

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

JEAN-BAPTISTE LACOUME

JEÛNE ET PERTE DE POIDS : ÉTAT DES LIEUX
DES PRATIQUES ET CONSEILS ASSOCIÉS DU
PHARMACIEN D'OFFICINE

Dirigée par Cendrine CABOU

Le 29 juin 2023

JURY

Président : Pr Daniel CUSSAC
1^{er} assesseur : Dr Cendrine CABOU
2^{ème} assesseur : Dr Marine DARRIEUX

Remerciements

À Madame Cendrine Cabou, qui m'a été d'une aide précieuse tout au long de la rédaction de ce mémoire, tant par ses conseils avisés que par ses relectures assidues.

À Madame Marine Darrieux et Monsieur Daniel Cussac qui m'ont respectivement fait l'honneur de participer et de présider à la soutenance de cette thèse.

À tous les professeurs de la faculté de pharmacie de Toulouse, qui par leurs enseignements ont su nourrir ma curiosité autant que mon esprit.

À la France, qui m'a permis d'entreprendre les passionnantes études de pharmacie.

À Christian, qui m'a inculqué les valeurs de la rigueur et de la discipline, et à Isabelle qui m'a légué celles de la douceur et de l'écoute. À Cécile, François et plus largement à ma famille qui est chère à mon cœur et à qui je souhaite le plus grand bonheur et la meilleure des santés.

À mes amis, avec qui j'ai souvent refait le monde et qui ont aiguisé mon sens de la rhétorique aussi bien que mon imaginaire.

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme »

François Rabelais – Gargantua (1534)

Table des matières

INTRODUCTION.....	4
PARTIE I. BREF HISTORIQUE DU JEUNE	5
I.1. DEFINITION ET PRINCIPES	5
I.1.1. DEFINITION	5
I.1.2. LE JEUNE CHEZ LES ANIMAUX	5
I.1.3. LE JEUNE CHEZ LES HUMAINS	7
I.2. LA PRATIQUE DU JEUNE DE NOS JOURS	9
I.2.1. HISTOIRE RECENTE DU JEUNE	9
PARTIE II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET GENERALITES	12
II.1. METABOLISME EN L'ABSENCE DE JEUNE	12
II.1.1. NUTRIMENTS ET BESOINS ENERGETIQUES DES DIFFERENTS ORGANES	12
II.1.2. PRINCIPALES VOIES METABOLIQUES MOBILISEES	13
II.2. LE METABOLISME PENDANT LE JEUNE	18
II.2.1. LES DIFFERENTS TYPES ET MODALITES DU JEUNE	18
II.2.2. ADAPTATION METABOLIQUE ET PHYSIOLOGIQUE AU COURS DU JEUNE	20

PARTIE III. JEUNE ET PERTE PONDERALE 31

III.1. EVOLUTION DE LA CORPULENCE SUR LES DERNIERS SIECLES.....31

III.1.1. BREF HISTORIQUE DE LA SURCHARGE PONDERALE 31

III.1.2. L'OBESITE DE NOS JOURS 37

**III.2. PHYSIOPATHOLOGIE DU TISSU ADIPEUX PATHOLOGIQUE ET EXAMEN DE QUELQUES TRAVAUX DE LA LITTERATURE
SUR L'IMPACT DU JEUNE DANS LA PERTE DE POIDS39**

III.2.1. LE TISSU ADIPEUX DANS LE CADRE DE L'OBESITE CHRONIQUE 39

III.2.2. LE JEUNE COMME METHODE DE PERTE PONDERALE 41

III.2.3. CONTRE-INDICATIONS DU JEUNE, RISQUES ET DERIVES 54

PARTIE IV. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES ET CONSEILS EN OFFICINE 59

IV.1. SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS DE LA HAS AUTOUR DE LA PERTE DE POIDS59

IV.2. CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....62

CONCLUSION 64

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 66

REFERENCES DES FIGURES ET TABLEAU 71

Introduction

Dans notre société d'abondance, les calories sont faciles d'accès et l'activité physique nécessaire à leur utilisation n'est pas toujours au rendez-vous. En 2023, près d'un français sur deux est à minima en situation de surpoids et l'on peut voir apparaître en réaction, un certain renouveau de l'engouement pour le jeûne. Bien que la pratique de ce dernier soit ancestrale, que ce soit pour des raisons traditionnelles, religieuses, protestataires ou par simple fluctuation des denrées, elle est loin d'être anodine et réveille en nous des mécanismes biologiques de survie pouvant s'avérer dangereux à plusieurs égards.

Le pharmacien d'officine, du fait de son accessibilité, est l'un des professionnels de santé le plus disponible pour les patients. Il est souvent sollicité pour ses conseils et se doit de cultiver, en plus de ses connaissances médicamenteuses et cliniques, un savoir holistique englobant de nombreux autres domaines tels que le sport, l'hygiène ou la diététique. Le propos de cette thèse sera de donner quelques clés de compréhension sur la pratique du jeûne et d'évaluer la pertinence de son recours à visée d'une perte pondérale, par l'examen de quelques travaux publiés chez l'homme et l'animal. Il existe d'autres applications potentiellement intéressantes du jeûne sur diverses sphères pathologiques (rhumatismales, inflammatoires, cardiovasculaires...), mais nous ne les développerons pas ici.

Dans une première partie, nous ferons un bref historique du jeûne et de la façon dont il s'est implanté au sein de la pratique médicale, pour nous intéresser ensuite à son impact sur les voies métaboliques et biochimiques du corps. Dans une deuxième partie nous aborderons brièvement l'histoire du surpoids et de l'obésité, ainsi que les mécanismes biologiques qui amènent à la formation d'un tissu adipeux pathologique. Par la suite, nous examinerons quelques études menées sur l'homme et l'animal afin de mieux comprendre les modifications endocriniennes et la perte de poids que le jeûne peut entraîner. Enfin, nous discuterons des dérives entourant ce dernier, de ses contre-indications et des risques liés à sa pratique, avant de conclure par les recommandations officielles françaises sur la perte de poids et les conseils que peut donner le pharmacien d'officine.

PARTIE I : BREF HISTORIQUE DU JEÛNE

I.1. DEFINITION ET PRINCIPES

I.1.1 DEFINITION

Si l'on s'en réfère à la première définition du Larousse (1) le jeûne est « l'arrêt total de l'alimentation, avec maintien ou non de la consommation d'eau ».

La seconde définition fait allusion à la « pratique religieuse consistant en une privation complète ou partielle de nourriture » et elle nous intéressera d'avantage, non pas en raison de son caractère religieux, mais pour sa prise en compte de la dimension totale ou partielle que peut avoir le jeûne.

On peut aussi trouver la notion importante de durée dans le dictionnaire universel d'Antoine Furetière (2) (1690) où « jeusner » consiste à « ne prendre point d'aliments pendant un certain temps ». Cette durée dans l'absence de prise alimentaire est indispensable à l'entrée dans la phase avérée de jeûne.

Ainsi on constate que le jeûne possède plusieurs acceptions et l'on verra que les différentes pratiques autour de ce dernier vont varier en fonction de leur durée et de la quantité calorique qui sera ou non consommée.

En effet selon le profil des pratiquants et les objectifs qu'ils souhaitent atteindre, différentes modalités de jeûne pourront être envisagées.

I.1.2. Le jeûne chez les animaux

La privation alimentaire est observable dans la nature chez un nombre conséquent d'animaux, à sang chaud ou froid, mammifères ou ovipares, petits comme les araignées (3) ou grands comme les crocodiles (4), vivant dans l'eau comme les saumons ou sur terre comme les ours, pendant l'hibernation ou bien l'estivation.

Cette disette s'inscrit naturellement dans la vie de certains animaux à l'état sauvage, mais aussi chez les animaux domestiqués, dans des contextes de pyrexie ou de pathologies digestives. Bien sûr, le fait que l'on retrouve le jeûne chez une grande partie du vivant ne

signifie pas qu'il soit souhaitable pour l'Homme, cela souligne néanmoins une relative bonne adaptabilité face à la privation alimentaire temporaire. Cette tolérance au jeûne dans la durée est corrélée à plusieurs paramètres, physiologiques, anatomiques, environnementaux, pathologiques...

Ici, nous nous intéresseront surtout aux animaux à sang chaud et plus particulièrement aux mammifères afin de rester dans un cadre proche de celui de l'Homme.

Il est intéressant de noter que malgré les différences évidentes que l'on peut trouver entre l'Homme et d'autres animaux (taille, quantité de tissu adipeux brun ou blanc, milieu de vie, métabolisme basal, alimentation etc...), tous partagent le même profil métabolique lors du jeûne, à savoir une entrée au bout d'un certain temps dans différentes phases où les mêmes réactions biochimiques vont se produire. Nous développerons ces dernières un peu plus tard, dans la partie qui leur est consacrée.

Chez l'ours polaire (*ursus maritimus*), le jeûne peut durer plusieurs mois alors qu'il reste en activité, ce qui lui permet de s'adapter à la disponibilité alimentaire fluctuante du milieu dans lequel il évolue, en fonction des saisons et de la fonte de la banquise. L'ours brun, (*ursus arctos*) peut quant à lui être en dormance partielle pendant en moyenne 6 mois, en baissant sa fréquence cardiaque de 60 à 20 pulsations par minute et sa température de 36,7°C à 32°C, le tout quasiment sans uriner et en ayant un apport hydrique très limité.

On a donc certains mammifères qui gardent une température corporelle assez élevée pendant leur jeûne, mais ce n'est pas le cas de la marmotte alpine par exemple (*Marmota marmota*), dont la température peut chuter de 37°C à 10°C pendant son hibernation. Avant l'hibernation, leur poids aura augmenté de 30%, elles alterneront par la suite entre des phases de veilles qui consomment 90% de leurs réserves (environ 6 par mois, de novembre à février) et de sommeil, afin d'éviter l'hypothermie (5).

Il serait impossible d'être entièrement exhaustif ici tant les occurrences d'abstinences alimentaires sont nombreuses et diverses dans le règne animal. On peut néanmoins souligner le fait qu'il s'agit d'un phénomène observable dans de nombreux biomes et aires de répartition à travers le monde, sa bonne tolérance et la présence de mécanismes

biologiques d'adaptation communs à de nombreuses espèces témoignent quant à eux de son ancrage profond dans le vivant.

I.1.3. Le jeûne chez les humains

En domestiquant et en maîtrisant son environnement, notamment depuis le Mésolithique où la sédentarité a pris son essor et où les premières traces d'agriculture sont apparues (environ 12000 av. J-C), l'Homme a réussi à obtenir de la nourriture en abondance et à la stocker. L'élevage, qui fit son apparition au Néolithique (environ 9000 av. J-C), a quant à lui permis une majoration des apports protéiques et lipidiques dans l'alimentation de l'homme, l'amenant ainsi à se développer, tant sur le plan biologique que social et culturel (6). Nous sommes donc passé d'un contexte de prédation et d'opportunisme lorsque nous étions chasseurs cueilleurs, à un contexte de production et de maîtrise des ressources par la suite. Bien sûr, ce changement n'a pas été instantané ni universel, les plus anciennes preuves de la domestication des ressources par l'Homme ont été retrouvées dans le croissant fertile et au Japon (7) (période Jômon) à la faveur de l'entrée dans l'aire interglaciaire qu'est l'Holocène. Cependant des groupes de chasseurs-cueilleurs sont encore présents de nos jours dans certaines tribus d'Indonésie, d'Afrique ou d'Amérique du Sud.

Cet affranchissement de la pénurie alimentaire (exception faite des périodes de disette, de guerre ou de maladies dans les plantations et chez les animaux etc...) a permis aux humains un développement physique, sociétal, un gain de temps allouable à d'autres activités... En somme, un grand nombre d'éléments favorables pour l'humanité.

Pourquoi donc se lancer, volontairement qui plus est, dans une démarche de privation alimentaire qui semble éprouvante, mortifère, et qui fait résonner en nous les échos d'un lointain passé survivaliste ?

Les contextes les plus courants de la pratique du jeûne sont religieux. Qu'il s'agisse des trois principaux monothéismes nés au Moyen-Orient, ou d'autres traditions asiatiques, on retrouve la notion d'abstinence alimentaire avec des modalités plus ou moins longues, et parfois, des jours voire des mois lui sont consacrés.

Dans le Judaïsme, nous avons le Yom Kippour (un mois) et le Tisha Beav (un jour) pendant lesquels tous ceux qui sont en mesure de jeûner le font, exception faite des enfants n'ayant pas encore fêté leur barmitsva (à 13 ans chez les garçons) ou des filles de moins de 12 ans.

Dans le Christianisme, la pratique a évolué au fil du temps et des conciles, si bien que nous sommes passés d'un jeûne pouvant durer 40 jours au Carême (en commémoration du séjour de Jésus dans le désert), à un jeûne sur deux jours au minimum, le Mercredi des cendres (précédé par le Mardi gras) et le Vendredi saint. Il est à noter que le jeûne partiel où l'on ne proscrit que la viande et la nourriture grasse est accepté. Chez les protestants il n'y a pas d'obligations d'abstinence, en cela qu'il n'y a pas de prescription particulière faites par les apôtres à ce sujet.

Dans l'Islam c'est le mois du Ramadan qui est consacré au jeûne. Dans le calendrier hégirien, le seul calendrier lunaire utilisé à grande échelle de nos jours, cela correspond au neuvième mois. Il sert à commémorer la révélation du Coran faite au prophète par Djibril (Gabriel). Toute personne en mesure de le pratiquer doit le faire, et ce dès le commencement de la puberté. La période d'abstinence, tant alimentaire que sexuelle doit se faire de l'aube au crépuscule. Traditionnellement on rompt le jeûne avec des dattes et l'on mange sans trop d'excès le soir, la fin du Ramadan donne cours à l'Aïd, un jour de fête où l'on rompt le jeûne avec des plats plus caloriques.

En Asie, on retrouve le jeûne dans le Bouddhisme où il représente une occasion de se concentrer sur l'âme plutôt que sur le corps afin de méditer plus profondément dans l'espoir de s'affranchir du Samsâra (cycle des réincarnations). On trouve au Japon le Sokushinbutsu, une pratique d'auto-momification que certains moines ont pratiqué afin d'atteindre l'éveil par le biais d'une ascèse progressive sur plusieurs années, en buvant peu et en se nourrissant majoritairement de graines, d'aiguilles de pin et de résine, jusqu'à rentrer dans un jeûne total avant de rendre l'âme. L'Hindouisme comprend aussi certains jours d'abstinence alimentaire de même que le Jaïnisme ou le Sikhisme mais aucune des traditions Asiatiques n'impose véritablement le jeûne. Contrairement aux grands monothéismes, les modalités de la privation alimentaire y sont éclectiques et dépendent de la région, de la culture, ou simplement du bon vouloir du croyant. Enfin dans le Taoïsme, l'une des

principales sagesse chinoise, le jeûne est considéré comme une pratique médicale. C'est notamment en se basant sur l'observation d'animaux cessant de s'alimenter en cas de maladie, que le jeûne Bi Gu fût élaboré.

On a donc pu constater à travers ces exemples, loin d'être exhaustifs, la grande hétérogénéité de la pratique du jeûne, tant dans ses modalités que dans sa répartition géographique. Cependant il est à noter qu'elle ne se cantonne pas aux traditions religieuses comme nous pourrions le voir.

I.2. La pratique du jeûne de nos jours

Nous avons pu voir les facettes traditionnelles et ancestrales du jeûne, mais il est aussi pratiqué de manière laïque, voire médicale. C'est au XIX^e siècle que les premiers fondements scientifiques du jeûne vont apparaître, bien qu'il eût été pratiqué auparavant de manière empirique.

I.2.1. Histoire récente du jeûne

Il est intéressant de noter que c'est au XIX^e siècle, époque d'effervescence scientifique qu'est née la médecine expérimentale. Louis Pasteur, Alexander Fleming, Claude Bernard, Robert Koch sont autant de noms qui auront marqué ce siècle de progrès médical. C'est aussi à ce moment que l'on verra naître l'hygiénisme en Europe. La relation entre les pathologies et la salubrité de l'environnement commence à apparaître clairement, notamment grâce à la découverte des bactéries, mais aussi par le biais d'une rigueur scientifique et d'une circulation des informations en plein essor. Ainsi, l'observation et l'étude de micro-organismes invisibles à l'œil nu va permettre d'élucider l'étiologie de maladies mortelles connues depuis l'antiquité. La vaccine aura permis les prémices de l'éradication de la variole, l'identification de *Mycobacterium Tuberculosis* par Koch mènera au traitement de la tuberculose, la corrélation entre l'insalubrité de l'eau et la présence du *Vibrio cholerae* fera prendre conscience de la nécessité de disposer d'une eau saine pour se prémunir du choléra, l'élaboration du vaccin anti-rabique par Pasteur va pour la première

fois guérir l'Homme de la rage. Cette période d'émulation sans précédent va peu à peu bouleverser des paradigmes solidement ancrés dans la pratique médicale.

Les anciennes pratiques et la médecine hippocratique sont alors vivement critiquées, certains praticiens remettent en cause l'utilisation outrancière de la saignée, de vomitifs ou autres purgatifs et de la pharmacopée particulièrement lourde de l'époque (Arsenic, Plomb, Mercure, Antimoine, digitaliques, atropiniques...).

Un certain engouement pour un retour aux sources va alors apparaître, on constate que les mesures hygiéniques sont souvent plus efficaces que les traitements habituels

Le courant hygiéniste (9), notamment porté par le Dr Herbert Shelton aux États-Unis, va considérer le corps dans sa dimension holistique et avancer une synthèse des « lois de la vie ». Selon lui, la santé peut être préservée en stimulant le pouvoir d'auto-guérison dont la nature nous a dotés et en supprimant l'origine du déséquilibre causant les maladies. Il promeut le jeûne et la dissociation alimentaire, une pratique assez arbitraire, consistant à ne pas consommer au même moment des aliments riches en protéines et d'autres riches en sucre par exemple.

Le courant naturopathe, lui aussi tourné vers des pratiques plus « naturelles », telles que la phytothérapie, l'homéopathie, l'aromathérapie ou la kinésiologie, va également prôner les bienfaits du jeûne.

Une dichotomie apparaît donc entre la médecine rationaliste, qui considère que la connaissance exige des principes universels et des modèles tirés certes de l'expérience, mais extrapolables au-delà de celle-ci, et la médecine empirique, qui ne considère que les résultats des expériences sans essayer d'en déduire des principes reproductibles. La naturopathie et l'hygiénisme s'inscrivent dans cette dernière, pour autant, le jeûne n'est pas l'apanage de ces courants et il est étudié aujourd'hui jusque dans les réactions biologiques et biochimiques qu'il induit.

Bien que le jeûne eût été déjà mis en avant pour soigner de petits maux ou rétablir un équilibre par Hippocrate au IV^e siècle avant notre ère, ou par Galien plus tard, il subit une véritable institutionnalisation au XIX^e et XX^e siècle. C'est ainsi que l'on verra s'ouvrir en 1920

la première clinique allemande de jeûne à la suite de l'expérience salvatrice qu'aurait faite le Dr Otto Buchinger sur sa fièvre rhumatismale en pratiquant un jeûne de 19 jours. Des écoles spécialisées dans cette approche verront le jour aux Etats-Unis, fondées par le Dr Herbert Shelton qui écrira « The science and fine art of fasting » (la science et l'art de jeûner). En 1948 en Russie, le Dr Youri Nikolaïev obtient des résultats jugés « probants » sur des patients schizophrènes, dépressifs ou phobiques grâce à des jeûnes de 25 à 40 jours. Il continuera ses expériences sur d'autres pathologies, notamment pulmonaires, cardiaques, dermatologiques ou osseuses. Plus récemment, le Professeur Valter Longo, gériatologue biologiste américain, a fait une expérience sur des souris et a découvert que celles qui ont jeuné 48h avant une chimiothérapie se portent bien mieux que d'autres ayant disposé d'une alimentation normale.

Aujourd'hui le jeûne est reconnu par les instances sanitaires de certains pays comme la Russie ou l'Allemagne, dans lesquels des jeûnes d'une dizaine de jours sont pris en charge par l'assurance maladie. Il existe en Suisse des cliniques de jeûne ou l'encadrement médical est de mise. Plus largement on constate un engouement général à travers le monde pour des pratiques comme le jeûne intermittent. Les réseaux sociaux et autres médias y sont pour beaucoup dans cette diffusion de la pratique, mais cela n'est pas sans danger car sans suivi médicalisé et sans prise en compte de contre-indications potentielles, le jeûne peut être périlleux.

PARTIE II : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET GÉNÉRALITÉS

II.1. Le métabolisme en absence de jeûne

Le corps a besoin d'un certain nombre de calories pour assurer le bon fonctionnement de ses organes ainsi que la thermogénèse indispensable au maintien d'une température suffisante (37°C +/- 0.5°C). L'apport calorique nécessaire peut varier en fonction du sexe, de l'âge, de la température extérieure, de l'activité, ou de la génétique de la personne.

II.1.1. Nutriments et besoins énergétiques des différents organes

Les apports caloriques sont amenés au corps par le biais des macronutriments que sont les glucides, lipides et protéines :

-**Les glucides** : 4 kcal/g : sont la principale source d'énergie du corps et sont très rapidement assimilés. Le glucose est obtenu après digestion des polysaccharides par les amylases pancréatiques et salivaires notamment.

-**Les lipides** : 9 kcal/g : d'où sont extraits les triglycérides et acides gras. Ils font partis de la structure des membranes cellulaires et constituent la majeure partie de la masse cérébrale.

-**Les protéines** : 4 kcal/g : sont utilisées comme source d'énergie lorsque les stocks de glycogène sont vidés.

On distingue 3 états en fonction du temps qui sépare de la dernière prise alimentaire :

-la **période post-prandiale** : elle correspond aux 4 à 6 heures qui suivent la prise alimentaire,

-la **période post-absorptive** : après la digestion, entre 6 et 12 heures (le matin à jeun)

-le **jeûne** au-delà de 12-16 heures après le dernier repas.

Les micronutriments, à savoir les vitamines ou les minéraux, n'apportent quant à eux pas d'énergie mais sont indispensables au bon fonctionnement des réactions métaboliques et à la bonne absorption des macronutriments.

Les besoins nutritionnels dépendent de nombreux facteurs. Pour autant des repères sont établis, si bien qu'en moyenne, un homme adulte aura besoin de 2400 à 2600Kcal/j et une femme adulte de 1800 à 2200Kcal/j (10). Bien entendu ces calories doivent être réparties entre les différents nutriments afin d'avoir un apport équilibré et l'on peut retrouver les apports nutritionnels conseillés (ANC) dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS) publié par l'Anses.

Pour ce qui est de la consommation énergétique du corps :

Le cerveau va consommer à lui seul 20 à 25% de l'énergie disponible (11), de manière générale sous forme de glucose, en période post-prandiale. Lors du jeûne en revanche, sa principale source d'énergie sera délivrée par les corps cétoniques.

Les muscles consomment 20 à 80% de la production énergétique, tant pour garantir la mobilité que pour la thermogénèse nécessaire au maintien d'une bonne température centrale. Ils permettent le stockage du sucre sous forme de glycogène.

II.1.2. Principales voies métaboliques mobilisées

Tous les organismes vivants utilisent une même « brique élémentaire » d'énergie appelée Adénosine Triphosphate ou ATP (on a aussi le GTP qui contient une base Guanine mais par souci de simplification, nous considérerons l'ATP et le GTP comme équivalents). C'est l'hydrolyse des liaisons phosphates de l'ATP qui va libérer de l'énergie en donnant soit de l'ADP, soit de l'AMP. Le stock d'ATP pourra être renouvelé chez l'homme par le biais de plusieurs voies métaboliques dont les principales sont :

La glycolyse

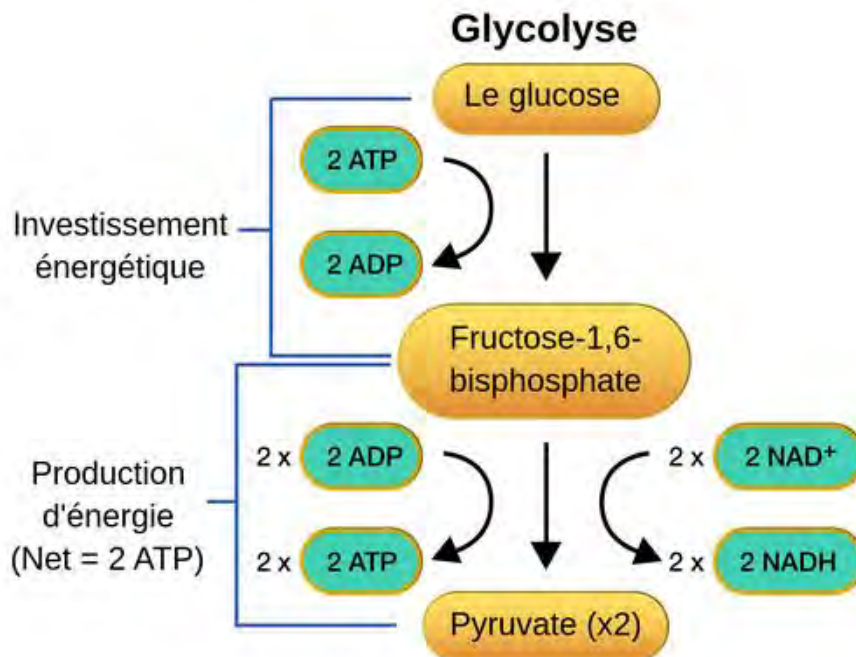
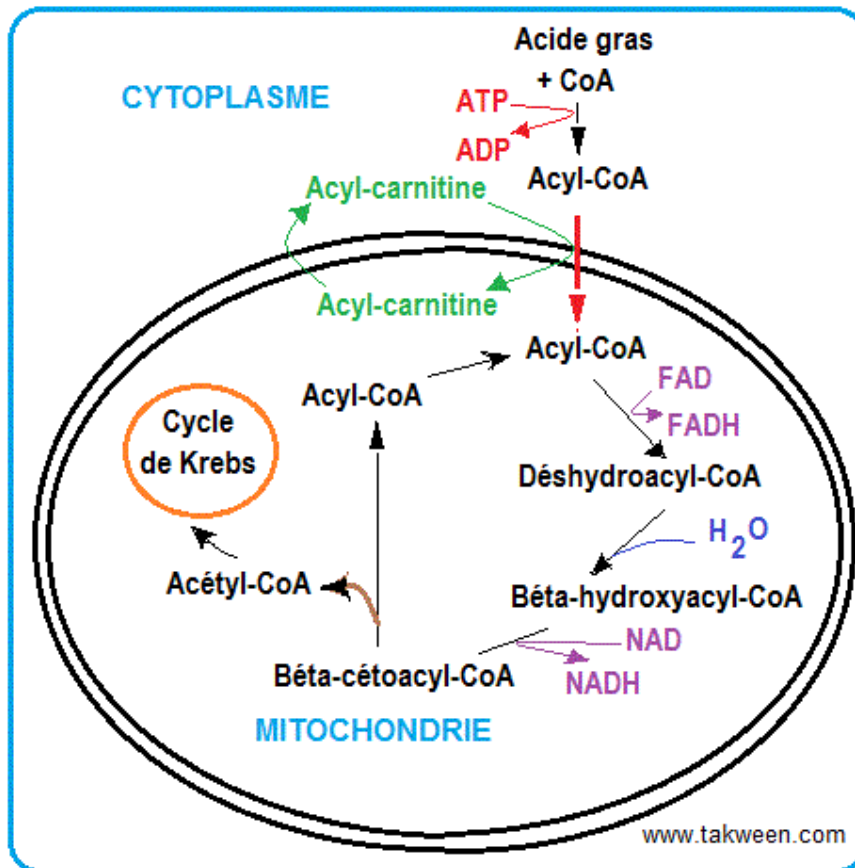


Figure 1. Les étapes de la glycolyse [1]

C'est la voie métabolique anaérobie (se déroulant en l'absence d'oxygène) qui va utiliser le glucose obtenu par l'alimentation afin d'obtenir une production nette de 2 ATP, 2 pyruvates, et 2 NADH,H⁺ (cofacteur enzymatique). Le NADH,H⁺ possède des liaisons à haut potentiel énergétique et constitue un cofacteur indispensable aux autres voies métaboliques. Le pyruvate pourra fermenter en lactate en milieu anaérobie si la concentration en oxygène n'est pas suffisante (muscles striés squelettiques lors d'un effort) ou participer au cycle de Krebs en milieu aérobie par transformation en Acétyl-CoA.

La bêta-oxydation des acides gras (héllice de Lypnen)



Acides gras. Bêta-oxydation

Figure 2. Spirale de Lypnen – Bêta-oxydation des acides gras [II]

C'est la voie métabolique qui va permettre, à partir des acides gras digérés et de l'Acyl-CoA qui en découle, de former l'Acétyl-CoA rentrant dans le cycle de Krebs, mais aussi les cofacteurs NADH,H⁺ et FADH₂. La spirale ou héllice de Lypnen se déroule dans la matrice mitochondriale chez les eucaryotes, en milieu aérobie donc. En elle-même, cette voie ne concourt pas à la formation directe d'ATP mais ses métabolites le permettent. Il est à noter que les acides gras serviront à la formation des corps cétoniques en période de jeûne et que leur oxydation fournira de l'énergie au cerveau et aux muscles.

Le cycle de Krebs

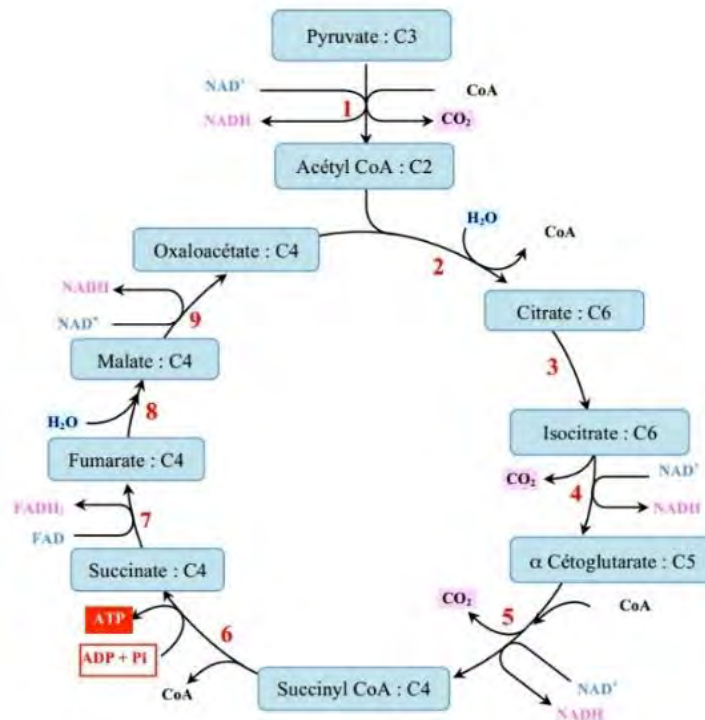


Figure 3. Schéma des 9 étapes du cycle de Krebs [III]

Il s'agit de la voie principale de production d'énergie en milieu aérobie. C'est un cycle enzymatique en neuf étapes catalysées par huit enzymes différentes qui va libérer sur le long terme une grande quantité de cofacteurs et d'ATP. Avec la phosphorylation oxydative, il fait partie de l'aboutissement de la respiration cellulaire. C'est-à-dire que l'Acétyl-CoA, qui est le métabolite obtenu via la glycolyse (à partir du pyruvate) et l'hélice de Lyden (à partir de l'Acyl-CoA) va finir en substrat au sein de la mitochondrie pour alimenter le cycle de Krebs.

La phosphorylation oxydative

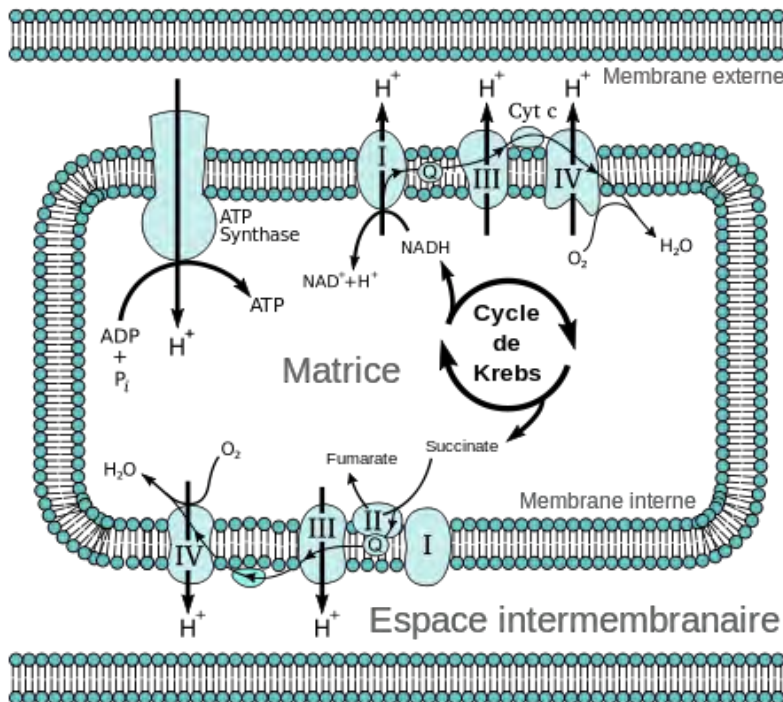


Figure 4. Schéma du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale [IV]

Cette chimiosmose intervient au niveau de la membrane mitochondriale interne et permet l'oxydation au sein de la chaîne respiratoire, des nombreux cofacteurs (NADH, H⁺ et FADH₂) accumulés par le cycle de Krebs. On peut découper la phosphorylation oxydative en deux étapes, dont la première aura pour but d'oxyder les cofacteurs pour libérer des protons (H⁺) dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie, tandis que la seconde utilisera le gradient osmotique de ces protons afin de libérer l'ATP produit par l'ATP synthase de la membrane interne mitochondriale.

La *respiration cellulaire* correspond à l'ensemble des réactions que l'on vient de voir et permet de donner beaucoup plus d'énergie que la fermentation qui a lieu en anaérobie. En sachant qu'un FADH₂ donne 2 ATP, qu'un NADH, H⁺ donne 3 ATP et qu'un Acétyl-CoA donne 12 ATP, on se retrouve alors avec 38 ATP (2 ATP pour la glycolyse, 2 ATP via le cycle de Krebs et 34 ATP par la chaîne respiratoire) générés pour une molécule de glucose, et 129 ATP pour une molécule d'acide palmitique (16C). En anaérobie le glucose ne donne que 2 ATP.

II.2. Le métabolisme pendant le jeûne

Les voies métaboliques que nous avons abordées jusqu'à présent se déroulent dans des contextes de prise alimentaire, cependant le corps a d'autres moyens de produire de l'énergie en période de restriction voire de privation alimentaire. Nous allons voir lesquelles ainsi que leurs ordre d'apparition.

II.2.1. Les différents types et modalités du jeûne

De la même façon que l'on trouve quantité de régimes, il existe un grand nombre de pratiques différentes entourant le jeûne. Ces pratiques peuvent varier tant sur la durée que sur la quantité de calories absorbées ou sur l'encadrement (9).

Le jeûne partiel est une pratique dans laquelle l'apport quotidien est de l'ordre d'un dixième de ce qu'un homme adulte consomme habituellement (soit environ 250 kcal/J). Il y'en a différents types :

-Jeûne Buchinger : avec éviction des aliments solides, ingestion de bouillons de légumes, de jus de fruits et de jus de légumes frais, de l'eau à volonté et des infusions ou du thé et du café, pour un apport calorique ne dépassant pas 250 kcal/jour. C'est ce jeûne qui est grandement pratiqué dans les cliniques spécialisées de Suisse, d'Espagne ou d'Allemagne.

La prise alimentaire, bien qu'elle soit minime permet de réduire partiellement la rudesse des effets physiques du jeûne, tout en apportant un certain nombre de micronutriments importants.

-Jeûne protéiné : dans lequel on apporte les nutriments essentiels, protéines, vitamines et minéraux, sous forme naturelle ou à l'aide de compléments alimentaires, tout en réduisant fortement l'apport calorique avec au maximum 600 kcal/jour. Ici l'apport protéique peut être intéressant pour atténuer la perte de masse maigre.

Le jeûne intermittent qui peut être également partiel et va jouer sur la durée d'abstinence alimentaire. On cherche ici à dépasser la phase post-absorptive pour rentrer dans la phase de jeûne à proprement parlé. Généralement la durée du jeûne intermittent est de 16 heures

et constitue un prolongement du jeûne nocturne. Par exemple en cessant l'alimentation à 20h le soir et en la reprenant à midi le lendemain, on couvre bien une plage de 16h et le corps va alors puiser dans les réserves en glycogène pour subvenir à ses besoins énergétiques. Avec cette pratique on évite l'entrée dans la phase de néoglucogenèse et donc la perte musculaire puisque les acides aminés glucoformateurs sont sauvegardés. C'est le jeûne le plus médiatisé et plébiscité du fait de sa simplicité d'accès. La durée du jeûne intermittent peut varier et il existe aussi les ADF (Alternate Day Fasting) pendant lesquels le pratiquant va cesser de s'alimenter partiellement ou totalement un jour sur deux par exemple.

Le jeûne total où l'apport calorique est nul et qui peut s'étendre sur plusieurs jours. Il peut alors s'agir de :

-Jeûne sec ou absolu : privation totale d'aliments solides, liquides et d'eau.

-Jeûne hydrique : privation totale d'aliments, à l'exception de l'eau.

Différentes modalités de suivi peuvent entourer le jeûne, il peut être :

-précédé par une phase préparatoire, avec une réduction progressive des aliments riches et transformés ou industriels, jusqu'à avoir un apport calorique journalier faible avant de véritablement commencer le jeûne.

-suivi par une phase de réalimentation progressive pour éviter des désagréments digestifs ou un éventuel syndrome de renutrition inappropriée ou SRI que nous développerons plus tard.

-supervisé médicalement, par exemple dans le cadre du jeûne Buchinger pratiqué dans les cliniques européennes. Des thérapeutes formés au jeûne médicalisé vont pratiquer des analyses sanguines préliminaires (NFS, cholestérol, enzymes hépatiques, évaluation de la fonction rénale...), un ECG, des mesures tensionnelles journalières, des analyses de pH urinaire etc... Des thérapies peuvent être parfois associées, comme des cures thermales, de la kinésithérapie, physiothérapie ou psychothérapie. Dans ces cadres supervisés, le jeûne s'inscrit comme une pratique intégrative qui peut potentialiser les effets bénéfiques des autres thérapies.

-associé à une activité physique. L'exercice journalier dans un cadre de restriction calorique peut être intéressant car il va stimuler le catabolisme général du corps. Il est à noter qu'on parle ici d'exercices physiques modérés voire de faible intensité, à savoir de la marche, des étirements, du yoga ou du renforcement musculaire léger comme le Pilates.

-associé à d'autres soins (bains, soins corporels, massages, cataplasmes...)

II.2.2. Adaptation métabolique et physiologique au cours du jeûne

Nous avons résumé dans les grandes lignes le fonctionnement du métabolisme énergétique dans des conditions standards d'alimentation, cependant au cours de la privation alimentaire, le corps va devoir trouver d'autres moyens de produire de l'énergie (12). Nous allons voir ici les différentes phases par lesquelles il va passer afin de pourvoir à ses besoins.

Avant cela, il convient de faire un bref rappel sur quelques hormones et réactions élémentaires qui seront impliquées dans la mobilisation énergétique lors de la restriction calorique.

Hormones thyroïdiennes : sécrétées par la thyroïde, leur forme active est la T3 (triiodothyronine) tandis que la T4 (thyroxine) est la pro-hormone. Ce sont des hormones catabolisantes qui vont indirectement potentialiser la stimulation du système nerveux sympathique tout en activant des voies métaboliques de production énergétique, à savoir la protéolyse, la lipolyse ou la glycogénolyse. Elles seront diminuées lors d'un jeûne.

Insuline : sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, c'est une hormone anabolisante qui joue un rôle clé dans le métabolisme des glucides, protides, et lipides. Lorsque la glycémie augmente en période post-prandiale, sa sécrétion est stimulée et permet l'internalisation (via la translocation membranaire des transporteurs GLUT 4) puis le stockage du glucose en glycogène, des lipides en triglycérides et améliore la captation des acides aminés par les tissus tout en inhibant la protéolyse. Par ailleurs, la baisse de sa concentration plasmatique lors d'un jeûne ou chez un diabétique insulino-

dépendant/insulino-requérant va entraîner une hausse de la lipolyse, de la céto-genèse, de la protéolyse et de la glycogénolyse.

Glucagon : sécrété par les cellules alpha des ilots de Langerhans, il joue globalement le rôle inverse de l'insuline. Son action est principalement hépatique, musculaire ou adipocytaire et va permettre la hausse du glucose plasmatique via la glycogénolyse. Il stimule aussi la céto-genèse et la lipolyse des triglycérides en glycérol et acides gras (qui passeront ensuite par la néoglucogénèse pour produire du glucose).

Cortisol : hormone hyperglycémisante sécrétée par la zone fasciculée des corticosurrénales, elle joue un rôle clé dans le métabolisme glucidique, protéique et lipidique. La néoglucogénèse hépatique va être stimulée, de même que la lipolyse et le catabolisme protéique. Des méta-analyses ont démontré une hausse des concentrations plasmatiques en cortisol lors d'un jeûne total (hydrique ou sec), mais non significative lors d'une simple restriction calorique).

Catécholamines : elles sont synthétisées dans les cellules chromaffines de la médulla surrénalienne ainsi que dans les para-ganglions (dans ce cas, elles pourront rejoindre la circulation sanguine et agir en tant qu'hormones), ou dans les neurones post-ganglionnaires du système nerveux orthosympathique (où elles se retrouveront dans les fentes synaptiques). On retiendra surtout ici la noradrénaline et l'adrénaline qui peuvent entraîner une hyperglycémie via leur action agoniste sur les récepteurs bêta 2 adrénergiques. Au cours du jeûne, on pourra observer une baisse de l'activité orthosympathique (13) (généralement consommatrice d'énergie) à l'inverse du système nerveux parasympathique dont l'activité va augmenter.

Peptides orexigènes et anorexigènes : Les neurones du système nerveux central reçoivent de nombreux signaux humoraux et centraux qui vont moduler l'appétit par leurs actions sur l'hypothalamus, le tronc cérébral et le système nerveux autonome. Ces hormones proviennent de trois sites principaux : les cellules adipeuses, le tractus digestif et le pancréas. Les peptides orexigènes vont stimuler la sensation de faim (ghréline gastrique,

neuropeptide Y hypothalamique...) tandis que les peptides anorexigènes vont entraîner la satiété (leptine adipocytaire, cholécystokinine duodénale, GLP-1 intestinal, insuline...).

La glycogénolyse

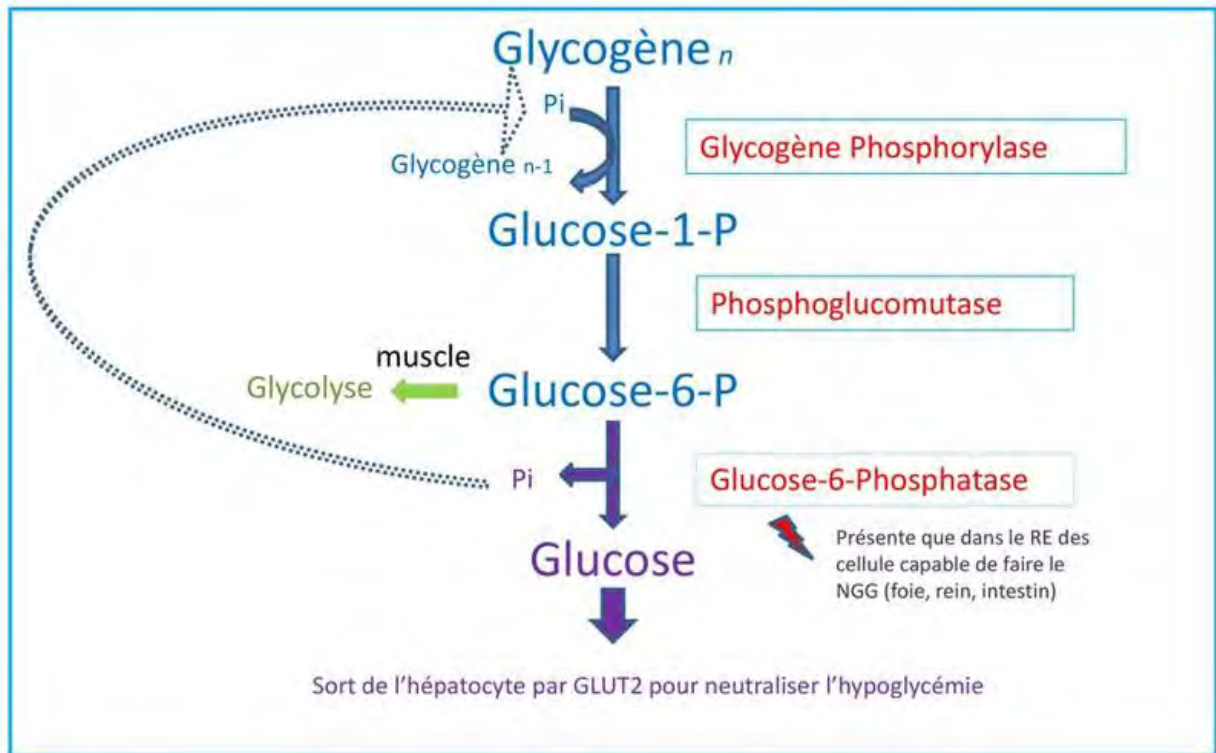
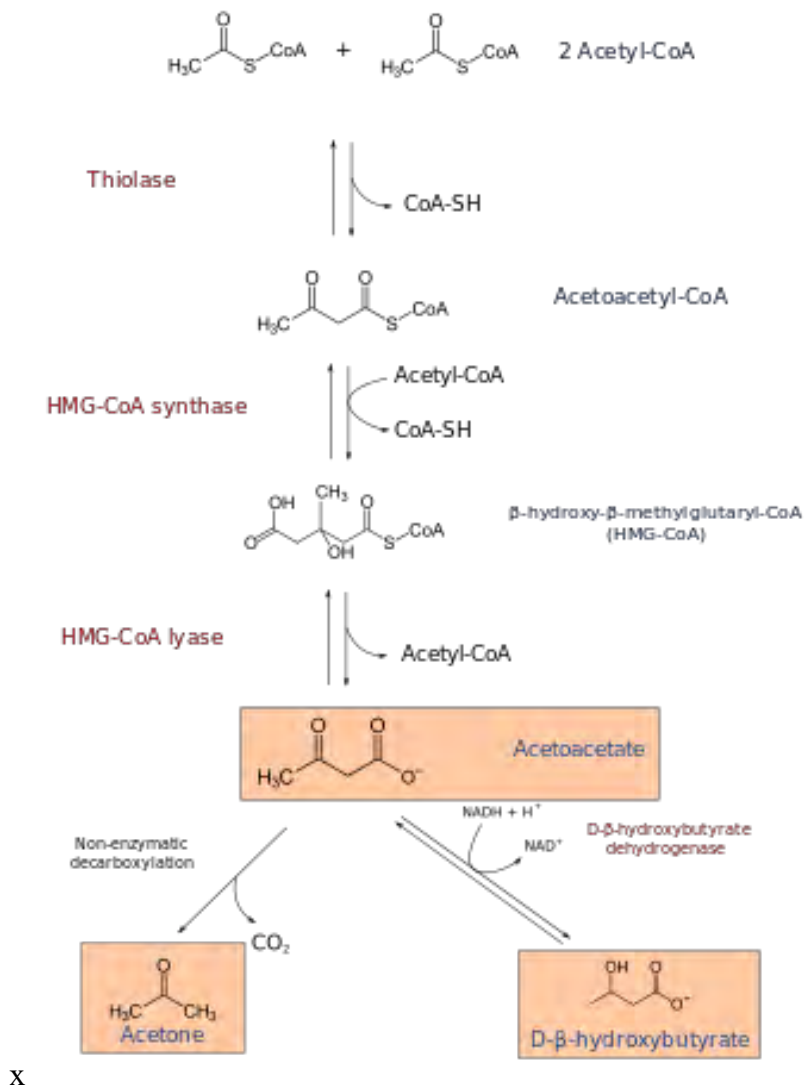


Figure 5. Schéma de la glycogénolyse [V]

Le glycogène est un long polymère de glucose et de glycogénine. Il est une forme de stockage intracellulaire du glucose et se trouve majoritairement localisé dans les muscles et le foie. Sa formation est stimulée par l'insuline en période post-prandiale. A l'inverse, la glycogénolyse sera stimulée par la hausse du glucagon et la baisse de l'insuline jusqu'à l'épuisement des stocks de glycogène au bout d'environ 24h. Le but de la glycogénolyse est de fournir le glucose qui n'est plus amené par l'alimentation. On observera donc une lyse du glycogène hépatique et musculaire notamment, qui va donner du G6P (glucose-6-phosphate), puis ce dernier pourra soit :

- Entrer dans la voie de la glycolyse pour fournir du pyruvate
- Donner du glucose qui va rejoindre la circulation générale via une G6Phosphatase
- Entrer dans la voie des pentoses phosphate pour la formation des acides nucléiques

La cétogénèse



X

Figure 6. Schéma de la cétogénèse [VI]

La cétogénèse correspond à la formation d'acétone (qui sera exhalée), de béta-hydroxybutyrate ainsi que d'acétoacétate dans le foie à partir de la condensation de deux acétyl-CoA, eux-mêmes obtenus via la béta-oxydation des acides gras issus de la lipolyse. À l'état basal il y'a bien une cétogénèse contrairement à ce que l'on pourrait penser (14), mais la cétonémie est très faible et c'est surtout dans le contexte du jeûne qu'elle augmentera. Chez le diabétique, elle peut avoir lieu en cas d'hyperglycémie importante non contrebalancée par l'insuline et peut entraîner un coma acido-cétosique.

Les corps cétoniques pourront être oxydés via le cycle de Krebs des cellules de nombreux tissus pour subvenir à leurs besoins, mais aussi traverser la barrière hémato encéphalique (BHE) et servir de substrat énergétique pour le cerveau en substitution du glucose, s'il n'est plus disponible en assez grande quantité.

La néoglucogénèse

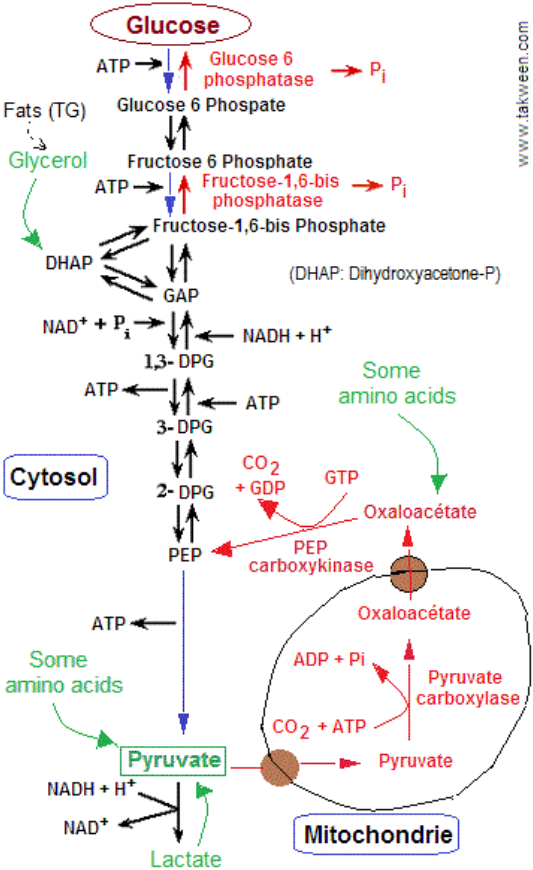


Figure 7. Schéma de la néoglucogénèse [VII]

Elle se fait principalement dans le foie, mais aussi dans une moindre mesure dans le cerveau, les muscles et les reins. La synthèse de novo du glucose provient des acides aminés issus de la protéolyse (45%), du lactate (30%) et des glycérols issus de la lipolyse des triglycérides (25%).

L'acide aminé principalement utilisé pour la néoglucogénèse est l'alanine (à hauteur de 30/40%) qui pourra également être transformé en pyruvate par la glutamo-pyruvate

transaminase (la TGP aussi appelée ALAT). Elle peut entraîner une fonte musculaire assez importante pendant le jeûne, on observe notamment une atrophie des protéines viscérale et des protéines présentes dans les muscles striés squelettiques (muqueuse digestive et muscles) lors des trois premiers jours de jeûne.

Les phases du jeûne

On découpe généralement le jeûne en trois phases (quatre si l'on considère l'état post-absorptif) (15), en cela que chacune des phases présente un schéma métabolique particulier et mobilise des ressources distinctes. Ici nous prendrons pour les étapes du jeûne, des repères temporels qui font plus ou moins consensus mais il est à noter que la durée des phases dépend pour une bonne partie des réserves en glycogène, lipidiques, du métabolisme basal et de l'activité physique du jeuneur. Avant de commencer nous allons rappeler brièvement les événements qui succèdent à la dernière prise alimentaire.

En *post-prandial*, l'absorption alimentaire entraîne une élévation de la glycémie qui va stimuler l'insulinosécrétion. Il y aura donc une internalisation du glucose qui pourra soit fournir de l'énergie aux cellules via la respiration cellulaire ou la voie anaérobie, soit participer à la génération de glycogène (au niveau hépatique et musculaire en majorité) dans une optique de stockage énergétique. La hausse de l'insulinémie va également favoriser la lyse des triglycérides alimentaires en vue de les stocker (lipogenèse dans les tissus adipeux en majorité), ainsi que l'absorption entérale des acides aminés alimentaires.

À 6h environ de la dernière prise alimentaire, nous rentrons dans la phase *post-absorptive*, pendant laquelle le corps, qui a déjà consommé le glucose amené par l'alimentation, va devoir trouver un moyen d'en synthétiser. Les profils hormonaux changent et l'insulinémie baisse au profit de la concentration plasmatique en glucagon. Il y'aura alors stimulation de la glycogénolyse, mais aussi dans une moindre mesure de la néoglucogenèse et la lipolyse (qui va permettre de fournir les acides gras et le glycérol nécessaires à la biosynthèse de novo du glucose). Ainsi, aux alentours de la 12^e à la 16^e heure suivant la dernière prise alimentaire, la glycogénolyse et la néoglucogenèse (à un degré moindre) sont mises à contribution et la cétogenèse commence tout juste à augmenter.

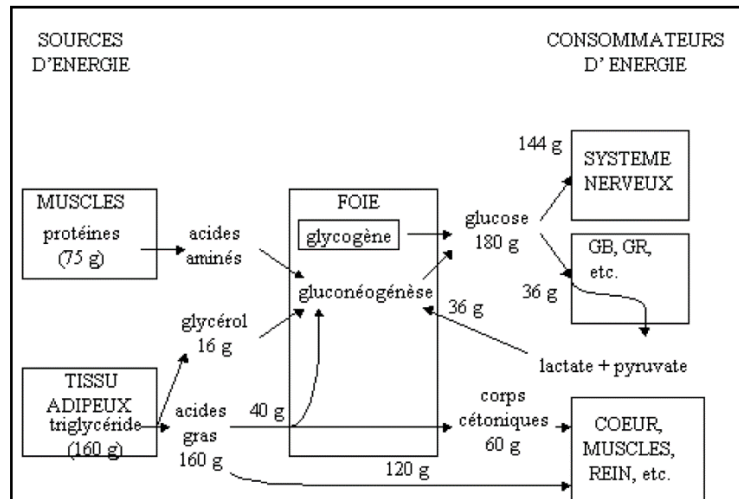


Figure 8. Schéma du métabolisme général en post-absorptif/début de jeûne court [VIII]

La phase de jeûne court

A environ H+16 après le jeûne, les stocks de glycogène hépatique et musculaire sont quasiment épuisés. La glycogénolyse va donc laisser place à la néoglucogenèse.

Par voie de conséquence la masse musculaire (muscles striés squelettiques ++, muscles viscéraux +) va commencer à diminuer.

On observe une baisse du métabolisme général et des besoins en glucose, la glycémie moyenne des volontaires passe de $5,2 \pm 0,1$ mmol/l après 12 heures de jeûne à $3,8 \pm 0,2$ mmol/l après 60 heures. Il est important de préciser que le glucose reste indispensable aux fonctions vitales tout au long du jeûne, sa concentration plasmatique ne devient jamais nulle et une néoglucogenèse résiduelle est toujours présente. En effet certaines cellules comme les érythrocytes ne contiennent pas de mitochondries et empruntent la voie de la glycolyse anaérobie pour subvenir à leurs besoins. Cette voie leur permet de métaboliser le glucose en lactate qui sera lui-même réutilisé pour la néoglucogenèse. Pour les autres organes (cerveau, système nerveux, viscères...), même si la mobilisation des corps cétoniques prend une place importante lors de la prolongation du jeûne, l'utilisation du glucose comme substrat énergétique reste de mise.

L'axe ghréline-hormone de croissance joue un rôle prépondérant dans le maintien d'une glycémie suffisante (16). Ces hormones, dont la concentration est augmentée lors du jeûne, entraînent une baisse de la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui permet de réduire l'internalisation du glucose, et donc de conserver une glycémie suffisante.

Le glucagon et le cortisol, dont la concentration est également augmentée lors de la privation alimentaire, vont permettre elles aussi le maintien d'une glycémie correcte.

La perte de poids est d'environ 660g/jour lors des premiers jours et 270g/jour par la suite (17). Cette importante perte pondérale est en partie due à la lyse protéique qui entraîne une perte importante d'eau et de sodium concomitamment à une hausse de l'excrétion rénale d'urée (provenant du catabolisme des acides aminés nécessaire à la néoglucogénèse). Cette diurèse augmentée l'est d'autant plus que le patient jeuneur consomme souvent beaucoup de liquides (thé, infusions, café, eau, bouillons de légumes...) pour compenser l'absence de prise alimentaire.

Une supplémentation en sodium, par l'administration quotidienne de 5 grammes de sel (100% des VNR), soit une cuillère à café par jour, peut être intéressante pour compenser la natriurèse et réduire les symptômes de déshydratation extracellulaire. Dans les cliniques dédiées au jeûne, la réalisation journalière de bilans électrolytiques est souvent de mise.

En résumé, la jeûne court est caractérisé par le passage d'une glycogénolyse prépondérante à un catabolisme protéo-lipidique augmenté (néoglucogénèse+++ , cétogénèse+). L'urémie va augmenter en raison de la lyse des acides aminés, de même que la diurèse qui va permettre une excrétion des nombreux catabolites formés.

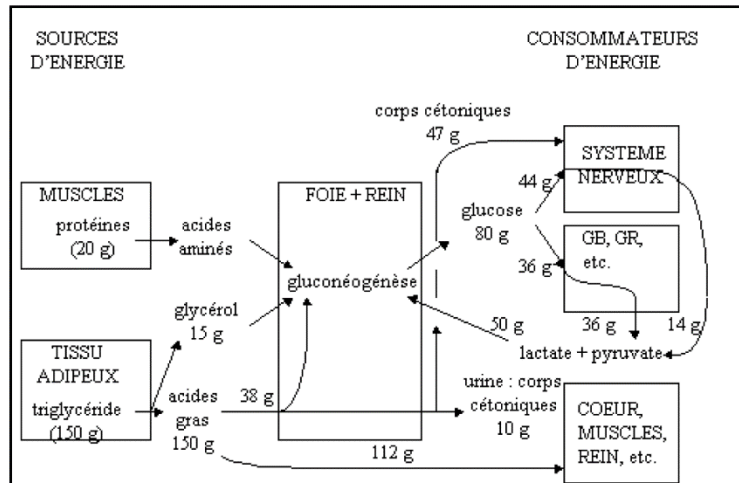


Figure 9. Schéma du métabolisme général en phase de jeûne court/début de jeûne prolongé [IX]

Au bout de 2 à 3 jours environ, la cétogenèse va prendre une place plus importante, jusqu'à devenir majoritaire lors de la phase de jeûne prolongé.

La phase de jeûne prolongé

Elle s'étend d'environ H+36/H+48 à plusieurs semaines après la fin de l'alimentation. Cette phase sera caractérisée par un changement de substrat énergétique majeur. Le glucose va laisser une plus grande place aux corps cétoniques, tant pour les organes périphériques que pour le cerveau. Le corps se place ici dans une optique d'épargne protéique et les besoins en glucose passent progressivement de 140 à 40 g/jour.

Comme nous l'avons vu, le jeûne va stimuler la synthèse d'hormone de croissance (GH), qui par son action anabolisante sur les muscles, va atténuer la perte protéique. D'un autre côté la GH va favoriser la lipolyse et par conséquent la cétogenèse.

Dans cette phase de jeûne prolongé, le cycle de l'urée sera moins sollicité, entraînant ainsi une hausse du titrage en ammoniacque et une diminution de la formation d'urée. Cette concentration en ammoniacque (basique) permettra de tamponner l'acidité induite par les corps cétoniques mais aussi d'abaisser la diurèse dont le volume est corrélé à l'urémie.

Pour le corps, le passage d'un substrat énergétique glucidique à un substrat cétonique (18) peut engendrer une acidocétose, c'est-à-dire une acidose métabolique due à une concentration plasmatique élevée d'acétoacétate et de béta-hydroxybutyrate (l'acétone étant exhalée et pouvant donner lieu à une halitose typique). L'acidocétose peut se manifester par des crampes abdominales, nausées, vomissements, vertiges, céphalées, troubles de la conscience... On peut traiter cette acidose par la prise de sucre (jus de fruits, solutés de réhydratation riches en glucose et en électrolytes) et une hydratation importante. Il est à noter que cette crise n'est pas systématique et plus rare chez les patients obèses. À ce stade, si l'on administre du glucose au jeuneur, on observe une baisse de la protéolyse, et une consommation de 40g/jour suffit à inhiber la cétogenèse.

Une fois rentré dans la phase de jeûne prolongé, le corps peut tenir plusieurs semaines (en fonction de la quantité de masse grasse initiale du jeuneur). Le métabolisme basal est abaissé et la température corporelle également. Il faut faire attention à cette donnée car la consommation de calories par le corps dans un environnement froid peut être beaucoup plus importante que dans un environnement chaud.

En résumé, la phase de jeûne prolongé se caractérise par une cétogenèse plus marquée et une baisse de la néoglucogenèse dans l'optique d'épargner les protéines musculaires. La diurèse diminue, de même que le métabolisme basal qui atteint environ 1500 kcal/j pour un homme sain de 70kg.

La phase de jeûne terminale

Cette phase représente la limite au-delà de laquelle le corps va devoir puiser dans ses dernières réserves protéiques vitales pour subvenir à ses besoins en glucose.

On observe chez le manchot empereur (au bout de 100 jours de jeûne) une inversion du métabolisme par rapport aux autres phases, ici la glycémie va se mettre à augmenter en raison de la hausse du catabolisme protéique, et la cétonémie sera abaissée. Certains chercheurs supposent que ce changement de substrat énergétique permet aux manchots de

mobiliser leurs dernières ressources pour aller chasser des proies. En dehors du fait qu'il s'agisse d'une hypothèse, rien ne dit qu'elle est transposable à l'humain.

Comme nous l'avons vu la néoglucogenèse ne s'arrête jamais au cours du jeûne, en cela que les organes ne peuvent fonctionner à 100% via les corps cétoniques. L'épargne protéique et l'autophagie n'étant pas envisageables sur le long terme, on considère que les limites de survie sont atteintes lorsqu'il y a une perte de poids égale à 40-50% (19) de la masse maigre initiale. La cachexie résultant de la déplétion en protéines viscérales, cardiaques ainsi qu'en albumine semble être à l'origine de la létalité.

Ce sont véritablement les protéines qui seront le facteur limitant dans la continuation du jeûne, si bien qu'une personne en obésité peut décéder alors que ses réserves adipeuses permettent encore largement de participer à la cétogenèse.

En définitive, on pourrait résumer le jeûne par le passage d'un métabolisme anabolique post-prandial vers un état général catabolique. Ce passage vers un état d'autotrophie est nécessaire pour fournir les calories vitales au fonctionnement du corps, mais on observe dans le même temps une épargne des protéines indispensables. Pour conserver le plus longtemps possible cette réserve, le corps va utiliser concomitamment un deuxième substrat énergétique en mobilisant les corps cétoniques qui proviennent de la lyse des tissus adipeux, cependant les besoins en glucose, bien que diminués, restent indispensables et donc la protéolyse qui fournit les acides aminés nécessaires à la néoglucogenèse continue. À terme, même s'il reste des réserves de graisse, le corps puisera inexorablement dans ses dernières protéines vitales et si une alimentation n'est pas reprise, il y'aura décès du jeuneur.

PARTIE III : JEÛNE ET PERTE PONDÉRALE

III.1 Évolution de la corpulence sur les derniers siècles

On peut difficilement établir l'occurrence exacte du surpoids et de l'obésité dans l'histoire de l'Homme. C'est volontiers qu'on lui imputerait une origine assez récente, aux alentours de la révolution industrielle du XIXe siècle, cette dernière ayant permis un essor de l'agriculture et un échange facilité des ressources, or il se pourrait bien qu'elle remonte à nos origines les plus lointaines.

III.1.1. Bref historique de la surcharge pondérale

Nous traiterons principalement dans cette partie de la notion d'obésité au sein des cultures du bassin méditerranéen, bien que l'on en retrouve des mentions dans les écrits ayurvédiques ou chinois par exemple.

Préhistoire

Les fouilles archéologiques de la fin du XXe siècle ont permis l'exhumation de statuettes à caractères féminins dont la fabrication remonte au paléolithique, ou pour la plus récente ici, au néolithique. Sur la figure 10 ci-dessous on peut retrouver de manière non exhaustive quelques statues telles que la Vénus de Berekhat Ram (230000 AEC/Avant l'Ere Courante - Syrie), de la Vénus de Hohle Fels (35000 AEC - Allemagne), de la Vénus de Willendorf (22000 AEC - Autriche) ou encore de la Dame de Çatal Hüyük (8000 AEC – Turquie).



Figure 10. Figurations féminines du paléolithique et du néolithique (respectivement Vénus de Berekhat Ram, Vénus de Hohle Fels, Vénus de Willendorf, Dame de Çatal Hüyük) [X]

Outre le fait que l'on ne puisse attribuer avec certitude l'origine de ces représentations à Homo sapiens qui a été contemporain de plusieurs autres Hominines tels qu'Homo erectus, denisovensis, neanderthalensis...), il n'est pas non plus certain que ces idoles mettent à l'honneur la bien portance plutôt que la fécondité et les formes, certes exagérées de la féminité (poitrine et hanches notamment).

Malgré tout, ces effigies retrouvées en des lieux très divers (cf les statuettes japonaises Dogu de la période Jomon), peuvent questionner l'idée que l'on se fait généralement des temps anciens, pour lesquels on imagine souvent une accessibilité complexe à la nourriture, au prix d'efforts physiques qui entrent en paradoxe avec l'idée de surpoids ou d'obésité.

Si obésité il y'a eu, elle devait être réservée à une caste limitée de la population, probablement privilégiée par son statut, et c'est d'ailleurs ce que nous révèlent les textes de la période antique que nous allons maintenant aborder.

Antiquité

Les sources écrites traitant du gras et du gros dans l'antiquité ne sont pas pléthore et il est difficile de savoir quelle était la place de l'obésité dans l'Egypte ancienne, les civilisations mésopotamiennes ou celles des peuples de l'Indus par exemple. Les écrits prolifiques les plus anciens que l'on retrouve sur le sujet remontent au Ve et IVe siècles AEC, où le « père de la médecine » mettait déjà en exergue le caractère morbide de l'obésité et l'importance de la tempérance ainsi que du choix des aliments dans l'obtention et le maintien d'une bonne santé (20).

La doctrine hippocratique mettait un point d'honneur à l'hygiène de vie tant sur le plan de l'activité physique que sur celui de l'alimentation : « [...] *il est dommageable de consommer davantage de nourriture que la constitution n'en supporte si l'on ne pratique pas l'exercice pour éliminer les excès* ».

Hippocrate de Cos imputait également des dysfonctions sexuelles, une fatigabilité ou des risques de mort subite à l'excès de poids. Bien qu'il ne fût pas médecin, Pythagore prônait déjà un siècle avant lui la modération plutôt que des mesures comme les émétisants ou le jeûne.

Au II^e siècle de notre ère, Galien fera la première mention d'une obésité traitée par la pratique de la course, d'une charge de travail physique intense, des bains thermaux répétés et un accès libre à la nourriture, même si la diététique avait une place particulièrement importante dans sa médecine (21). Ce dernier met d'ailleurs au point des régimes différents en fonction de ses patients, de leur âge et de leurs maux. A l'époque, l'excès de graisse est toutefois considéré par certains auteurs comme salutaire lorsque le patient est en proie à une maladie cachectisante ou anorexigène (phtisie, dysenterie...).

L'étymologie latine de régime (regimen) est dérivée de « regire » ou diriger. De la même façon l'étymologie grecque de diététique est « diaitêtikê » et se réfère à l'hygiène de vie. Il faut bien comprendre que pour les médecins de l'antiquité, l'idée de régime ou de diète ne se limite pas à l'alimentation, mais possède une dimension holistique qui se doit de prendre en compte l'activité physique, sexuelle, le repos, la qualité du sommeil ou encore le recours aux thermes et aux massages. Bien qu'il s'agisse d'une médecine empirique et que les fondements de certains traitements ou pratiques soient discutables, chaque patient est pris dans son individualité et le recours à la pharmacopée n'a lieu qu'en dernière instance la plupart du temps.

Moyen-âge et Renaissance

Avec la chute de l'empire romain d'occident à la fin du Ve siècle, la médecine en Europe connût peu d'évolutions. C'est la médecine islamique qui fût la dépositrice majeure des savoirs grecs, romains, mais aussi d'Iran ou d'Inde. A cette époque, beaucoup de paradigmes sont bouleversés, les dissections et la physiologie permettent de mettre en évidence que certaines maladies ont des causes exogènes, comme la gale par exemple, dont Avenzoar découvre l'origine parasitaire.

La chimie et la verrerie connaissent de grandes évolutions qui permettent une meilleure purification des matières premières et la théorie hippocratique des humeurs rencontre des contradictions.

Dans l'Europe chrétienne, la médecine œcuménique considère l'obèse à travers le prisme du péché qu'est la glotonnerie. Gui de Chauliac souligne bien les difficultés imputables à l'excès de poids « Quand le corps est changé en si grand amas de chair et de graisse que il ne

peut marcher sans fascherie, ny toucher son fondement, ny chausser ses souliers à cause de la tumeur de son ventre, ny mesmes respirer sans empeschement, il est dit gros » (22).

Alors que l'on ne critiquait la surcharge pondérale au Moyen-âge que dans les cas où elle devenait hors norme et empêchait la bonne mobilité du corps ou empiétait sur la qualité de vie, sa dénonciation fût plus marquée à la Renaissance pour des raisons d'esthétique et d'image renvoyée. On attribuait volontiers des caractères d'oisiveté, de lenteur et de fainéantise aux personnes grosses. La redécouverte et la mise en avant des textes et figurations antiques participèrent à cette critique, si bien que le fait d'être gros perdit en prestige, sans pour autant que la maigreur n'en devienne recherchée. Le médecin écossais George Cheyne né au XVIIe siècle et qui pesait prêt de 180 kilos témoigne des affres de l'obésité, cette dernière « *mêlant sentiment de grosseur à un sentiment d'insensibilité, de léthargie et d'apathie, une impression de vertige mêlée d'anxiété* ». Le constat fût fait par Thomas Short qu'à aucune autre époque il y avait eu autant de surcharge pondérale.

Siècle des lumières et révolution industrielle

A la fin du XVIIe siècle, le caractère morbide de l'obésité est reconnu sans pour autant que sa physiopathologie ne soit clairement comprise. Ce sont les premières autopsies de personnes en grand surpoids qui permettront de mieux identifier la répartition de la graisse et le dimorphisme sexuel de son stockage. Les écrits balbutiants sur le sujet mentionnent une hypertrophie des tissus adipeux, différents degrés d'obésité, et on comprend aussi que cette graisse permet la survie en cas d'abstinence alimentaire. Elle est une forme de ressource, qui peut sustenter le corps lors de disettes mais elle permet aussi de mieux conserver la chaleur du fait de sa « mauvaise conduction thermique ». Là où les médecins de l'antiquité préconisaient avant tout l'hygiène de vie et l'activité physique, les médecins du XVIIe et XVIIIe mettent en avant l'utilisation de toniques et autres breuvages stimulants. La médecine « chimique » issue des idées de Paracelse accorde davantage d'attention aux médicaments qu'aux aliments tout en conservant une place importante à la mobilisation du corps et le recours aux bains et massages (23). L'expérimentation animale permet de mieux comprendre la physiologie de la digestion et de l'assimilation des aliments et les balances commence à être utilisées pour contrôler le poids. Les régimes diététiques gagnent en

notoriété mais leur éclectisme et la façon naïve ou intuitive par laquelle ils sont établis (en fonction du tempérament de la personne par exemple) tombera en désuétude face à l'évolution scientifique du XIXe siècle, qui opère une unification des savoirs et de la science.

Le XIXe siècle donne naissance à la révolution industrielle, au cours de laquelle la convergence des savoirs ainsi que la facilitation des échanges permettront un changement paradigmatique majeur. La méthode scientifique, la physiologie expérimentale de Claude Bernard ainsi que la découverte et l'étude du monde microbien, vont amener à une compréhension plus profonde du corps et des phénomènes qui s'y déroulent. L'évolution concomitante de la chimie et de la biologie va permettre de catégoriser les nutriments et d'élucider les étiologies de pathologies carencielles comme le scorbut, la pellagre ou encore le rachitisme et l'ostéomalacie.

On comprend que les aliments, que l'on sait être constitués de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote vont agir différemment en fonction de leur composition physico-chimique, et des personnes telles que Jean-François Dancel ou William Banting vont avancer que les hydrates de carbone (glucides), sont la cause principale de la prise de poids. Banting mettra au point en 1863 le premier régime pauvre en glucides (diminution des apports en pain, pâtes, pommes de terre, sucre) et riche en protéines (viandes et poissons) qui est en quelques sortes le précurseur des régimes « low carb », et traitera sa propre obésité par ce biais. L'idée de rendement, qui est dans l'air du temps, rend nécessaire la quantification des besoins alimentaires pour nourrir le bétail, puis cela s'étendra aux prisons, aux casernes et finalement à la population générale. Les courants hygiénistes et naturopathes évoqués au début de cette thèse vont aussi jouer un rôle dans l'approche de la nutrition.

XXe siècle

Au XXe siècle les avancées en biochimies amèneront à l'approfondissement des notions de métabolisme. On commence à quantifier les calories, et l'indice de masse corporelle (poids/taille²) qui a été conçu en 1832 par Lambert Adolphe Quetelet, un polymathe belge, permet l'établissement de courbes d'espérance de vie en fonction du poids. Les compagnies d'assurance utilisent ces rapports entre le poids et la santé pour établir des contrats personnalisés et l'épidémiologie de l'obésité se développe dans le même temps.

La NIH (National Institutes of Health) se réfère à l'IMC pour définir l'obésité bien que des

critiques soient émises face à l'absence de prise en compte par cette mesure « grossière et réductrice » de la répartition adipeuse (23). Le rapport taille/hanche formalisera mieux la relation entre l'obésité abdominale et le syndrome métabolique. Il y'a une mise en exergue des comorbidités liées au grand surpoids, qu'il s'agisse des risques cardiovasculaires, d'apnée du sommeil, de diabète insulino-résistant ou gestationnel. En parallèle, des médecins constatent que certaines personnes ayant un régime normal souffrent malgré tout d'obésité, et une étiologie des causes endogènes de la pathologie se développe peu à peu (Maladie de Cushing, adénome surrénalien, atrophie hypothalamique, déficit en GH, hypothyroïdie...)

Le XXe siècle va également marquer un profond tournant dans la vision sociétale du gros, bien que des caricatures aient déjà vu le jour du temps de l'ancien régime. Les corps sont d'avantage exhibés qu'auparavant et des standards de minceur sont mis en avant, que ce soit via le cinéma, le mannequinat ou la presse, alors qu'au cours des siècles précédents on mettait la chair en valeur et les représentations dépeignaient la femme idéale comme ayant un léger embonpoint qui traduisait une bien portance et un statut social avantageux. Un florilège de régimes voit le jour, comme le régime cétogène qui montre des propriétés anticonvulsivantes chez les épileptiques [24] , le régime Atkins qui reprend les principes du low carb, ou encore le régime paléo qui essaye de reproduire l'alimentation supposée de nos ancêtres chasseurs-cueilleurs.

Concomitamment, des molécules notamment amphétaminiques ou antidiabétiques (analogues du GLP, inhibiteurs de la DPP4, inhibiteurs d'alpha-glucosidase...) sont détournées à des fins de perte pondérale. Le Mediator (benfluorex) commercialisé de 1976 à 2009 en est un exemple éloquent.

Ainsi le XXe siècle aura imposé un esthétisme nouveau, dans lequel le dictat de la minceur exclu et stigmatise le gros. Plus que jamais auparavant, l'obésité est décriée et considérée comme le témoin d'un laisser-aller désespérant qui pèse non seulement sur l'individu, mais aussi sur la société.

III.1.2. L'obésité de nos jours

Aujourd'hui, l'obésité est définie par l'OMS comme une maladie chronique due à une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle et qui peut nuire à la santé. L'outil de mesure communément utilisé pour son diagnostic est l'IMC (poids/taille²), qui permet de classifier différents stades en fonction de sa valeur.

IMC (en kg/m ²)	Classification
< 18.5	Maigre
Entre 18.5 et 25	Normal
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité de grade 1
Entre 35 et 40	Obésité de grade 2
> 40	Obésité de grade 3

Figure 11. Tableau des différents stades de l'IMC [XI]

Elle est présente sur tous les continents (bien que de grandes disparités existent en fonction des pays et au sein même de ces-derniers), si bien qu'en 1997, l'OMS fait une alerte sur « *la première épidémie non-infectieuse de l'histoire de l'humanité* » (cf. Consultation de l'OMS sur l'obésité de 1997 à Genève). L'amélioration générale de la qualité de vie depuis la deuxième moitié du XXe siècle et la facilitation de l'accès à une nourriture riche en calorie ont indéniablement favorisé l'obésité à l'échelle planétaire, mais résumer son émergence à ces deux éléments serait une erreur, comme nous le verrons par la suite.

L'OMS fait état en 2016 d'une prévalence pour le surpoids s'élevant à 2 milliards d'adultes et 650 millions pour l'obésité (respectivement 39% et 13% de la population mondiale). Chez les mineurs de 5 à 19 ans l'obésité a triplé entre 1975 et 2016. En 2022, un nouveau rapport révèle que 2/3 des adultes et 1/3 des enfants souffre de surpoids ou d'obésité en Europe et

la tendance pour les années à venir n'est pas à l'inversion (25). La position de la France n'est toutefois pas la pire au niveau européen ou mondial mais reste préoccupante puisque 50% des adultes seraient en surpoids et 17% en obésité selon l'enquête Obépi-Roche de 2020 (26).

Dans l'hexagone, la distribution du surpoids et de l'obésité est disparate tant sur le plan géographique que social. On observe un gradient nord-sud assez marqué, si bien que dans les Hauts-de-France le pourcentage relatif de la population en obésité culmine à 22,1% alors que dans les régions du sud-est et sud-ouest il se situe entre 15 et 17%. La différence est encore plus marquée lorsque l'on s'intéresse aux territoires d'outre-mer où l'obésité peut atteindre 31% dans les Antilles voire 47% à Mayotte, en raison notamment de la teneur bien plus importante en saccharose dans les aliments industriels comparé à la métropole, mais aussi des mœurs qui peuvent différer (à Mayotte par exemple, un grand nombre de bouénis recherchent cette bien portance pour le statut social qu'elle reflète ou pour plaire davantage à la gente masculine) et dont nous ne traiterons pas plus ici.

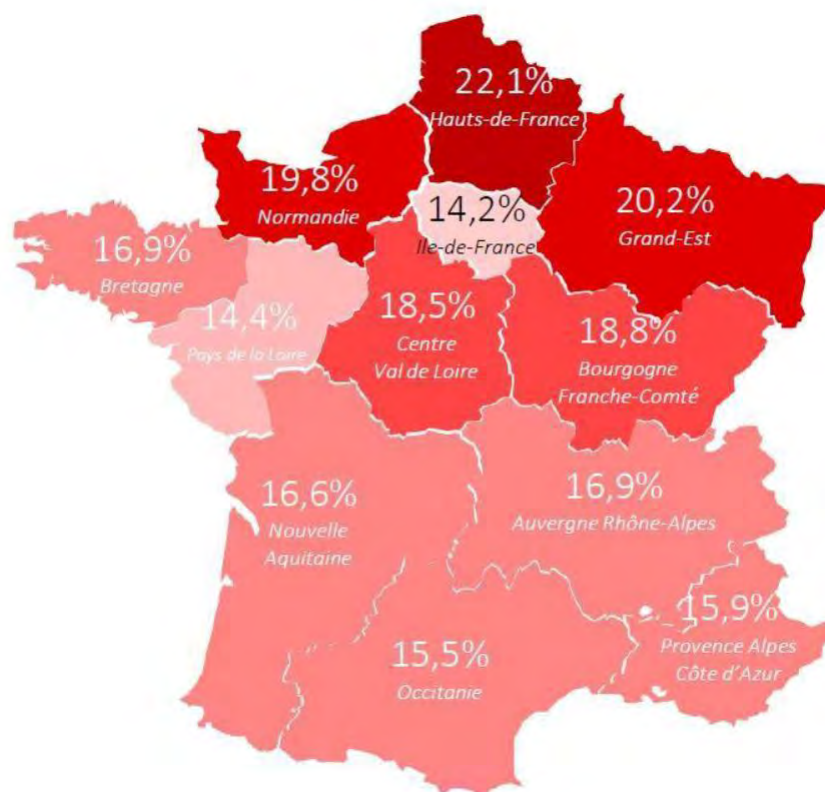


Figure 12. Répartition territoriale de l'obésité dans l'Hexagone [XII]

L'enquête Obépi-Roche révèle également une disparité sociale de l'obésité. Depuis 1997, la prévalence de l'obésité se serait accrue de 4 points chez les cadres et 9 points chez les ouvriers et 75% des enfants en surpoids ou en obésité seraient des enfants de catégories populaires ou inactives. Cela pourrait être dû à plusieurs facteurs dont les principaux seraient la difficulté d'accès à une alimentation diversifiée, fournie en fruits et légumes, le recours plus régulier à une nourriture ultra transformée (AUT), des carences en éducation alimentaire, ou encore un budget moindre pour les activités sportives.

De manière plus générale on constate une augmentation de la sédentarité et donc une baisse de la dépense énergétique totale dans la population alors qu'en parallèle la consommation calorique n'a pas diminué voire a augmenté. La consommation journalière moyenne actuelle de 2200 Kcal a augmenté d'un tiers par rapport à ce qu'elle était en 1970, et le temps consacré à la préparation des repas aurait diminué de 25%, au profit de plats industriels plus arrangeants mais aussi plus riches en additifs.

Ainsi la pandémie de surpoids et d'obésité qui afflige notre société aujourd'hui est multifactorielle, et ce qui était autrefois l'apanage des classes aisées touche davantage de nos jours les classes populaires.

III.2 Physiopathologie du tissu adipeux pathologique et examen de quelques travaux de la littérature sur l'impact du jeûne dans la perte de poids

III.2.1. Le tissu adipeux dans le cadre de l'obésité chronique

On pourrait penser qu'il n'y a pas fondamentalement de différences entre la nature du tissu adipeux (TA) d'une personne en obésité et celui d'une personne de poids normal ou en léger surpoids, et pourtant il existe des particularités tissulaires et signalétiques que nous allons aborder ici. Nous garderons en tête que seul le tissu adipeux blanc évolue avec la prise de poids, puisqu'il sert de stockage, tandis que le tissu adipeux brun sert à la thermogénèse.

Les adipocytes sont les cellules qui constituent la majeure partie du tissu adipeux et elles jouent un rôle qui va bien au-delà du simple stockage des graisses. En effet, elles possèdent une fonction de signalisation cruciale dans la régulation métabolique, notamment par le biais d'adipokines telles que la leptine (dont nous avons parlé plus haut et qui possède une fonction anorexigène importante pour l'homéostasie énergétique) ou l'adiponectine, qui permet une régulation du métabolisme lipido-glucidique, mais qui est également insulino-sensibilisante. On pourrait aussi citer la résistine, qui comme son nom l'indique, entraîne une insulino-résistance.

L'accroissement de la masse adipeuse peut se faire par hyperplasie (augmentation du nombre d'adipocytes) et/ou par hypertrophie (augmentation de la taille des adipocytes). Cette dernière a des répercussions sur les fonctions des adipocytes et entraîne une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6...) qui vont favoriser une fibrose tissulaire (27). Chez les individus présentant une obésité sévère chronique, des liens ont pu être mis en évidence entre la taille des adipocytes et l'insulino-résistance. La concentration plasmatique en résistine augmente proportionnellement au développement des TA, tandis que celle en adiponectine décroît. La résistance à l'insuline entraîne une hausse réflexe de sa sécrétion, ce qui augmente la lipogenèse. Ainsi, ces modifications endocrines concourent à amplifier le phénomène de prise de poids et à compliquer l'amaigrissement.

La mise en pratique de techniques d'élastométrie sur le tissu adipeux sous-cutané de personnes souffrant d'obésité chronique, suggère également qu'une fibrose tissulaire y est à l'œuvre. Cela est corroboré par l'observation d'une infiltration de matrice extra-cellulaire au sein du tissu pathologique (en majorité du collagène fibrillaire) (28). Cette fibrose peut être associée à une hypoxie locale et réduire la plasticité du TA pathologique, ces éléments venant alors compliquer la circulation des sécrétions endocrines des adipocytes.

Ainsi, la chronicisation de l'obésité précipite un remodelage pathologique du tissu adipeux. La vascularisation rendue difficile, l'hypoxie locale, l'infiltration par des cellules inflammatoires, et la fibrose tissulaire sont autant d'éléments qui compliqueront la perte de masse grasse chez le patient obèse.

III.2.2. Le jeûne comme méthode de perte pondérale

Le jeûne n'est pas une pratique récente et l'on voit déjà de nombreuses études se mener sur le sujet au cours du XXe siècle. Le jeûne peut y être partiel, hydrique, sec et durer 7, 10, 14 jours ou plusieurs semaines, voire ne pas avoir d'échéance autre que celle de l'obtention d'un poids acceptable. On peut citer le cas célèbre d'Angus Barbieri, un jeune écossais de 27 ans, qui perdit 125kg en 382 jours, en étant tout de même supplémenté en vitamines, électrolytes et avec un léger apport protéique via la prise de levures (29). Cette expérience unique et pérenne (puisque le poids était stabilisé 6 ans après la diète) est à nuancer au regard d'autres jeûnes prolongés dont le dénouement fût moins favorable et dont nous parlerons un peu plus loin.

Cette pratique trouve un regain d'intérêt auprès de la population depuis maintenant quelques années alors qu'elle était au ralenti en comparaison du début du XXe siècle. Les réseaux sociaux et autres médias remettent le jeûne au goût du jour et l'on voit par exemple des applications mobiles proposer une aide à l'accompagnement du pratiquant. Cet engouement est sans doute à mettre en relation avec la pandémie d'obésité qui continue de gagner en ampleur, ainsi qu'au véhiculage important des standards de beautés au travers de l'industrie de l'audiovisuel par exemple. La popularisation du jeûne n'est cependant pas sans danger, car la perte pondérale, lorsqu'elle se fait aussi vite, se doit d'être suivie médicalement, au risque de rencontrer des complications graves si ce n'est pas le cas.

Sur le papier, maigrir n'est pas une affaire compliquée et pourrait se résumer à un déficit de la balance énergétique. Chaque personne présente une dépense énergétique totale (DET) qui détermine le nombre de calories journalières nécessaires au fonctionnement de son corps et au maintien de son poids. On retrouve principalement dans la DET, le métabolisme basal (60 à 70%), l'activité physique (20%) et les dépenses énergétiques liées à la digestion (10%) (30). La dépense énergétique totale est propre à chaque individu et peut être estimée par examen calorimétrique. Chez l'obèse elle est augmentée puisque la masse à mobiliser est plus grande. Prenons la DET d'un homme adulte, qui est d'environ 2600Kcal/j. Si l'apport énergétique journalier est inférieur à cette valeur, il y'aura perte de poids. Cet axiome est valable pour toute personne dont l'apport calorique alimentaire ne couvre pas la DET.

Dans la plupart des études traitant des différents types de jeûnes, il y'a peu de données quant au maintien de la perte de poids, or il existe un effet rebond que l'on retrouve aussi de manière récurrente après les régimes. Une reprise de poids que l'on observe souvent est celle due à la rétention hydrosodée qui survient lors de la reprise alimentaire. En effet il y'a un temps d'adaptation au rééquilibrage de la balance hydro-électrique pouvant durer jusqu'à plusieurs jours et entraîner la reprise de plusieurs kilos, même lors d'une restriction calorique post-jeûne (31) (32). Cette reprise de masse hydrique est proche de la perte qui est observée en début de jeûne et dont nous avons traité plus tôt. Dans l'étude de Lawlor (32), la réalimentation entraîne chez les participants une reprise de masse hydrique de l'ordre de 4% du poids corporel total.

Nous allons maintenant nous intéresser à quelques publications traitant du jeûne, en nous penchant particulièrement sur les modifications qu'il peut entraîner sur les paramètres endocriniens, biochimiques et pondéraux. Dans un premier temps nous aborderons des études portant sur des modèles animaux (souris) pour nous focaliser ensuite uniquement sur des études humaines.

Quelques études basées sur des modèles murins ont suggéré l'importance du jeûne intermittent dans le maintien d'un rythme hormonal circadien sain. En effet la prise alimentaire continue (petit-déjeuner, déjeuner, goûter, diner) entraîne une stimulation d'insuline tout au long de la journée (donc une lipogenèse concomitante), mais aussi une stimulation hypothalamique constante par les hormones de l'appareil digestif (ghréline, GLP-1, cholécystokinine ...) (33). Le jeûne intermittent, de par son schéma d'alimentation limité dans le temps, permet une régulation plus marquée des rythmes sécrétoires endocriniens. En prenant une période d'alimentation quotidienne sur 8-9h et une abstinence sur 15-16h (par soucis de simplification, nous parlerons de jeûne 16/8, qui est d'ailleurs l'un des plus répandu), on peut constater des effets favorables sur le tissu adipeux pathologique de souris obèses post-ménopausées et une amélioration de paramètres comme l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, la stéatose hépatique et les dyslipidémies (34).

Ces effets ont été confirmés par une autre étude de Chaix et al.(35) menée pendant douze semaines sur des souris mâles rendues préalablement obèses.

L'étude met en confrontation un groupe jeûnant par intermittence de 15h sur les 5 premiers jours de la semaine avec alimentation ad libitum le weekend (groupe 5T2A), et un groupe FA (Ad libitum) pouvant s'alimenter à son gré tout au long de la semaine. Les conclusions de l'expérience montrent qu'avec une consommation calorique journalière identique entre les deux groupes (sans plus de précisions sur la répartition des calories), la prise de poids est moindre chez les souris 5T2A (+29%) que chez les souris n'ayant pas jeûné (+61 %).

Cette étude de Chaix et al. va également comparer l'effet d'autres régimes pratiqués soit ad libitum, soit par intermittence, sur 12 semaines :

- un régime FSA (fat + sucrose + Ad libitum) comprenant 25% d'apport énergétique sous forme de sucrose 32% sous forme de matières grasses et 43% sous forme de protéines.

- un régime FST (fat + sucrose + Time-restricted), avec exactement la même composition et nombre de calories, mais consommés sur une période de 9h. Les résultats montrent une prise de poids de 21% chez les FST contre 42% soit exactement le double chez les FSA.

L'étude se prolonge en proposant une comparaison de deux jeûnes intermittents (l'un permettant une alimentation sur une période de 9h et l'autre sur 15h) avec encore une fois la même quantité de calories ingérées mais comprenant 62% des apports sous forme de lipides. Les résultats attestent d'une prise de poids de 26% chez les souris s'alimentant sur 9h contre 43% chez les souris s'alimentant sur 15h (et 65% chez celles ayant eu le même régime, mais ad libitum). Les conclusions de cette publication sur des modèles murins suggèrent que le jeûne intermittent posséderait des qualités préventives à l'égard de l'obésité, mais entraînerait également une amélioration des paramètres métaboliques tels que l'hypercholestérolémie ou l'insulinémie post-prandiale et la glycémie à jeun. Il semblerait donc que la dimension temporelle de la restriction alimentaire soit un pivot important dans les effets protecteurs du jeûne face à la prise de poids.

En ce qui concerne l'humain, des études se sont multipliées depuis quelques années, en réponse au renouveau de l'engouement pour la pratique du jeûne (notamment intermittent). L'idée qu'une alimentation limitée dans le temps favorise une bonne homéostasie énergétique est majoritairement corroborée par bon nombre de publications.

Nous allons voir ici un essai randomisé mené par l'équipe de Moro T. (36) d'une durée de 8 semaines portant sur 34 sujets masculins adultes pratiquant la musculation, et divisés en deux groupes randomisés :

- un groupe avec une alimentation répartie de manière classique sur la journée (8h du matin, 13h, 20h) consommant 3007 ± 444.7 kcal/jour.
- un groupe en TRF 15/7 (time restricted feeding ou jeûne intermittent) consommant 2826 ± 412.3 kcal/jour répartis sur des repas pris à 13h, 16h et 20h.

La répartition calorique entre les nutriments est quasiment identique pour les deux groupes et l'activité physique demandée est standardisée.

La conclusion de l'étude après 8 semaines montre une diminution de masse grasse significative (un peu plus d'un kilo) dans le groupe TRF par rapport à l'autre groupe, de même que les concentrations en leptine (en raison d'une meilleure sensibilité à cette dernière), IGF-1, testostérone libre, et T3 (triiodothyronine). En revanche la concentration en adiponectine (insulino-sensibilisante) augmente. Les résultats à la fin de l'étude, sur les exercices physiques de la presse à cuisse et du développé couché, ainsi que sur le temps de récupération ne montrent pas de différence entre les deux groupes, cependant la fréquence respiratoire est à la hausse chez les TRF.

Pour rappel (cf. partie III.2.1), le tissu adipeux viscéral fonctionne à la fois comme organe paracrine et endocrine via la sécrétion d'adipokines :

-La leptine joue un rôle important dans la régulation du poids corporel via son action hypothalamique inhibitrice sur le système orexigène NPY/AgRP (neuropeptide Y/Agouti-related peptide) notamment, et stimulatrice sur le système anorexigène POMC/CART (Pro-Opio-Mélano-Cortine/ Cocain and Amphetamine related transcript), qui réduit la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique. Dans la quasi-totalité des cas d'obésité, les taux de leptine circulants sont élevés en raison d'un état de leptino-résistance (même s'il est à noter que certains cas d'obésité sont dus au moins en partie à une mutation sur le gène de cette dernière entraînant une baisse de sa production et donc de la sensation de satiété, ou sur des atrophies et lésions hypothalamique qui réduisent l'effectivité de la leptine). (37)

-L'adiponectine (dont les niveaux sont inversement proportionnels à l'accumulation de graisse viscérale) améliore la sensibilité à l'insuline (tout comme la leptine), induit une augmentation de l'oxydation des acides gras au niveau des muscles et du foie, de l'utilisation

du glucose (en facilitant la translocation des GLUT4), ainsi qu'une réduction de la néoglucogenèse hépatique.

Comme nous l'avons vu, la baisse de la concentration en leptine, peut entraîner des modifications au niveau du centre de régulation alimentaire hypothalamique (par une baisse de l'activité orexigène du système NPY/AgRP et une stimulation du système anorexigène POMC/CART). Si bien que l'administration de leptine chez des souris homozygotes pour une mutation faux-sur le gène de cette dernière (et ne l'exprimant donc pas), permet une amélioration de la sensation de satiété et une meilleure régulation des prises alimentaires. On peut donc penser que les systèmes NPY/AgRP et POMC/CART connaissent des modifications plus ou moins marquée de leur activité en fonction de l'état métabolique ou hormonal d'un sujet. Ainsi, les effets bénéfiques du jeûne intermittent en termes d'obésité sont à mettre en relation avec d'une part la réduction de l'adiposité, qui améliore les profils plasmatiques en leptine/adiponectine ainsi que la sensibilité à ces dernières, et d'autre part avec la baisse générale du rythme sécrétoire circadien insulinaire, qui va antagoniser la lipogenèse excessive. Le tout se complétant par un meilleur contrôle de l'appétit (38).

Une étude de Trepanowski et al. de 2017 (54), a comparé les effets sur la perte de poids d'un jeûne pratiqué 1 jour sur 2 (ADF ou alternate-day fasting, très plébiscité lui aussi) par rapport à une restriction calorique (RC) quotidienne. Il s'agissait d'un essai clinique sur 100 adultes en obésité (18 à 64 ans ; IMC moyen $34 \pm 4 \text{ kg/m}^2$). Les participants ont été randomisés dans l'un des trois groupes (ALD, RC, et un groupe contrôle avec schéma alimentaire et calorique classique) et l'étude fût menée sur une année divisée en 6 mois de perte pondérale et 6 mois de maintien du poids.

Durant les 6 premiers mois d'amaigrissement, le groupe ADF (jeûne alterné) pouvait consommer 25 % des besoins énergétiques les jours de diète et 125 % des besoins énergétiques les autres jours, tandis que le groupe de restriction calorique avait quotidiennement droit à 75 % des besoins énergétiques.

-Le groupe ADF devait consommer ses 25% d'apports entre midi et 14h les jours de jeûne mais répartissait les 125% d'apports en trois repas les jours où le jeûne n'était pas de mise.

-Le groupe RC partageait en trois repas ses 75% d'apports caloriques quotidiens.

Dans les deux groupes les calories étaient réparties entre les différents nutriments de la façon suivante : 30% de matières grasses, 55% de glucides et 15% de protéines.

À la fin de ce semestre de perte pondérale, les groupes ont tous deux présenté une perte de poids d'environ 7 % par rapport au poids initial (la perte est légèrement plus élevée dans le groupe ADF mais non significativement).

Durant la phase de stabilisation du poids les 6 mois suivants, tous les apports caloriques ont été réhaussés de 25% en conservant le même schéma de prise alimentaire. Un suivi mensuel avec un diététicien fût mis en place, ce dernier ayant pour but de conseiller et d'éduquer le participant sur le plan alimentaire. À la fin de l'étude, la perte de poids des groupes ADF et RC avoisinait les 6% du poids de départ.

Les résultats de cette étude concluent donc que le jeûne alterné un jour sur deux n'entraîne pas de perte de poids significativement supérieur à celle obtenue par la restriction calorique journalière. Les concentrations plasmatiques d'insuline, de triglycérides, et de glucose à jeun ne sont également pas significativement différentes entre les deux groupes. Malgré tout l'étude témoigne d'une perte de poids relativement durable, obtenue dans le groupe ADF.

On constate tout de même un abandon de 38% dans le groupe ADF contre 29% dans le groupe de restriction calorique quotidienne (et 23% dans le groupe contrôle), ce qui pourrait traduire une meilleure adhésion et une plus grande tolérance à la restriction calorique continue comparativement au jeûne alterné. Les jeuneurs ont d'ailleurs rapporté avoir eu plus de difficultés à tenir leur diète et ont consommé plus de calories que ce qui était prescrit les jours d'abstinence et moins de calories les autres jours.

Cette étude est intéressante, puisqu'elle nous permet de suivre les jeuneurs, non seulement sur la période de perte pondérale, mais également sur celle du maintien et de la stabilisation du poids. Le suivi mensuel par un diététicien, les conseils associés, ainsi que l'engagement auprès de l'étude auront sûrement aidé les participants à se tenir à leur diète, cependant seul 62% des individus assignés au jeûne (ADF) ont tenu jusqu'à la fin. On pourrait donc se demander si une telle diète serait facilement applicable dans la vie courante. De plus, là où une étude sur des souris en laboratoire (comme nous l'avons vu ci-dessus) permet un meilleur contrôle de l'observance et une réduction des biais, une étude en ambulatoire est plus hasardeuse et compliquée à réaliser. Enfin il aurait pu être intéressant d'avoir dans cette étude un groupe suivant un jeûne 16/8 par exemple, afin d'avoir des résultats

supplémentaires sur l'impact qu'une prise alimentaire dissociée quotidiennement pourrait avoir au long cours sur le métabolisme et la perte pondérale.

Pour en revenir aux paramètres endocriniens, plusieurs essais cliniques ont passé en revue les effets du jeûne intermittent sur la sensibilité à l'insuline. L'insulinorésistance jouant un rôle prépondérant dans l'installation d'un tissu adipeux pathologique résilient, un tel effet du jeûne pourrait être à exploiter chez les sujets obèses ou souffrants d'un syndrome métabolique.

C'est ce que l'étude d'Halberg a mis en exergue (39) en faisant suivre un jeûne alterné à huit jeunes hommes en bonne santé avec un IMC moyen de $25,7 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$. Les sujets ont effectué le jeûne par intermittence de 20 h un jour sur deux jours pendant 2 semaines en ayant pour directive de conserver leur activité physique habituelle. Un clamp euglycémique hyperinsulinémique (dispositif visant à mesurer la résistance à l'insuline in vivo) fût placé sur les participants à jeun au début et à la fin de l'expérience, concomitamment à une microdialyse dont l'objectif était d'estimer les concentrations interstitielles de glycérol au niveau de tissu adipeux abdominal sous cutané. Une biopsie musculaire a été pratiquée au 10^e jour afin d'évaluer les concentrations musculaires en glycogène ainsi que l'expression des transporteurs de glucose GLUT4 (dont l'expression est modulée par l'insuline).

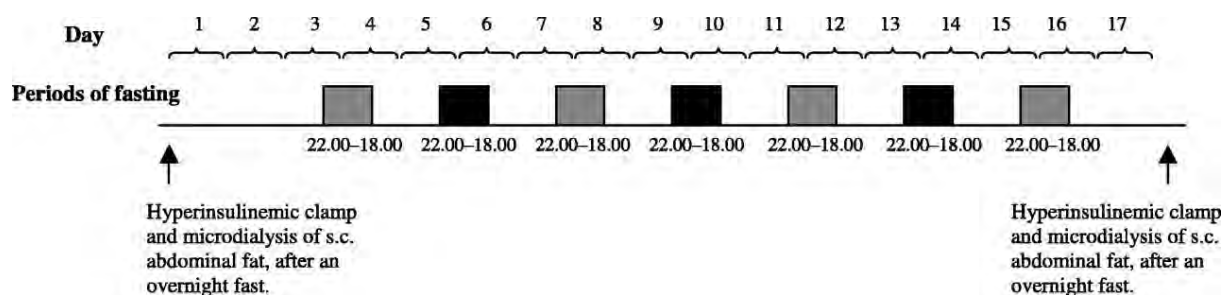


Figure 13. Représentation des modalités du jeûne dans l'étude d'Halberg [XIII]

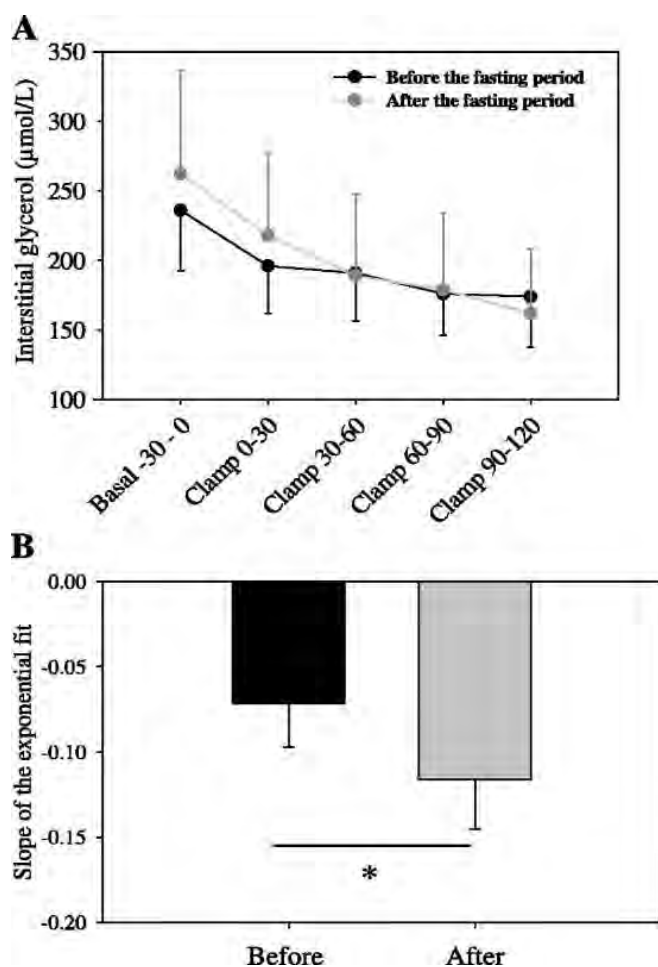


Figure 14. (A) Concentrations interstitielles en glycérol à la suite du clamp euglycémique hyperinsulinémique $40 \text{ mU} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. (B) Diagramme comparant le coefficient de la pente de diminution des concentrations interstitiels en glycérol à la suite de l'injection d'insuline (avant et après le jeûne). [XIV]

L'étude révèle également que les concentrations plasmatiques d'acides gras libres et de β -hydroxybutyrate (corps cétonique) étaient de 347 ± 18 et $0,06 \pm 0,02 \text{ mM}$ après une nuit de jeûne (donc après environ 10h de jeûne), mais ont augmenté à 423 ± 86 et $0,10 \pm 0,04 \text{ mM}$ après 20 h de jeûne, ce qui corrobore un changement de voie métabolique avec cette fois-ci la mise en place de la *cétogenèse*.

La biopsie musculaire effectuée au 10^e jour n'a pas révélé de modifications dans l'expression de GLUT4 (servant à internaliser le glucose) ou dans les concentrations de glycogène musculaire malgré les 20h de jeûne précédant le prélèvement. Selon l'étude, une hypothèse biologique serait que le corps va puiser préférentiellement dans les réserves de glycogène

Le jeûne intermittent n'a eu aucun effet direct sur le débit sanguin du tissu adipeux. Cependant, les concentrations de glycérol interstitiel ont diminué de façon exponentielle avec la perfusion d'insuline lors des clamps, ce qui démontre une inhibition accrue de la lipolyse et donc une meilleure sensibilisation aux effets de l'insuline après le jeûne intermittent.

Il est intéressant de constater sur la figure 14.A que le glycérol interstitiel est plus élevé après la période d'abstinence alimentaire, ce qui témoigne d'une activation de la néoglucogenèse pour pallier le manque de glucose.

hépatique plutôt que musculaire lors du jeûne. Cela permettrait d'épargner les stocks de glycogène musculaire, dans le but de fournir plus efficacement l'énergie nécessaire à la mobilisation physique afin de se réalimenter (par exemple pour la chasse et la cueillette si l'on prend un angle évolutionniste). Bien qu'étant intéressante, cette hypothèse finaliste n'est pas approfondie dans l'étude puisqu'aucune activité physique importante n'y est demandée mais il aurait été pertinent d'implémenter cette variable pour en étudier les répercussions sur le glycogène musculaire.

Sur le plan du métabolisme la concentration en adiponectine.

Ces résultats sur la leptine étaient prévisibles puisque l'on sait que les jeûnes et diètes hypocaloriques entraînent des réductions significatives de sa concentration sérique. De la même façon l'augmentation de l'adiponectine est également observée lorsque l'apport énergétique est inférieur à 50 % des besoins quotidiens (40).

En outre, la leptine possède des effets très proches de l'insuline sur l'homéostasie énergétique et la signalisation cellulaire qui ont pu être clairement établis in vivo chez des rongeurs insulino-déficients (41). Ainsi l'amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par l'abstinence alimentaire ou le déficit calorique pourrait réduire les besoins en leptine et entraîner la diminution de sa concentration.

En revanche l'IL-6 et le TNF-alpha qui sont des marqueurs inflammatoires n'ont pas significativement été modifiés dans cette étude. Cette dernière ayant uniquement porté sur des individus ayant un IMC moyen de $25,7 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$, elle ne permet pas d'affirmer qu'il en aurait été de même au sein d'un tissu adipeux pathologique de personne en obésité sévère ou souffrant d'un syndrome métabolique par exemple.

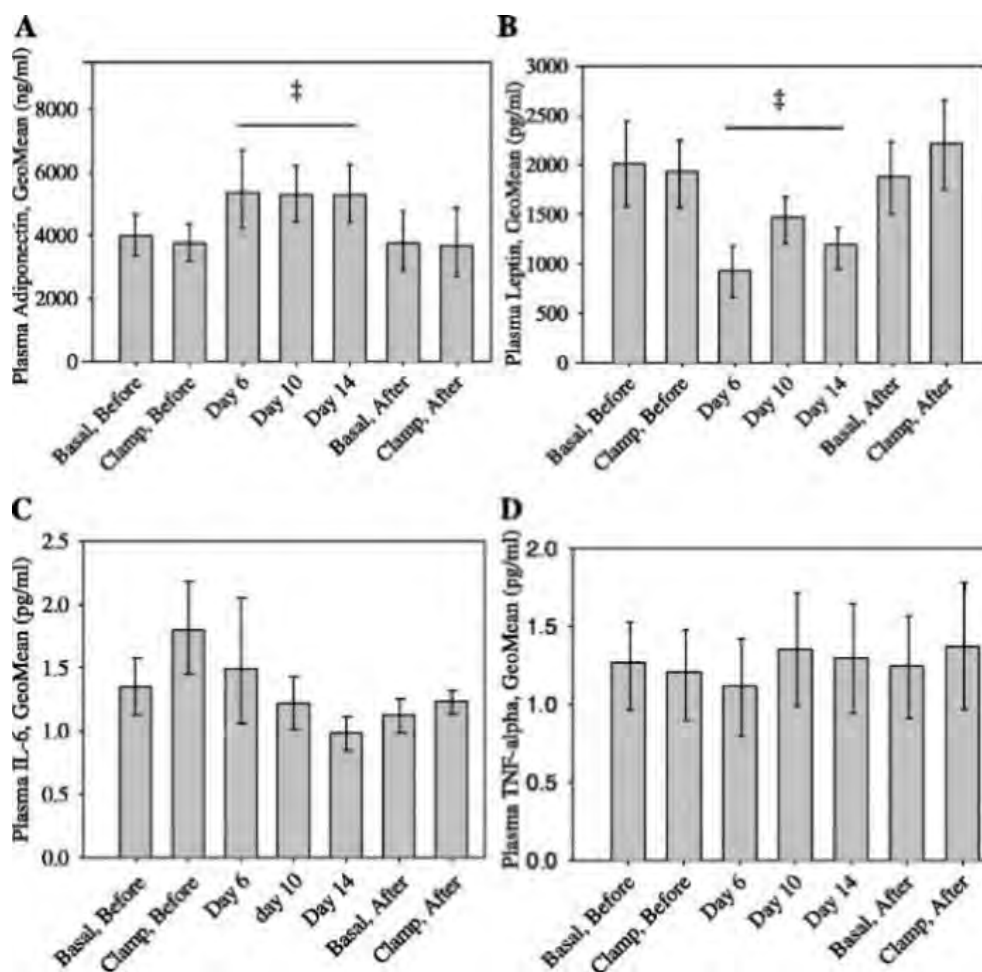


Figure 14. Variations au cours de l'expérience d'Halberg, des concentrations plasmatiques d'adiponectine (A), de Leptine (B) d'IL-6 (C) et de TNF-alpha (D) [XV]

En définitive, cette expérience n'a pas rapporté de perte de poids significative (perte d'environ 1kg) à la fin des deux semaines de jeûne, mais une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les taux d'absorption de glucose dans le corps entier, étudiés via le clamp euglycémique hyperinsulinémique, sont passés de $6,3 \pm 0,6$ au début de l'étude à $7,3 \pm 0,3$ mg/min/kg à la fin. La plus grande inhibition de la lipolyse par une même concentration d'insuline et la hausse de la concentration plasmatique d'adiponectine témoignent également d'une amélioration de la sensibilité des cellules à l'insuline et cela pourrait représenter un enjeu majeur dans la lutte contre l'obésité et ses pathologies associées.

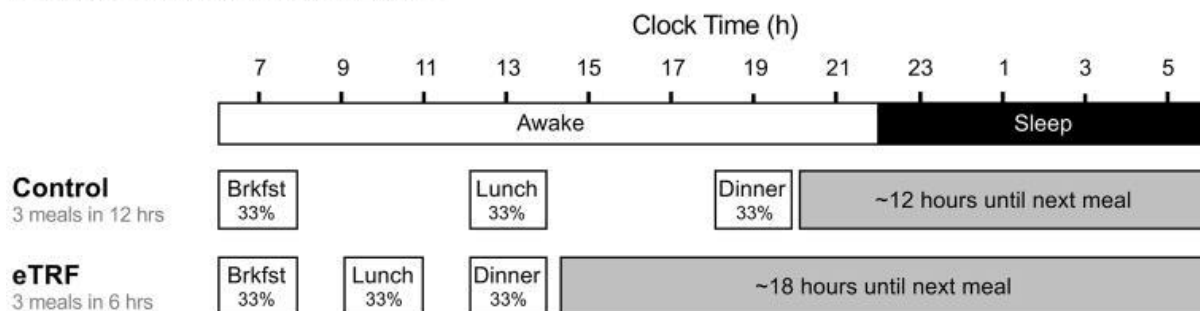
De nombreuses autres publications viennent appuyer cet effet insulino-sensibilisant du jeûne, qu'il soit alterné un jour sur deux ou pratiqué deux jours consécutifs par semaine (42) (43).

La dernière étude que nous allons traiter a été réalisée par Sutton et al. (44) et s'intéresse à un autre type de jeûne intermittent, qui vise à se calibrer au mieux sur les rythmes sécrétoires circadiens en autorisant une alimentation sur 6 heures, mais uniquement pendant la première moitié de la journée (early time restriction feeding ou eTRF). Le but de l'étude était d'évaluer si le jeûne intermittent pouvait avoir d'autres avantages que la perte de poids.

Pour ce faire Sutton et son équipe ont sélectionné un groupe randomisé de huit hommes en prédiabète (IMC moyen = $32,2 \pm 4,4$ kg/m²) et ont établi un régime à base de 35% de matières grasses, 50 % de sucres et 15% de protéines, couvrant la dépense énergétique totale de chaque participant.

L'étude se divise en deux phases d'une durée de cinq semaines chacune, l'une répartissant les trois repas sur 6h (eTRF) et l'autre suivant un schéma classique avec répartition des repas sur 12h (servant de contrôle). Les participants n'étaient pas hospitalisés et pouvaient donc mener leur vie normalement, avec cependant une prohibition des activités physiques importantes et une limitation à maximum deux verres d'alcools par jour. En revanche tous les repas étaient fournis par le personnel de l'étude et devaient être consommés sous leur supervision.

A. Meal Timing Interventions



B. Study Menus

Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Breakfast	Breakfast	Breakfast	Breakfast	Breakfast
Bagel Cream Cheese Tropical Fruit Cup 1% Milk *Boiled Egg *Cheddar Cheese	Oatmeal Scrambled Egg Whites 1% Milk Butter Grape Juice Graham Crackers Peanut Butter	Waffles Maple Syrup Butter Blackberries Boiled Egg 1% Milk Pears	Cereal: Honey Nut Cheerios Scrambled Egg Whites Fruit Cocktail 1% Milk Butter Vanilla Wafers	Blueberry Muffin Boiled Egg Tropical Fruit Cup 1% Milk Granola Bar Peanut Butter
Lunch	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch
Whole Wheat Bread Ham Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard Pretzels Peaches Hummus Dip	Hamburger Bun Grilled Chicken Breast Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard Fruit Salad Yogurt (Strawberry) *Cheese Crackers	Whole Wheat Bread Turkey Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard *Swiss Cheese Baked Tortilla Chips Salsa with Black beans Sour Cream	Whole Wheat Pita Bread Chicken Salad Lettuce Tomatoes Sun Chips Grapes Chocolate Pudding	Chicken Pesto Pasta Lettuce Tomatoes Fat-free Italian Dressing Pineapple Chunks 1% Milk
Dinner	Dinner	Dinner	Dinner	Dinner
Alfredo Pasta with Chicken Capri Mixed Vegetables Dinner Roll, White Butter Pears	Catfish Almondine Rice Pilaf Green Beans Butter Dinner Roll, Wheat Peaches 1% Milk	Lemon Sage Chicken Wild Rice Blend California Blend Vegetables Butter Dinner Roll, White Pineapple Chunks Mozzerella String Cheese	Spaghetti and Meatballs Broccoli Butter *Dinner Roll, Wheat 1% Milk	Pork Chop Rosemary Garlic Potatoes Carrots Butter Dinner Roll, White *Parmesan Cheese 1% Milk

* Food was or was not served, depending on participant's calorie level.

Figure 15. Modalités des prises alimentaire (A) et exemple des repas distribués (B) dans l'expérience de Sutton et Al. [XV]

Les principaux critères d'évaluation étaient la tolérance au glucose, l'insulinémie post-prandiale et la sensibilité à l'insuline évaluées à l'aide d'un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO). Les critères de jugement secondaires étaient les facteurs de risque cardiovasculaire et les marqueurs d'inflammation et de stress oxydatif.

Les cinq semaines d'eTRF n'ont pas affecté la glycémie moyenne ou les niveaux attendus de glucose au cours de l'HGPO. Cependant, par rapport au groupe contrôle, l'eTRF a

significativement diminué l'insulinémie à jeun ainsi que l'insulinémie à 60 min et 90 min après la charge. Dans l'ensemble, les niveaux moyens et maximaux d'insuline ont respectivement diminués de 26 ± 9 mUI/L et 35 ± 13 mUI/L. Le jeûne a augmenté l'efficacité de la réponse sécrétoire des cellules β (index insulinique) ainsi que la sensibilité à l'insuline.

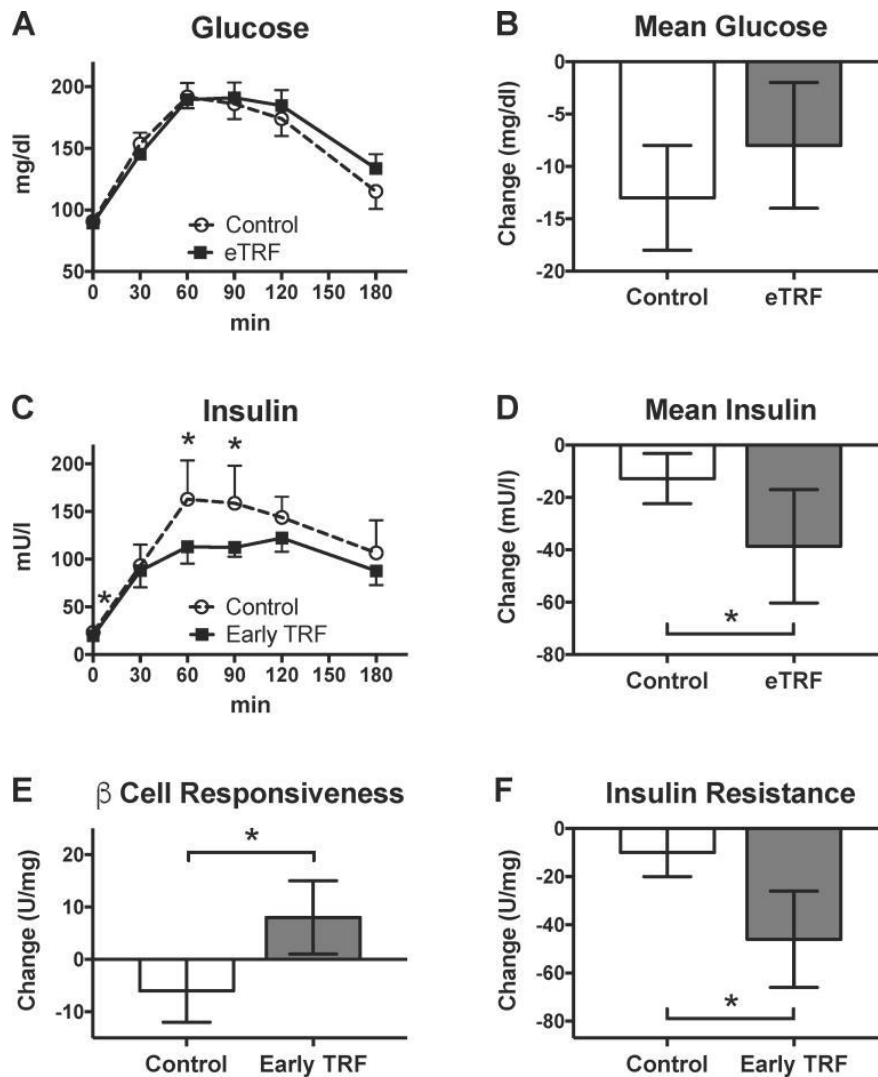


Figure 16. Résultats de l'étude sur la glycémie post-prandiale (A) la glycémie moyenne (B), l'insulinémie post-prandiale (C), l'insulinémie moyenne (D), l'index insulinique (E) et l'insulino-résistance (F) [XVI]

Durant cette étude, les participants n'ont pas perdu de poids, du fait de la volonté de l'équipe d'examiner d'autres paramètres indépendamment de ce dernier. La perte pondérale aurait eu lieu dans les deux groupes (eTRF et contrôle) si les repas avaient été établis de manière à négativer la balance énergétique.

En revanche les résultats sont éloquentes en ce qui concerne l'amélioration de la réponse au glucose, de la sensibilité à l'insuline ainsi que sa concentration plasmatique. Ceci est cohérent avec plusieurs autres essais cliniques, utilisant différentes modalités de jeûne comme nous l'avons vu précédemment.

Il est particulièrement complexe de mener des études rigoureuses sur les diètes visant à la perte de poids, en raison notamment de leur durée et de la logistique coûteuse qu'elles impliquent. La disponibilité des participants et leur bonne observance sont aussi des variables difficiles à contrôler.

De la même façon, pouvoir tenir une diète dans la vie courante suppose une certaine discipline et qu'elle ne soit pas trop extrême. Ce qui semble ressortir des nombreuses études sur le sujet, est que le jeûne intermittent ou alterné est plus facilement applicable au long terme qu'une diète stricte (régime cétogène, hyperprotéiné, jeûne hydrique continu...).

Même sans réduction des apports caloriques journaliers, une alimentation par intermittence de 16 heures au minimum pourrait avoir des répercussions positives sur les profils hormonaux et la sensibilité à l'insuline, et constitue donc une piste intéressante pour traiter les comorbidités liées à un tissu adipeux pathologique. En alliant l'intermittence des prises alimentaires et une légère restriction calorique, la perte pondérale est observable dans certaines études (45).

III.2.3. Contre-indications du jeûne, risques et dérives

Le renouveau de l'engouement populaire et scientifique pour la pratique du jeûne dépasse largement la sphère diététique. Des publications toujours plus nombreuses en vantent les vertus immunomodulatrices, anti-inflammatoires, antirhumatismales, des bienfaits en termes de longévité, d'amélioration de pathologies psychiatriques ou de la réponse à certains traitements anti-cancéreux comme le suggère Valter Longo (46). Bien que nombre de ces allégations semblent être sous-tendues par des études sérieuses, ces dernières ont été menées sous supervision médicale et avec une rigueur difficilement transposable dans la vie courante. De plus certains profils pathologiques ne sont pas compatibles avec les modifications métaboliques, homéostasiques, et hormonales entraînées par l'abstinence alimentaire.

Les effets indésirables d'un jeûne total sec ou hydrique continu sont assez bien documentés. Dans les années 60 et 70 notamment, la plupart des jeûnes étudiés étaient des jeûnes totaux, dont les résultats sur la perte de poids étaient importants, mais dont les répercussions néfastes sur le corps pouvaient être nombreuses et variées.

Dans la cohorte de 900 patients obèses étudiée par Duncan (47), dont le jeûne total durait entre 10 et 14 jours plusieurs effets indésirables ont été rapportés :

- des flutters auriculaires chez trois patients, résolutifs mais les ayant obligés à réduire leur activité physique.
- une poussée hypertensive bénigne chez les patients perdant plus de 3kg le premier jour (résolutive par une restriction sodée)
- une hyperuricémie constante chez beaucoup de patients, avec deux crises de goutte traitées par colchicine
- une asthénie marquée aux alentours de la deuxième semaine de jeûne
- des crampes musculaires, nausées, maux de tête et vertiges résolutifs via l'administration de NaCl (sel)
- une acidocétose diabétique, chez un patient atteint de diabète de type 2 instable auquel l'insuline n'avait pas été administrée, de peur de provoquer une hypoglycémie.

Dans certains cas le dénouement peut s'avérer plus tragique, avec une certaine récurrence dans les organes et appareils touchés, notamment le système cardiovasculaire ou rénal. Jérôme Lemar nous propose dans sa thèse (48), un tableau fourni, de complications rencontrées lors de jeûnes totaux hydriques.

Type	Complications
Physiques	Sensation vertigineuse..... Céphalées..... Crampes abdominales..... Constipation..... Halitose..... ACFA..... Hypotension orthostatique..... Faiblesse..... Nausée..... Goutte..... Frilosité..... Oligurie..... ± œdèmes..... Parotidite..... Myopathie proximale..... Déficience vitaminique sans précision Encéphalopathie de Gayet Wernicke.. Aménorrhée..... Alopécie..... Lithiase urinaire..... Polynévrite..... Porphyrurie.....
Psychiques	Nervosité..... Tendance dépressive et irritabilité, voire comportement hostile ou agressif, désinhibition..... "Fringale"..... Episode psychotique.....
Biologiques	Anémie normocytaire..... Neutropénie Hypokaliémie..... Hyponatrémie..... Hyperuricémie..... Insuffisance rénale.....
Fatales	Arythmie ventriculaire..... Acidose lactique..... Occlusion de l'intestin grêle..... Insuffisance rénale aiguë

Figure 17. Principaux effets indésirables rencontrés lors d'un jeûne total hydrique (liste non exhaustive) [XVII]

Les complications ne se bornent pas à la période du jeûne, mais peuvent aussi apparaître lors de la renutrition. Si elle est trop brutale et trop riche en glucose, un syndrome de renutrition inappropriée peut apparaître et provoquer des troubles du rythme cardiaque, neurologiques, rénaux, musculaires, hématologiques, des œdèmes pulmonaires, une défaillance multiviscérale voire le décès.

Habituellement observé lors de la nutrition artificielle entérale ou parentérale de sujet dénutris chronique (anorexiques, grévistes de la faim, population gériatrique, cachexie...),

elle peut aussi arriver lors d'une renutrition trop riche dans les 4 à 5 jours faisant suite à un jeûne prolongé (49).

Le SRI résulte d'un désordre hydro-électrique suite à la hausse de la glycémie lors de la reprise de l'alimentation. Si une supplémentation préalable en thiamine et en électrolytes n'a pas été prévue (notamment en phosphore, magnésium et potassium), l'internalisation cellulaire de ces ions qui succède à la décharge insulínique entraîne leur déplétion du compartiment plasmatique et inversement une hypernatrémie.

Afin de prévenir ce SRI, une surveillance biologique et clinique quotidienne est de mise pendant 10 jours, avec ionogramme plasmatique, urinaire, relevés glycémiques, étude de la fonction rénale ainsi qu'une surveillance de la balance hydrique et des apports en sel dans le but d'éviter l'apparition d'œdèmes.

En ce qui concerne le jeûne intermittent et alterné, les effets secondaires sont moins nombreux et généralement moins graves que ceux imputables au jeûne total prolongé. On y retrouve principalement l'hypoglycémie (d'autant plus si un antidiabétique oral est utilisé concomitamment), des étourdissements et de l'asthénie. Cette relative innocuité résulte du fait que l'alimentation n'est pas arrêtée mais décalée, n'entraînant par voie de conséquence aucune dénutrition, pour peu que la consommation lors des heures de prises alimentaires suffise à compléter les besoins nutritionnels journaliers (50).

Le jeûne peut donc être dangereux pour la santé et, en tant que tel, il n'est pas recommandé aux personnes souffrant de déséquilibres hormonaux (diabète, dysthyroïdie, syndrome ou maladie de Cushing...), aux femmes enceintes et allaitantes, aux jeunes enfants, aux adultes d'âge avancé et aux personnes présentant des déficits immunitaires, y compris celles ayant des antécédents de greffe d'organe avec immunosuppression médicale. Les personnes souffrant de troubles de la conduite alimentaire (anorexie mentale, boulimie...) risquent également une exacerbation de leur pathologie en suivant un jeûne.

Un autre point important qu'il faut souligner concerne les dérives sectaires entourant la pratique du jeûne. De nombreuses cures, souvent onéreuses, sont proposées en France, la plupart du temps dans des endroits reculés en pleine nature, et sans suivi médical approprié.

En 2012 la MIVILUDES (Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires) a publié un guide « santé et dérives sectaires » qui met en garde contre certaines pratiques notamment dans le domaine de l'alimentation : « Aujourd'hui, les cures de jeûne sont recommandées par certains pseudo thérapeutes sous différentes formes allant du jeûne modifié (absorption d'un seul type d'aliment : jus de fruit, légumes, bouillons, tisanes...), à la mono diète (consommation d'un seul aliment comme le raisin, les cerises, les pommes, les poireaux...) voire au jeûne intégral. De nombreux séjours, généralement d'une semaine, sont organisés en milieu rural autour de la pratique du jeûne et de la marche, associés à des prestations diverses, notamment du yoga, du shiatsu, de la kinésiologie, de la programmation neurolinguistique, de l'hypnose, de l'urinothérapie, de la sophrologie, des élixirs floraux, du *rebirth*, du chamanisme, de la bio-respiration, du bio-magnétisme et des cours de cuisine végétarienne. Les organisateurs font état de formation à la naturopathie. Ces expériences de régénération par le jeûne et diverses pratiques naturelles de santé peuvent être d'une durée plus longue. Quelle que soit leur dénomination (stages, retraites, séjours...) elles ont en commun d'être coûteuses et de favoriser l'isolement des stagiaires, constituant ainsi un moyen pour leurs promoteurs d'asseoir une véritable emprise sur eux. » Ces stages ou cures de jeûne peuvent attirer des populations à risque ou pour lesquelles le jeûne est contre-indiqué. Ainsi des personnes atteintes de cancer par exemple, et pensant trouver une solution salvatrice dans ces retraites peuvent se mettre en grave péril. On peut notamment citer le décès d'une femme de 44 ans, le 12 août 2021 (51), dans un château loué par un « gourou du jeûne » à Noyant-de-Touraine. Elle était venue de Paris pour participer à un stage de jeûne prolongé et ne pouvait pas s'alimenter pendant plusieurs semaines, sans aucun suivi médical. Ce cas n'est pas isolé et plusieurs autres participants à ces cures ont rapporté se sentir en danger et sous emprise. Souvent, ces « thérapeutes » utilisent comme argument d'autorité les allégations rapportées par les études sur le jeûne thérapeutique, tout en y ajoutant des syncrétismes pseudo-scientifiques.

PARTIE IV : RECOMMANDATIONS

OFFICIELLES ET CONSEILS EN OFFICINE

IV.1 Recommandations des bonnes pratiques dans la lutte contre le surpoids et l'obésité

Dans une synthèse effectuée en septembre 2011, la HAS rappelle quelques points importants concernant la lutte contre le surpoids et l'obésité (55).

On y retrouve notamment les facteurs favorisant la prise de poids :

- Apports énergétiques excessifs (alimentation trop riche, grande taille des portions).
- Sédentarité et arrêt ou réduction de l'activité physique et sportive.
- Arrêt du tabac non accompagné de mesures adaptées.
- Prise de certains médicaments (neuroleptiques, antidépresseurs, antiépileptiques, insuline, sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes...).
- Facteurs génétiques, antécédents familiaux et obésité dans l'enfance.
- Troubles du comportement alimentaire (impulsivité alimentaire, boulimie...).
- Troubles anxio-dépressifs et périodes de vulnérabilité psychologique ou sociale.
- Facteurs professionnels (parmi lesquels le stress au travail).
- Diminution du temps de sommeil.
- Consommation d'alcool.
- Ménopause.
- Grossesse.

Afin de lutter contre l'excès de poids, le rapport de la HAS préconise une prise en charge médicale du patient qui peut aussi bien se faire avec un médecin généraliste qu'un spécialiste.

Cette prise en charge doit être holistique et comprendre une éducation diététique, des conseils sur l'activité physique ainsi qu'une approche psychologique voire cognitivo-comportementale en cas de besoin.

En ce qui concerne la nutrition, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande de composer sa consommation quotidienne en macronutriments de la façon suivante (56) :

- 40 à 55 % des calories sous la forme de glucides (céréales complètes, féculents, fruits et légumes), de préférence ayant un index glycémique faible.

- 35 à 40 % des calories sous la forme de lipides avec des acides gras poly-insaturés à favoriser (oméga 3-6-9).

- 10 à 20 % des calories sous la forme de protéines, qu'elles soient animales ou végétales.

Le sommeil, représente aussi une clé importante dans la lutte contre l'excès de poids comme on peut le voir sur le site de l'assurance maladie Ameli (57).

Un bon sommeil permet une bonne régulation des sécrétions de cortisol, d'hormone de croissance, mais aussi des hormones régulatrices de l'appétit (leptine, ghréline...). A l'inverse un mauvais sommeil chronique entrainera une hausse du stress, de la sensation de faim et des grignotages. Il est intéressant de noter que le syndrome d'apnée obstructive du sommeil que l'on retrouve fréquemment chez les personnes en obésité impacte fortement la qualité de leur sommeil, et favorise donc indirectement la prise de poids chez ces dernières.

Si les mesures hygiéno-diététiques (MHD) et l'accompagnement psychologique ne sont pas suffisants, il existe des traitements médicamenteux ayant une AMM dans le traitement du surpoids et de l'obésité avec facteurs de risque secondaire (58).

L'orlistat (Xenical®), qui est un inhibiteur de la lipase intestinale et qui va donc réduire l'absorption entérale des graisses.

Le Sémaglutide (Wegova®) et le Liraglutide (Saxenda®) qui sont des incréтино-mimétiques (analogue du GLP-1) entraînant un ralentissement de la vidange gastrique et possédant une action satiétogène sur l'hypothalamus.

Il faut tout de même noter que ces médicaments ne sont pas bénins et possèdent des effets indésirables importants (hypoglycémie, stéatorrhées, diarrhées ou constipation, asthénie, acidités, pancréatite...). Ils sont réservés à la 2nd intention et doivent être prescrits en

parallèle des MHD, qui demeurent la meilleure méthode de prise en charge de l'obésité et du surpoids. En ce qui concerne les incréтино-mimétiques l'administration se fait en sous-cutanée et donc de manière plus invasive que la prise per os d'orlistat.

Enfin, dans les mesures de dernier recours, qui sont les plus invasives, on retrouve les actes chirurgicaux (59). Ces derniers ne doivent être envisagés qu'en cas d'échec thérapeutique des autres traitements et nécessitent la concertation d'une équipe pluridisciplinaire constituée à minima d'un chirurgien, d'un médecin spécialiste de l'obésité, d'un diététicien, d'un psychiatre/psychologue, et d'un anesthésiste réanimateur.

Deux types d'interventions peuvent alors être proposées :

- Celles entraînant une restriction de l'espace gastrique afin de réduire les prises alimentaires : anneau gastrique (anneau entourant et resserrant la partie supérieure de l'estomac), gastroplastie verticale calibrée (agrafage qui va partitionner l'estomac), gastrectomie longitudinale ou sleeve (exérèse d'une partie de l'estomac).
- Celles qui vont entraîner une réduction de l'absorption du bol alimentaire : dérivation bilio-pancréatique et bypass gastrique (qui vont court-circuiter l'estomac lors de la digestion).

La perte de l'excès de poids grâce à la chirurgie varie de 40 à 75% mais comporte tout de même des risques de carences et de complications post-opératoires, c'est pourquoi un suivi médical doit être mis en place, même après la perte de poids.

IV.2 Conseils du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine n'a pas vocation à conseiller le jeûne pour aider ses patients à perdre du poids. Néanmoins il doit être capable d'identifier les situations où le jeûne comporte des risques importants, que ce soit en raison d'interactions médicamenteuses (modification de la pharmacocinétique d'un médicament) ou liées à l'anamnèse du patient (troubles du comportement alimentaire, diabète, insuffisance rénale ou hépatique, cachexie...).

Certains médicaments nécessitent une prise au moment du repas afin de maximiser leur absorption et donc leur efficacité. Par exemple l'atovaquone ou l'association artemether-lumefantrine qui sont utilisés dans le traitement du paludisme, le levodopa utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson ou certains antibiotiques comme la pristinamycine ou la josamycine. Certaines vitamines liposolubles peuvent aussi voir leur profil d'absorption s'améliorer si elles sont prises lors d'un repas, comme les vitamines A, D ou E. Enfin, en dehors de considérations pharmacocinétiques, certains médicaments entraînent moins d'acidités et d'ulcérations en présence d'un bol alimentaire (AINS et corticoïdes par exemple).

Si le pharmacien se retrouve face à un patient qui désire jeûner, il est important de connaître ses antécédents médicaux ou au moins de lui poser quelques questions afin de déceler un potentiel facteur de risque ou une contre-indication.

Avant tout il faut lui rappeler qu'un suivi médical sera toujours préférable et que des spécialistes peuvent l'aider dans sa démarche de perte de poids. Le jeûne n'est pas une pratique anodine, surtout lorsqu'il est total et pratiqué sur une longue durée.

Si le patient est insuffisant rénal ou hépatique, le jeûne est contre-indiqué en raison des modifications de l'homéostasie hydro-électrique qu'il entraîne. Les risques d'hypoglycémies sont aussi à prendre en compte chez les diabétiques et les personnes sportives (ou ayant une activité physique journalière importante). Il faut aussi identifier les troubles du comportement alimentaire tels que l'anorexie qui représentent une contre-indication au jeûne. De la même façon un patient cachectique ne doit pas jeûner.

Le jeûne peut avoir des effets indésirables comme l'asthénie, l'hypoglycémie, la constipation, ou une sensation de faim importante. Ces symptômes sont cependant davantage présents lors d'un jeûne total que lors d'un jeûne intermittent sur 16h par exemple, et ce dernier peut très bien s'inscrire dans le cadre d'un régime équilibré.

Pour un jeûne 16/8, le patient peut par exemple se nourrir de midi à 20h et ne plus rien consommer jusqu'au lendemain midi (évidemment en gardant un apport calorique inférieur ou égal à la DET si l'objectif est la perte de poids). Il est aussi possible d'adapter le jeûne en fonction de la fatigue que l'on ressent, par exemple en jeunant le soir plutôt que le matin, ou en ne jeunant que le week-end. Pour ce qui est de la sensation de faim, le pharmacien peut conseiller la prise de konjac, de pectine de pomme ou de nopal. Ces plantes possèdent toutes des polysides qui ont pour effet de gonfler en présence d'eau dans l'estomac et de rallonger la vidange gastrique, entraînant ainsi une sensation de satiété (60).

CONCLUSION

Nous avons vu au cours de ce travail que le jeûne est une pratique millénaire s'inscrivant parfois dans des contextes pathologiques, souvent dans des contextes naturels, et aussi bien chez les animaux que chez l'Homme. Pour autant il revêt de nombreux aspects chez ce dernier, puisque les modalités de jeûne sont aujourd'hui très diverses, tant par leur durée que leur caractère total ou partiel.

La pandémie de surpoids et d'obésité quant à elle, n'a de cesse de prendre de l'ampleur, si bien qu'en 2023 on recense près d'un français sur deux a minima en surpoids si ce n'est en obésité. La perte de poids a cela de bénéfique qu'elle permet la réduction de facteurs de risques de nombreuses pathologies chroniques, voire l'inversion de processus pathologiques naissant tels que le syndrome métabolique ou la résistance à l'insuline. Des effets bénéfiques sur les articulations et les os sont à noter, de même que sur l'anxiété, le moral, le sommeil, ou la régulation de l'appétit.

La perte pondérale est donc un enjeu de santé publique majeur, et nous avons tenté ici de voir si le jeûne pouvait en constituer une solution. Les recherches sur le sujet se sont multipliées depuis plus de deux décennies afin de mieux en comprendre les mécanismes physiologiques et biochimiques, notamment sur les tissus adipeux pathologiques.

À l'aune de ce travail et des nombreuses publications passées en revue, il semble en effet que les jeûnes intermittents et alternés puissent constituer une thérapie intéressante dans le traitement de l'obésité (61). L'hyperplasie et l'hypertrophie des tissus adipeux instaurent progressivement une résistance à l'insuline, une infiltration de matrice extracellulaire, et une fibrose qui rendent difficile la perte de poids. En jouant notamment sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et sur sa sécrétion, via la dissociation dans le temps des prises alimentaires, le jeûne semble permettre de réduire la lipogenèse induite par une hyperinsulinémie chronique. C'est un de ses avantages en comparaison de la restriction calorique continue par exemple.

De surcroît, les jeûnes intermittents et alternés, contrairement au jeûne total ainsi qu'à de nombreux régimes ou à une restriction calorique continue, sont assez simple à inscrire au sein d'habitudes quotidiennes puisqu'aucun interdit alimentaire n'y est demandé. Bien sûr, pour que la perte de poids se fasse, une négativation de la balance énergétique est nécessaire et un certain équilibre dans les nutriments apportés est préférable. Cet aspect adaptable et intégratif du jeûne au sein de l'hygiène de vie du pratiquant est une condition à la pérennité de la perte pondérale.

Il est important de rappeler que le jeûne notamment total, n'est absolument pas anodin et se révèle parfois délétère et périlleux lorsqu'il est suivi sur de longues périodes. Un jeûne, quel qu'il soit ne devrait pas se faire sans le conseil voire dans certains cas le suivi d'un professionnel médical formé, en raison de sa contre-indication avec certaines pathologies. Par ailleurs, certaines dérives sectaires voient le jour autour de ces pratiques depuis quelques années dans des retraites souvent éloignées, où les organisateurs ont une emprise sur les participants et où aucun suivi médical n'est proposé.

Pour conclure, on pourrait dire que le jeûne s'inscrit dans une prise en charge holistique du patient, comprenant une éducation alimentaire et un soutien psychiatrique s'il en faut. En aucun cas il ne doit occulter certaines prédisposition hormonales, hypothalamiques, iatrogènes, voire génétiques à la prise de poids. A la question de la pertinence du jeûne dans la perte pondérale pérenne, on pourrait avancer qu'il n'en est pas la réponse mais peut en constituer un élément intéressant. Un jeûne intermittent où le pratiquant s'abstient de manger de 20h au lendemain midi par exemple, est assez simple à mettre en place et peut s'inscrire au sein d'un régime équilibré et normo voire hypocalorique. Enfin, le pharmacien d'officine peut avoir un rôle important dans l'identification des contre-indications liées au jeûne, qu'elles soient biologiques ou psychiatriques, et se doit d'être à l'écoute des patients désirant le pratiquer.

Thèse soutenue par Mr Jean-Baptiste LACOUME.

Références bibliographiques

1. Larousse É. Définitions : jeûne
Dictionnaire de français Larousse.
2. Furetière A (1619 1688).
Essais d'un dictionnaire universel contenant généralement tous les mots français tant vieux que modernes... Recueilli et compilé par messire Antoine Furetière...
3. Rollard C. Portraits d'araignées.
Editions Quae; 2014, p.30
4. Hindell MA, McMahon CR, Bester MN, Boehme L, Costa D, Fedak MA, et al.
Circumpolar habitat use in the southern elephant seal : implications for foraging success and population trajectories.
Ecosphere. 2016, vol 7(5), p.21-29
5. Naturam A.
Les marmottes, stratèges du sommeil.
Ad Naturam. 2020.
6. Mazoyer M.
Histoire des agricultures du monde : du néolithique à la crise contemporaine.
Paris : Éditions du Seuil ; 2002, vol 1(9), p129
7. Demoule JP, Inada T, Nespoulous L.
Art et Préhistoire au Japon : les Jōmon. Une discussion entre Jean-Paul Demoule et Inada Takashi, menée par Laurent Nespoulous.
Perspective Actualité en histoire de l'art. 2020, vol 1(3), p.23-40.
8. Guernier V, Hochberg ME, Guégan JF.
Ecology Drives the Worldwide Distribution of Human Diseases.
Paul Harvey, éditeur. PLoS Biol. 2004, vol 2(6), p.141
9. Lemar J. L'appellation « "jeûne thérapeutique" » est-elle fondée ou usurpée ?
Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme.
Thèse de doctorat en médecine - Faculté de Grenoble - 2011, p.69-76
10. Les recommandations nutritionnelles de 18 à 75 ans.
VIDAL.
11. Une consommation de 2 tonnes de sucre pour fonctionner!
<https://www.science.lu/fr>
12. Solianik R, Sujeta A, Terentjevienė A, Skurvydas A.
Effect of 48 h Fasting on Autonomic Function, Brain Activity, Cognition, and Mood in Amateur Weight Lifters. BioMed Research International. 2016, vol 10(11), p.2-6

13. Mehmet Cansel, Hakan Taşolar¹, Jülide Yağmur, Necip Ermiş, Nusret Açıkgöz, Ferhat Eyyüpkoca, Hasan Pekdemir, Ramazan Özdemir.
The effects of Ramadan fasting on heart rate variability in healthy individuals: a prospective study.
Article du département de cardiologie de la faculté de médecine de Malatya- p.2
14. Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D.
Déficits de la céto-genèse et de la céto-lyse.
2013, p.285-289.
15. What Are the Different Stages of Intermittent Fasting?.
Healthline. 2021
16. Goldstein JL, Zhao T j, Li RL, Sherbet DP, Liang G, Brown MS.
Surviving Starvation: Essential Role of the Ghrelin-Growth Hormone Axis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2011, vol 76, p.121-127
17. Florence Gisèle Suzanne Deshusses Epelly.
Suivi médical de 55 grévistes de la faim
Thèse de doctorat en médecine
n° Méd. 10162 Université de Genève. 2000.
18. Owen OE, Reichard GA, Patel MS, Boden G.
Energy metabolism in feasting and fasting.
Adv Exp Med Biol. 1979, vol 111, p.169-188
19. Bosomworth NJ.
Les inconvénients de perdre du poids.
Can Fam Physician. 2012, vol 58(5), p.246-253
20. Kucharski P.
La « méthode d'Hippocrate » dans le Phèdre.
Revue des Études Grecques. 1939, vol 52(245), p.301-357
21. Guillet P.
L'Hygiène de Galien : à propos de la traduction en anglais moderne, son actualité gérontologique.
In semantic scholar 2015, p.1-7
22. Alexandre-Bidon D.
Les racines médiévales de l'obésité.
Auxerre: Éditions Sciences Humaines; 2007, p.37-59
23. Laurieux B.
Alimentation, médecine et santé : une histoire de longue durée.
L'alimentation à découvert. Paris: CNRS Éditions; 2017, p.135-136
24. Bough KJ, Rho JM.
Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet.
Epilepsia. 2007, vol 48(1), p.43-58

25. WHO/OMS
European Regional Obesity Report reveals extent of health challenge across Europe | HBSC study.
26. Enquete-epidemiologique-sur-le-suproids-et-lobesite-Odoxa-Obepi.2020. p.39
27. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al.
Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology.
Diabetes. 2010, vol 59(1), p.105-109
28. Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, Veyrie N, Hugol D, Aissat A, et al.
Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss.
Diabetes. 2010, vol 59(11), p.2817-2825
29. Stewart WK, Fleming LW.
Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration.
Postgrad Med J. 1973, vol 49(569), p.203-209
30. Masson E. La dépense énergétique : mode d'emploi.
EM-Consulte.
31. Hollingsworth DR, Bondy PK.
Metabolic observations during starvation and refeeding in massively obese patients.
Yale J Biol Med. 1967, vol 39(5), p.312-326
32. Lawlor T, Wells DG.
Metabolic hazards of fasting.
American Journal of Clinical Nutrition. 1969, vol 22(1), p.1142-1149
33. Roh E, Choi KM.
Hormonal Gut–Brain Signaling for the Treatment of Obesity.
Int J Mol Sci. 2023, vol 24(4), p.3384
34. Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster N, Ellies LG.
Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity.
Metabolism. 2016, vol 65(12), p. 1743-1754
35. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S.
Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges.
Cell Metab. 2014, vol 20(6), p. 991-1005
36. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al.
Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males.
J Transl Med. 2016, vol 14(1), p.290

37. La leptine : du gène aux effets sur l'équilibre énergétique –
Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps
38. Cabo R, Mattson MP.
Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease.
N Engl J Med. 2019, vol 381(26), p. 2541-2551
39. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al.
Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men.
J Appl Physiol (1985). 2005, vol 99(6), p. 2128-2136
40. Varkaneh Kord H, M. Tinsley G, O. Santos H, Zand H, Nazary A, Fatahi S, et al.
The influence of fasting and energy-restricted diets on leptin and adiponectin levels in humans: A systematic review and meta-analysis.
Clinical Nutrition. 2021, vol 40(4), p. 1811-1821
41. La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ? |
médecine/sciences.org
42. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al.
The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women.
Int J Obes (Lond). 2011, vol 35(5), p.714-727
43. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women.
Br J Nutr. 2013, vol110(8), p.1534-1547
44. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM.
Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes.
Cell Metab. 2018, vol 27(6), p.1212-1221
45. Nowosad K, Sujka M. Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human.
Curr Nutr Rep. 2021, vol 10(2), p. 146-154
46. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD.
Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application.
Nat Rev Cancer. 2018, vol 18(11), p. 707-719
47. Duncan GG, Duncan TG, Schless GL, Cristofori FC.
Contraindications and Therapeutic Results of Fasting in Obese Patients.
Annals of the New York Academy of Sciences. 1965, vol 131(1), p. 632-636

48. Lemar J. L'appellation « "jeûne thérapeutique" » est-elle fondée ou usurpée ?
Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme.
Thèse de doctorat en médecine - Faculté de Grenoble - 2011
49. Syndrome de renutrition inappropriée : aspects pratiques.
Revue Medicale Suisse.
50. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD.
Intermittent Fasting and Metabolic Health.
Nutrients. 2022, vol 14(3), p. 631
51. Indre-et-Loire : un gourou du jeûne et des « cures hydriques » mis en examen après un décès pendant un stage.
Franceinfo. 2021.
52. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA.
Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss.
ISRN Obes. 2013, p.210
53. Scobie IN. Weight loss will be much faster in lean than in obese hunger strikers.
BMJ. 1998, vol 316(7132), p.707
54. John F. Trepanowski et al.
Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection
Among Metabolically Healthy Obese Adults
JAMA intern Med. 2017, vol 177(7), p.930-938
55. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours.
Septembre 2011 - HAS-sante.fr
56. PNNS : les recommandations nutritionnelles officielles.
Lanutrition.fr
57. Insomnie chez l'adulte/Troubles du sommeil chez l'enfant.
Ameli.fr
58. WEGOVY (Sémaglutide) - Avis sur les médicaments.
Fiche de la HAS - HAS-sante.fr
59. Obésité, prise en charge chirurgicale chez l'adulte.
Fiche de recommandation - HAS-sante.fr
60. Sadoun Danièle – Le Konjac : *Amorphophallus rivieri* Durieu, variété Konjac Engler.
Thèse de Doctorat en pharmacie – Faculté de Grenoble 1991 - p.44-52
61. Welton Stephanie et al. Intermittent fasting and weight loss
Canadian family Physician – 2020, vol 66 p.1-9

Références des figures et tableaux

I. Les étapes de la glycolyse

Reproduit à partir du site : Theory.labster.com

II. Spirale de Lynen – Béta-oxydation des acides gras

Auteur : Mohammed Baaziz, enseignant-chercheur à l'université de Cadi Ayyad - Marrakech

Reproduit à partir du site : Takween.com

III. Schéma des 9 étapes du cycle de Krebs

Reproduit à partir du site du Centre Régional de Documentation Pédagogique d'aquitaine :

Sites.crdp-aquitaine.fr

IV. Schéma du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale

Reproduit à partir du site Khanacademy.org

V. Schéma de la glycolyse

Auteur : Mohammed Baaziz, enseignant-chercheur à l'université de Cadi Ayyad - Marrakech

Reproduit à partir du site : Takween.com

VI. Schéma de la cétogenèse

Reproduit à partir du site Researchgate.net

VII. Schéma de la néoglucogenèse

Auteur : Mohammed Baaziz, enseignant-chercheur à l'université de Cadi Ayyad - Marrakech

Reproduit à partir du site : Takween.com

VIII. Schéma du métabolisme général en post-absorptif/début de jeûne court

Auteur : Cahill GF Jr. Reproduit à partir de la publication *Starvation in man.*

N Engl J Med, 1970

IX. Schéma du métabolisme général en phase de jeûne court/début de jeûne prolongé

Auteur : Cahill GF Jr. Reproduit à partir de la publication : *Starvation in man.*

N Engl J Med, 1970

X. Figurations féminines du paléolithique et du néolithique

Auteur : JL. Schlienger. Reproduit à partir de l'article : *Du gras prestigieux au gras honteux : histoire médicale de l'obésité*

Médecine des Maladies Métaboliques vol 9, p625-631

XI. Tableau des différents stades de l'IMC

Reproduit à partir de l'enquête épidémiologique sur le surpoids et l'obésité

Odoxa-Obepi.2020.

XII. Répartition territoriale de l'obésité dans l'Hexagone

Reproduit à partir de l'enquête épidémiologique sur le surpoids et l'obésité

Odoxa-Obepi.2020.

XIII. Représentation des modalités du jeûne dans l'étude d'Halberg

Auteurs : Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al.
Reproduit à partir de la publication : Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men.

J Appl Physiol (1985). 2005, vol 99(6), p.2128-2136

XIV. (A) Concentrations interstitielles en glycérol à la suite du clamp euglycémique hyperinsulinémique $40 \text{ mU} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. (B) Diagramme comparant le coefficient de la pente de diminution des concentrations interstitiels en glycérol à la suite de l'injection d'insuline (avant et après le clamp)

Auteurs : Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al.
Reproduit à partir de la publication : Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men.

J Appl Physiol (1985). 2005, vol 99(6), p.2128-2136

XV. Modalités des prises alimentaire (A) et exemple des repas distribués (B) dans l'expérience de Sutton et Al.

Auteurs : Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM.

Reproduit à partir de la publication : Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes.

Cell Metab. 2018, vol 27(6), p.1212-1221

XVI. Résultats de l'étude sur la glycémie post-prandiale (A) la glycémie moyenne (B), l'insulinémie post-prandiale (C), l'insulinémie moyenne (D), l'index insulinique (E) et l'insulino-résistance (F)

Auteurs : Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM.

Reproduit à partir de la publication : Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab.

Cell Metab. 2018, vol 27(6), p.1212-1221

XVII. Principaux effets indésirables rencontrés lors d'un jeûne total hydrique

Auteur : Lemar J. Reproduit à partir de sa thèse : L'appellation « "jeûne thérapeutique" » est-elle fondée ou usurpée ? p.58

TITRE : JEÛNE ET PERTE DE POIDS : ÉTAT DES LIEUX DES PRATIQUES ET CONSEILS ASSOCIÉS DU PHARMACIEN D'OFFICINE

DIRECTEUR DE THESE : Cendrine CABOU

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie de Toulouse

Résumé en français :

L'alimentation est un sujet prioritaire de santé publique. La pandémie d'obésité ne cesse d'augmenter depuis des décennies et en 2023, près d'un français sur deux est à minima en surpoids. En réponse à cette situation, on a vu apparaître par le biais des réseaux sociaux et d'autres médias, un renouveau de l'engouement pour cette pratique pourtant ancienne. Dans cette thèse nous tenterons de comprendre les mécanismes adaptatifs qui se mettent en place lors du jeûne, qu'il s'agisse de modifications biochimiques, endocriniennes, ou encore pondérales. Il conviendra aussi de parler des risques et contre-indications liées à cette pratique, ainsi que des recommandations officielles françaises relatives à la perte de poids, et du rôle que peut jouer le pharmacien dans le conseil aux patients.

Mots-Clés : Jeûne, jeûne intermittent, restriction calorique, perte de poids, obésité, surpoids

Discipline administrative : PHARMACIE D'OFFICINE

Faculté de pharmacie de Rangueil - 35 chemin des Maraîchers - 31400 TOULOUSE - France