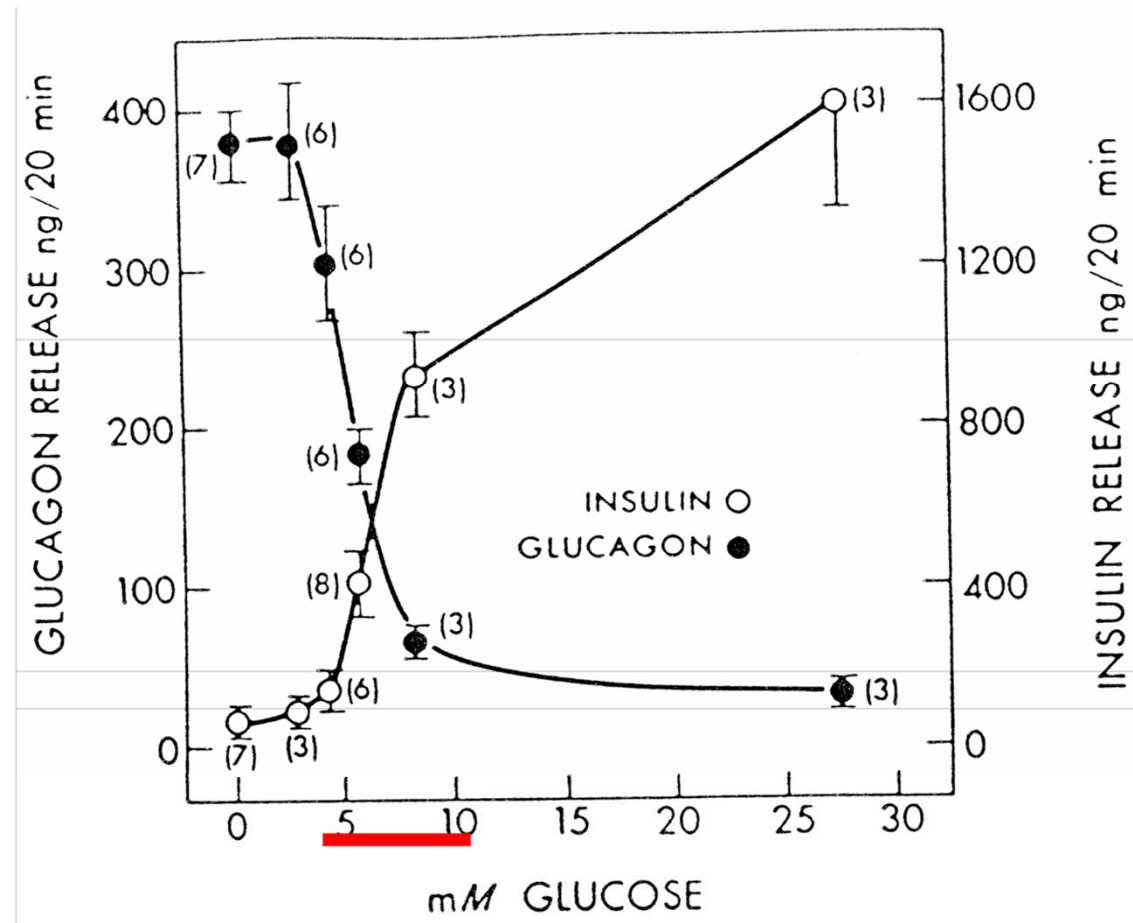


# Glycémie sur 24 h chez un sujet normal

 Période post-absorptive (jeûne physiologique)



## La sécrétion d'insuline et de glucagon est régulée de façon inverse par le glucose



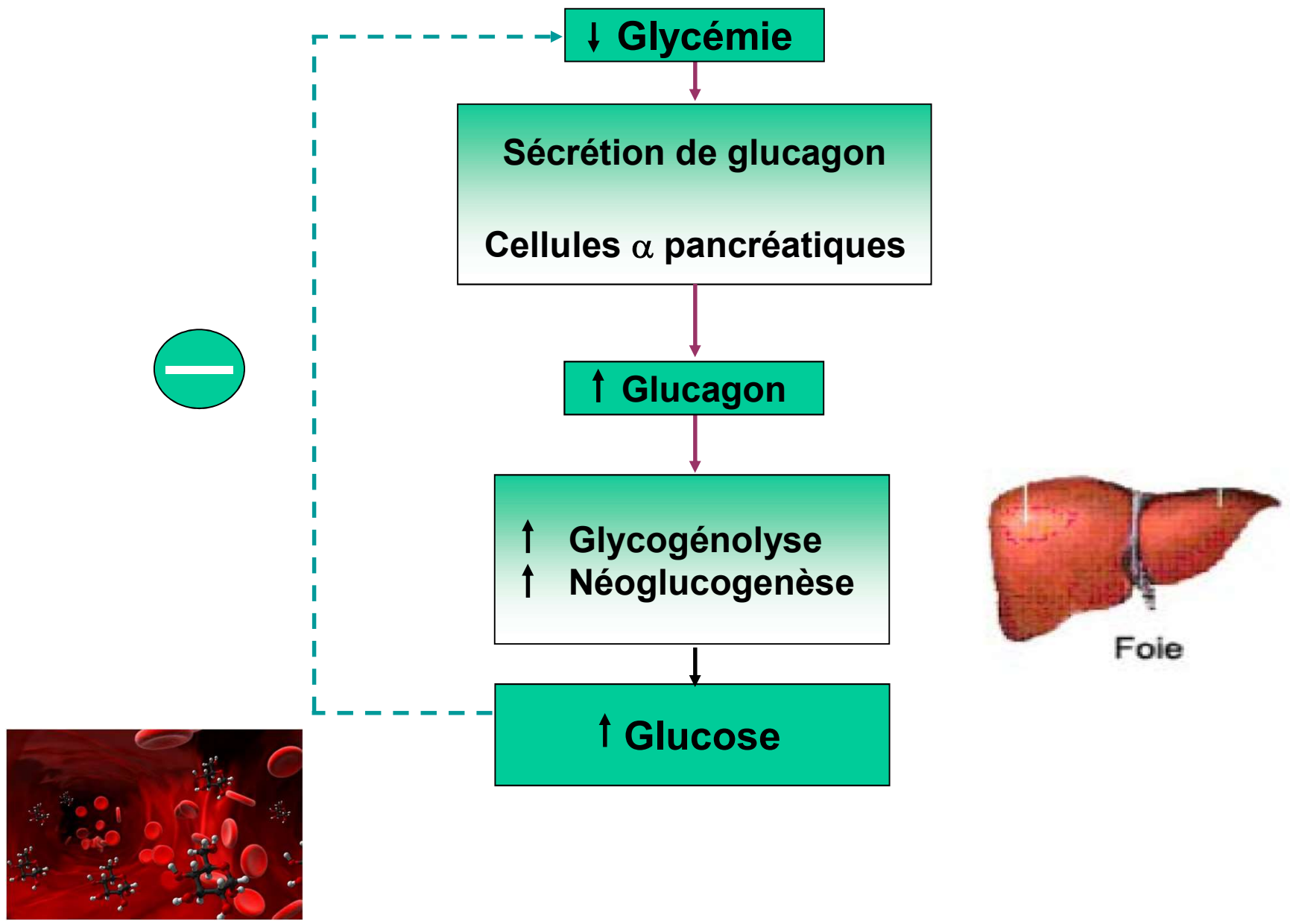
**Limites de variation du glucose sanguin dans des conditions physiologiques**

# Adaptation métabolique dans l'état post-absorptif (jeûne physiologique)

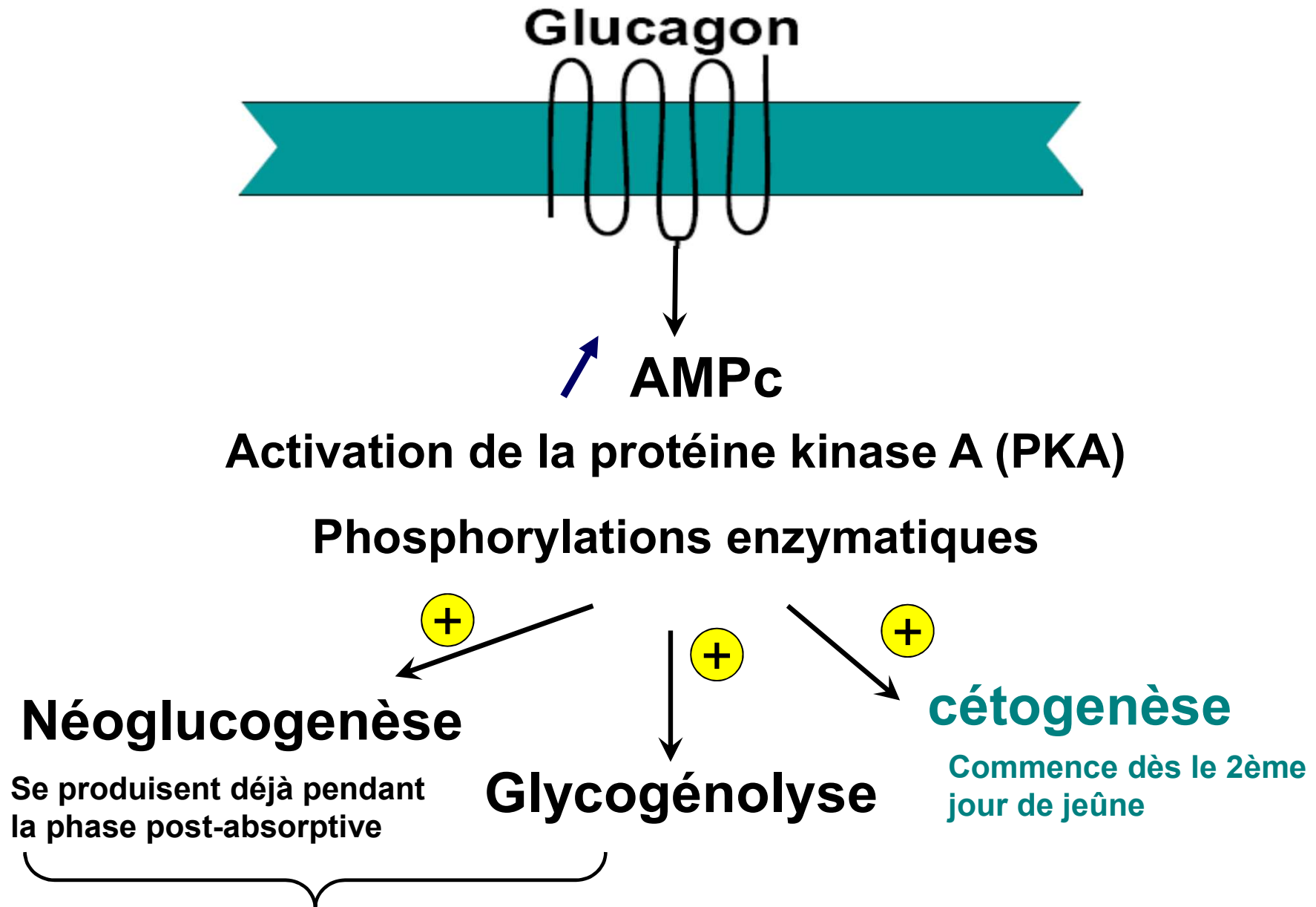
	<b>Phase Post-prandiale = absorptive ~ 4h</b>	<b>Jeûne Physiologique = post-absorptif ~ 12h</b>
<b>Insuline</b>	++++	++
<b>Glucagon</b>	+	+++



# Régulation de la glycémie par le glucagon

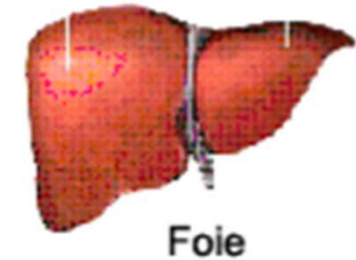


# Le glucagon agit principalement dans le foie



# Régulation du métabolisme du glycogène hépatique par le glucagon

**GLUCAGON**



**Glycogène**

**Glycogène synthase inactive**

**Glycogène phosphorylase active**

**G1P**

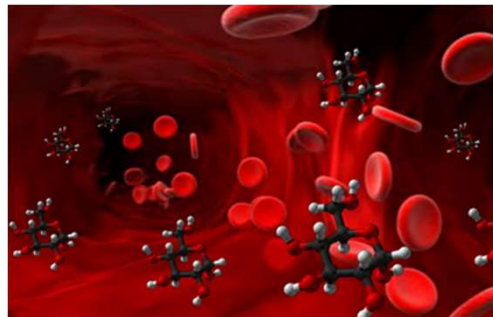
**G6P**

**G6Pase**

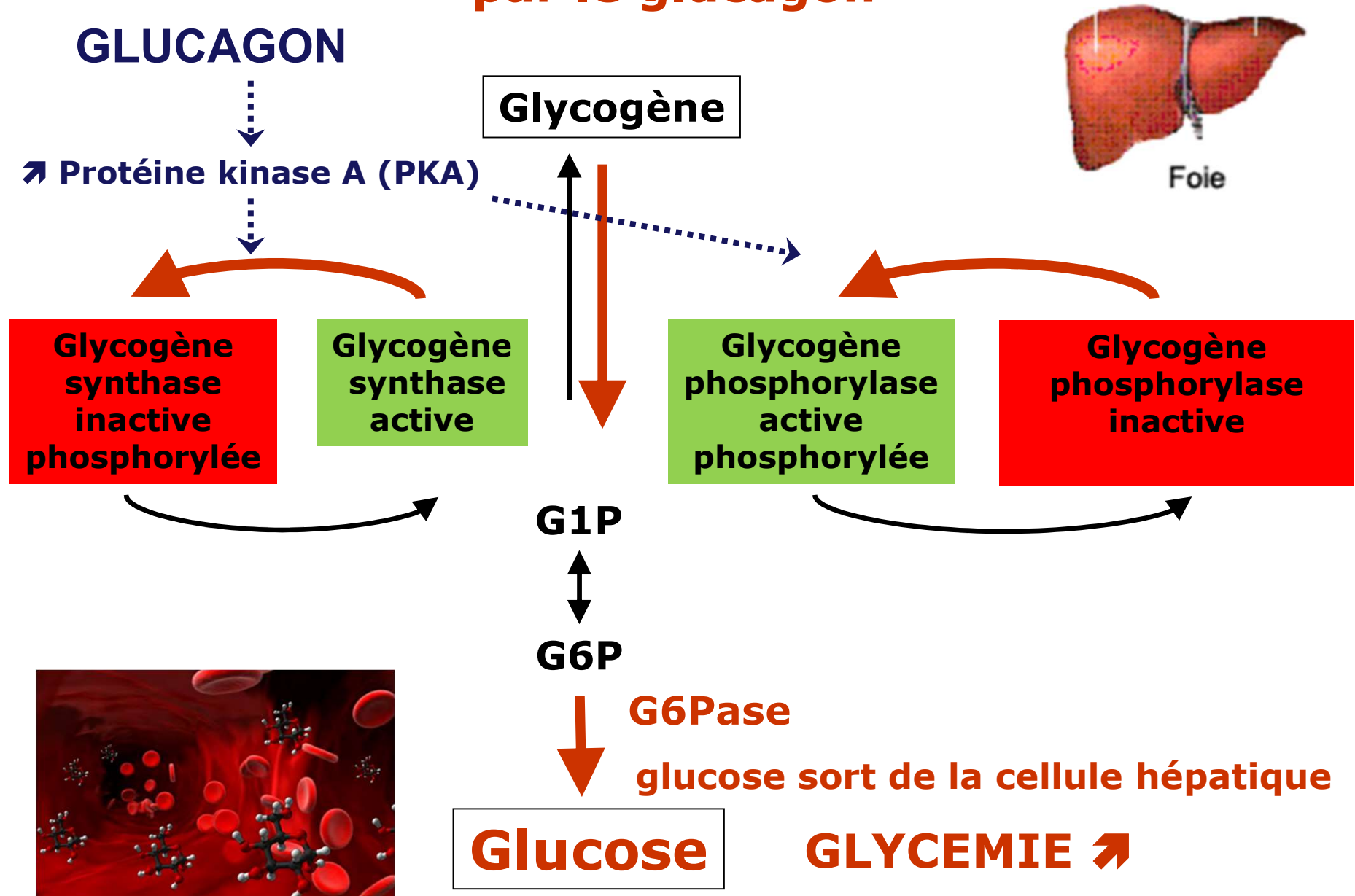
**glucose sort de la cellule hépatique**

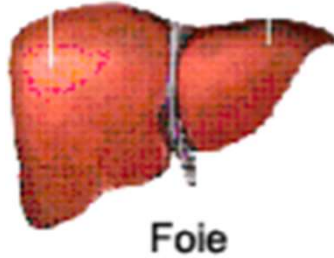
**Glucose**

**GLYCEMIE ↗**

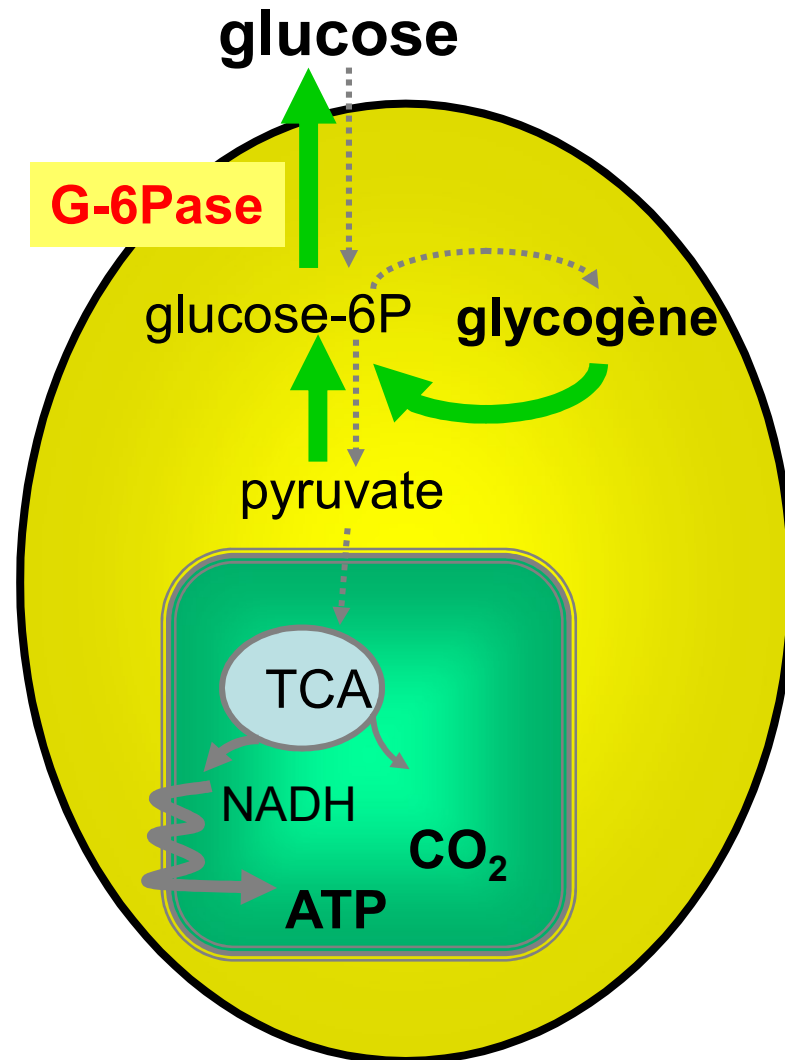


# Régulation du métabolisme du glycogène hépatique par le glucagon





## Le glucagon augmente la glycémie, hormone hyperglycémiant



**Dans le foie, le glucagon augmente la production de glucose en:**

- augmentant la glycogénolyse
- augmentant la néoglucogenèse

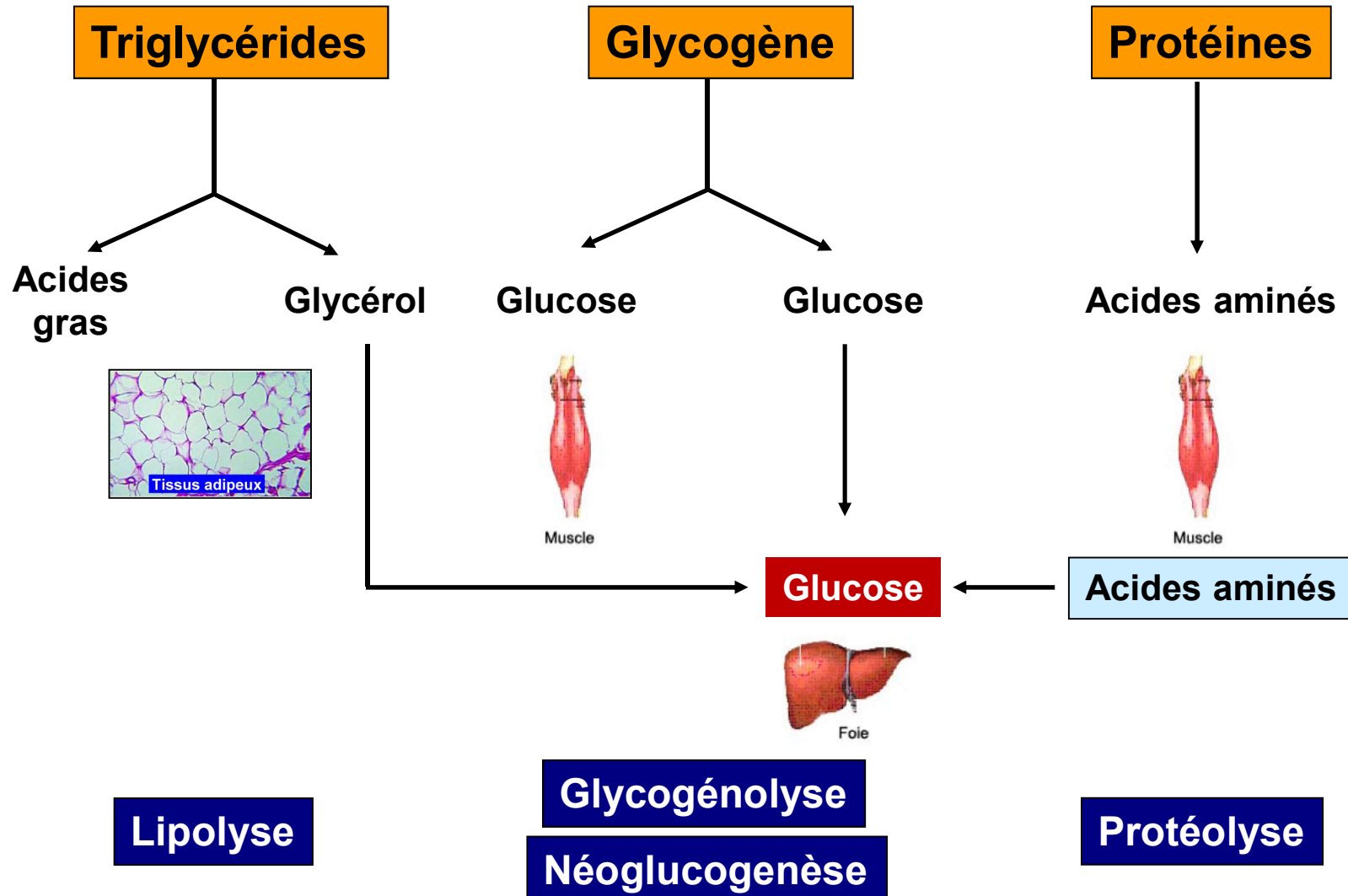
**Il diminue la glycolyse et la synthèse de glycogène**

**Le glucagon augmente la cétogenèse**  
*(dès le 2ème jour de jeûne)*

**Le foie relâche du glucose dans le sang, ce qui permet de maintenir la glycémie**





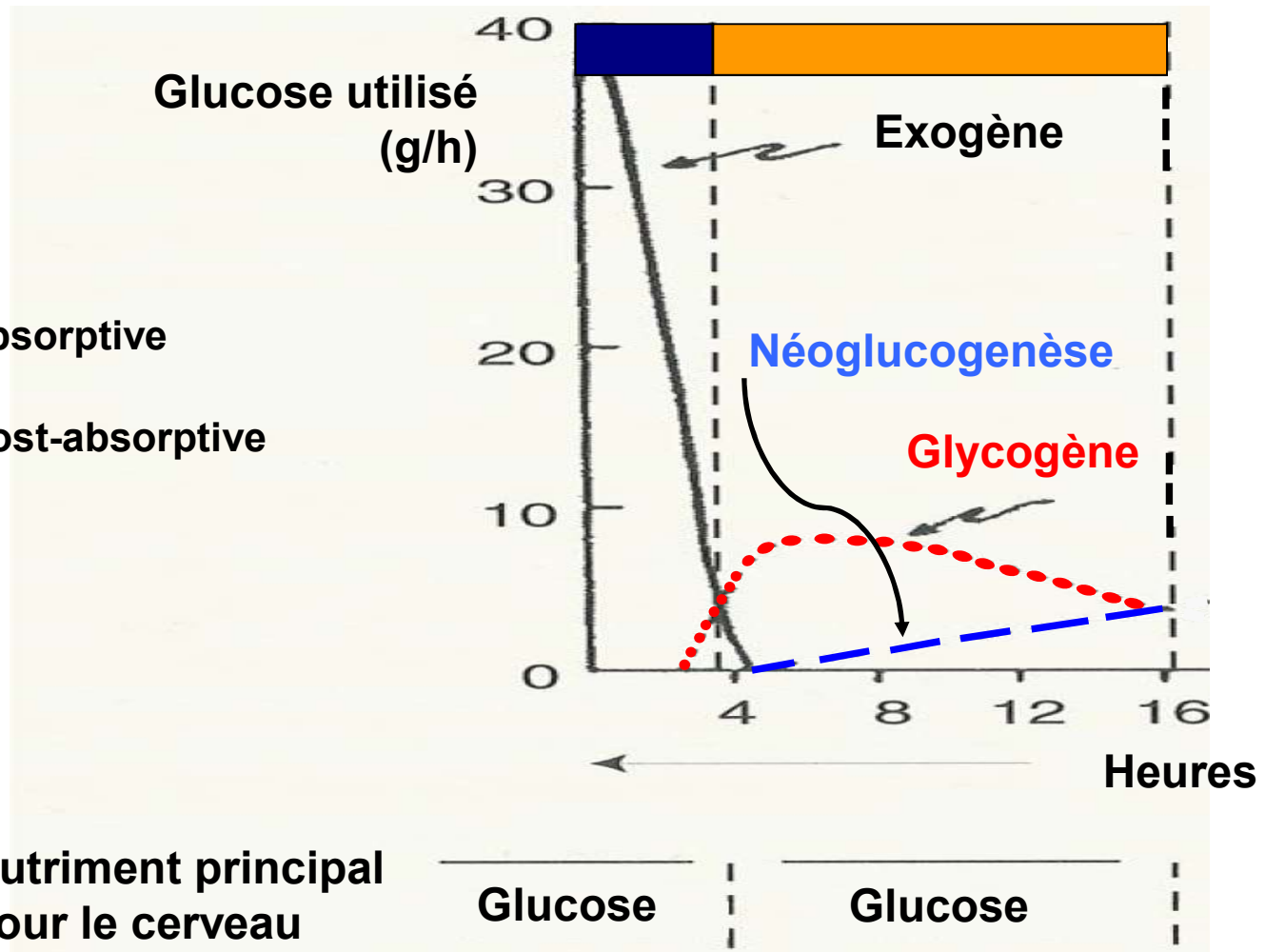
# Principales réactions de la phase post-absorptive





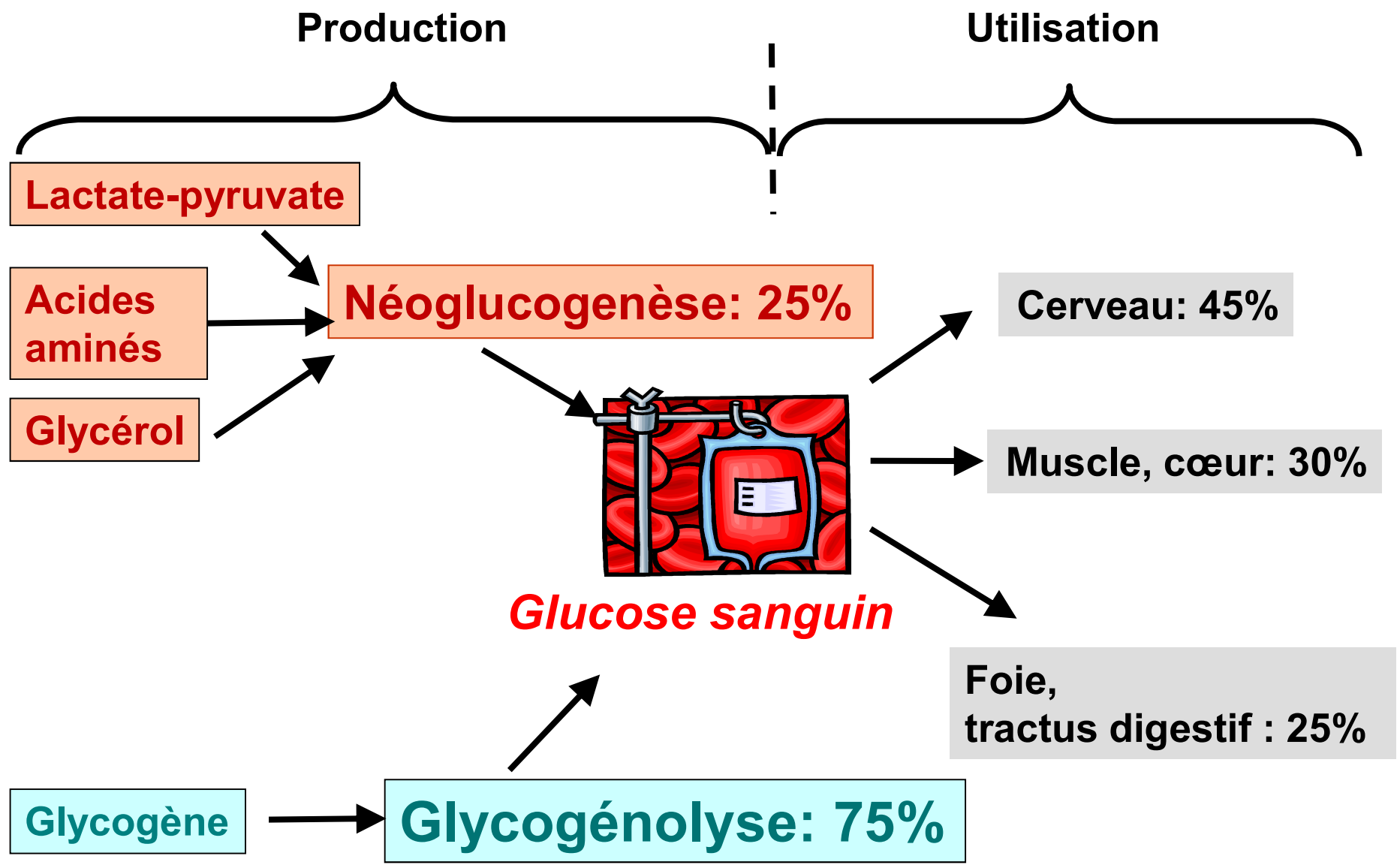
# Métabolisme du glucose au cours du jeûne physiologique

-  Période absorptive
-  Période post-absorptive





# Voies métaboliques activées au cours du jeûne physiologique



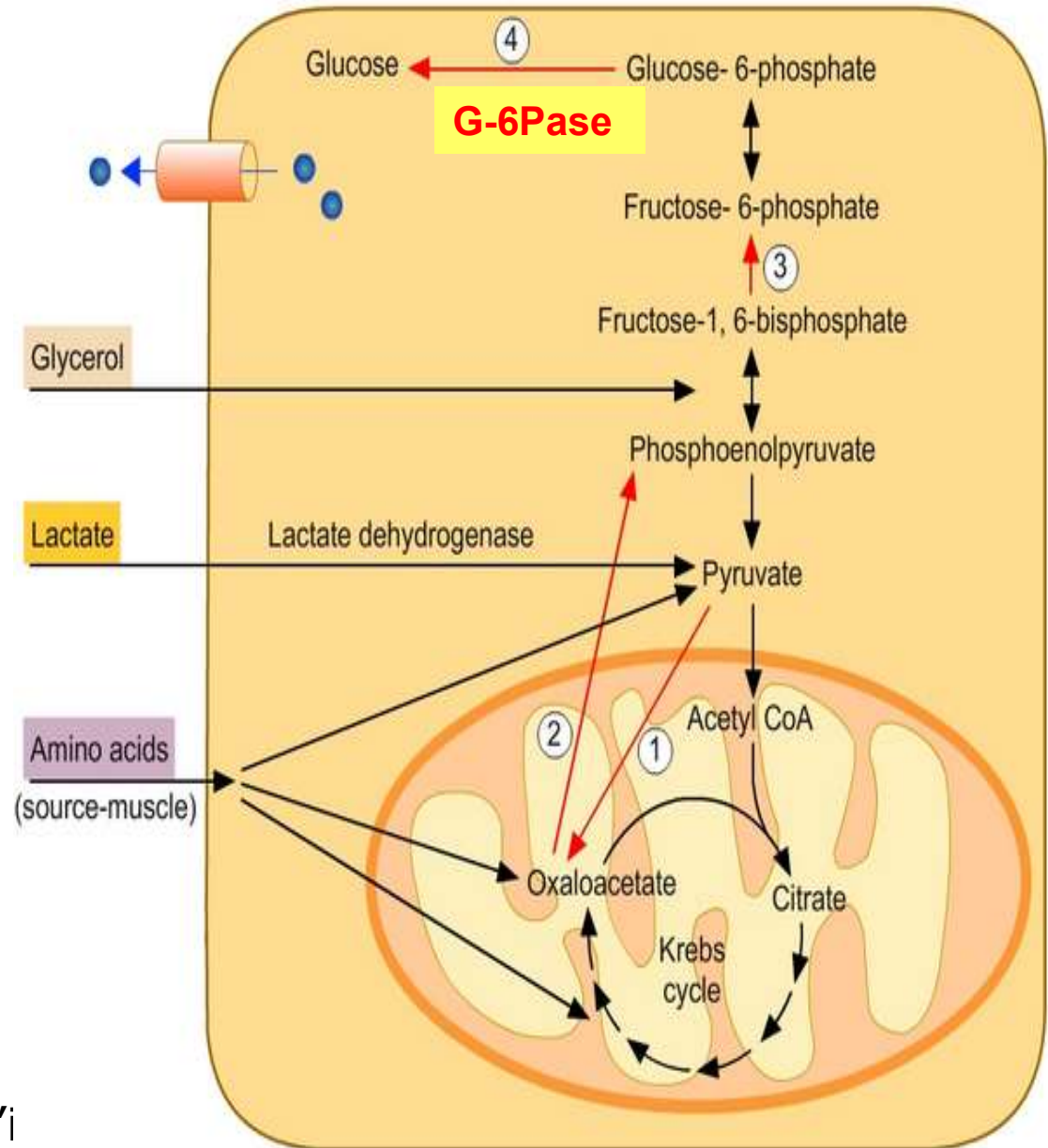
# Néoglucogénèse

**Selon la situation nutritionnelle et hormonale, le foie peut utiliser différents composés présents dans le sang pour faire du glucose (lactate, pyruvate, glycérol, acides aminés)**

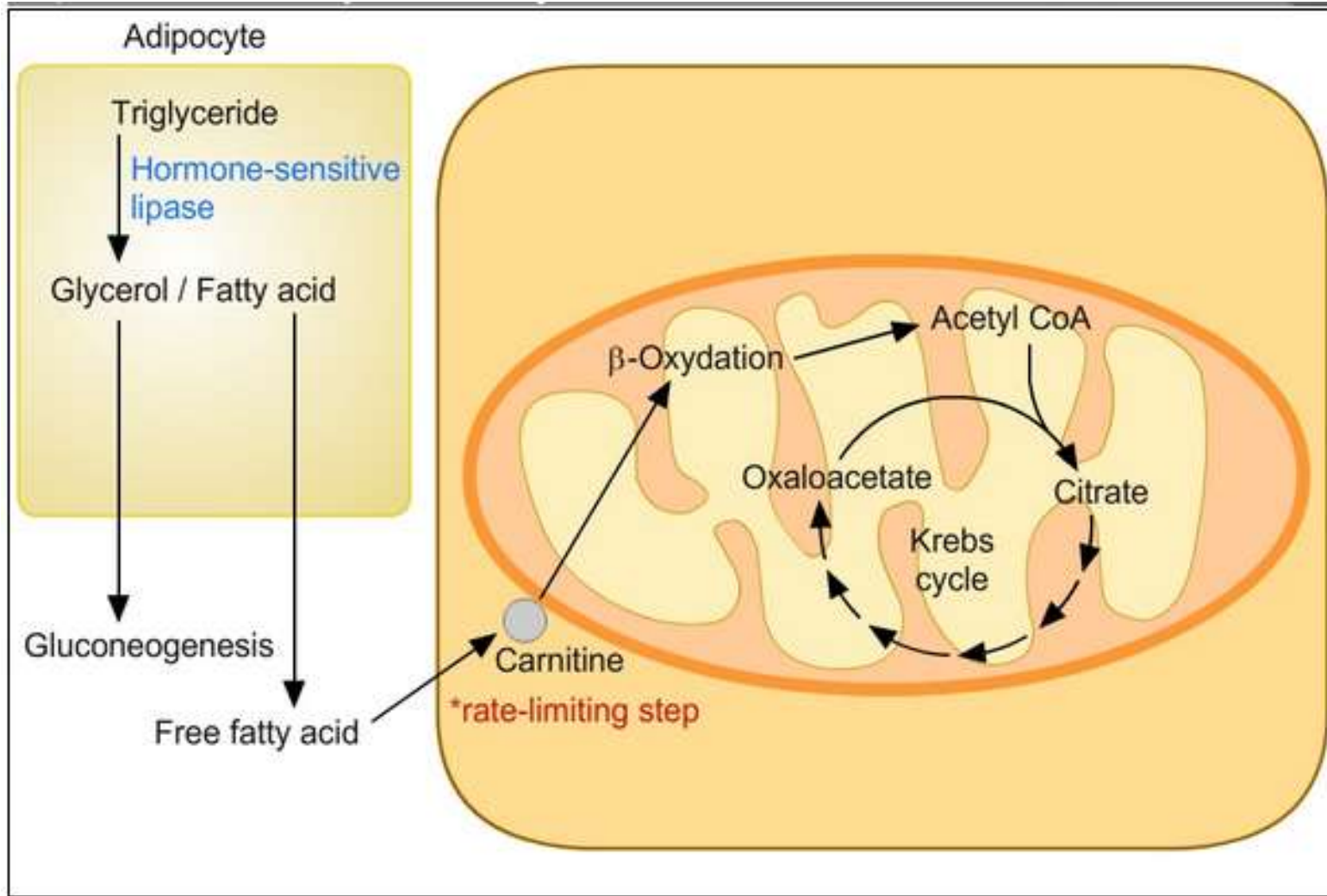
**Active durant le jeûne physiologique, augmente avec le jeûne court**

**A lieu dans le foie, les reins et l'intestin**

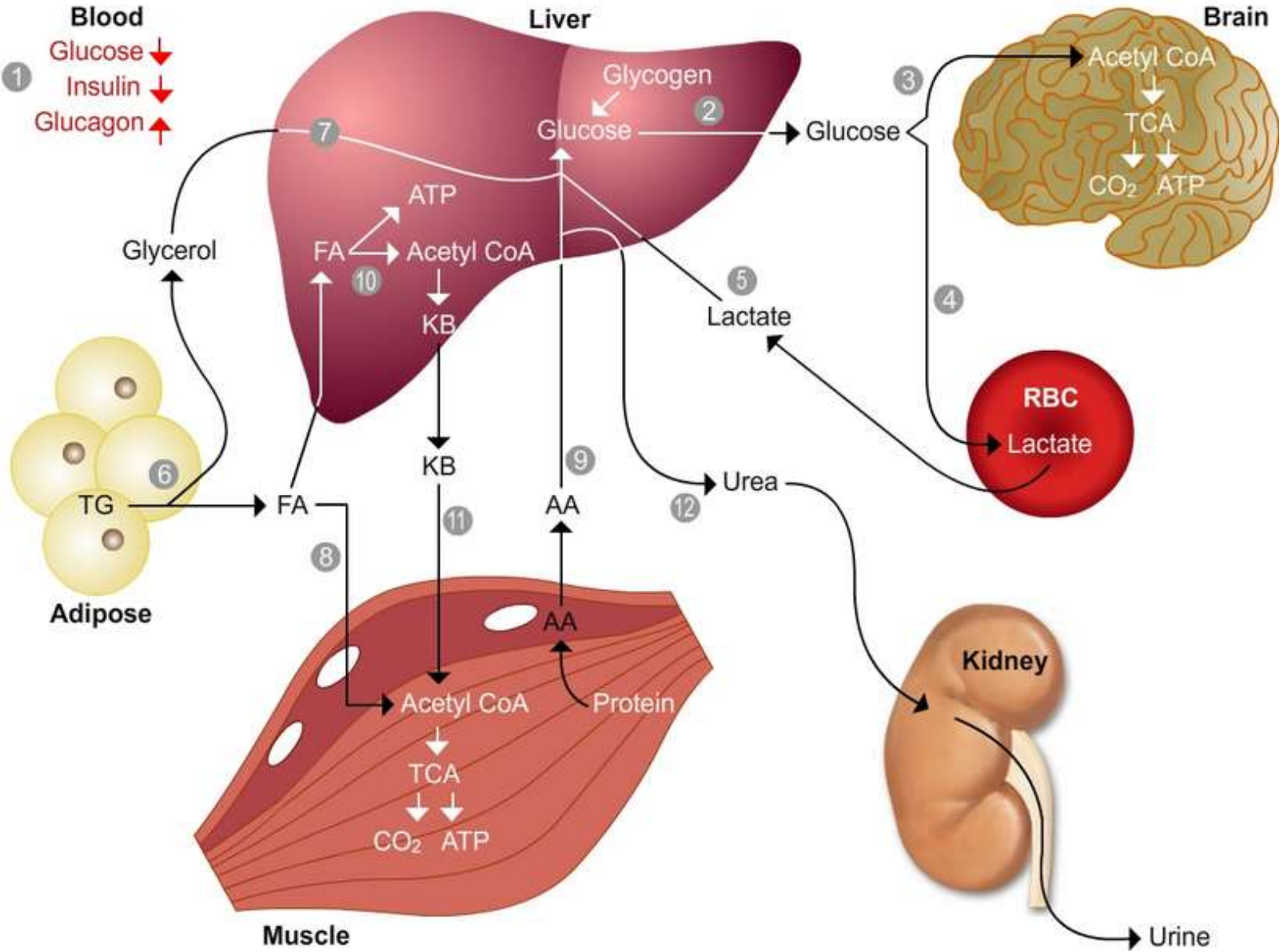
La néoglucogénèse n'est pas l'inverse de la glycolyse ! (cf. réactions



# Pendant le jeûne physiologique, puis court, la lipolyse du tissu adipeux produit du glycérol, substrats de la néoglucogenèse

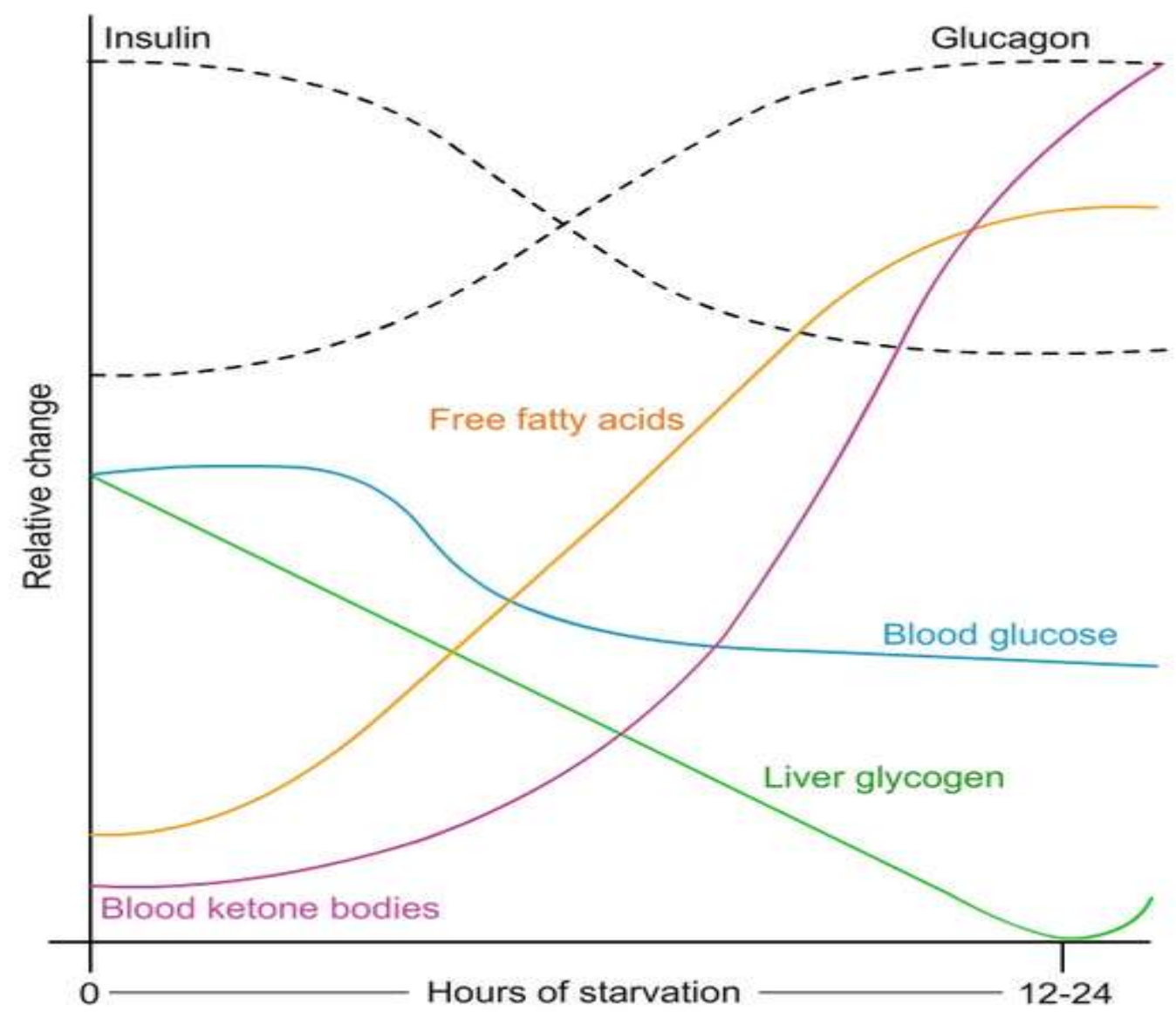


# Intégration du métabolisme de la phase post-absorptive





# Intégration du métabolisme (cours Prof. P. Maechler)





## Métabolisme des nutriments en fonction de l'état nutritionnel

**Jeûne:** Période de non-alimentation dépassant ~ 16 heures

### Que se passe-t'il pendant le jeûne court ?

- En absence d'apports nutritionnels, l'adaptation métabolique a pour but de:
  - **Réserver le glucose** pour les tissus qui en dépendent exclusivement (cerveau, globules rouges)
  - **Mobiliser les acides gras comme source d'énergie** pour les tissus qui peuvent les utiliser (muscle, myocarde, foie, ..)
  - **Préserver les protéines musculaires**
- Rôle important des **changements insuline/glucagon** (rôle d'autres hormones de contre-régulation de l'insuline, comme le cortisol)

# Adaptation métabolique lors du jeûne

Changements hormonaux:

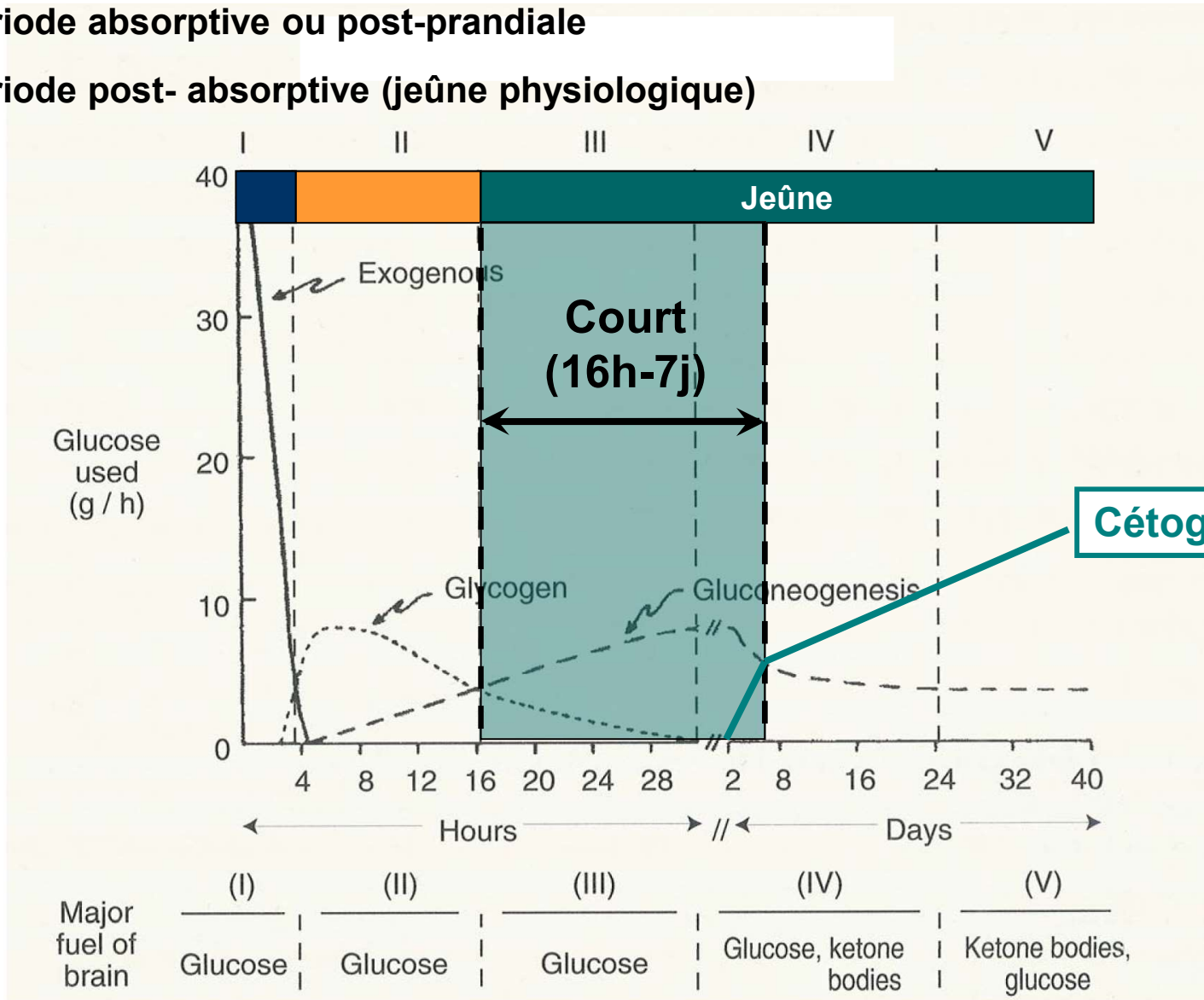
- Rôle insuline - glucagon prépondérant
- Changements d'activités enzymatiques (P-deP)

	Phase Post-prandiale = absorptive ~ 4h	Jeûne physiologique =post absorbtive ~12h	Jeûne court <1 semaine	Jeûne prolongé > 1 semaine
Insuline	++++	++	+	+
Glucagon	+	+++	++++	++++

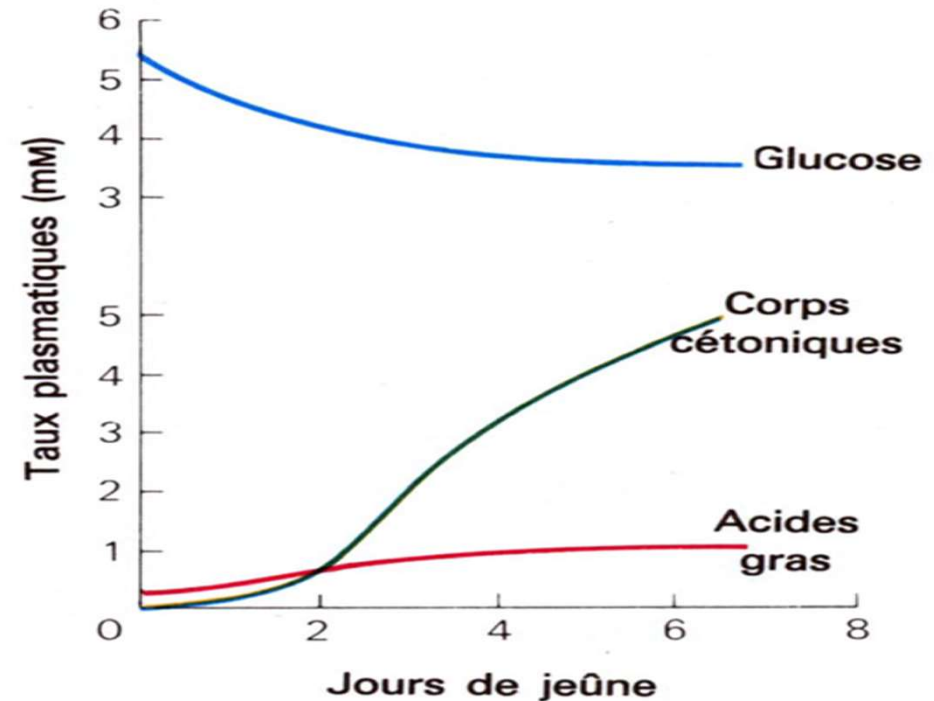
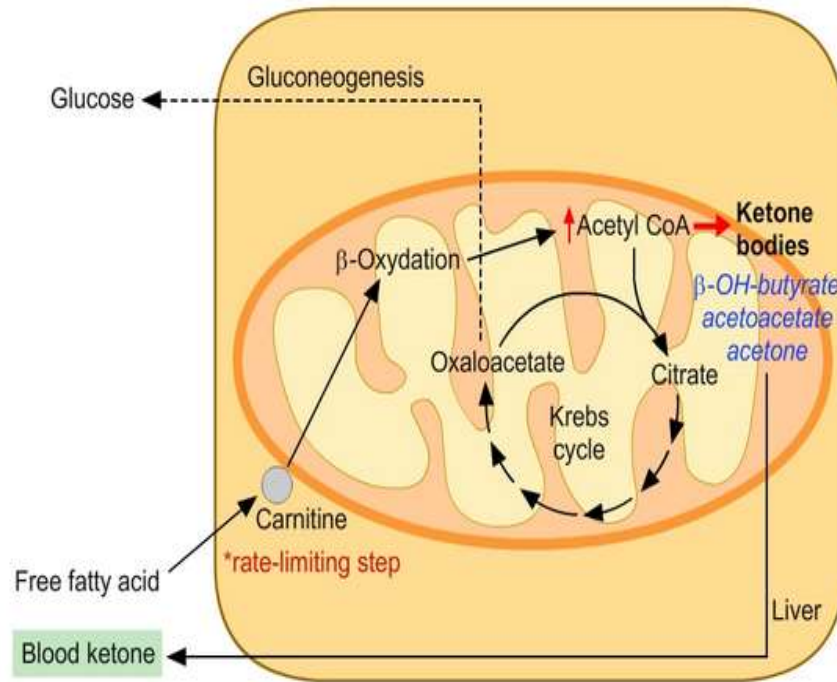


# Métabolisme du glucose au cours d'un jeûne court

- Période absorptive ou post-prandiale
- Période post-absorptive (jeûne physiologique)



## Pendant le jeûne court, le foie commence à produire des corps cétoniques pour épargner le glucose

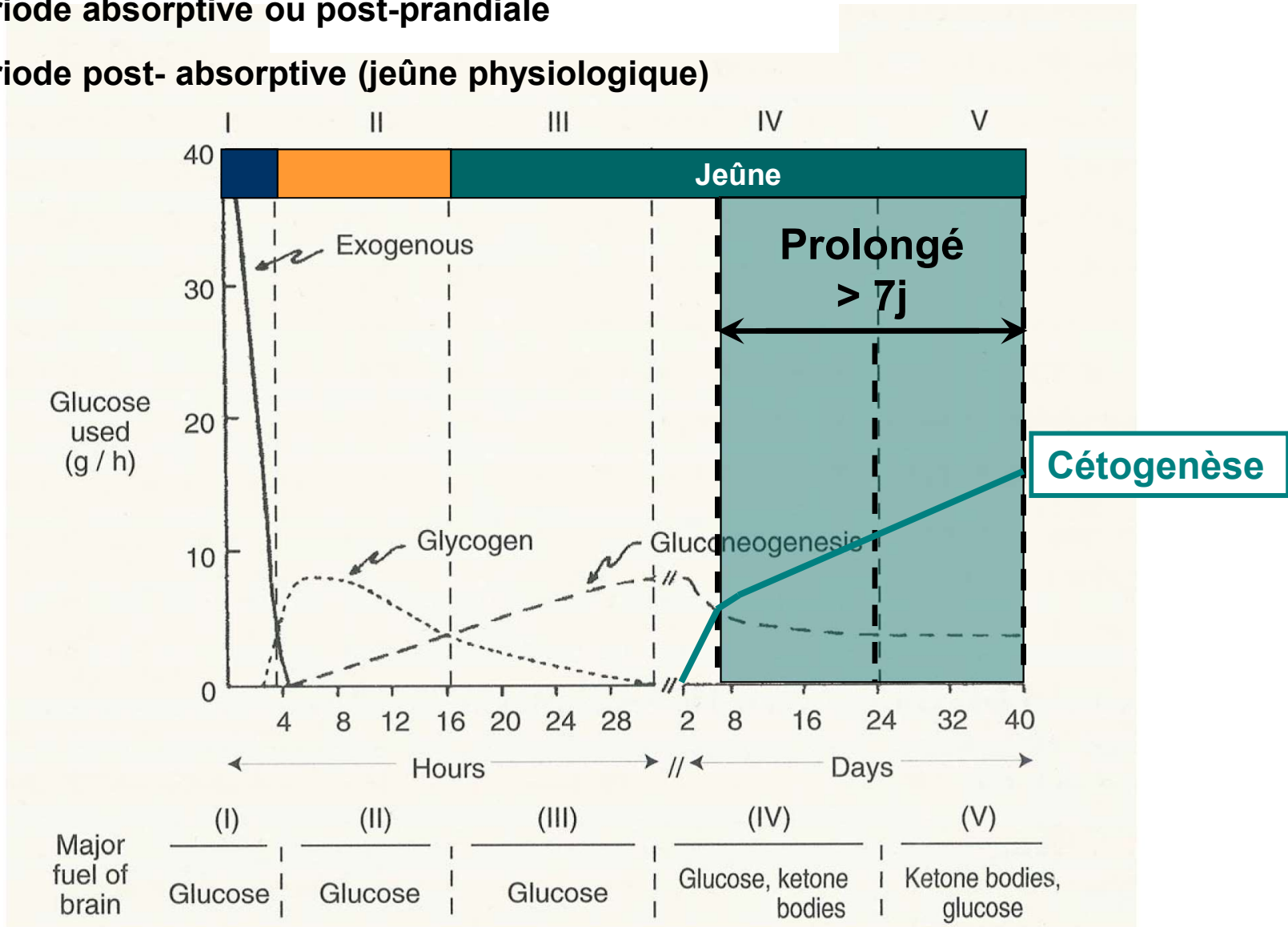


Dès 2 - 4 jours de jeûne:

- plus de stock de glycogène (déjà après 24h-48h)
- insuline basse, glucagon élevé
- glucose bas
- acides gras élevés
- formation de corps cétoniques (acétone, acétoacétate, β-hydroxybutyrate)
- Ils sont utilisés par le muscle, le myocarde et le cerveau comme source d'ATP

# Métabolisme du glucose au cours d'un jeûne prolongé

- Période absorptive ou post-prandiale
- Période post-absorptive (jeûne physiologique)



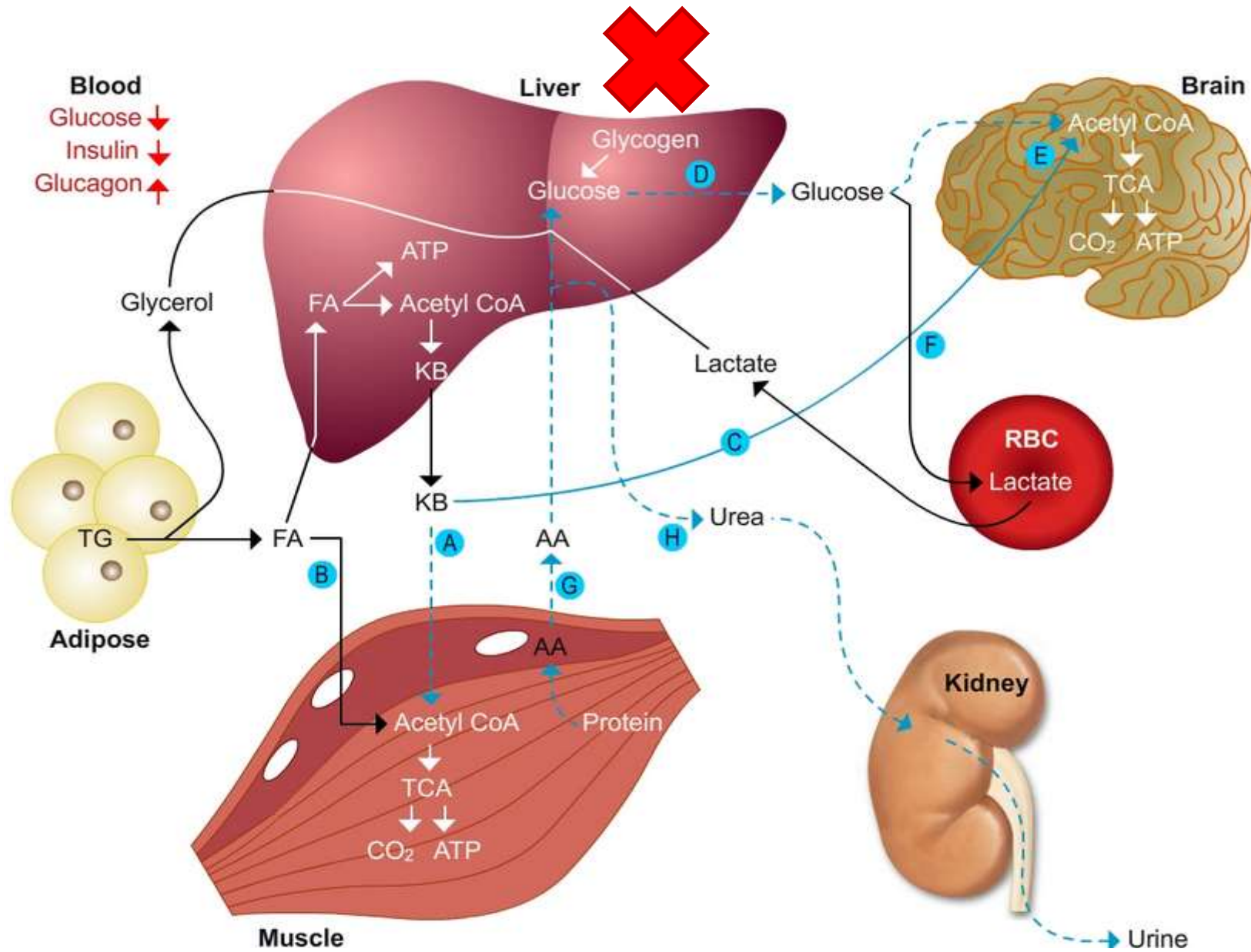
# Au cours du jeûne prolongé, l'utilisation de glucose diminue au profit de celle des corps cétoniques

Métabolisme énergétique dans le jeûne.

<i>Échanges énergétiques et consommation</i>	<i>Quantité formée ou consommée par 24 heures (grammes)</i>	
	<i>3<sup>e</sup> jour</i>	<i>40<sup>e</sup> jour</i>
<i>Énergie utilisée par le cerveau</i>		
Glucose	100	40
Corps cétoniques	50	100
Toutes les autres utilisations du glucose	50	40
<i>Mobilisation de l'énergie</i>		
Lipolyse dans les tissus adipeux	180	180
Dégradation des protéines du muscle	75	20
<i>Sortie d'énergie du foie</i>		
Glucose	150	80
Corps cétoniques	150	150

*Pour info seulement*

# Intégration du métabolisme en état de famine (dès 4-5 jours)



# Métabolisme des nutriments en fonction de l'état nutritionnel

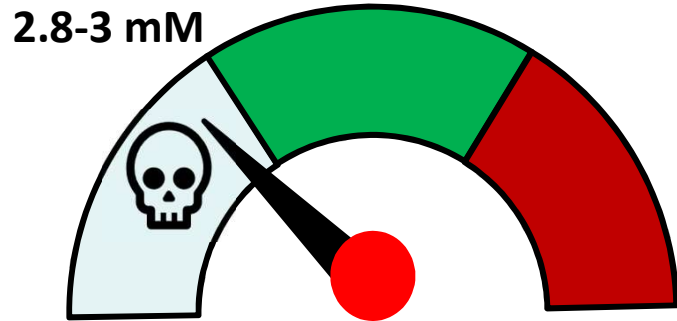
**Que se passe-t'il pendant la phase post-absorptive, puis pendant le jeûne?**

➤ **Baisse d'insuline**

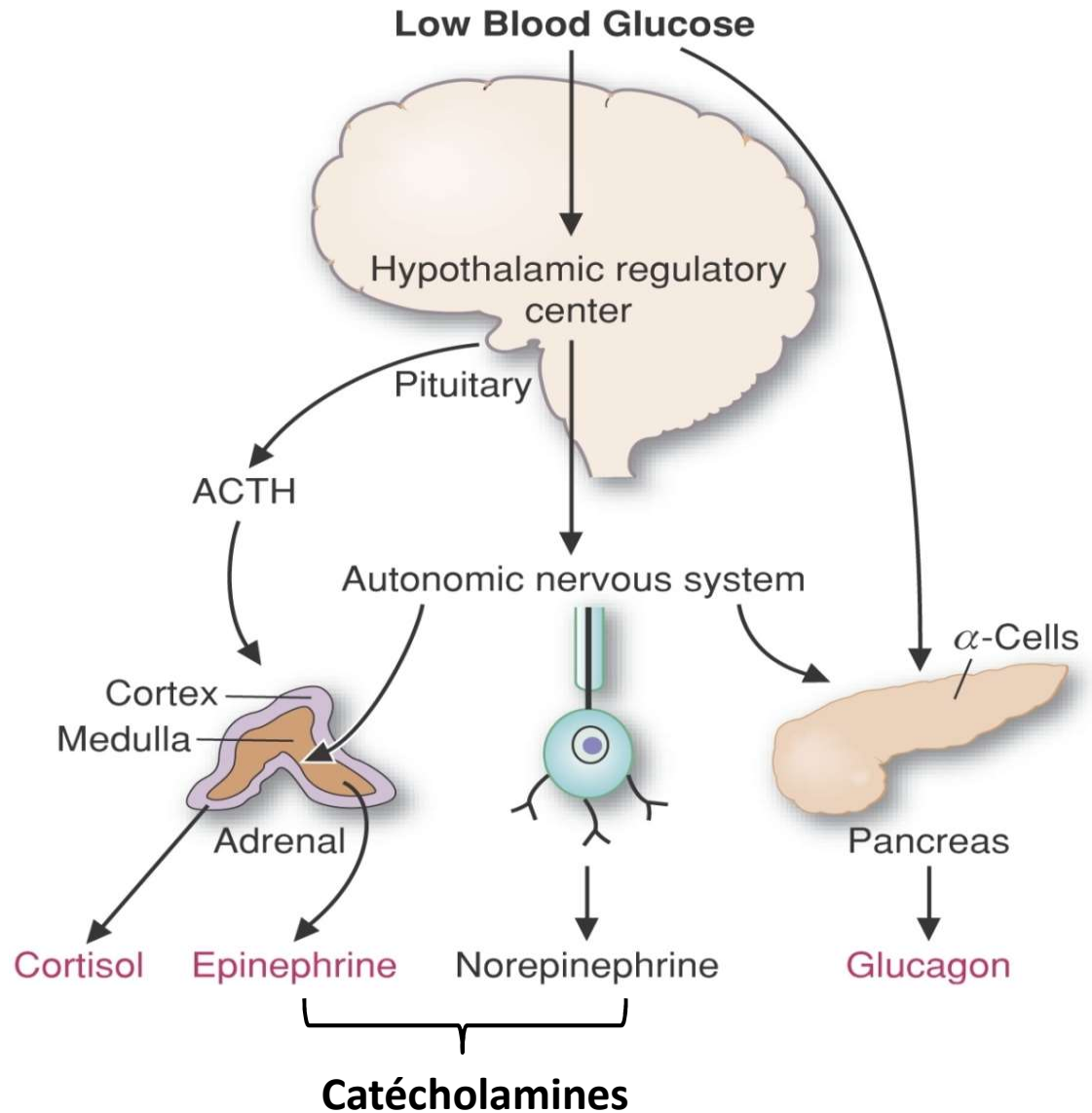
➤ **Sécrétion d'hormones de contre-régulation de l'insuline**

- Glucagon
- **Adrénaline**
- Cortisol
- Hormone de croissance

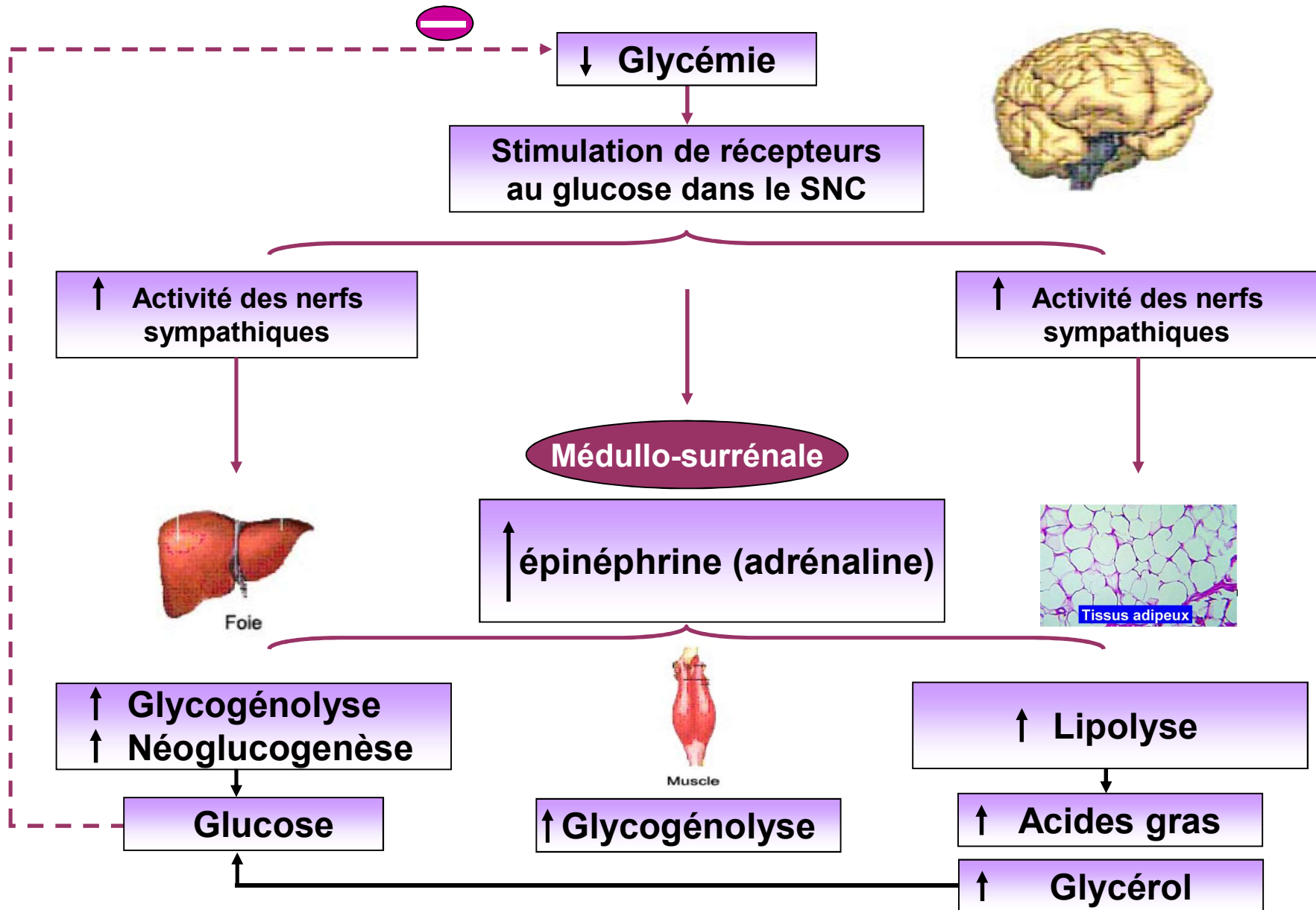
# Risque d'hypoglycémie et hormones de contre-régulation de l'insuline



Hypoglycémie



# Rôles de l'adrénaline et du système nerveux sympathique



# Principales hormones de contre-régulation de l'insuline

	Glucagon	Catécholamines	Cortisol	GH
Glycogénolyse	✓	✓		
Néoglucogenèse	✓	✓	✓	✓
Lipolyse		✓	✓	✓
Diminution utilisation de glucose par muscle et tissu adipeux			✓	✓

GH = hormone de croissance