

OLIVIA CHARLET, micronutritionniste et naturopathe
ET ALIX LEFIEF-DELCOURT

MA BIBLE

de l'alimentation antidiabète

SPÉCIALE CÉTOGÈNE ET HYPOTOXIQUE



**4 SEMAINES
DE MENUS
65 RECETTES**

- La **résistance à l'insuline** et ses conséquences.
- Le **mode d'emploi pour prévenir et accompagner** les différents types de diabète et la maladie d'Alzheimer.
- L'importance de **limiter l'apport en glucides**, même sans diabète.

LEDUC ↗



Olivia Charlet est micronutritionniste et naturopathe. C'est son histoire de santé qui l'a conduite à se passionner pour la nutrition, la biochimie nutritionnelle ainsi que le microbiote et les recherches scientifiques récentes sur ces sujets.



Alix Lefief-Delcourt est autrice de nombreux livres de santé.

Ensemble, elles ont écrit *Mes programmes céto*gènes et *Ma bible de l'alimentation céto*gène chez Leduc.

Notre alimentation n'a jamais été aussi raffinée, transformée et en décalage avec nos besoins physiologiques réels. Dans le même temps, les chiffres du diabète, du surpoids, et de la maladie d'Alzheimer qui peut être assimilée, dans une certaine mesure, à un diabète de type 3, n'ont jamais été aussi élevés. Pour faire face à ces défis, et en se basant sur les dernières études, l'alimentation réduite en glucides, dite cétogène et hypotoxique, est essentielle.

Dans cette bible de référence, vous découvrirez :

- Ce qu'est **l'insuline** sécrétée par le pancréas, et **les conséquences de l'hyperinsulinisme** ;
- **Les principes de l'alimentation céto**gène et hypotoxique, la différence entre index glycémique et insulinique, les différents blocages possibles, et les plantes et compléments utiles ;
- **Les bénéfices de cette alimentation pour chaque diabète** : de types 1 et 2, mais aussi de la maladie d'Alzheimer.
- **Une semaine de menus pour chaque saison** accompagnés de **65 recettes** faciles et gourmandes.

METTEZ EN PLACE DES HABITUDES NUTRITIONNELLES ANTIDIABÈTE ADAPTÉES À VOS BESOINS GRÂCE À L'ALIMENTATION CÉTOGÈNE ET HYPOTOXIQUE !

24 euros
Prix TTC France

ISBN : 979-10-285-3024-2



editionsleduc.com
LEDUC



Rayon : Santé

DES MÊMES AUTEURES AUX ÉDITIONS LEDUC

Je débute mon jeûne intermittent, c'est malin, 2022.

Ma bible de l'alimentation cétogène, édition luxe, 2021.

Je m'initie à l'alimentation cétogène 100 % hypotoxique, 2021.

200 recettes cétogènes, 2020.

Guide de poche de l'alimentation cétogène, 2020.

L'alimentation cétogène 100 % hypotoxique, 2019.

Ma bible de l'alimentation cétogène, 2018.

REJOIGNEZ NOTRE COMMUNAUTÉ DE LECTEURS !

Inscrivez-vous à notre newsletter et recevez des informations sur nos parutions, nos événements, nos jeux-concours... et des cadeaux !

Rendez-vous ici : bit.ly/newsletterleduc

Retrouvez-nous sur notre site www.editionsleduc.com
et sur les réseaux sociaux.



Leduc s'engage pour une fabrication écoresponsable !

« Des livres pour mieux vivre », c'est la devise de notre maison.

Et vivre mieux, c'est vivre en impactant positivement le monde qui nous entoure ! C'est pourquoi nous avons fait le choix de l'écoresponsabilité.

Pour en savoir plus, rendez-vous sur notre site.



Édition : Céline Haimé
Relecture : Audrey Peuportier
Design de couverture : Antartik
Photographie d'Olivia Charlet : Nadège Rousseau
Photos de couverture : © AdobeStock
Maquette : Sébastienne Ocampo
Illustrations : © AdobeStock

© 2024 Leduc Éditions
76, boulevard Pasteur
75015 Paris – France
ISBN : 979-10-285-3024-2

OLIVIA CHARLET, micronutritionniste et naturopathe
ET ALIX LEFIEF-DELCOURT

MA BIBLE
de l'alimentation
antidiabète
SPÉCIALE CÉTOGÈNE ET HYPOTOXIQUE

LEDUC 

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
TOUT SAVOIR SUR L'INSULINE, L'HORMONE CLÉ DU DIABÈTE	11
LES TROIS TYPES DE DIABÈTE	69
LES BIENFAITS DE L'ALIMENTATION CÉTOGÈNE ET HYPOTOXIQUE EN CAS DE DIABÈTE ET DE MALADIE D'ALZHEIMER	121
L'ALIMENTATION CÉTOGÈNE HYPOTOXIQUE EN PRATIQUE	179
4 SEMAINES DE MENUS, SELON LES SAISONS	267
MON CARNET DE RECETTES HYPOTOXIQUES ET PAUVRES EN GLUCIDES	295
FICHES PRATIQUES	373
CONCLUSION	383
INDEX	384
BIBLIOGRAPHIE	398
TABLE DES MATIÈRES	401

INTRODUCTION

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus répandues, les plus coûteuses et les plus mortelles au monde. Et pourtant, il existe des solutions pour la prévenir, la traiter et même en guérir. Et la principale passe par l'alimentation.

Ces soixante dernières années, notre alimentation a été profondément bouleversée. Et, ce n'est pas un hasard, on a assisté dans le même temps à une explosion des cas de diabète de type 2 et de surpoids. Le diabète de type 1 lui aussi est en constante augmentation, tout comme la maladie d'Alzheimer (qui peut être dans une certaine mesure aujourd'hui assimilée à un diabète de type 3). Tout cela est en lien : depuis plusieurs millénaires, nos gènes ont très peu évolué (moins de 0,5 %) alors que notre alimentation n'a plus rien à voir avec celle de nos ancêtres. La structure de l'insuline, l'hormone qui régit la façon dont notre organisme gère les sucres, et qui est au cœur de ces trois maladies, est ainsi restée semblable au cours de l'évolution, mais pas nos apports nutritionnels. Autrefois, nos ancêtres connaissaient des périodes de famine et d'autres périodes où ils ne mangeaient pas à leur faim, il n'y avait pas de stimulation de synthèse et de libération d'insuline de manière excessive ni de stimulation exagérée des récepteurs à insuline, ce qui n'est plus du tout le cas aujourd'hui. De plus, leur alimentation était naturelle, sans transformation, avec peu de pollution et substances chimiques, très peu sucrée, moins glucidique et plus riche en fibres et acides gras. Aujourd'hui, nous avons totalement changé de paradigme. L'hyperinsulinisme, c'est-à-dire la synthèse et la libération en excès de cette hormone, est devenu une situation très fréquente en corrélation avec de nombreuses problématiques de santé. À la clé également, des impacts sur notre immunité, l'état fonctionnel de notre système digestif et l'équilibre de notre microbiote.

Une stratégie alimentaire réfléchiée et au service de la santé, permettant à l'organisme de mieux fonctionner en diminuant les processus inflammatoires et en limitant la prise d'insuline de synthèse (voire en l'évitant dans le diabète de type 2), et aidant au retour d'une meilleure sensibilité des récepteurs à l'insuline, ne serait-elle pas la clé en cas de dérégulation de l'homéostasie insulino-glycémique ? Ne plus fabriquer d'insuline ou en quantité insuffisante ne doit-il être corrigé qu'en apportant de l'insuline de synthèse sans changer aucunement son alimentation ? Modifier judicieusement son alimentation en l'utilisant comme le premier levier pour diminuer ses besoins en insuline (et les effets de l'excès de celle-ci) et pour permettre le bon fonctionnement des récepteurs à l'insuline, cela ne serait-il pas l'action de fond à mener ?

Se prendre en main, mieux saisir les conséquences de ses choix alimentaires, du stress que nous vivons, et de leurs impacts sur notre microbiote et nos cellules, changer ses habitudes de vie pour une vie plus active, plus consciente, avec des choix nutritionnels au service de la santé et de l'équilibre de notre microbiote, c'est essentiel mais malheureusement souvent minimisé, voire occulté. Il est vrai que cela demande un effort. Ce n'est pas un chemin facile, mais c'est l'unique voie pour prendre soin de sa santé. Et pour changer durablement et efficacement, comprendre ce qu'il est possible de faire est crucial. Bien souvent, on ne tient pas très longtemps une nouvelle habitude (surtout si elle est radicale !) si elle n'est pas comprise, car les bénéfices sur sa santé ne sont pas toujours immédiats et demandent une constance.

Étrangement, nous avons occulté le fait que nous mangeons chaque jour et que nos choix ont un impact direct sur le fonctionnement de notre organisme et sur celui des 100 000 milliards de bactéries qui interagissent avec nos cellules, notre microbiote, et que ces bactéries sont environ dix fois plus nombreuses que l'ensemble des cellules de notre organisme. Nous renouvelons environ 20 milliards de cellules par jour et notre alimentation est un facteur clé pour que nous soyons en pleine santé.

Aujourd'hui, les glucides sont omniprésents dans notre alimentation et les éviter semble impossible pour de nombreuses personnes. Le dogme que l'on ne puisse vivre sans quasiment aucun apport glucidique est bien présent, et vouloir toucher à l'alimentation reste toujours un tabou. On a peur de souffrir de carences en vitamines et en minéraux (pourtant, ce sont bien les végétaux et les oléagineux qui en apportent le plus !), d'un manque d'énergie, d'une perte de poids trop importante, d'une croissance ralentie... Mais ce ne sont que des idées reçues.

Or c'est aujourd'hui prouvé : bien menée, une alimentation cétogène (pauvre en glucides) et hypotoxique (je reviendrai largement au fil de ces pages sur l'importance de ces deux dimensions) est la solution pour inverser le diabète de type 2, et pour améliorer sa santé quand on souffre de diabète de type 1 ou de la maladie d'Alzheimer. Voici l'objectif de cet ouvrage : vous montrer que c'est possible, à condition de s'en donner les moyens, et vous apporter les clés de compréhension pour prendre véritablement votre santé en main grâce à votre alimentation.

- › La partie 1 est consacrée à la compréhension de l'insuline, l'hormone clé du diabète, de ses rôles et mécanismes de fonctionnement.
- › La partie 2 explore les deux grands types de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2, ainsi que la maladie d'Alzheimer, qui peut être assimilée aujourd'hui, d'une certaine façon, à un diabète de type 3.
- › La partie 3 vous montre comment l'adoption d'une alimentation cétogène et hypotoxique peut changer la donne, que ce soit dans le cadre d'un diabète de type 1, de type 2 ou de la maladie d'Alzheimer.
- › La partie 4 vous donne les clés pratiques pour mettre en place cette alimentation dans votre quotidien.
- › La partie 5 vous propose des menus suivant les saisons et des conseils si vous avez un intestin très sensible. Elle vous apprend aussi comment structurer une journée si vous ne souhaitez pas cuisiner.
- › La partie 6 vous suggère des recettes faciles et variées qui permettent d'organiser ses repas en ne dépassant pas 35 g de glucides nets par jour.

**TOUT SAVOIR
SUR L'INSULINE,**
l'hormone clé
du diabète

L'insuline est l'hormone clé dans la compréhension du diabète. C'est elle qui permet de réguler le taux de glucose (sucre) dans le sang, c'est-à-dire la glycémie : elle joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie du glucose.

Comme toutes les hormones, l'insuline joue le rôle de messenger chimique. C'est une protéine dite de « signalisation cellulaire », c'est-à-dire un agent de communication qui a un rôle bien défini dans l'organisme. Elle a souvent mauvaise presse, car elle évoque d'emblée l'hyperglycémie et le diabète. En réalité, elle est en lien avec de nombreux problèmes de santé uniquement lorsque les niveaux d'insuline produits par notre organisme ne sont plus en adéquation avec son fonctionnement normal, et qu'elle ne peut plus jouer correctement son rôle.

L'insuline est une hormone hypoglycémisante car elle entraîne la baisse du taux de glucose sanguin. Son principal stimulant est donc la hausse de la glycémie. Elle permet le maintien de l'homéostasie du glucose principalement en facilitant l'absorption postprandiale (après le repas) du glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes. **C'est l'unique hormone hypoglycémisante dont nous disposons (à notre connaissance actuelle), alors que nous avons plusieurs hormones hyperglycémisantes**, qui font monter le taux de glucose sanguin et vont de ce fait stimuler par leur action la libération d'insuline. Comme nous le verrons, différentes hormones modulent l'expression du gène de l'insuline et ainsi sa synthèse : l'hormone de croissance (GH), le glucagon-like peptide 1 (GLP-1, sécrété par les cellules endocrines épithéliales intestinales), la leptine (libérée par le tissu adipeux et régulant les réserves de graisses et contrôlant la sensation de satiété) et la prolactine (hormone connue notamment pour son action sur la lactation).

Les hormones aux actions hyperglycémisantes, elles, sont assez nombreuses. On trouve en tout premier lieu le glucagon, sécrété comme l'insuline par le pancréas lors de la baisse de la glycémie. Il est libéré par le pancréas par exemple lors d'un jeûne intermittent (de seize à vingt-quatre heures) ou lors d'un jeûne prolongé, durant le sommeil, lors d'une activité physique, en fait dans toutes les situations où la glycémie descend. Il va permettre de libérer les réserves de glucose (le glycogène) du foie et des muscles, et aussi le glycérol des triglycérides (réserves des graisses) pour augmenter la glycémie. Le glucagon a donc un rôle tout aussi important dans l'homéostasie du glucose.

Mais il ne faudrait pas oublier les autres acteurs agissant sur la hausse de la glycémie, à savoir les hormones du stress sécrétées par les surrénales : le cortisol et l'adrénaline. Ce mécanisme s'explique par le fait qu'en cas de stress physique (mais le phénomène est identique s'il est mental et malheureusement plus répandu aujourd'hui), l'organisme a besoin d'une énergie très rapide pour combattre ou fuir. Il se met immédiatement en ordre de marche et cela même s'il s'agit d'un stress mental !

Des hormones, des neurotransmetteurs et des médiateurs immunitaires sont ainsi capables de contribuer à la régulation de l'activité des cellules bêta du pancréas (celles qui synthétisent l'insuline), soit en les stimulant, soit en les inhibant, ou les deux, suivant le contexte. On comprend ainsi que l'insuline interagit avec de très nombreuses autres hormones et molécules, et comme la plupart des hormones endocrines, elle présente une fenêtre de concentrations physiologiques pour pouvoir assurer correctement l'ensemble de ses fonctions.

QU'EST-CE QUE L'INSULINE ET COMMENT FONCTIONNE-T-ELLE ?

L'INSULINE, L'UNE DES PRINCIPALES HORMONES PANCRÉATIQUES

L'insuline est l'une des hormones produites par le pancréas.

Le pancréas est une glande mixte car il a une fonction à la fois :

- › **endocrine**, ce qui veut dire que les substances qu'il produit se déversent dans le sang. C'est le cas de diverses hormones (voir la liste ci-après) ;
- › et **exocrine**. Le suc pancréatique produit par certains amas de cellules pancréatiques, appelés « acini », ne se déverse pas dans le sang. Il contient des enzymes digestives, de l'eau et des électrolytes.

Les sécrétions endocrines sont produites et stockées par les îlots de Langerhans (des petits amas de différentes tailles qui regroupent plusieurs cellules endocrines), et plus précisément par cinq sous-types de cellules.

- › **Le glucagon est synthétisé par les cellules α (alpha)**, qui représentent 33 à 46 % des cellules endocrines du pancréas. Cette hormone agit principalement au niveau du foie en s'opposant aux effets de l'insuline dans le maintien d'une glycémie normale. Elle stimule la synthèse de glucose par le foie, l'oxydation des graisses et la formation de cétones. **L'insuline et l'amyline sont synthétisées par les cellules bêta**, qui représentent 48 à 59 % des cellules endocrines du pancréas. Ces deux hormones sont la clé dans la régulation de la glycémie. Si le rôle de l'insuline est bien connu, n'oublions pas celui de l'amyline, qui intervient dans le maintien de l'homéostasie de la glycémie de plusieurs façons : par la suppression de la libération de glucagon en réponse à l'apport calorique, par le retardement de la vidange gastrique et par la stimulation du centre de la satiété dans le cerveau pour limiter l'apport calorique. Son rôle dans le processus de l'homéostasie du glucose est aujourd'hui reconnu, ainsi

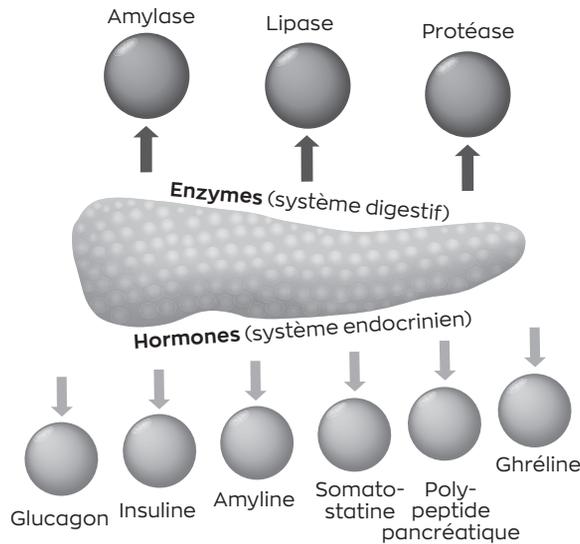
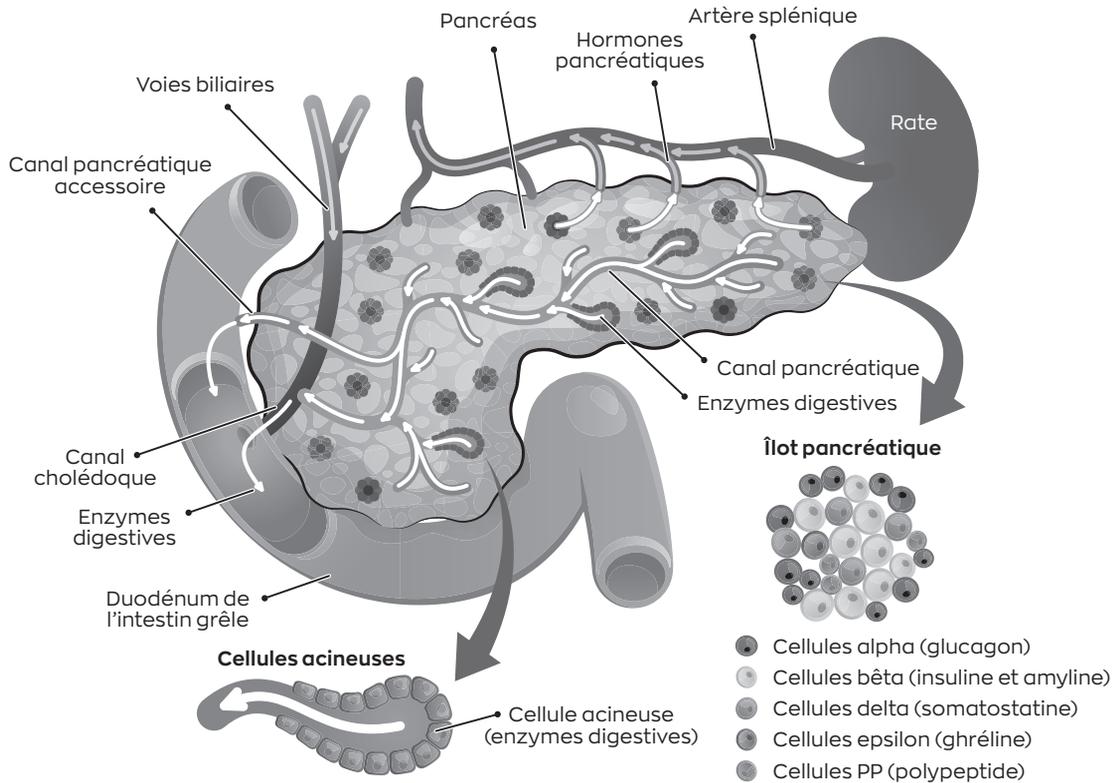
que ses effets sur la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire¹. Son analogue (médicament qui mime son action) est le pramlintide, généralement utilisé chez les diabétiques de type 1 ou 2 qui n'ont pas un contrôle glycémique adéquat sous insulinothérapie.

- › **La somatostatine est synthétisée par les cellules δ (delta)**. Cette hormone qui circule sous deux formes actives est produite principalement par l'hypothalamus pour la première forme, et dans le tube digestif (pancréas et paroi gastro-intestinale) pour la seconde. Elle exerce une action d'inhibition de sécrétions hormonales à plusieurs niveaux : sur les sécrétions hormonales de l'hypophyse (principalement sur l'hormone de croissance), sur les sécrétions de peptides gastro-intestinaux et pancréatiques, notamment de l'insuline, sur la sécrétion de l'acide gastrique, notamment la gastrine, sur les sécrétions de l'hormone stimulant la thyroïde, sur la vidange gastrique et le péristaltisme intestinal, sur la sécrétion de facteurs inflammatoires et angiogéniques, sur le cycle cellulaire et la prolifération tumorale. Sa concentration varie avec la glycémie et le stress.
- › **La ghréline est synthétisée par les cellules ϵ (epsilon)**. Elle est également sécrétée par les cellules endocrines de l'estomac et de l'hypothalamus. Son action se fait au niveau des cellules bêta des îlots du pancréas et des cellules somatotrophes de l'hypophyse antérieure. Elle inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots du pancréas et stimule l'appétit et la sécrétion d'hormone de croissance.
- › **Le polypeptide pancréatique PP est synthétisé par les cellules υ (upsilon)**. L'apport alimentaire en nutriments modifie sa sécrétion. Sa fonction n'est pas encore bien comprise.

Toutes ces hormones interagissent : l'insuline agit comme une hormone principale de l'homéostasie du glucose. L'insuline et l'amyline inhibent la sécrétion de glucagon alors que le glucagon active la sécrétion d'insuline et de somatostatine. La somatostatine et la ghréline inhibent la sécrétion d'insuline.

1. L. Hieronymus et S. Griffin, « Role of Amylin in Type 1 and Type 2 Diabetes », *The Diabetes Educator*, 2015.

Pancréas



ZOOM HISTORIQUE SUR L'INSULINE

Le mot « insuline » vient de *insula* (« île » en latin), car cette hormone est produite par les « îlots » de Langerhans, situés dans le pancréas. Le suffixe « ine » indique qu'il s'agit d'une protéine. En 1889, deux médecins, Oskar Minkowski et Josef von Mering, mettent en évidence le rôle du pancréas dans le diabète chez le chien. Plusieurs chercheurs partent alors à la recherche de la substance dans le pancréas qui pourrait traiter le diabète en se basant sur le succès des extraits thyroïdiens (généralement de porc) dans les hypothyroïdies. C'est seulement en 1921 que Frederick Banting, Charles Best et John Macleod, des chercheurs canadiens de l'université de Toronto, arrivent à isoler cette substance à partir de pancréas de chiens. Elle est administrée la première fois le 11 janvier 1922 par injection sous-cutanée au premier patient, Leonard Thompson, un adolescent de 14 ans atteint de diabète de type 1 au stade du coma. Elle est alors purifiée avec l'aide du biochimiste James Bertram Collip. Cette découverte est révolutionnaire pour les diabétiques de type 1, car elle permet d'allonger considérablement leur durée de vie. Dès 1923, les injections d'insuline (provenant d'extraits de pancréas de bœuf ou de porc) permettent de traiter de très nombreux patients dans le monde. Cette découverte est récompensée par un prix Nobel de médecine pour Banting et Macleod en 1923.

En 1935, la première insuline d'action lente (d'une durée d'action de l'ordre de vingt-quatre heures) par cristallisation en présence de zinc (aux effets retardants) est mise sur le marché par Hagedorn et Fisher. En 1950, l'insuline à action intermédiaire, Neutral Protamine Hagedorn (NPH), est mise au point et commercialisée. Il s'agit d'un complexe d'insuline avec du zinc et de la protamine, réduisant la solubilité de l'insuline. Ce mélange permettait d'obtenir une durée d'action de l'ordre de douze à dix-huit heures, mais avec une forte variabilité de la réponse. C'est seulement en 1955 que la structure chimique de l'insuline est identifiée par Frederick Sanger, qui reçoit en 1958 un prix Nobel de chimie. On découvre alors qu'il existe quelques différences entre l'insuline humaine et les insulines animales. Par exemple, l'insuline bovine diffère de l'insuline humaine par seulement trois acides aminés, et l'insuline porcine par un seul.

En 1978, le clonage du gène humain de l'insuline est rendu possible et, en 1980, on modifie l'insuline de porc pour « l'humaniser » (par la modification d'un acide aminé). En 1982, la première insuline à séquence humaine est mise sur le marché. À la même époque, les premières pompes à insuline permettant son injection directement via un cathéter sont proposées. Les recherches sur la modification structurale de l'insuline et de la séquence codante ont ensuite permis de moduler son action hypoglycémiante soit en la ralentissant et en la prolongeant soit, au contraire, en l'accéléralant et la raccourcissant. Début 2000, de nouvelles insulines de synthèse apparaissent pour modifier leur rapidité d'action. On parle d'analogues rapides ou lents. Les premiers capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose dans le sang en continu commencent également à être commercialisés. L'insuline lispro a été le premier analogue d'action rapide, puis sont apparues l'insuline asparte et l'insuline glulisine. Leur efficacité hypoglycémiante est deux fois plus rapide qu'une insuline ordinaire. Elles se révèlent ainsi très efficaces pour réduire l'hyperglycémie suite à un repas. De nouvelles insulines à action sur vingt-quatre heures dites « basales » (analogue lent ou ultralent) sont aussi mises sur le marché par modification structurale de l'insuline (glargine, détémir et dégludec) pour garantir moins de variabilité entre les individus et des concentrations plus constantes dans le sang ainsi que pour réduire les risques d'hypoglycémie nocturne.

Aujourd'hui, la méthode pour adapter au plus près la quantité d'insuline en fonction des glucides ingérés et de la sensibilité à l'insuline de la personne est appelée « insulinothérapie fonctionnelle ». Elle permet principalement de s'autogérer (correction glycémique, variation des doses d'insuline la quantité de glucides ingérée). Elle est basée sur la quantification des glucides à chaque repas et la connaissance de son unité d'insuline à injecter pour 10 g de glucides ingérés. Elle s'appuie sur l'injection d'insuline lente (basale) et d'insuline rapide (bolus). En matière de technologie et de gestion au plus près de sa glycémie et de son besoin en insuline, les pompes à insuline intelligentes ou « pancréas artificiel » sont en train d'arriver très doucement sur le marché, notamment pour les personnes sous pompe à insuline avec de nombreuses déviations

en hypo et hyperglycémie. La pompe à insuline intelligente est une pompe reliée à un système informatique basé sur un algorithme qui contrôle la quantité d'insuline à injecter, que ce soit la nuit, la journée ou durant un repas. Il s'agit d'un système à boucle fermée. Il faut tout de même renseigner la quantité de glucides que l'on mange pour que la machine puisse s'adapter, et faire un suivi très précis.

LES RÉCEPTEURS À INSULINE,

LES « SERRURES » QUI LUI PERMETTENT D'AGIR

Pour pouvoir agir à distance, une hormone a des récepteurs cibles localisés sur différents types de cellules (on parle de « tissus cibles »). **Une hormone est donc comme une clé spécifique qui a ses propres serrures.** Les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas synthétisent l'insuline et vont la stocker dans des vésicules. En fonction du besoin (lorsque la glycémie augmente), l'insuline est déversée dans le sang pour atteindre ses tissus cibles en se fixant sur ses récepteurs, ce qui va lui permettre de démarrer son effet biologique. Cela passe par une cascade de signalisation, c'est-à-dire par de multiples réactions en chaîne jusqu'à aboutir aux différentes réponses attendues.

Les principaux tissus cibles de l'insuline sont :

- › les cellules hépatiques (le foie) ;
- › les cellules musculaires (les muscles) ;
- › les adipocytes (la graisse blanche).

Les récepteurs à insuline ont les caractéristiques suivantes :

- › Ce sont des récepteurs transmembranaires, c'est-à-dire qu'ils sont situés sur la membrane cellulaire et la traversent. Ils sont capables de recevoir des signaux de l'extérieur pour les transmettre à l'intérieur de la cellule et y induire des messages.
- › Ils font partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance.
- › Ce sont des récepteurs dits « à tyrosine kinase » car la transmission des messages à la cellule fait appel à des kinases, c'est-à-dire des enzymes qui agissent comme des messagers qui phosphorylent (voir aussi l'encadré ci-après), et passe par une réaction chimique appelée « autophosphorylation » du récepteur. Cette autophosphorylation stimule l'activité du

récepteur envers des unités protéiques de reconnaissance présentes sur les protéines substrats (intégrant les IRSs, *insulin receptor substrates*) dont le rôle est de transmettre le signal à l'intérieur de la cellule. Les IRSs déclenchent un certain nombre de facteurs de transcription ou, pour faire plus simple, lancent différents programmes. Cela conduit aux effets biologiques de l'hormone dans la cellule, dont l'exocytose des vésicules qui contiennent le transporteur du glucose appelé « GLUT-4² » (transporteur que l'on retrouve dans les muscles et le tissu adipeux) pour qu'il migre vers la membrane cellulaire et permette l'entrée du glucose par ce canal dans la cellule. Cela conduit aussi aux autres effets biologiques de l'hormone dont la synthèse du glycogène, la stimulation de la lipogenèse, l'inhibition de la lipolyse, la synthèse protéique... (ce que nous allons voir en détail un peu plus loin p. 29). Le transporteur GLUT-4 est dépendant de l'insuline et il permet le passage du glucose de l'extérieur à l'intérieur de la cellule par diffusion passive facilitée suivant un gradient de concentration (de plus de glucose à l'extérieur à moins de glucose dans la cellule). Ce glucose, une fois rentré dans la cellule, est phosphorylé pour que la concentration diminue rapidement dans la cellule, pour ensuite servir à la fabrication de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate) dans les mitochondries (qui sont nos centrales énergétiques, présentes au cœur de chaque cellule).

On comprend ainsi que si la mitochondrie ne fonctionne pas correctement, la concentration de glucose dans la cellule va rester à un niveau trop élevé pour permettre au glucose sanguin de rentrer. Cela conduira à une hyperglycémie et une hyperinsulinémie. **Le fonctionnement optimal des mitochondries est donc essentiel pour l'homéostasie glucidique et pour éviter une résistance à l'insuline.**

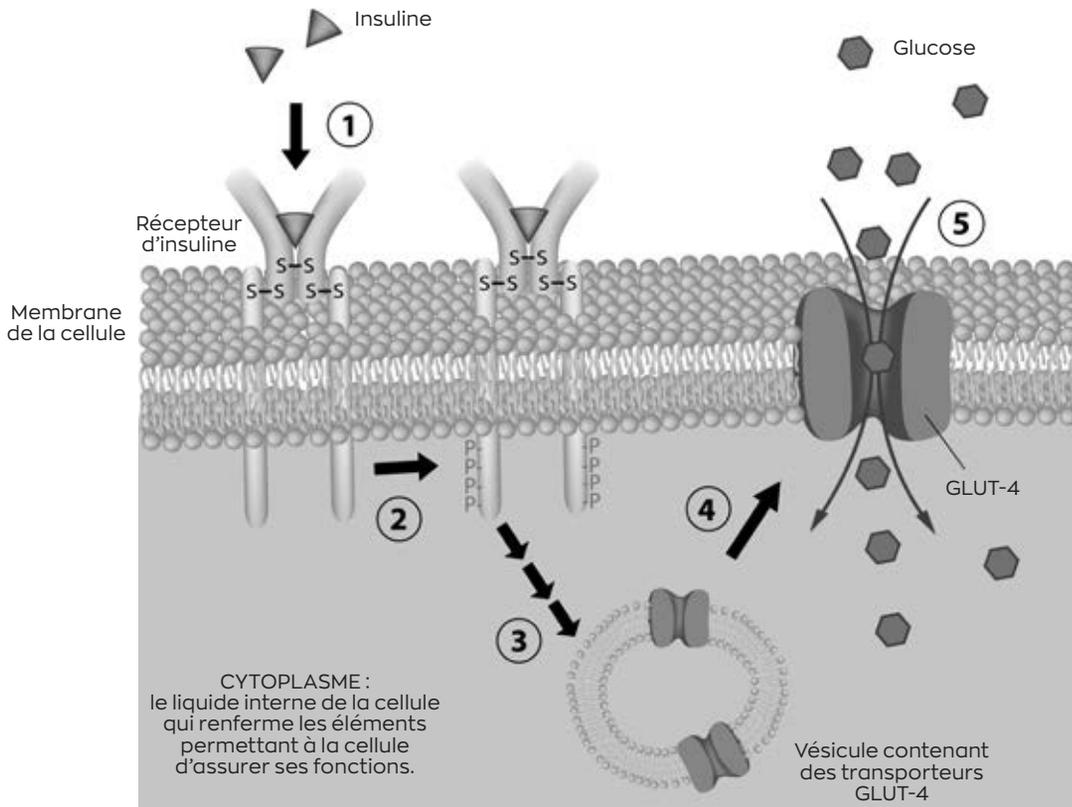
Il est également important de noter que la contraction des muscles (durant un exercice physique) stimule l'exocytose et la migration des transporteurs GLUT-4 à la surface des cellules musculaires, ce qui entraîne une plus grande captation du glucose par les muscles et cela indépendamment de l'insuline, même si celle-ci est en quantité très faible, voire inexistante.

2. GLUT pour *glucose transporter*.

ZOOM SUR LA PHOSPHORYLATION

La phosphorylation est une réaction qui consiste en l'ajout d'un groupement phosphate à une protéine ou une autre molécule. Beaucoup de récepteurs ou enzymes passent en mode actif par une réaction de phosphorylation (par l'action de kinases) et en mode off (éteint) par une réaction de déphosphorylation (par l'action de phosphatases). Les kinases sont les messagers qui phosphorylent, donc qui permettent cette activation, et qui sont régulés par des hormones, mais aussi par d'autres acteurs comme les cytokines (des agents de communication).

Effet de l'insuline sur l'absorption du glucose



POUR ALLER PLUS LOIN SUR LES GLUT

Le GLUT-4 n'est pas le seul transporteur de glucose, mais le seul qui est dépendant de l'insuline. Tous les autres sont indépendants de l'insuline pour faire rentrer le glucose dans la cellule.

Voici les plus étudiés aujourd'hui :

- Le GLUT-1 est le principal transporteur du glucose pour qu'il puisse passer la membrane des globules rouges et aussi les cellules de l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique. Il est très important pour alimenter le cerveau en glucose.
- Le GLUT-2 est exprimé essentiellement dans le foie, les cellules bêta des îlots de Langerhans, les reins et les intestins. C'est le principal transporteur du glucose entre le foie et le sang, et il intervient dans la réabsorption du glucose par les reins. Le GLUT-2 permet aussi le passage du fructose et du galactose dans le sang.
- Le GLUT-3 est exprimé essentiellement dans les neurones.
- Le GLUT-5 est exprimé essentiellement dans les entérocytes (intestin grêle) et il permet la réabsorption du fructose au niveau du sperme.
- Le GLUT-6 est exprimé essentiellement dans le cerveau et les globules blancs.
- Le GLUT-9 est exprimé essentiellement dans les reins, le foie et le placenta.

Il existe aussi d'autres transporteurs appelés « SGLT » (*sodium-glucose transporters*) qui, contrairement aux GLUT, assurent un transport actif (et nécessitent donc de l'énergie pour fonctionner).

L'insuline est synthétisée à partir d'un gène unique, le gène de l'insuline, exprimé presque exclusivement par les cellules bêta du pancréas, principalement lors de la hausse de la glycémie. Un gène s'exprime, c'est-à-dire qu'il va lancer son programme qui conduira à la fabrication d'une protéine, sous l'influence de différents facteurs externes et internes.

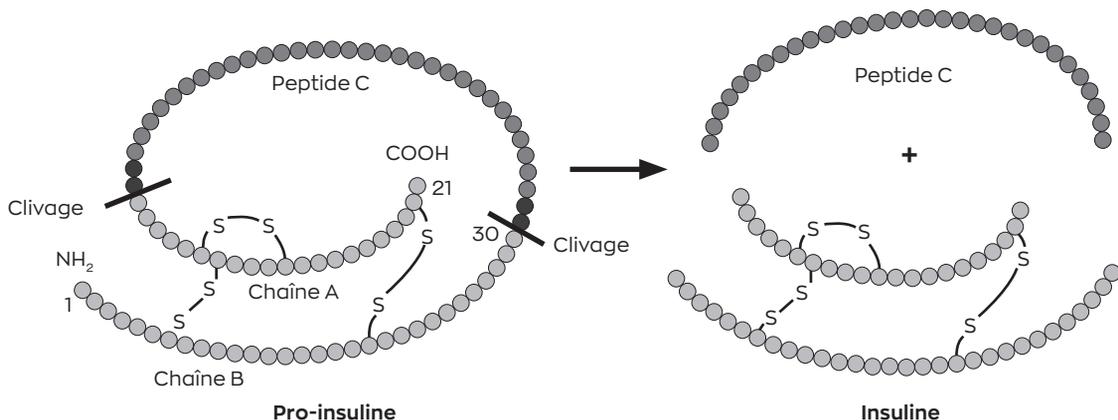
- Le principal facteur externe de son expression est **la hausse du glucose sanguin**.
- Le facteur majeur interne est **une protéine codée par un gène appelé « PDX1 »** (*pancreatic and duodenal homeobox 1*). Le gène PDX1 peut, dans certains cas, avoir un phénotype, c'est-à-dire une version de ce gène moins fonctionnelle et ne permettant pas d'exprimer suffisamment le gène de l'insuline : l'allèle MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), créant un diabète d'origine génétique autre que les diabètes de type 1 et 2. Il est appelé « diabète MODY » et représenterait environ 5 % de l'ensemble des cas de diabète. La protéine codée par le gène PDX1 agit ainsi sur l'expression du gène de l'insuline. Elle est un facteur de transcription car elle va permettre l'initiation de la transcription du gène de l'insuline, qui sera ensuite traduit en protéines, et aboutir à la synthèse de l'insuline. Il existe également d'autres facteurs de transcription (MafA et NeuroD1) et des régulateurs qui interviennent également sur le lancement du programme d'initiation aboutissant à la fabrication de l'insuline.

De manière plus précise, voici comment tout cela se passe.

- Quand on consomme des glucides, la glycémie monte.
- Le glucose pénètre par diffusion facilitée la membrane des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas par l'intermédiaire d'un transporteur (GLUT-2 indépendant de la présence d'insuline).
- Cela va entraîner une modification du gène PDX1 qui va alors activer l'expression du gène de l'insuline. Tout démarre alors par la fabrication d'une grosse molécule précurseur appelée la « pré-pro-insuline », qui est une chaîne unique d'acides aminés. Elle va subir des modifications de structure et, par l'action d'enzymes protéolytiques, va donner de la pro-insuline.
- La pro-insuline est transportée dans des petites vésicules où sa conversion en insuline démarre par l'intermédiaire d'enzymes : une partie de sa chaîne d'acides aminés, celle du milieu appelée « peptide de connexion » ou « peptide C » (C pour *Connecting*), va se détacher. Restera alors l'insuline liée à deux atomes de zinc.

- › Cette insuline et le peptide C libre sont stockés dans des petites vésicules pour être libérés par exocytose dans la circulation sanguine. L'exocytose de l'insuline et du peptide C est le mécanisme qui entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pour libérer leur contenu à l'extérieur de la cellule. Chaque cellule bêta contient en moyenne 10 000 vésicules de sécrétion. Le glucose pénétré dans les cellules bêta va servir de substrat pour fabriquer de l'ATP (de l'énergie), ce qui va conduire à une dépolarisation de la membrane de la cellule et à l'ouverture de canaux calciques, laquelle va stimuler l'exocytose des vésicules de l'insuline et du peptide C.
- › Le foie est le premier organe que l'insuline rencontre au cours de son parcours et il est exposé à des concentrations d'insuline beaucoup plus élevées que d'autres tissus sensibles à l'insuline tels que les muscles et les graisses. Il agit comme un gardien qui régule la quantité d'insuline atteignant les tissus périphériques par un processus de dégradation d'une partie de l'insuline. L'insuline qui n'est pas dégradée dans le foie sort par la veine hépatique, pour atteindre le cœur, ce qui lui permet de se retrouver dans la circulation artérielle et de se fixer sur les récepteurs de ses tissus cibles (notamment les muscles, le foie, le tissu adipeux et le cerveau). L'insuline retourne dans le foie par l'artère hépatique, où l'hormone est soumise à un deuxième cycle de dégradation dans les cellules du foie.

Synthèse de l'insuline par clivage de la pro-insuline³



3. S. Hörber *et al.*, « Harmonization of Immunoassays for Biomarkers in Diabetes Mellitus », *Biotechnology Advances*, vol. 39, 2020.

L'insuline circulante est en effet dégradée en grande partie au niveau du foie (50 % au premier passage et 25 % au second passage), mais aussi dans le lysosome (une sorte d'estomac de la cellule) de la plupart des cellules, notamment des cellules musculaires et adipeuses. L'insuline circulante restante est délivrée et finalement dégradée par les reins. La synthèse d'insuline est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui a pour objectif d'indiquer à l'organisme qu'il n'est plus nécessaire de produire de l'insuline et qui aboutit à une diminution du taux de l'insuline dans le sang.

ZOOM SUR LE PEPTIDE C

Il a longtemps été vu sans aucune activité biologique, mais aujourd'hui on sait qu'il se fixe aussi sur des récepteurs spécifiques et qu'il joue plusieurs rôles qui restent encore à définir précisément⁴. Des études ont montré que l'administration de peptide C chez des patients diabétiques de type 1, qui n'ont pas le peptide, entraîne une amélioration du dysfonctionnement rénal et nerveux induit par le diabète⁵. Il modulerait la synthèse du collagène, aurait des effets sur la régulation microvasculaire, sur les fibres musculaires lisses, améliorerait la circulation sanguine, la fonction rénale et la conduction nerveuse, mais ses mécanismes n'ont pas été pour l'instant complètement élucidés. Il en reste encore beaucoup à apprendre.

Le peptide C est aujourd'hui utilisé comme marqueur de la sécrétion d'insuline, notamment chez les personnes diabétiques de type 1 dans les premiers stades (son dosage est ultrasensible). En effet, l'action de l'insuline est quasi immédiate et sa durée de circulation dans le sang est très courte (de l'ordre de six minutes), ce qui n'est pas le cas du peptide C (de l'ordre de trente à trente-cinq minutes).

4. M. Landreh et H. Jörnvall, « Biological Activity Versus Physiological Function of Proinsulin C-Peptide », *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 78, n° 3, 2021.

5. J. Wahren *et al.*, « C-Peptide Is a Bioactive Peptide », *Diabetologia*, vol. 50, 2007.