

2025-2026

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Impact de la pratique régulière du
jeûne intermittent sur le microbiote
intestinal dans le cadre du contrôle
de l'obésité**

**The impact of regular intermittent fasting on the gut microbiota in
the context of obesity management**

Bouazzaoui Nizar

Né le 02 août 2002 à Milan (99)

Sous la direction du Dr BELLION Arnaud et du Pr EVEILLARD
Matthieu

Membres du jury

Pr. PAPON Nicolas | Président

Dr. BELLION Arnaud | Directeur

Pr. EVEILLARD Matthieu | Co-
Directeur

Pr. BESSAGUET Flavien | Membre

| Membre

| Membre

Soutenue publiquement le :
8 septembre 2026



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

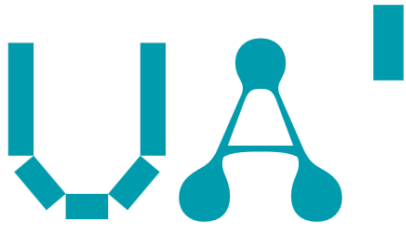
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT ET DE RESPECT DE LA CHARTE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Je, soussigné Bouazzaoui Nizar déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Je déclare également respecter la charte de la Faculté de Santé de l'Université d'Angers sur l'intelligence artificielle générative dans le cadre de la thèse d'exercice.

Signé par l'étudiant le **17 / 04 / 2026**



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

(mise à jour 09/04/2026)

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	
DUCANCELLE Alexandra	HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine



TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoît	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJESSICA	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LE ROUX Gaël	TOXICOLOGIE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie



MESLIER Nicole
MIOT Charline
MOUILLIE Jean-Marc
NAIL BILLAUD Sandrine
PAILHORIE Hélène
PAPON Xavier
PASCO-PAPON Anne
PENCHAUD Anne-Laurence
PIHET Marc
PIRAUX Arthur
POIROUX Laurent
RONY Louis
ROGER Emilie
SAVARY Camille
SCHMITT Françoise
SCHINKOWITZ Andréas
SPIESSER-ROBELET Laurence
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle
VIAULT Guillaume

PHYSIOLOGIE
IMMUNOLOGIE
PHILOSOPHIE
IMMUNOLOGIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SOCIOLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
OFFICINE
SCIENCES INFIRMIERES
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOTECHNIQUE
PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
PHARMACOGNOSIE
PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE
MEDECINE GENERALE
CHIMIE ORGANIQUE

Médecine
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine
Médecine
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Pharmacie
Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		



CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

A Monsieur Bellion, je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre aide et vos conseils. A mes yeux, vous êtes plus qu'un patron, vous êtes un mentor. **Madame Masson**, je ne vous oublie pas. Merci à tous les deux d'avoir fait de moi le professionnel que je suis aujourd'hui. Je n'oublierai pas les connaissances et les préceptes que vous m'avez transmis. J'espère atteindre votre niveau un jour.

A Monsieur Papon, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour vos enseignements. Je tâcherai de m'en souvenir et de les appliquer.

A Monsieur Eveillard, je vous remercie d'avoir participé à la direction de ma thèse. Merci pour vos enseignements. J'ai particulièrement apprécié ceux en collaboration avec Monsieur Papon. Ils étaient de loin les meilleurs.

A Monsieur Bessaguet, merci d'avoir rejoint le jury de ma thèse. Merci pour vos enseignements. Ils m'aideront dans ma vie professionnelle.

Monsieur Papon, Monsieur Eveillard, Monsieur Bessaguet, vous avez été et vous êtes encore d'excellents professeurs. Bonne continuation à tous les trois.

A l'équipe de la pharmacie Orléans, merci de m'avoir accepté parmi vous. Je me revois encore franchir le pas de votre porte pour mon stage d'observation au collège. Qui aurait pu croire que ce serait le début d'une grande histoire ? Merci de m'avoir accompagné, formé et supporté. Au final, je n'étais pas si difficile à vivre non ?

A vous les copains rencontrés sur les bancs de la fac, merci pour ces belles rencontres et à la prochaine.

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. Merci pour les moments que nous avons passés ensemble. Il me tarde de vous revoir.

A celles et ceux nous ayant quittés, je pense fort à vous.

Maman, Papa, Merci pour votre amour, votre attention, votre patience, vos sacrifices et tous les efforts que vous avez fournis pour moi. Merci de m'avoir élevé jour après jour. Malgré les moments difficiles, vous n'avez jamais abandonné et m'avez toujours gardé une place dans votre cœur. Vous m'avez toujours donné sans jamais rien attendre en retour. Merci pour les valeurs et l'éducation que vous m'avez inculquées. Je vous le concède, être parent n'a pas dû être de tout repos. Je ne vous remercierai jamais assez. Sans vous, je ne serais pas l'homme que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

Sommaire

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

1. L'obésité

- 1.1. L'origine de l'obésité
- 1.2. L'alimentation moderne
- 1.3. Le mode de vie
 - 1.3.1. L'accès à la nourriture
 - 1.3.2. La transformation des ménages
- 1.4. Le rythme circadien
 - 1.4.1. Définition
 - 1.4.2. Les conséquences d'un repas nocturne

2. Le microbiote intestinal

- 2.1. Définition
- 2.2. Epistémologie
 - 2.2.1. La découverte des micro-organismes
 - 2.2.2. Les micro-organismes chez l'Homme
- 2.3. Le microbiote intestinal chez la personne obèse
 - 2.3.1. La taxonomie et la systématique
 - 2.3.2. Altération du microbiote intestinal de l'individu obèse
 - 2.3.3. Les impacts d'un microbiote intestinal altéré chez la personne obèse
- 2.4. Une interaction entre le cerveau et le microbiote intestinal
 - 2.4.1. Sa découverte
 - 2.4.2. Le nerf vague et le système digestif
 - 2.4.3. L'impact de notre comportement alimentaire sur le « *gut-brain axis* »

3. Le jeûne intermittent

- 3.1. Définition
- 3.2. Les types de jeûne intermittent
 - 3.2.1. L'*alternate day fasting* et la méthode 5 : 2
 - 3.2.2. Le *time restricted feeding*
- 3.3. Les origines du jeûne
- 3.4. Un effet au-delà de la matière
- 3.5. Le jeûne, un phénomène naturel
 - 3.5.1. Le jeûne chez les animaux
 - 3.5.2. Le jeûne chez les plantes
 - 3.5.3. Le jeûne en cas de blessure
 - 3.5.4. Le jeûne en cas de maladie chez les animaux
- 3.6. Une autre approche du jeûne
- 3.7. Le jeûne : une thérapie pour le corps
 - 3.7.1. La médecine prophétique et le jeûne
 - 3.7.2. Le jeûne dans les douleurs rhumatismales
 - 3.7.3. Le jeûne dans les maladies psychiatriques
 - 3.7.4. Le jeûne et le cancer
 - 3.7.5. L'autophagie

4. Le microbiote intestinal et le jeûne intermittent

- 4.1. Les modifications bactériennes dues au jeûne intermittent : cas particulier d'*Akkermansia muciniphila*
 - 4.1.1. Une restauration de l'imperméabilité intestinale
 - 4.1.2. Un effet sur le métabolisme lipidique
- 4.2. Impact du jeûne intermittent sur les adipocytes
 - 4.2.1. Les adipocytes
 - 4.2.2. Le brunissement des adipocytes blancs
- 4.3. La place du jeûne intermittent dans l'interaction entre le rythme circadien et le microbiote intestinal
 - 4.3.1. L'origine génétique du rythme circadien
 - 4.3.2. Les répercussions de l'altération du microbiote intestinal sur le rythme circadien
 - 4.3.3. Les effets du jeûne intermittent sur le rythme circadien par le biais du microbiote intestinal
 - 4.3.4. La régularité du jeûne intermittent

5. Le rôle du pharmacien d'officine dans le jeûne intermittent

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

RESUME

“Toute maladie prend sa source dans les intestins”

Hippokrátēs ho Kōos (460 - 377 B.C.E)

Introduction

L'obésité est une maladie chronique qui découle d'un déséquilibre énergétique. (1) Celui-ci résulterait d'une différence entre les apports et les dépenses énergétiques. Autrement dit, on continue de s'alimenter sans pour autant dépenser ce que l'on consomme. Il y a un stockage de l'excédent de nourriture sous forme de graisse. Cette accumulation de graisses constitue l'un des symptômes caractéristiques de l'obésité. (1)

En 2022, 2,5 milliards d'adultes étaient en surpoids, dont 890 millions obèses, soit 43 % des adultes. (2) En ce qui concerne les enfants et les adolescents âgés entre 5 et 19 ans, on comptabilisait près de 160 millions d'individus obèses. (2) En 2022, une personne sur huit était en situation d'obésité. (2) Cette dernière fait partie des grands enjeux de santé publique. (3)

Pourtant, elle n'a pas toujours été vue sous cet angle. Durant l'Antiquité, l'obésité était considérée comme un privilège appartenant aux personnes riches et puissantes qui pouvaient déjouer les méfaits de la famine. (4) Néanmoins, au fil des époques, nous avons davantage pris conscience des conséquences néfastes de l'obésité sur notre santé grâce à l'évolution de la médecine. (4)

Les personnes en situation de surpoids et d'obésité sont plus à même de développer diverses maladies : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, dyslipidémie, stéatose hépatique, calculs biliaires, arthrite, diabète, apnée du sommeil, dépression, etc. (5)

Selon l'OMS (**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté), une personne est obèse lorsque son IMC (**I**ndice de **M**asse **C**orporelle) est supérieur ou égal à 30 kg/m². Entre 25 et 30 kg/m², on parle de surpoids. (2) Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'IMC seul n'est pas un élément pertinent pour affirmer que l'obésité d'une personne représente un risque pour sa santé.

Un sportif de 100 kg et un sédentaire de 100 kg de taille identique auront approximativement le même IMC. En revanche, la qualité de santé du sportif ne sera pas la même que celle du sédentaire.

Nous comprenons que d'autres caractéristiques physiologiques et anthropométriques doivent être prises en compte comme le tour de taille ou le pourcentage de masse grasse en plus de l'IMC. (2)

L'obésité a commencé à prendre de l'ampleur, il y a de cela une cinquantaine d'années durant la période dite des « *trente glorieuses* ».

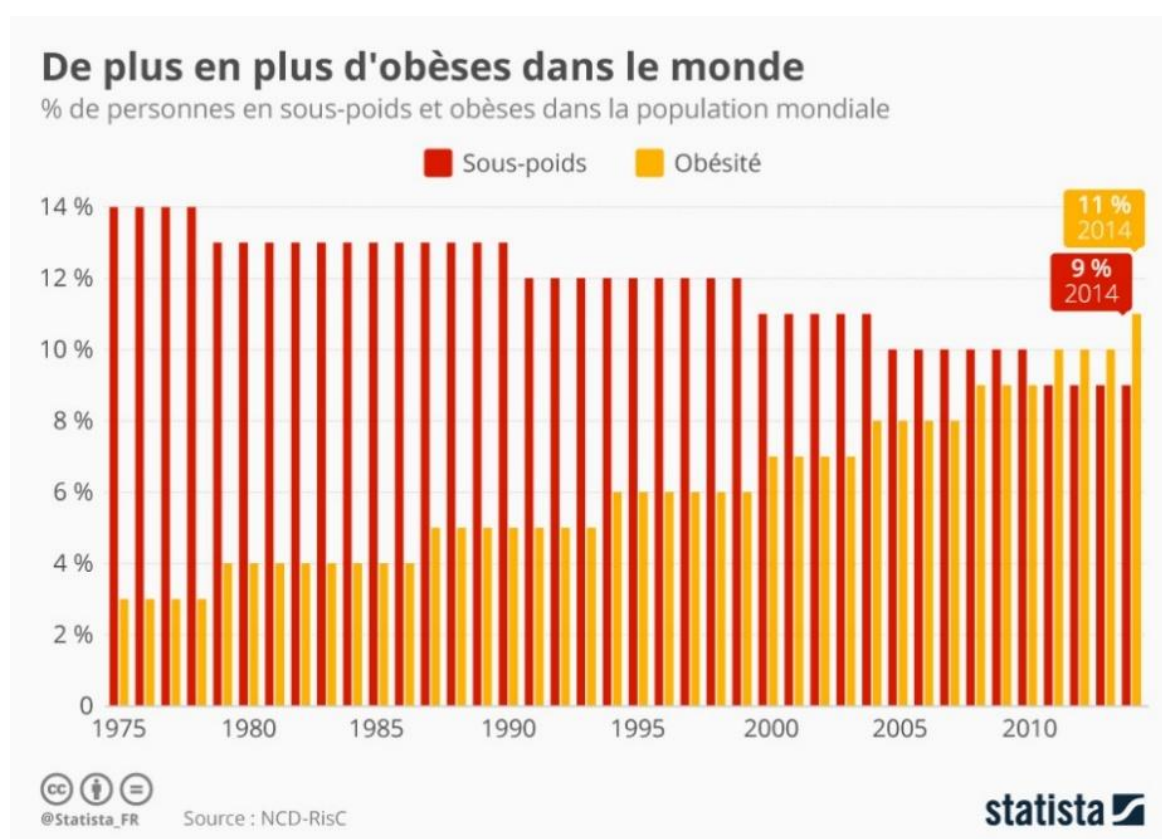


Figure 1: évolution de l'obésité mondiale depuis 1975 (6)

Ce graphique montre une constante augmentation de l'obésité dans le monde depuis 1975. A l'inverse, la proportion de personnes en sous-poids a tendance à diminuer. Nous pouvons très bien supposer qu'au fil des années, les personnes en surpoids sont devenues obèses. Cette hypothèse pourrait expliquer l'allure de la courbe des personnes en surpoids. Ces deux évolutions témoignent d'une alimentation excessive au fil des années.

Pour rappel, « *Les trente glorieuses* » est une expression consacrée pour décrire la grande prospérité et le développement économique soutenu qu'a connu la France, comme les autres grands pays occidentaux, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale jusqu'au choc pétrolier de 1973. (7) Cette période de croissance a suscité un certain nombre de changements dans notre quotidien en particulier dans notre alimentation.

Depuis 1975, le nombre de personnes obèses dans le monde a quadruplé. Nous pouvons voir sur la figure 1 que la proportion de personnes obèses dans le monde est passé de 3 % à 11 % en l'espace de 40 ans. En 2024, la NCD Risk Factor Collaboration (**N**on **C**ommunicable **D**iseases) a confirmé que plus d'un milliard de personnes dans le monde étaient obèses. (8)

Comme nous l'avons évoqué, l'obésité est la conséquence d'un déséquilibre énergétique. Ce déséquilibre va survenir par le biais d'une accumulation de facteurs aussi bien internes qu'externes. Le comportement alimentaire, la qualité de l'alimentation, l'activité physique ainsi que d'autres éléments vont participer à l'apparition d'un déséquilibre énergétique. Ces facteurs vont jouer un rôle dans la survenue de l'obésité. (3) Au fil des années, nous avons voulu comprendre les mécanismes qui contribuaient au développement de l'obésité dans le but de prévenir et traiter cette pathologie.

Durant la dernière décennie, la littérature scientifique a mis en exergue la chose suivante : le microbiote intestinal intervient également dans l'apparition de l'obésité. En effet, les personnes souffrant d'obésité présentent une pauvreté en termes de proportions et d'espèces microbiennes au niveau du microbiote intestinal – on parle de "dysbiose" microbienne – qui semble être responsable de l'obésité. (9)

Lorsque l'on réfléchit aux différentes solutions pour traiter l'obésité, l'approche nutritionnelle est l'option à laquelle on pense en premier lieu. Étant donné que l'alimentation a une place centrale dans l'émergence de l'obésité, il est tout à fait normal de commencer par là. Les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique constituent la première stratégie dans la prise en charge et la prévention de l'obésité. (10)

Les mesures hygiéno-diététiques vont consister à réduire l'apport des macronutriments comme les lipides, les protéines et les glucides. (11) En revanche, ces régimes présentent plusieurs inconvénients. Ils ne tiennent pas compte des éventuels impacts sur notre microbiote intestinal et ne sont pas une solution durable dans le temps. (11) Ils sont souvent une source de frustration pour les personnes qui les appliquent car ces dernières vont manger sans ressentir une réelle satisfaction. (11) N'oublions pas qu'en plus d'être un besoin vital, se nourrir peut aussi revêtir les habits du plaisir et de la convivialité.

Ces diverses raisons poussent les personnes intéressées à s'orienter vers d'autres possibilités. Le jeûne dit intermittent est l'une d'entre elles. Le pratiquant depuis ma plus tendre enfance, il est une évidence : le sujet résonne naturellement en moi. Il est spirituellement et matériellement lourd de sens pour le musulman que je suis. Cette pratique ancestrale et religieuse est redécouverte et étudiée avec les outils de la science moderne. Nous pouvons user du verbe "exploser" pour décrire le nombre d'études rigoureuses et travaux dans les règles de l'art, qui ont fait l'objet de publications aux standards de la science. Ces travaux soutiennent l'idée que le paradigme recommandé depuis des millénaires aurait un grand intérêt en médecine et ce, dans à peu près tous les domaines. Nous pouvons citer la cardiologie, la dépression, la rhumatologie, la cancérologie, la neurologie, la pneumologie, l'endocrinologie, etc. (11-13)

Simple dans son principe, il consiste à se priver de nourriture sur une période plus ou moins longue. La pratique requiert néanmoins un peu de discipline et de persévérance. Elle peut s'articuler en une privation totale, partielle ou intermittente. Parmi les vertus que confère le jeûne dit "intermittent", objet de ma thèse, l'une d'entre elles est la perte de poids. Diverses recherches ont été menées pour comprendre la manière dont ce type de jeûne induit cette perte. Ces dernières convergent pour dire que le microbiote intestinal serait l'un des éléments cardinaux de cet effet.

C'est là que ma thèse prend tout son sens. Au cours de celle-ci, nous étudierons le phénomène que représente l'obésité. Nous approfondirons le rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité. Nous évoquerons les différents changements provoqués par le jeûne intermittent chez un individu obèse et les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal assure lesdits changements.

1. L'obésité

1.1. L'origine de l'obésité

Dans cette partie, j'aimerais que nous revoyions les différents faits et changements qui ont abouti à l'épidémie d'obésité telle que nous la connaissons aujourd'hui et qui est manifeste, observée et incontestable. En effet, à l'échelle de l'Histoire, dire que l'obésité a jailli du jour au lendemain – en se référant au calendrier cosmique de Carl Sagan (14) – n'est pas un abus de langage. Alors naturellement, une question se pose, certes classique, triviale peut-être, mais surtout logique : « Comment en sommes-nous arrivés là ? ».

Comme mentionné dans l'introduction, l'alimentation est la principale cause responsable de l'obésité. Ce n'est pas la seule. Le mode de vie occupe également une place importante dans la progression de l'obésité ; s'ajoute probablement tout ce qui est considéré comme "un progrès", sans être exhaustif : la sédentarité, la facilité d'accès à la nourriture, le basculement dans le travail tertiaire, la voiture, etc. Pour le dire rapidement : la très humaine inclination à la facilité. Sans oublier éventuellement les innombrables raisons de société, de comportement, de génétique, qui font synergie.

1.2. L'alimentation moderne

Nous savons que l'obésité est une tendance générale qui se retrouve dans les pays ayant adopté les paradigmes alimentaires dits « occidentaux ». (15) Entendons-nous bien : il faut comprendre « occidental » depuis les années 1920. L'archétype de ce régime et qui en est le résumé, se cristallise dans ce qui est proposé par les chaînes de restauration rapide.

L'essor de ces dernières – aussi appelées *fast-food* – constitue probablement un point de bascule dans le mode de nutrition des populations occidentales puisqu'il rompt avec le mode d'alimentation et de vie historiquement documenté des sociétés traditionnelles.

Avant 1920, l'alimentation est essentiellement basée sur des produits non transformés : des légumes de saison, des sources de protéines variées, une faible consommation de sucres, etc. (16)



Figure 2: Le Kirby's pig stand (17)

Après 1921, date du premier fast-food au Texas, le « Kirby's pig stand », on observe un changement de paradigme de la pyramide des aliments : les glucides deviennent majoritaires dans le bol alimentaire (céréales, friandises, l'ultra-transformation, etc.). (17)

Prenons quelques exemples : pour étancher la soif, le soda a remplacé l'eau dans l'esprit de nos contemporains. (18)

La Seconde Guerre mondiale constitue une autre frontière à son tour avec l'emprise et la séduction de l'"*american way of life*" qu'il est aisé d'illustrer. Durant l'été 1944, les soldats américains distribuaient des friandises d'outre-Atlantique (ex : chocolat, chewing-gum, etc.). (19)

Les produits « *made in USA* » se répandaient comme une traînée de poudre en renforçant l'illusion du « Rêve américain ».

Le régime proposé pour maigrir par les médecins nutritionnistes avant 1940 était fondé sur l'éviction des glucides. (20) Après les années 1950, ce sont les lipides qui seront considérés comme l'ennemi public numéro 1. (21) Dans un article datant de 2008, Anne F. La Berge s'est demandé comment l'idéologie du régime hypolipémiant a conquis les États-Unis. Elle explique entre autres que le régime hypolipémiant a brusquement été promu par le gouvernement fédéral américain, les industries agroalimentaires, les études scientifiques et les médias. (21)

Le fondateur du premier *Fast-food*, Jessie G. Kirby, créa ce genre d'endroit en pensant la chose suivante : « *Les gens sont paresseux à un point où ils ne voudront pas sortir de leur voiture afin de manger* ». (22) Ce dernier avait vu juste, car son idée eut un énorme succès.

Ray Kroc « plia le jeu » en 1961 avec l'achat des droits de McDonald's Corporation développant le concept sur tous les États-Unis puis partout dans le monde. (23) Aujourd'hui, aucun pays n'est épargné. Sortons, il est fort probable que nous en trouvions un facilement à proximité.

Pourtant, l'alimentation occidentale moderne – à différencier de celle dite *traditionnelle* – repose sur un principe simple : des aliments riches en gras, sucre et sel. (15) Ces ingrédients sont des macronutriments hyperpalatables. La palatabilité désigne le caractère d'un aliment agréable au palais. (24)

Selon cette définition, l'hyperpalatabilité va accentuer la composante agréable d'un aliment pour susciter davantage de plaisir lorsqu'il est consommé.

Par conséquent, l'alimentation occidentale moderne aura tendance à favoriser des pulsions alimentaires ainsi que des grignotages récurrents. (15)

Les grandes industries de l'agroalimentaire l'ont bien compris, et jouent sur ces aliments car ils entraînent la libération de dopamine – l'hormone du plaisir – lorsque nous les consommons. (9) En réalité, le rôle de la dopamine n'est pas d'augmenter le plaisir mais d'encourager les comportements nécessaires à notre survie comme le fait de se reproduire ou de manger. (9)

Les fast-foods connaissent un tel succès de nos jours parce qu'ils ont su mettre à profit le mécanisme biologique énoncé ci-dessus. Cependant, la nourriture n'est pas la seule raison expliquant leur succès. Le changement de nos habitudes de vie a également pesé sur la démocratisation du régime occidental moderne.

1.3. Le mode de vie

1.3.1. L'accès à la nourriture

Avant de poursuivre, rappelons que nous sommes toujours dans un cadre occidental et plus généralement mondial puisque ce dernier s'est répandu partout. Aujourd'hui, quand une personne a faim, elle se pose la question qu'un bon nombre de personnes ont déjà entendue : « Qu'est-ce qu'on mange ? ». Ici, la question porte sur la finalité. La personne qui pose cette question est sûre et certaine qu'elle va manger.

Quand nous regardons les villes et les paysages urbains en général, il suffit de traverser la rue pour pouvoir trouver quelque chose à manger. Nous avons les grandes surfaces, les magasins de proximité, les épiceries, les cafés, les boulangeries, les restaurants, les buffets à volonté sur le bord de la route, les pâtisseries, etc.

La disponibilité et l'accessibilité à la nourriture n'ont jamais été aussi importantes qu'au 21^{ème} siècle ; c'est un fait comme en peut témoigner la figure 3. (25)



Figure 3: Une photo représentant la quantité de nourriture consommée par une famille américaine durant une semaine.

Photo issue du projet photographique de Peter Menzel : *Hungry planet : What the World Eats*. (Menzel & D'Aluisio, 2007) (26)

D'après la figure 3, il est manifeste que la question « Pourrons-nous manger demain ? » n'est plus vraiment d'actualité. Cependant, elle était au cœur de nos préoccupations il y a de cela quelques temps.

A l'époque de nos grands-parents et arrière-grands-parents (fin du 19^{ème} siècle et courant 20^{ème} siècle), manger n'était pas aussi facile que pour nous. Durant les périodes de conflits et même après, assurer l'alimentation était l'une des tâches principales du quotidien. Pendant la Seconde Guerre mondiale, les autorités françaises mirent en place un système de rationnement afin d'assurer une répartition équitable de la nourriture. (27) Le rationnement concernait surtout le milieu urbain. Hélas, les rations étaient souvent insuffisantes. (27)

Dans les milieux ruraux, les personnes cultivaient eux-mêmes leurs légumes. Pour ce qui est de la viande (bœuf, vache, veau), celle-ci était plus rare. On ne la mangeait pas aussi souvent qu'aujourd'hui, car elle était chère.

On mangeait généralement des lapins ou des poules qu'on élevait soi-même. Ils travaillaient dur pour pouvoir se nourrir. Observez n'importe quel film ou photo d'avant-guerre, l'obésité était extrêmement rare.



Figure 4: Photo datant de 1936 représentant des paysans dans le Gers (28)

Nos grands-parents et arrière-grands-parents avaient une relation à la nourriture bien différente de la nôtre. Pour eux, se nourrir était avant tout vital.

Après tout, ils se demandaient s'ils allaient réussir à passer le prochain hiver. Nous sommes-nous déjà posés cette question ? Après une longue journée de travail, au champ ou à l'usine, ils se restauraient. Soulignons l'étymologie du mot « restaurer ». Il est emprunté au Latin « *restaurare* » qui signifie rebâtir, réparer, refaire, reprendre et renouveler. (29)

Se nourrir a pour objectif principal de fournir les moyens au corps afin de se rebâtir. Aujourd'hui, force est de constater que le mot « restaurer » - dans le cadre de l'alimentation - a vu son sens détourné. Le contraste entre les figures 3 et 4 est saisissant. Les deux images montrent que notre alimentation et nos ménages se sont profondément transformés depuis plusieurs années.

1.3.2. La transformation des ménages

1.3.2.1. Le secteur primaire

Depuis des millénaires, le travail a essentiellement été manuel. Ce dernier reposait surtout sur l'agriculture et l'artisanat. Les activités principales consistaient en l'agriculture, la pêche, la chasse, la forgerie, etc. (30) Des outils étaient à disposition des personnes (ex : la charrue, la roue, la houe, etc.) mais le travail restait très physique malgré tout.

Nous parlons aujourd'hui du secteur primaire. Il regroupe l'ensemble des activités dont la finalité consiste en une exploitation des ressources naturelles. (31) Cette définition nous informe que l'Homme était très dépendant de son environnement naturel.

1.3.2.2. Le secteur secondaire

Après une longue prospérité du secteur primaire (de la préhistoire jusqu'à la révolution industrielle), la révolution industrielle introduisit la machine dans notre travail vers le début du 19^{ème} siècle. Cette période historique a permis une augmentation de la production au détriment d'une baisse de l'artisanat. L'Homme commença à privilégier la quantité à la qualité. La machine assistait le travail de l'Homme.

C'est l'émergence du secteur secondaire. Il correspond aux activités consistant en une transformation des matières premières comme les industries manufacturières. (32) Ce deuxième secteur témoigne d'une modernisation du travail et des ménages.

La révolution industrielle a apporté son lot d'inventions qui ont amélioré le quotidien des ménages : les machines à vapeur, le métier à tisser mécanique (machine permettant la fabrication de tissu), le télégraphe, etc. (33)

Ce n'est pas évident de notre point de vue, mais ces avancées technologiques apportèrent un réel progrès dans le confort des foyers de l'époque.

1.3.2.3. Le secteur tertiaire

Dans la suite chronologique des choses, nous avons le 20^{ème} siècle. Ce siècle fut marqué par l'énergie abondante et peu chère, la démultiplication de la force mécanique et de l'informatique engendrant de nombreux progrès. Notre monde actuel est dû à ces trois éléments en grande partie : nos smartphones, nos ordinateurs, les programmes utilisés au quotidien à la maison ou au travail, etc. Ces éléments nous assistent au quotidien et sont même devenus indispensables.

Dans la même optique que la révolution industrielle, le travail a aussi subi une nouvelle évolution avec l'avènement du secteur tertiaire.

Il se définit par un vaste champ de domaines allant du commerce à l'administration – travail dans les bureaux – en passant par les transports, les activités financières, les services aux particuliers, etc. (34) Cela a eu pour conséquence d'améliorer les conditions de travail.

Les conditions de vie connurent également des améliorations. Les appareils électroménagers se sont développés et démocratisés ; apportant un véritable bouleversement dans le quotidien des ménages. Certaines personnes qualifiaient le lave-linge de véritable miracle.

Les « *trente glorieuses* » furent en partie le théâtre de ces changements. Les habitations n'étaient plus les mêmes que celles d'il y a cent ans : une meilleure isolation et des moyens de chauffage plus performants.

Tous ces faits nous amènent à la conclusion suivante : au fil de l'Histoire, nous avons peu à peu tendu vers un mode de vie sédentaire avec un certain confort. Nous ne pouvons le nier, il est très difficile de se défaire de ce dernier une fois que nous y avons goûté.

1.3.2.4. Une pratique sociale

Les différents points abordés précédemment soulignent une vérité : nous nous dirigeons peu à peu vers une vie plus facile. En d'autres termes, nous fournissons de moins en moins d'effort pour obtenir ce que l'on désire.

Cette pratique sociale porte un nom : l'hédonisme. En effet, l'hédonisme est une doctrine philosophique qui s'est implanté dans nos mœurs au fil du temps. Sa morale consiste en la recherche du plaisir et l'évitement de la souffrance. (35) Malheureusement, cette manière de vivre n'est pas sans conséquences. Parmi celles-ci, et à bien des égards, nous pouvons citer l'obésité.

Nos sociétés ont connu divers changements à bien des niveaux (transports, alimentation, conditions de travail, etc.). Nous avons abordé quelques-uns d'entre eux. La revue de ces derniers a permis de comprendre comment l'obésité a progressivement pris place dans notre quotidien.

1.3.2.5. L'obésité, une conséquence de notre progrès

L'obésité n'est pas seulement liée à des choix personnels. Il est indéniable de dire que cette dernière est fortement influencée par notre environnement.

Nous avons un mode de vie bien plus sédentaire qu'auparavant. Par conséquent, notre niveau d'activité physique a diminué. L'organisation mondiale de la santé estime que près d'1,8 milliard d'adultes en 2024 sont exposés à un risque de maladie en raison d'un manque d'activité physique. (36) Nous disions que l'obésité était une tendance générale retrouvée dans tous les pays occidentaux.

Après ce qui vient d'être énoncé, il serait plus pertinent et plus sage de dire que l'obésité est une tendance des sociétés occidentales, berceaux des évolutions énoncées plus tôt.

En traitant les faits historiques ayant participé au développement de l'obésité, nous avons en quelque sorte établi les bases du sujet de cette thèse.

À présent, intéressons-nous aux potentiels impacts du comportement alimentaire occidental sur certains aspects de notre santé. Nous nous pencherons en l'occurrence sur le rythme circadien, car il intervient dans le développement de l'obésité. (37,38)

1.4. Le rythme circadien

Lorsque nous ne disposions pas de lumière artificielle, nous nous éclairions par divers moyens tels que le feu, les lampes à huile ou les bougies. (39) Les inconvénients de ces éclairages étaient multiples : faible luminosité, coût élevé (huile, cire), risque d'incendie, etc. (39) Nous n'utilisions ces moyens qu'en cas de nécessité. Ne pouvant pas nous éclairer à notre guise, les activités nocturnes étaient par conséquent difficilement réalisables.

Avant l'invention de la lumière artificielle, nos journées et nos rythmes de travail étaient principalement régis par le soleil. L'Homme commençait à travailler au lever du soleil et s'arrêtait à son coucher ; nos vies suivaient un certain cycle.

1.4.1. Définition

Nos phases d'éveil et de veille respectent un rythme dit « circadien ». Cette fonction assure le rôle d'horloge biologique interne dont la programmation repose – comme toute fonction de notre organisme – sur un support physiologique, le NSC (**N**oyau **s**uprachiasmatique). (40) La figure 5 permet de situer le NSC dans le cerveau.

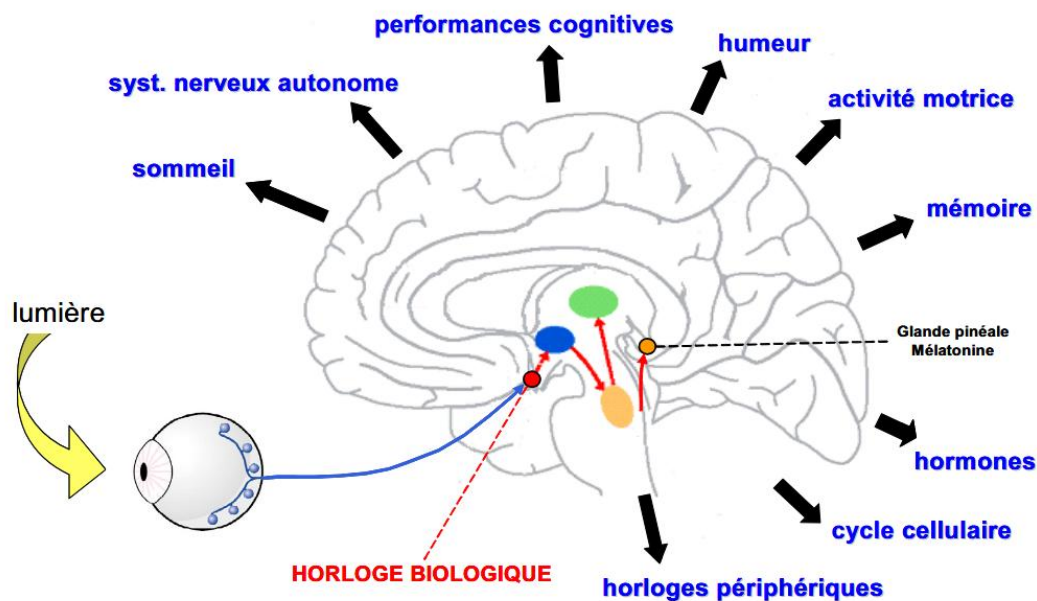


Figure 5: Schéma simplifié du cerveau (41)

Au centre de l'image, les points de couleurs représentent des zones précises du cerveau. Le noyau suprachiasmatique correspond au point rouge. La tâche bleue correspond à l'hypothalamus. La tâche beige correspond au tronc cérébral. La tâche verte correspond au thalamus. Le point orange correspond à la glande pinéale responsable de la sécrétion de la mélatonine. (41)

Les divers processus biologiques tels que la production hormonale et la mémoire dépendent aussi d'un rythme circadien. Il existe des cycles diurnes et nocturnes. Prenons l'exemple du cortisol (hormone du stress). Sa production varie durant de la journée. Son taux sanguin est le plus élevé au matin puis décroît au cours de la journée. Ensuite, sa production redémarre pendant la nuit pour atteindre le niveau sanguin maximal du matin.

Dans le cadre de la prise alimentaire, ce rythme circadien influence les moments durant lesquels nous mangeons. (40) Outre ce dernier, la culture, l'époque, les habitudes et l'environnement peuvent jouer sur ces moments. Ces facteurs externes interfèrent avec le rythme circadien.

Est-ce à dire que nous ne pouvons pas nous restaurer à n'importe quel moment de la journée ? En effet, notre corps est programmé pour travailler le jour et se reposer la nuit. En témoigne le schéma ci-dessous.

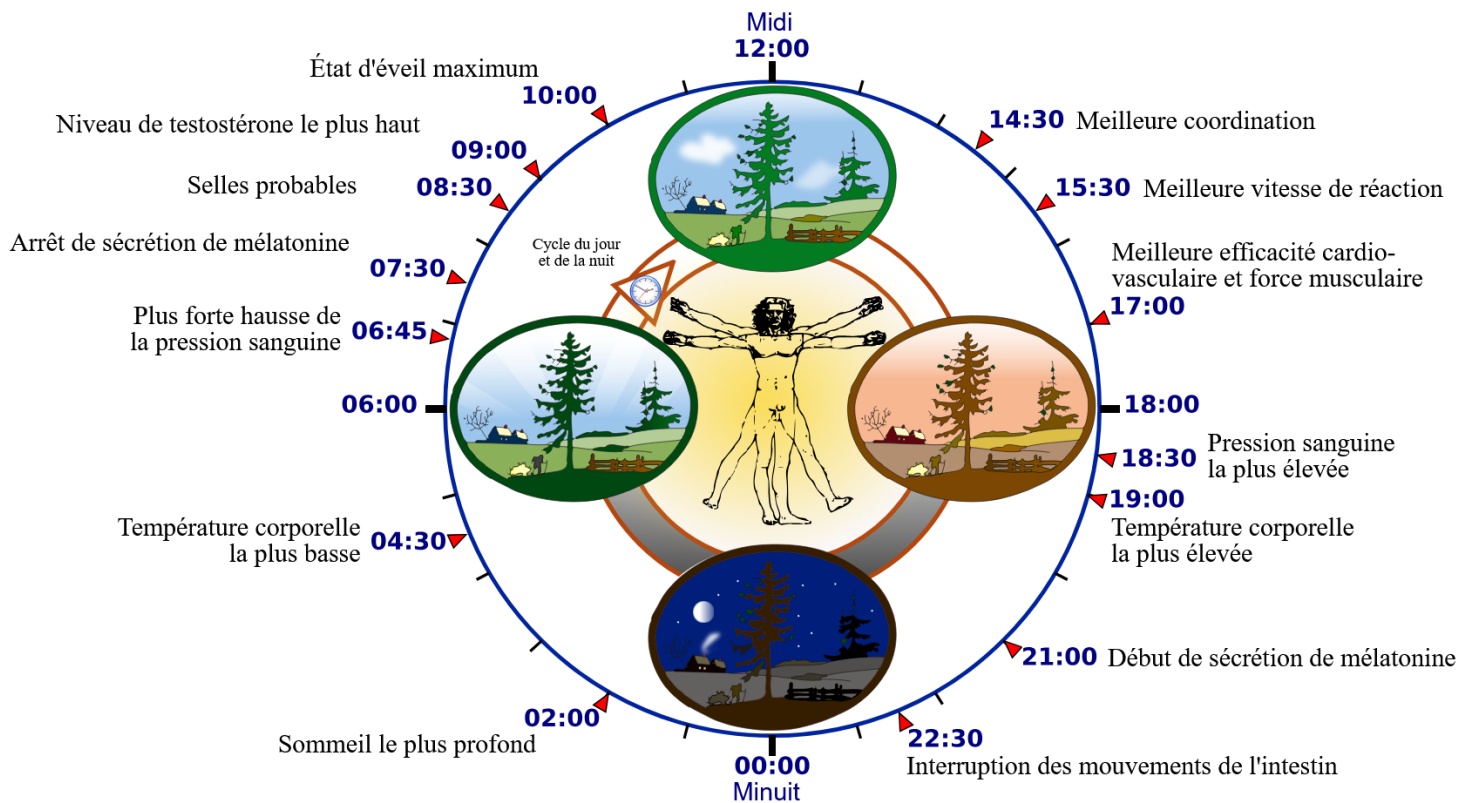


Figure 6: Représentation du cycle circadien chez l'Homme (42,43)

Ce schéma a été réalisé par Yassine Mrabet en se basant sur le livre *The Body Clock Guide to Better Health*.

La figure 6 nous montre que nos conditions corporelles sont le plus propice à l'activité durant la journée. Notre état d'éveil est à son maximum vers le milieu de la matinée. Nous avons une meilleure coordination et une meilleure vitesse de réaction dans la journée. À l'inverse, notre corps est comme figé – c'est une image bien entendu – au cours de la nuit. La sécrétion de mélatonine démarre au début de la soirée pour s'arrêter au petit matin. Les mouvements de notre intestin sont interrompus. Notre température corporelle est la plus basse.

Nous comprenons, au regard de la figure 6, comment notre rythme circadien s'organise au cours de la journée et de la nuit. Il est clair qu'il s'articule selon une organisation précise.

Toutefois, que se passerait-il si cette même organisation venait à être perturbée ? En d'autres mots, quelles seraient les répercussions d'un repas à un moment inhabituel comme un repas nocturne par exemple ?

1.4.2. Les conséquences d'un repas nocturne

En introduisant la lumière artificielle dans notre quotidien, nous avons pu en quelques sortes nous affranchir de la dépendance à la lumière du soleil. Ce que j'entends par là, c'est que nous pouvons désormais utiliser une partie ou la totalité de la nuit pour la réalisation de nos activités : le travail, les études, les soins hospitaliers, nos déplacements, etc.

Les habitants du Dolpo, les Dolpo-pa sont un bon exemple pour illustrer mon propos. Les Dolpo-pa sont un peuple nomade vivant en haute altitude à l'Ouest du Népal dans la région du Dolpo. Ce sont des agriculteurs ou des éleveurs de chèvres et de yacks. Encore aujourd'hui, cette tribu nomade a un accès limité à l'électricité. Ils n'ont pas d'autres choix que d'organiser leurs journées en fonction du soleil.

En comparaison, les agriculteurs disposant de moyens modernes (tracteur, moissonneuse, locaux de travail, tous disposant d'un système d'éclairage *Ad hoc* par exemple) peuvent continuer à travailler de nuit.

D'un côté, l'invention de la lumière artificielle, de la bougie à l'éclairage public ou du feu du foyer à l'électrification de nos cités et maisons, fut un progrès cardinal de la civilisation. Précisons notre pensée : Elle a permis de s'affranchir ou de s'extraire de notre dépendance à l'égard de l'astre du jour, sinon de la nature en général. La lumière artificielle a ainsi permis d'allonger nos journées de travail avec pour conséquence directe de repousser l'heure du souper. Un simple regard autour de soi permet de le constater : le fait de manger tard le soir ou la nuit - à différencier de la fin de journée - n'est plus une tendance mais un fait de société ; sans doute amplifié par l'habitude culturelle de recevoir le soir. Il fait l'objet d'études scientifiques. (44) On parle alors de « *night eating* ».

Une étude de 16 ans réalisée par Peng W. *et al.* (2024) incluant 41 744 participants a mis en évidence que le « *night eating* » était associé à une augmentation du risque de mortalité en partie due au diabète et au cancer. Ils ont aussi souligné une corrélation entre l'obésité et l'adoption de cette habitude. Ce syndrome touche de nombreuses populations dont les personnes atteintes d'une perturbation du rythme circadien. (44)

Une évidence : les travailleurs de nuit sont concernés par ce sujet. Leur environnement provoque une déstructuration de leur rythme circadien. (40) En raison de leur travail, ces derniers ont davantage tendance à se nourrir durant la nuit. Quelles peuvent bien être les répercussions de ce comportement ?

Notons qu'un repas n'est pas absorbé de la même manière durant le jour et la nuit. (40) Il existe manifestement un rythme circadien dans l'efficacité prandiale. La glycémie (taux de sucre dans le sang) et la lipidémie (taux de lipides dans le sang) postprandiales – après le repas – sont plus élevées lorsqu'un repas est consommé tard le soir ou la nuit par rapport à un repas consommé en journée. (40) Ces deux taux sont perçus en temps réel par notre hypothalamus.

L'hypothalamus est une région cérébrale (réf. figure 5) qui participe au maintien de l'homéostasie du corps. Elle contrôle des grandes fonctions comme la soif, la température corporelle, les sécrétions hormonales, la faim, etc. (45) Si une personne mange tard le soir ou la nuit, son hypothalamus va recevoir des informations contradictoires.

D'un côté, le noyau suprachiasmatique informe l'hypothalamus que la personne est censée dormir tandis que ce dernier voit la glycémie et la lipidémie augmenter. (40) Ajoutons à cela le fait qu'il y ait une interruption des mouvements de l'intestin durant la nuit comme le précisait la figure 6. Le rythme circadien va peu à peu se calquer sur notre rythme alimentaire. Manger tard le soir ou la nuit va inéluctablement perturber notre rythme circadien entraînant diverses conséquences. Nous allons en aborder quelques-unes.

Une perturbation du rythme circadien prédispose au développement de l'obésité. (40) Son dérèglement vient par la même occasion perturber celui de notre microbiote intestinal. Notre microbiote intestinal suit des oscillations en termes de composition et de fonction ; lesquelles étant influencées par ce même rythme alimentaire. (11)(9)

Frank J. *et al.* ont rapporté le fait suivant dans une étude de 2014 : le microbiote intestinal est plus efficace et s'enrichit dans sa composition à certains moments de la journée. (11) Cette information permet de rebondir sur l'une des nombreuses fonctions du microbiote intestinal : la digestion des aliments. Étant donné que sa composition varie, nous revenons à la question précédente : est-il possible de se restaurer à n'importe quel moment de la journée ? La figure 7 apporte des éléments de réponse à cette question.

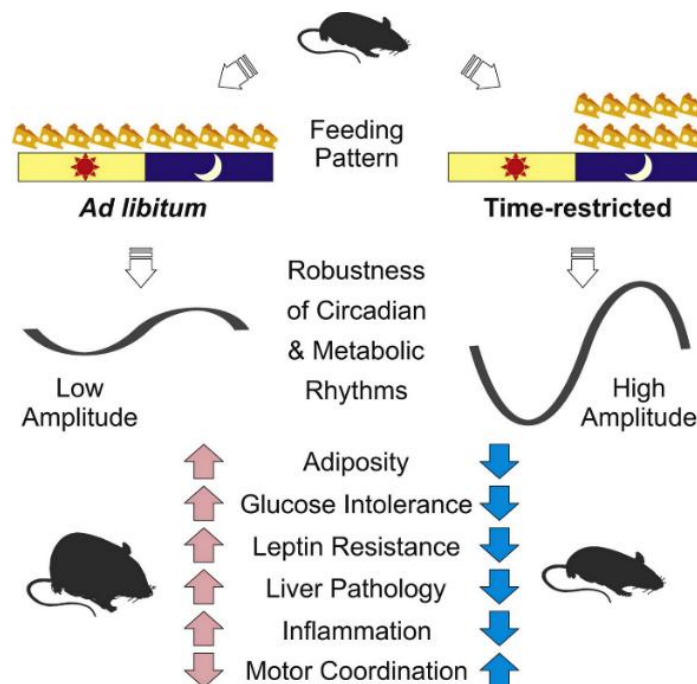


Figure 7: Influence du rythme alimentaire sur le rythme circadien et l'organisme (46)

Une alimentation illimitée dans la journée conduit à une perturbation des rythmes métabolique et circadien. Des paramètres comme l'adiposité ou la résistance à la leptine (hormone de la satiété) varient en faveur d'un développement de l'obésité.

En 2012, Megumi *et al.* ont réalisé une expérience (figure 7) mettant en scène deux groupes de 12 souris. Les deux groupes étaient nourris soit avec une nourriture riche en matières grasses soit avec une nourriture « *normal chow* » : une nourriture à base de céréales ou de graines destinée aux animaux de laboratoire. (47)

Un groupe était nourri de manière *ad libitum* – à volonté – pendant 24 heures (partie gauche du schéma) tandis que l'autre groupe était nourri uniquement la nuit (partie droite du schéma). Il faut savoir que les souris sont des animaux nocturnes se nourrissant principalement la nuit.

À l'issue de l'expérience, les chercheurs ont observé que les souris mangeant selon le schéma *ad libitum* sur toute la journée étaient devenues obèses.

À l'inverse, les souris se nourrissant uniquement la nuit ne sont pas devenues obèses. C'est le premier point de cette expérience. (47)

Cette dernière rapporte également une perturbation du rythme circadien engendrée par le régime *ad libitum* sur 24 heures. L'autre groupe de souris ne présentait aucune altération concernant leur rythme circadien. (47)

Le troisième point de cette expérience décrit des effets globaux néfastes sur la santé des souris ayant suivi le régime *ad libitum* sur 24 heures. Elles présentaient une augmentation de l'adiposité, une intolérance élevée au glucose, une résistance à la leptine (hormone de la satiété) et d'autres problèmes pour ne pas tous les citer. Les symptômes décrits par ces souris sont propices au développement de l'obésité et convergent vers le premier point de cette expérience.

Ces résultats rejoignent et soutiennent le point soulevé précédemment stipulant qu'il est préférable de ne pas manger à n'importe quel moment de la journée. En réalité, ce que suggère l'étude est bien plus simple : contrarier l'eurythmie circadienne naturelle des organismes est très délétère sur tous les plans. Nous avons vu à l'instant que le microbiote intestinal participe de manière importante à cette condition. Cette expérience nous incite à nous intéresser au microbiote intestinal et à sa place dans l'obésité.

2. Le microbiote intestinal

2.1. Définition

Le microbiote intestinal se définit par un ensemble de micro-organismes coexistant dans notre tube digestif. Lorsque l'on entend le terme « microbiote intestinal », nous pensons tout de suite aux bactéries. Cependant, ces dernières ne sont pas les seuls micro-organismes composant notre microbiote intestinal. Virus et champignons participent également à sa constitution.

90 % des virus de notre microbiote intestinal sont des bactériophages. Ce sont des virus qui infectent les bactéries. Le rôle principal de ces bactériophages consiste en la régulation des populations bactériennes. Ces mêmes bactériophages interviennent dans des pathologies liées au microbiote intestinal comme la maladie de Crohn. (48)

Les champignons occupent aussi un rôle au sein du microbiote intestinal. À l'image des virus, les champignons ont été associés à diverses pathologies. Dans le cas du syndrome de l'intestin irritable, les études suggèrent qu'une population élevée de *Candida albicans* serait responsable de l'hypersensibilité intestinale dont souffrent les patients. (49)

Les champignons contribuent à la santé de notre microbiote intestinal. En parallèle des bactériophages, les champignons régulent les proportions bactériennes dans notre microbiote intestinal.

Bactéries, virus et champignons coexistent et forment l'entité appelée « microbiote intestinal ». Dans cette thèse, nous nous intéresserons uniquement aux bactéries.

Au-delà du fait de cohabiter avec nous, ces micro-organismes nous aident au quotidien en assistant plusieurs mécanismes prenant place dans notre corps comme le développement du système immunitaire ou la digestion comme abordés antérieurement.

Notre vision actuelle du microbiote intestinal est l'aboutissement de plusieurs découvertes concourant à la compréhension de ce dernier. Nous allons citer les découvertes et les travaux ayant permis son étude.

2.2. Epistémologie

2.2.1. La découverte des micro-organismes

Les micro-organismes ont été observés pour la première fois par Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) ; un drapier hollandais. (50)

Afin de vérifier la qualité de sa marchandise, Antonie Van Leeuwenhoek avait mis au point une version améliorée du premier microscope inventé à la fin du 16^{ème} siècle par Robert Hooke et Zacharias Janssen. (50) La capacité d'agrandissement de leur invention oscillait entre 20 et 40 fois. La version proposée par Antonie Van Leeuwenhoek permettait d'obtenir des grossissements x300. Il utilisa cet outil pour l'une de ses passions, la science du vivant. En observant son milieu environnant, il découvrit des animaux microscopiques nommés « animalcules » ou plus communément appelés micro-organismes de nos jours. (50)

2.2.2. Les micro-organismes chez l'Homme

Au cours du 19^{ème} siècle, l'observation de bactéries dans du vomi ou des selles encouragea les chercheurs à s'intéresser à notre tube digestif et plus précisément aux micro-organismes présents dans ce dernier. (50)

L'idée d'une flore microbienne intestinale commença peu à peu à s'installer dans les esprits. Dans la première moitié du 19^{ème} siècle, on se questionnait sur le caractère pathogène de ces micro-organismes.

Certaines personnes comme le chirurgien écossais John Goodsir (1814 - 1867) les qualifiait de pathogène après avoir observé des bactéries dans le vomi de nourrissons.

D'autres comme le pathologiste allemand Friedrich Theodor von Frerichs (1819 - 1885) les considérait inoffensifs. (50) Il avait d'ailleurs décrit plusieurs espèces de bactéries présentes dans notre tube digestif.

La deuxième moitié du 19^{ème} siècle apporta des réponses au débat précédent. Cette période est bien connue en raison des travaux de Louis Pasteur (1822 - 1895), Robert Koch (1843 - 1910) et bien d'autres qui décrivirent le monde des micro-organismes. Ils identifièrent les bactéries responsables du choléra, de l'anthrax ou de la tuberculose par exemple. Après de telles découvertes, la théorie mentionnant la présence de bactéries dans le tube digestif sans conséquences pour la santé portait à confusion. D'un côté, de nombreuses pathologies s'avéraient être dues à des bactéries. De l'autre, on affirmait qu'il y avait des bactéries inoffensives au sein de notre tube digestif. (50)

Le professeur de médecine Charles-Jacques Bouchard (1837 - 1915) vint également renforcer cette contradiction avec le postulat suivant. Toutes les cellules libèrent des toxines à leur mort. En transposant cette théorie aux bactéries commensales – des bactéries qui vivent en nous –, ces dernières ne représentent rien de plus qu'un danger permanent pour notre santé. (50) Les travaux de Theodor Escherich, un pédiatre et microbiologiste, permirent de démêler le vrai du faux. (50)

2.2.2.1. Le rôle de nos bactéries

Dans sa carrière, Theodor Escherich (1857 - 1911) fut intrigué par la mortalité élevée de nourrissons atteints d'infections gastro-intestinales. Pour prévenir ces pathologies, il s'intéressa à la flore intestinale. (50)

Il décrivit 19 espèces bactériennes dans les selles des enfants en bonne santé dont *Bacterium coli*. Vous la connaissez probablement mieux sous le nom d'*Escherichia coli* en mémoire de Theodor Escherich.

En observant toutes ces bactéries chez des personnes saines, il supposa que ces dernières devaient forcément avoir un rôle à jouer dans notre santé ou notre organisme en général. Il défendit la place des bactéries notamment dans le processus physiologique de la digestion dans un ouvrage publié en 1886 : Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung ou Les bactéries intestinales du nourrisson et leurs relations avec la physiologie de la digestion. (50)

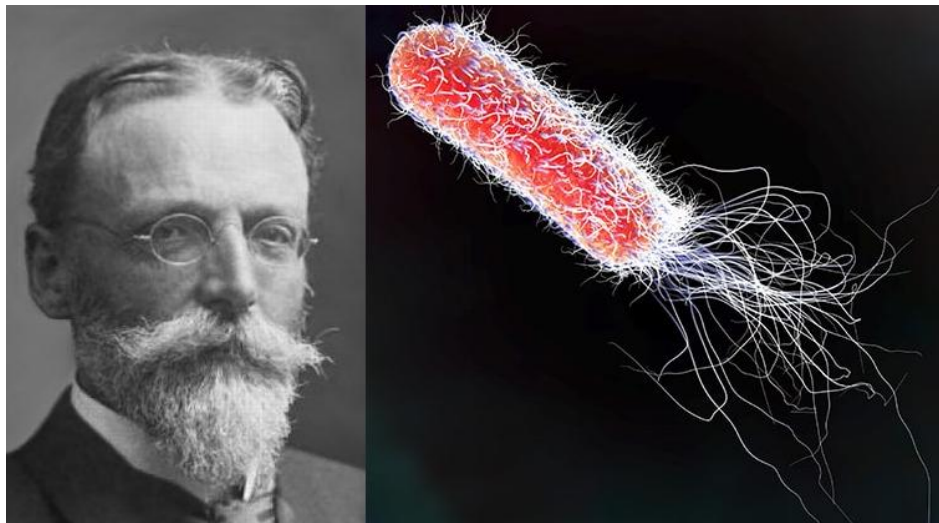


Figure 8: Theodor Escherich aux côtés d' *Escherichia coli* (50)

La question des bactéries de notre flore intestinale a été sujette à débat dans la communauté scientifique. Quand certains ont voulu étudier leurs places dans notre physiologie, d'autres chercheurs comme Ilya Metchnikov ou Henri Tissier voulurent savoir si elles pouvaient être vues comme un support et un complément de notre santé.

2.2.2.2. L'utilisation des bactéries dans notre quotidien

2.2.2.2.1. Les yaourts bulgares

Ilya Metchnikoff (1845 - 1916) était un chercheur russe spécialisé en immunologie, bactériologie et zoologie.

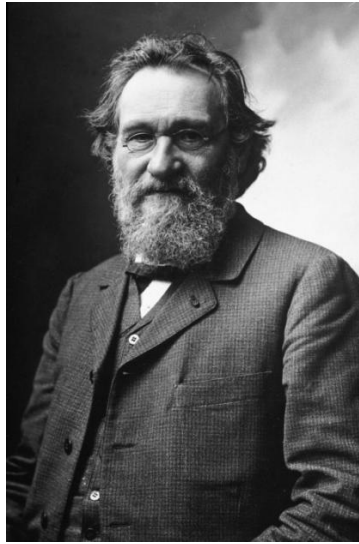


Figure 9: Ilya Metchnikov (51)

Il est principalement connu pour ses travaux sur l'immunité à médiation cellulaire dans lesquels il découvrit et étudia le phénomène de la phagocytose. Il reçut le prix Nobel de médecine en 1908 grâce à ces travaux à l'institut Pasteur.

Durant ses travaux sur l'immunité, il s'intéressa à la longévité humaine. Il proposa l'hypothèse suivante : la durée de vie est inversement proportionnelle à la longueur du côlon. Aux yeux de Metchnikoff, le côlon était une portion du tube digestif contenant des aliments non digérés et des bactéries produisant des toxines nocives pour les cellules immunitaires impactant l'espérance de vie. (50) Cette observation lui rappela une de ses expériences personnelles.

Du temps où il vivait dans l'Empire russe, les Bulgares – les paysans plus précisément – étaient réputés pour leur importante espérance de vie. Quand Metchnikoff se rendit en Bulgarie pour en apprendre davantage à leur sujet, il remarqua que ces derniers consommaient beaucoup de yaourts fermentés. (50)

Il en déduisit que les bactéries contenues dans les yaourts devaient être responsables de cette longévité. Une fois de retour à Paris, il proposa d'introduire dans l'alimentation des produits laitiers contenant des bactéries lactiques afin de remplacer les mauvaises bactéries coliques. (50)

2.2.2.2. L'hypothèse d'Henri Tissier

Dans les pas de Theodor Escherich, Henri Tissier (1866 - 1926) mis en évidence la présence d'une bactérie, *Bacillus bifidus communis*, dans les selles de nourrissons en bonne santé et nourris au lait maternel. Cette bactérie appartient au genre *Bifidobacterium*. On parle aussi de bifidobactéries. A l'inverse, *Bacterium coli* était présente en très faible quantité dans ces mêmes selles. Rappelons que *Bacterium coli* est une bactérie capable de causer des diarrhées infectieuses. (52)

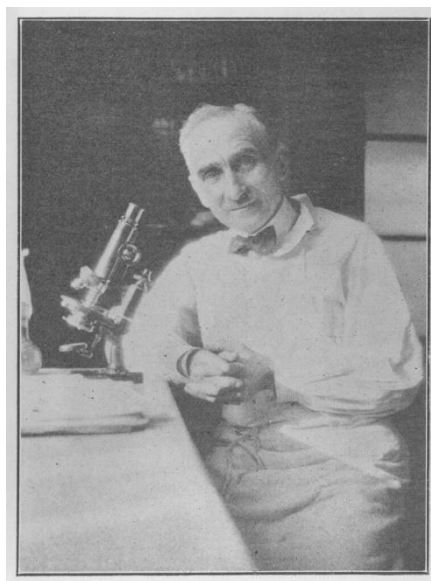


Figure 10: Henri Tissier dans son laboratoire (53)

Tissier remarqua en parallèle que *Bacillus bifidus communis* était très rare dans les selles de nourrissons souffrant de diarrhée. Il supposa à partir de cette observation que les bifidobactéries devaient être de bonnes bactéries contrairement à des bactéries comme *Bacterium coli*. (50)

Il proposa alors d'administrer des bifidobactéries aux nourrissons en vue de rééquilibrer les populations bactériennes et de soulager les symptômes intestinaux. Il réitéra l'expérience chez des adultes en administrant des doses plus importantes. Je pense que vous comprenez ce qu'a fait Henri Tissier : il a administré des probiotiques pour traiter ses patients.

Lorsque nous avons traité le rythme circadien, nous avons évoqué le fait que le microbiote intestinal voyait sa composition osciller au cours de la journée. Les recherches de Metchnikoff et Tissier viennent appuyer cette notion de composition. Ces dernières nous informent également que ces variations peuvent être délétères pour notre santé. Au vu de ce résultat, nous pouvons supposer que les proportions des différentes populations bactériennes de notre microbiote intestinal peuvent être un marqueur de l'état d'une personne.

Nous allons exploiter et approfondir cette notion en comparant le microbiote intestinal d'une personne obèse avec celui d'une personne saine.

2.3. Le microbiote intestinal chez la personne obèse

Dans cette partie et pendant le reste de cette thèse, nous allons parler du microbiote intestinal en utilisant des termes taxonomiques. Pour éviter toute confusion, une courte explication sur la taxonomie s'impose.

2.3.1. La taxonomie et la systématique

La taxonomie est une discipline scientifique qui organise les êtres vivants. Elle se résume au rangement des organismes dans des boîtes en prenant en compte des caractéristiques bien précises. (54) Prenons un exemple : les humains et les chimpanzés appartiennent à l'Ordre des Primates. Ces deux espèces sont des primates, car elles possèdent entre autres un pouce opposable. Les boîtes en question sont appelées des taxons et l'ordre est un taxon. (54)

Une fois les êtres vivants répartis dans leurs taxons respectifs, il faut hiérarchiser les taxons eux-mêmes sous différents agencements (ex : arbre, pyramide, tiroir, case). Cette organisation des taxons s'appelle une systématique. (54)

Nous pouvons voir un exemple de cette dernière en la figure 11. Plus nous descendons dans la pyramide, plus on s'oriente vers un groupe d'êtres vivants en particulier. Le loup par exemple (*Canis lupus*) est une espèce. Il appartient à la famille des canidés comme le chien ou le coyote. Il appartient à l'ordre des carnivores comme les félins ou les ursidés. Le loup appartient à la classe des mammifères et à l'embranchement des vertébrés. Pour clore l'exemple, le loup appartient au règne animal. (54)

La classification des bactéries est également basée sur la taxonomie.

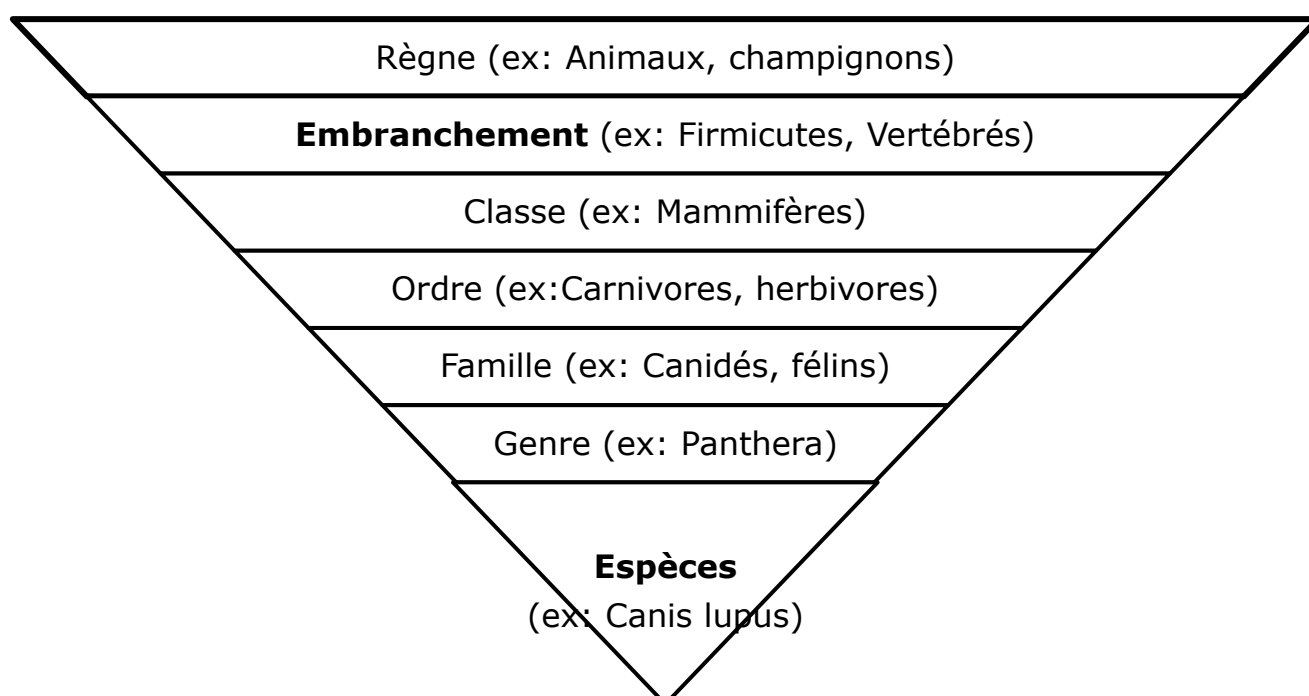


Figure 11: Schéma illustrant l'organisation des classes taxonomiques

Les différents articles, études et ouvrages ayant aidé à la rédaction de cette thèse parlaient du microbiote intestinal en tenant compte de la taxonomie. Lorsque les chercheurs décrivaient les variations de composition du microbiote intestinal, ils parlaient de ces dernières à l'échelle des différents taxons.

Le microbiote intestinal est principalement composé de quatre embranchements.

Si vous avez l'occasion de lire des articles – dont la majorité est écrite en anglais – portant sur le microbiote intestinal dans le cadre de l'obésité, vous verrez que l'on parle de phylum. Le mot phylum est la traduction du mot embranchement en anglais (un phylum, des phyla). Les quatre phyla sont les suivant : les Firmicutes, les Bacteroidetes, les Actinobactéries et les Protéobactéries. (55)

Nous parlons des phyla car les proportions de ces derniers sont des marqueurs de la santé de notre microbiote intestinal. Lorsque qu'on étudie un groupe d'individus, personne ne possède les mêmes proportions bactériennes qu'une autre. Il n'y a pas deux personnes qui possèdent la même proportion de Firmicutes par exemple. Cependant, la notion de rapport entre les phyla a son importance.

2.3.2. Altération du microbiote intestinal de l'individu obèse

2.3.2.1. Les modifications au niveau taxonomiques

Les principaux phyla mentionnés dans la littérature scientifique sont les Firmicutes et les Bacteroidetes en raison de leur importance quantitative. (56) En règle générale, la proportion de Firmicutes est toujours supérieure à celle des Bacteroidetes. La partie gauche du graphique sur la figure 12 permet de visualiser cette différence. Cette figure compare les proportions des Firmicutes et des Bacteroidetes entre des souris à corpulence normale – notées « *lean* » – et des souris obèses. Ces dernières sont devenues obèses en raison d'une mutation sur le gène codant la leptine, hormone responsable de la satiété. Les souris porteuses de cette mutation sont appelées souris *ob/ob*.

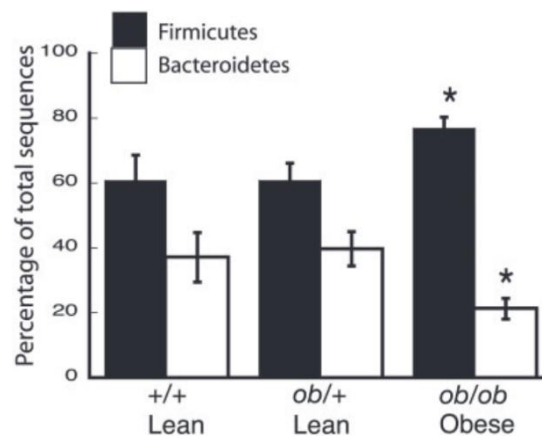


Figure 12: Proportion des Firmicutes/Bacteroidetes chez des souris non-obèses et des souris obèses (56)

En comparant les souris lean +/+ et les souris obèses ob/ob, nous remarquons chez les souris obèses que la proportion des Firmicutes a augmenté et celle des Bacteroidetes a diminué induisant une augmentation du rapport. (56) Bien entendu, ces valeurs varient d'un individu à un autre. Le but n'est pas d'avoir un certain phylum avec une proportion bien précise. Ce que nous devons rechercher est l'obtention d'un ratio équilibré entre les Firmicutes et les Bacteroidetes. L'harmonie entre ces deux phyla revêt une grande importance.

2.3.2.2. Les conséquences de ces modifications

Un ratio Firmicutes/Bacteroidetes augmenté donne lieu à une meilleure extraction de l'énergie et des nutriments à partir de la nourriture. Rappelons-nous, l'obésité résulte d'un déséquilibre énergétique. Il a été rapporté que l'augmentation de ce rapport est corrélée à une survenue de l'obésité. (56)

En effet, une augmentation des Firmicutes est liée à un stockage plus important des acides gras, symptôme caractéristique de l'obésité. À l'inverse, la baisse des Bacteroidetes est associée à une diminution de la synthèse des acides biliaires. (57)

Ces derniers sont des composés permettant la solubilisation du cholestérol pour qu'il soit éliminé dans la bile. En favorisant l'élimination du cholestérol, ils permettent la régulation de la production lipidique. Une baisse de la synthèse des acides biliaires engendre une dérégulation de la lipogenèse. Il peut également y avoir une accumulation plus importante des acides gras dans l'organisme. (57)

Les altérations du microbiote intestinal participent au développement de l'obésité en agissant sur plusieurs mécanismes biologiques. Nos habitudes de vie vont également impacter la santé de notre microbiote intestinal causant, par un effet domino, les symptômes retrouvés dans l'obésité.

2.3.3. Les impacts d'un microbiote intestinal altéré chez la personne obèse

Les écrits traitant du microbiote intestinal en lien avec l'obésité mettent en avant une dysharmonie ainsi qu'une pauvreté du nombre d'espèces bactériennes. (58,59)

Pour comprendre comment le microbiote intestinal participe au développement de l'obésité, nous devons nous pencher sur les symptômes qui découlent de la perturbation du microbiote intestinal.

2.3.3.1. L'imperméabilité intestinale

2.3.3.1.1. Rappel anatomique

L'intestin grêle est un organe permettant le passage des nutriments dans le sang par l'intermédiaire d'une muqueuse structurée et spécialisée pour cet effet. La figure 13 permet de visualiser l'organisation et la composition de cette muqueuse.

Elle est caractérisée par la présence de nombreuses villosités hautement vascularisées recouvertes de cellules appelées entérocytes. Ces cellules combinées à la forte vascularisation de l'intestin permettent l'absorption des nutriments issus de notre alimentation. Ces entérocytes sont solidement reliés entre eux par des protéines faisant office d'attaches ou d'ancrages. Cette solide couche de cellules constitue l'épithélium intestinal. Les entérocytes sont également recouverts d'un mucus constituant une barrière contre les pathogènes. (60) Ce dernier abrite et interagit avec notre microbiote intestinal.

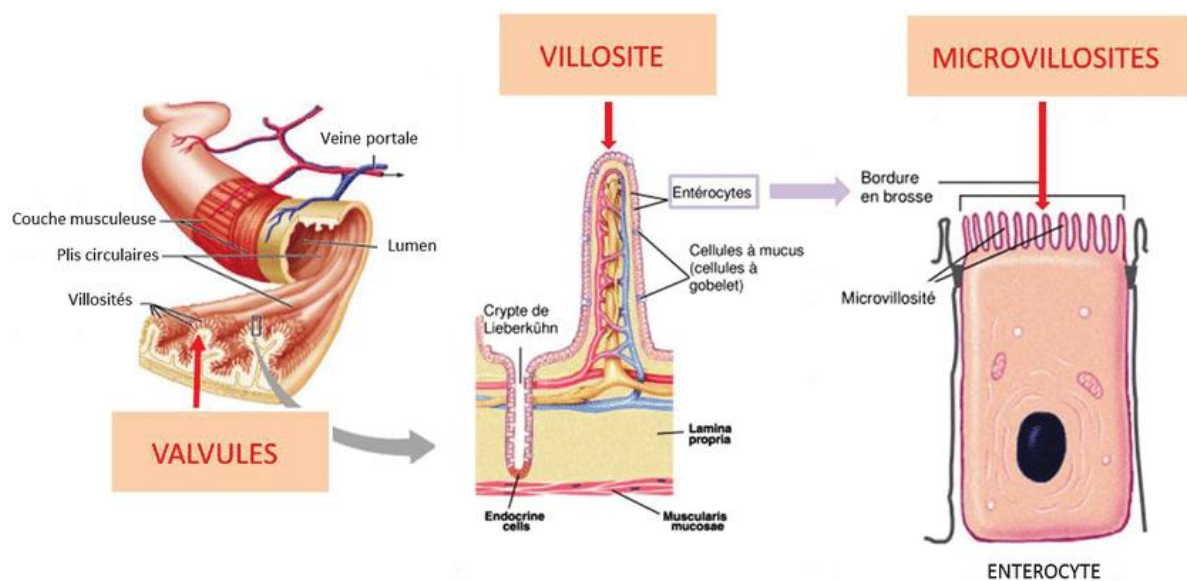


Figure 13: Représentation de la muqueuse intestinale (61)

La muqueuse intestinale agit comme une barrière entre le milieu sanguin et le milieu extérieur. La qualité de cette muqueuse dépend de (59) :

- La composition du microbiote intestinal
- L'épaisseur du mucus intestinal
- L'intégrité de l'épithélium intestinal

Les protéines d'ancrage et le mucus participent à l'imperméabilité intestinale assurée par notre muqueuse.

Ce qu'on entend par imperméabilité, c'est le fait de bloquer les pathogènes et les toxines tout en laissant passer les nutriments par les entérocytes. (59) Habituellement, la muqueuse intestinale se présente telle que nous l'avons décrite.

Toutefois, des atteintes peuvent être portées à son intégrité perturbant ainsi l'imperméabilité intestinale. La figure 14 expose des exemples de facteurs responsables d'une baisse de l'imperméabilité intestinale.

2.3.3.1.2. Une imperméabilité intestinale altérée

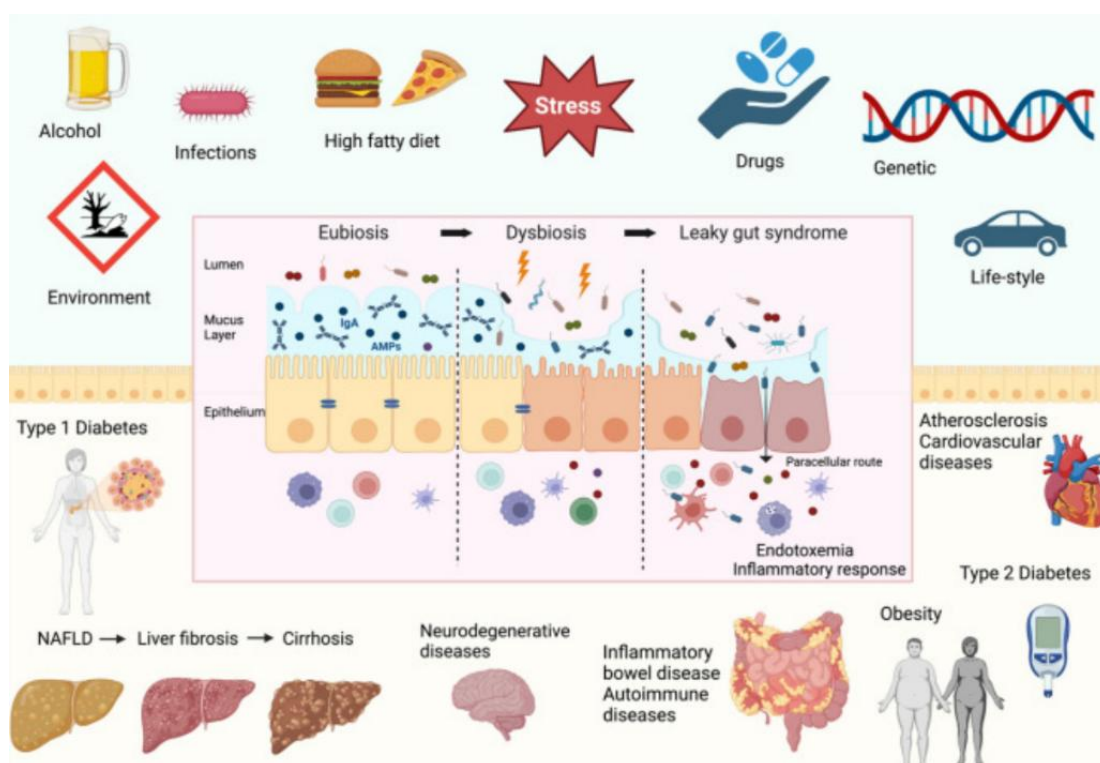


Figure 14: Facteurs pouvant induire une perméabilité intestinale (59)

La partie supérieure de ce schéma renvoie à notre environnement contenant les facteurs dont nous parlons à l'instant. Parmi ces derniers, nous pouvons citer la nourriture riche en acides gras, le stress, l'alcool et les infections. (59)

La partie centrale du schéma correspond à notre épithélium intestinal

recouvert de mucus. Les traits bleus entre les entérocytes représentent les protéines d'ancrage dont nous parlions plus tôt. Nous avons dit que la composition du microbiote intestinal impactait la qualité de notre muqueuse et *ipso facto* l'imperméabilité intestinale. Lorsque le microbiote intestinal a une composition normale, l'intégrité de la muqueuse intestinale n'est pas affectée. (59) En revanche, lors d'une dysbiose comme indiquée sur la figure 14, notre mucus est consommé par nos bactéries et les protéines d'ancrages sont altérées.

En d'autres termes, l'imperméabilité intestinale n'est plus assurée : on parle de « *leaky gut syndrome* » ou syndrome de l'intestin fuyant. (59) De nombreuses bactéries peuvent alors envahir le sang d'un individu causant des réactions inflammatoires et des endotoxémies. (59)

Le syndrome du *leaky gut* a été associé à plusieurs pathologies indiquées sur la partie inférieure de la figure 14 comme les diabètes de type 1 et 2, les MICI (**M**aladies **I**nflammatoires **C**hroniques de l'**I**ntestin), l'athérosclérose ou encore l'obésité.

Resituons la place du microbiote dans le cadre de l'obésité. Une perturbation du microbiote intestinal est retrouvée chez les personnes souffrant d'obésité. (56) Nous venons de voir que cette même perturbation est responsable d'un *leaky gut syndrome* se traduisant par une perméabilité intestinale. Cette dernière est en partie due à une diminution de l'épaisseur du mucus causée par la dysbiose. Parmi les facteurs responsables de celle-ci, nous retrouvons le régime occidental. Ce mode d'alimentation se distingue entre autres par une pauvreté en fibres. (9)

2.3.3.2. La place des fibres

Les fibres alimentaires sont des résidus issus des végétaux présents dans notre alimentation. (62) Ce sont des carbohydrates.

Ces résidus subsistent car il nous est impossible de les digérer à l'aide de nos enzymes. Pour que l'on puisse absorber les nutriments (glucides, lipides, vitamines, etc.) contenus dans les aliments ; ces derniers doivent être digérés dans notre tube digestif.

Ne pouvant pas être dégradées, les fibres restent dans le tube digestif. Elles présentent un intérêt majeur pour notre microbiote intestinal en étant métabolisées et fermentées par ce dernier. Elles permettent son développement.

En effet, dans la littérature scientifique, les fibres sont également appelées « *Microbiota Accessible Carbohydrates* » ou carbohydrates accessibles au microbiote. En parallèle du développement microbien, les fibres servent à la production de métabolites comme les AGCC (**A**cides **g**ras à **c**haîne **c**ourte) qui sont absorbés au niveau sanguin. (11)

Les AGCC sont les principaux métabolites du microbiote intestinal. Ils occupent de nombreuses fonctions : signalisation, anti-inflammatoires, régulateurs lipidiques, etc. (11,63)

Les fibres sont un élément essentiel pour le développement de notre microbiote intestinal. Il est donc logique qu'une baisse de la proportion des fibres dans notre alimentation entraîne des répercussions sur notre microbiote intestinal.

Un régime pauvre en fibres est associé à une dysbiose, une baisse de la production de mucus et de son épaisseur. (9) Il faut savoir que le mucus intestinal est notamment composé de glycane, un carbohydrate. Les fibres dont se nourrit le microbiote intestinal sont également des carbohydrates. Lorsque l'apport en fibres est réduit, le microbiote intestinal consomme le glycane contenu dans notre mucus intestinal. (9)

Il faut bien comprendre que c'est donc le microbiote intestinal qui est responsable des altérations du mucus.

La pauvreté des fibres dans le régime occidental explique la dysbiose retrouvée dans l'obésité. Il en découle une perméabilité intestinale dont le principe a été expliqué. L'endotoxémie fait partie des symptômes du *leaky gut*.

2.3.3.3. L'endotoxémie

2.3.3.3.1. Définition

L'endotoxémie correspond au passage des endotoxines bactériennes dans le sang. Les endotoxines sont des constituants retrouvés sur la membrane externe de certaines bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*.

La principale endotoxine connue est le LPS (lipopolysaccharide). Ce sont des molécules présentes sur la paroi cellulaire – à différencier de la membrane cellulaire – des bactéries à Gram négatif comme indiqué sur la figure 15. Les LPS sont entourés en rouge sur cette dernière.

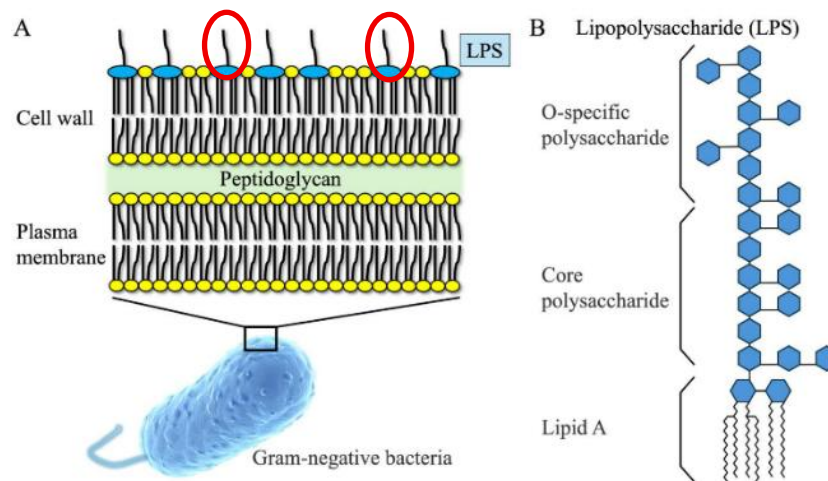


Figure 15: Schéma d'une bactérie à Gram - (64)

Sur la figure, la partie supérieure du schéma est une coupe de la couche externe de la bactérie. Chez les bactéries à Gram -, cette dernière est composée d'une membrane, d'un peptidoglycane et d'une paroi recouverte de LPS (les extensions entourées en rouge). C'est la paroi recouverte de LPS qui fait la particularité des bactéries à Gram -. Les bactéries à Gram + ne possèdent pas de paroi.

La partie droite de la figure 15 représente un LPS en détail avec ses différentes parties. Le lipide A est la partie qui va s'enchaîner dans la paroi bactérienne. Ce dernier est lié à une chaîne polysaccharidique – c'est une chaîne constituée de différents types de sucres – qui doit attirer notre attention.

Cette chaîne assure le caractère antigénique des LPS leur conférant un pouvoir immunogène : ils peuvent provoquer une réponse immunitaire. (64)

En raison du *leaky gut*, un grand nombre de bactéries à Gram négatif envahissent le sang. Les LPS portés par ces dernières vont alors stimuler et déclencher une réaction inflammatoire en excitant notre système immunitaire. (64)

2.3.3.3.2. Les LPS et l'inflammation

Aux yeux de notre système immunitaire, les LPS possèdent un caractère antigénique, étranger. Ces toxines activent notre immunité innée – il s'agit du système immunitaire de première ligne – par le biais des récepteurs CD14/Toll like 4 présents sur les monocytes/macrophages. (65) Ce sont des cellules qui assurent l'immunité innée.

Les récepteurs Toll sont chargés de reconnaître des motifs présents à la surface des corps étrangers et des pathogènes. (66) En parallèle de la reconnaissance de ces éléments, les récepteurs Toll like activent les cellules immunitaires. Il existe plusieurs familles de récepteurs Toll dont les Toll like 4. Ces derniers reconnaissent entre autres les LPS. Dans notre exemple, les LPS sont les motifs permettant aux cellules immunitaires de reconnaître les bactéries par l'intermédiaire des récepteurs CD14/Toll like 4. (66)

Cani *et al.* (2007) ont décrit dans une étude que les LPS entraînaient une inflammation de faible intensité principalement dans les tissus adipeux. Cette dernière fait partie du corpus de symptômes retrouvés dans l'obésité. (65) Cette inflammation est une conséquence biologique de l'activation des cellules immunitaires comme les monocytes/macrophages.

Lorsque ces cellules sont activées, elles libèrent des médiateurs comme le TNF-alpha (**T**umor **n**ecrosis **f**actor alpha), la CRP (**C**-reactive **p**rotein) ou encore l'interleukine 6.

Ces molécules possèdent une activité pro-inflammatoire. Chez les personnes obèses, cette inflammation n'est pas observable au niveau clinique.

Néanmoins, Cani *et al.* précisent que la concentration sanguine de LPS – à la suite d'une endotoxémie – est 10 à 50 fois inférieure à celle obtenue lors d'une septicémie. Cette concentration réduite en LPS pourrait expliquer le faible degré de l'inflammation chez les personnes obèses. (65) On parle d'une inflammation de bas bruit : elle n'est pas observable d'un point de vue clinique.

L'étude de Cani *et al.* de 2007 permet d'introduire les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal intervient dans la symptomatologie de l'obésité. Nous venons de voir l'exemple de l'inflammation causée par les LPS. En voyant l'impact des LPS – et du microbiote intestinal de manière indirecte – sur l'inflammation, il semble tout à fait normal de se demander si le microbiote intestinal intervient dans d'autres symptômes comme la prise de poids.

2.3.3.4. Microbiote intestinal et prise de poids

Au début de cette thèse, nous avons pris le temps de nous pencher sur les causes responsables de l'obésité : mode vie, alimentation, activité physique, etc. En revanche, nous ne nous sommes pas encore intéressés aux mécanismes du développement de l'obésité.

Le principal symptôme dont souffrent les personnes obèses est le poids. Il suffit de regarder n'importe quel documentaire portant sur l'obésité pour s'en apercevoir. Le poids excessif est très handicapant au quotidien, ne serait-ce que pour se lever du lit.

Lorsque nous avons traité les perturbations du microbiote intestinal au niveau taxonomique chez une personne obèse, nous avons vu qu'une augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes était associée à une meilleure extraction de l'énergie et des nutriments à partir de la nourriture (Se référer à la partie 2.3.2.2).

Cela dit, ce constat ne nous permet pas d'affirmer avec cette certitude que le microbiote intestinal intervient dans la prise de poids. La conclusion serait trop hâtive.

Pour vérifier le rôle du microbiote intestinal dans la prise de poids, Bäckhed *et al.* (2004) ont réalisé l'expérience suivante. (67) Ils disposaient de deux groupes de souris : un groupe avec des souris saines et un groupe avec des souris dépourvues de tout micro-organismes (y compris le microbiote intestinal). On parle de « *germ-free mice* ». Les deux groupes étaient nourris avec de la nourriture « *normal chow* ».

Les souris « *germ-free* » possèdent 42% de masse grasseuse en moins que des souris saines alors qu'elles consomment 29% de calories en plus que leurs congénères. (67) D'après ces informations, malgré une alimentation plus importante, les souris « *germ-free* » éprouvent des difficultés à prendre du poids. Elles présentent également un appétit plus vorace.

Dans leur expérience, Bäckhed *et al.* ont transplanté le microbiote fécal des souris saines aux souris « *germ-free* ». Cette opération a déclenché une augmentation de la masse grasseuse chez les souris « *germ-free* » de 60%. Elles présentaient aussi une quantité plus importante de triglycérides – ce sont des molécules composées de trois acides gras – au niveau hépatique. La transplantation de microbiote fécal a suscité une prise de poids importante chez les souris « *germ-free* ». Le microbiote fécal transplanté a permis aux souris dépourvues de micro-organismes d'extraire davantage de nutriment et d'énergie de leur alimentation.

Au regard de ces résultats, cette expérience vient renforcer le fait que le microbiote intestinal intervienne dans la prise de poids. Le microbiote intestinal influe sur cette dernière par le biais des LPS.

2.3.3.5. Les lipopolysaccharides et la prise du poids

De manière générale, une faible quantité de LPS est retrouvée dans le sang d'un individu en bonne santé. Tous les jours, la muqueuse intestinale laisse passer une infime quantité de LPS. (65) Malgré ce passage, ces LPS sont immédiatement pris en charge par des protéines de transport et transportés jusqu'au foie afin d'être détruits. (65) Dans des conditions physiologiques normales, les LPS passent par les entérocytes. Leur concentration plasmatique suit des oscillations diurnes et nocturnes. (65)

Cependant, lorsque la perméabilité intestinale est augmentée, une plus grande quantité de LPS passent dans le sang et nous parlons alors d'endotoxémie. Les LPS sont en mesure de provoquer une inflammation de bas bruit sur le long terme. Cette dernière a lieu essentiellement dans les tissus adipeux. (65) Après avoir étudié l'inflammation retrouvée dans l'obésité, Cani *et al.* (2007) se sont demandé si les LPS pouvaient stimuler la prise de poids caractéristique de cette pathologie.

Dans une première expérience, ils ont mis en scène deux groupes de souris. Le premier groupe suivait un régime riche en acides gras. Le second se voyait perfuser des LPS par voie sous-cutanée. Ce dernier suivait une alimentation normale. Au bout de 4 semaines, Cani *et al.* ont rapporté une prise de poids similaire entre les deux groupes de souris. (65)

Ils ont réitéré la perfusion de LPS sous-cutanée chez des souris ayant une mutation au niveau du récepteur CD14/Toll like 4. Ce récepteur est chargé de détecter les LPS et de stimuler la réaction immunitaire. Cani *et al.* ont noté que l'apparition de l'obésité chez ces souris a été retardée. (65)

La mutation des récepteurs CD14/Toll like 4 a rendu ces derniers incapables de détecter les LPS. Si les cellules de l'immunité ne pouvaient pas les détecter, aucune réaction inflammatoire n'était possible retardant ainsi l'apparition de l'obésité. (65)

Il ne fait désormais aucun doute que le microbiote intestinal participe à la prise de poids et au développement de l'obésité. Les expériences précédentes portant sur ce dernier et les LPS viennent appuyer cette observation. Nos conditions de vie et alimentaires rentrent aussi en jeu. Après avoir mis en évidence la place du microbiote intestinal dans ce symptôme, intéressons-nous aux mécanismes biologiques et aux cibles sur lesquels le microbiote intestinal agit.

2.3.3.6. Le rôle du FIAF dans l'obésité

2.3.3.6.1. Le métabolisme lipidique

Avant de parler du FIAF (**F**asting **I**nduced **A**dipocyte **F**actor), prenons quelques instants pour poser les bases qui aideront à la compréhension de cette enzyme. Après un repas, l'organisme absorbe différents nutriments pendant la digestion dont les triglycérides. Nous avons vu sur la figure 13 la structure de notre muqueuse intestinale. Son importante vascularisation et son nombre élevé de villosités permettent l'absorption des nutriments – dont les triglycérides – dans le sang. Ces derniers ne peuvent pas être absorbés tels quels dans le sang.

Notre sang est composé à 90 % d'eau, faisant de lui un milieu hydrophile. Nous avons vu plus tôt que les triglycérides sont composés d'acides gras. Leur nature hydrophobe constitue un obstacle à leur absorption. (68)

Pour y répondre, notre corps dispose de structures spécialisées appelées lipoprotéines (figure 16). Celles-ci sont chargées de transporter les triglycérides et le cholestérol vers des organes de traitement ou de stockage: le foie, les tissus périphériques, par exemple. (69)

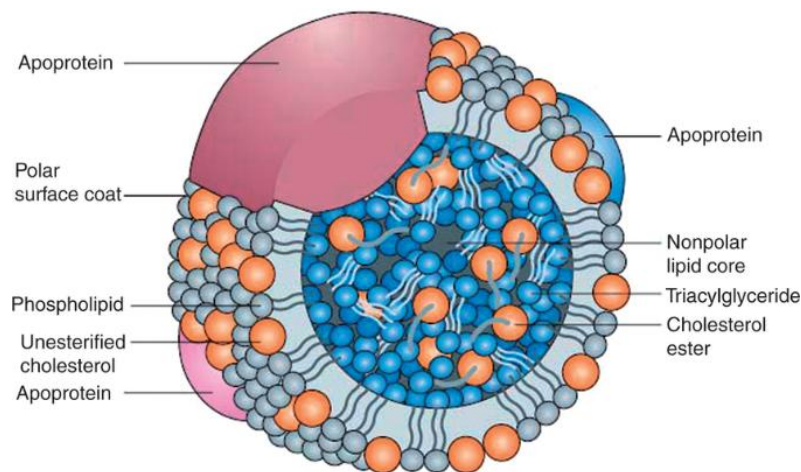


Figure 16: Schéma d'une lipoprotéine (70)

La particularité d'une lipoprotéine réside dans les molécules composant sa paroi. Elles possèdent une tête hydrophile orientée vers l'extérieur (le sang) et une queue hydrophobe orientée vers l'intérieur (le contenu représenté par les triglycérides et le cholestérol).

Il existe plusieurs types de lipoprotéines. Au cours de la digestion, notre corps fabrique un type spécifique de lipoprotéines, appelées chylomicrons, qui transportent les triglycérides vers nos muscles et nos tissus adipeux. Ces derniers stockent les triglycérides tandis que les muscles les utilisent pour la production d'énergie. (69)

Cependant, nos muscles ne peuvent pas utiliser en l'état les triglycérides pour produire de l'énergie. Ils utilisent les acides gras qui composent les triglycérides. La LPL (**L**ipoprotéine **l**ipase) intervient à ce moment. Cette enzyme dégrade les triglycérides apportés par les chylomicrons afin que les acides gras soient utilisables. Dans le cas contraire, les acides gras sont simplement stockés dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides. Il faut bien comprendre le point suivant : les triglycérides ne peuvent pas entrer dans nos adipocytes – cellules du tissu adipeux – sous leurs formes initiales. Au même titre que pour les muscles, ils doivent d'abord être dégradés en acides gras par la LPL. Les acides gras peuvent alors rentrer dans l'adipocyte pour être stockés sous forme de triglycérides. (69)

L'activité de la LPL, comme toute enzyme dans notre organisme, est régulée par différents facteurs. Il y a une régulation hormonale grâce à l'insuline et au glucagon mais également enzymatique. (69)

Cette régulation enzymatique est en partie due au FIAF également appelé Angptl4 (Angiopoietin-like-4). Cette protéine a pour rôle d'inhiber l'activité de la LPL. Elle agit comme un régulateur du métabolisme lipidique. (69) Des paramètres comme le besoin énergétique ou le taux sanguin d'acides gras libres jouent sur l'activité du FIAF et de la LPL. Par exemple, lors d'un besoin énergétique (ex : marathon), l'activité de la LPL sera augmentée pour que les acides gras servent à la production d'énergie.

Amabebe *et al.* (2020) ont expliqué qu'une dysbiose était associée à une diminution de l'activité du FIAF. Nous allons comprendre en quoi cette dernière impacte l'obésité. (71)

2.3.3.6.2. La perturbation du FIAF

Lors d'une dysbiose, Amabebe *et al.* (2020) ont rapporté que le FIAF subissait une diminution en regard de son activité. Précisons que la dysbiose en question était observée dans un contexte d'obésité. En l'absence de régulation par cette enzyme, la LPL peut davantage fonctionner.

En conséquence, Amabebe *et al.* décrivent une importante accumulation de triglycérides dans les adipocytes chez les sujets obèses. (71)

Cette observation peut susciter une interrogation. S'il y a davantage d'acides gras libérés par la LPL, ces derniers peuvent tout aussi bien être utilisés pour le fonctionnement de nos muscles lors d'une activité physique. Or, pour des raisons déjà abordées, ce n'est pas forcément le cas. Ils peuvent être utilisés ou stockés.

Rappelons les chiffres de l'OMS concernant l'activité physique dans le monde. En 2024, l'OMS estimait que près de 1,8 milliards d'adultes étaient exposés à un risque de maladie en raison d'un manque d'activité physique.

Nous savons qu'il y a une relation bien établie entre la sédentarité et l'obésité. (72) De nombreuses personnes souffrant d'obésité sont concernées par cette situation.

Ce fait nous renvoie à notre interrogation précédente. À cause de la sédentarité, les acides gras libérés par la LPL ne sont pas utilisés par nos muscles et sont par conséquent stockés dans nos adipocytes. Cela rend cohérente l'observation de Amabebe *et al.* portant sur l'accumulation des triglycérides à cause d'une baisse de l'activité de la FIAF. (73) L'inactivité physique n'est pas le seul élément responsable de l'accumulation des graisses chez les sujets obèses.

Les acides gras peuvent servir à la production d'énergie selon un mécanisme précis qui sera abordé. Ce dernier est impacté dans le contexte de l'obésité en provoquant une majoration du stockage des acides gras sous forme de graisse.

2.3.3.7. Une accumulation des acides gras

2.3.3.7.1. La production d'énergie

Le carburant universel des cellules est l'ATP (**A**dénosine **T**ri**p**hosphate). Cette molécule est principalement produite par un organe : la mitochondrie comme l'indique la figure 17. Pour rappel, la mitochondrie est une sorte d'usine énergétique cellulaire. Elle dispose de mécanismes nécessaires et suffisants pour accomplir cette tâche (respiration cellulaire, ATP synthase, etc.).

Pour le produire, notre organisme a recours à diverses sources. Il peut utiliser du glucose, des acides gras ou encore des corps cétoniques. (69) Le corps a une tendance à utiliser le glucose en premier lieu. Ce nutriment a la faculté de fournir de l'énergie rapidement et avec moins d'étapes en comparaison avec les acides gras. (69)

D'autre part, certains organes comme le cerveau ou les globules rouges sont gluco-dépendants. Ils ne peuvent pas consommer d'acides gras. (69) Lorsque nous n'avons pas besoin de l'intégralité du glucose provenant de notre alimentation – en situation d'excès énergétique –, nous le transformons en acide gras pour constituer nos réserves énergétiques. Ce procédé est appelé « lipogenèse ». (69)

Le glucose est plus intéressant pour des efforts intenses et de courte durée (fuite, combat, etc.). Le corps se rabat sur les acides gras pour des efforts plus longs ou lorsque les réserves de glycogène sont vides.

Si la forme stockée du glucose est épuisée, les acides gras prennent le relai par l'intermédiaire des corps cétoniques, substituts du glucose en particulier pour le cerveau. En dehors d'un régime particulier dit cétogène – un régime qui invite le corps à produire davantage de corps cétoniques –, la synthèse de ces corps a lieu en situation de jeûne. (69)

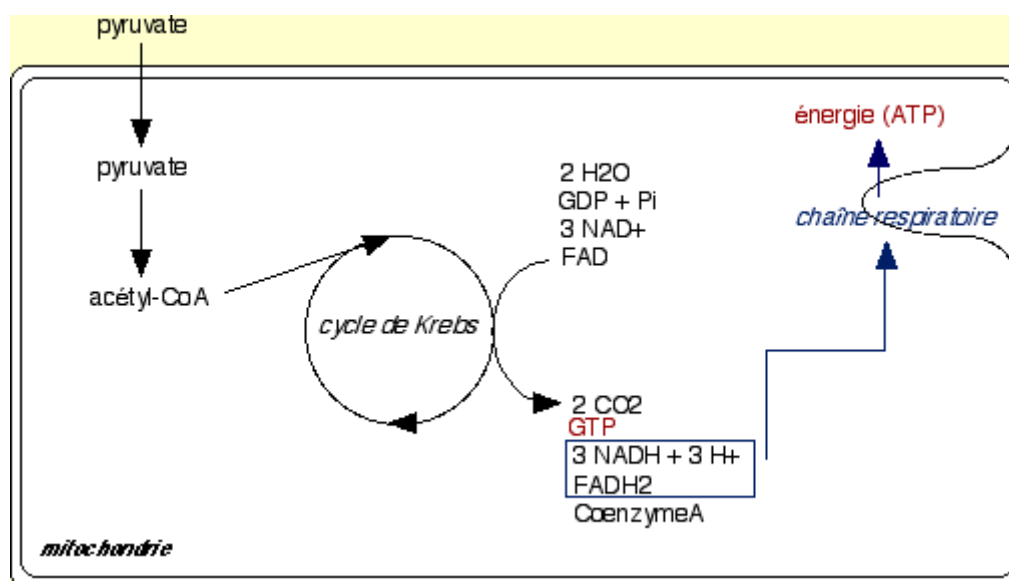


Figure 17: Schéma réalisé par Gilles Furelaud expliquant la fabrication de l'ATP à partir du glucose (74)

Le pyruvate sur la figure provient de la dégradation du glucose. L'acétyl-CoA obtenu peut également être synthétisé à partir des corps cétoniques (cétolyse) et des acides gras (bêta-oxydation). Le cycle de Krebs correspond à la machinerie cellulaire produisant l'ATP.

Pour produire de l'énergie à partir des acides gras, la mitochondrie use d'un processus biochimique appelé « bêta-oxydation », permettant la synthèse de l'ATP à partir de ce carburant spécifique.

La bêta-oxydation n'est pas une voie pouvant s'activer d'elle-même. Elle est mobilisée en fonction du niveau métabolique de l'organisme. Comprenez par ce terme la quantité d'énergie requise à un moment « t ». Il existe une enzyme capable de détecter ce niveau, l'AMPK (Protéine kinase AMP dépendante). Une kinase est une enzyme qui va catalyser une réaction. (75) L'AMP se fixe sur cette kinase et l'active. Le taux d'AMP est en corrélation avec le statut énergétique de la cellule.

Si le niveau métabolique est faible, elle va induire la production d'énergie par le biais de la bêta-oxydation. Cette enzyme peut également participer à la production d'énergie en inhibant la lipogenèse. Elle va empêcher la formation d'acides gras à partir du glucose afin que ce dernier serve à la production d'ATP. (75)

L'AMPk voit également son activité diminuer chez les personnes obèses.

2.3.3.7.2. L'altération de l'AMPK

Boulangé *et al.* (2016) expliquent qu'une dysbiose impacte le fonctionnement de l'AMPK en réduisant son activité. Cela génère donc plusieurs effets (73) :

- La bêta-oxydation ne peut plus être activée. Par conséquent, les acides gras ne peuvent plus servir à la production d'énergie et de corps cétoniques.
- L'activité de la lipogenèse est augmentée. Nous retrouvons le même schéma qu'avec la LPL. La lipogenèse est davantage sollicitée en raison d'une alimentation excessive et d'une inactivité physique. Il y aura une production d'acides gras conduisant à des dépôts plus importants de triglycérides dans les adipocytes.

Après ces explications, nous avons une vision plus précise de la manière avec laquelle le microbiote intestinal influence la prise de poids. Il ne possède pas d'effets direct sur celle-ci. Son action va se traduire par une baisse de l'activité de plusieurs enzymes/protéines comme le FIAF ou l'AMPK. Notre métabolisme s'en trouvera altéré avec pour conséquence une prise de poids.

Jusqu'à présent, nous nous sommes focalisés sur le système digestif et le microbiote intestinal. Nous avons principalement traité de l'augmentation de la masse grasseuse, l'un des symptômes les plus importants de l'obésité. Pourtant, d'autres points sont remis en cause dans cette pathologie. Il y a notamment la satiété. Les personnes obèses expérimentent des pulsions alimentaires à cause de la nature du régime occidental dont il a été fait mention. (15) Elles n'arrivent plus à satisfaire leur satiété.

Nous allons voir que le microbiote intestinal agit sur ce paramètre. Cette influence s'explique par l'existence d'une interaction entre le cerveau, le système digestif et notre microbiote intestinal.

2.4. Une interaction entre le cerveau et le microbiote intestinal

2.4.1. Sa découverte

Un lien entre le cerveau et le système digestif fut proposé dans les années 1800. Le récit suivant permettra de comprendre son principe initial. Il met en scène deux personnages : Alexis Saint Martin et William Beaumont.

Alexis Saint Martin (1802 - 1880) était un trappeur. Ce métier consiste à chasser des animaux dans le but d'obtenir leurs fourrures et de les commercialiser. (76) Ce dernier se trouvait dans un poste de traite lorsqu'il fut atteint par une balle perdue. Cette dernière perfora son estomac.

Alexis Saint Martin fut pris en charge par William Beaumont (un chirurgien de l'armée américaine). (77) En dépit de la blessure et de sa gravité, William Beaumont (1785 - 1853) réussit à sauver Alexis Saint Martin. Malgré les soins apportés, l'incident laissa une trace de son passage : une fistule qui permettait de voir l'intérieur de l'estomac. (77) La progression de la digestion était visible à l'œil nu.

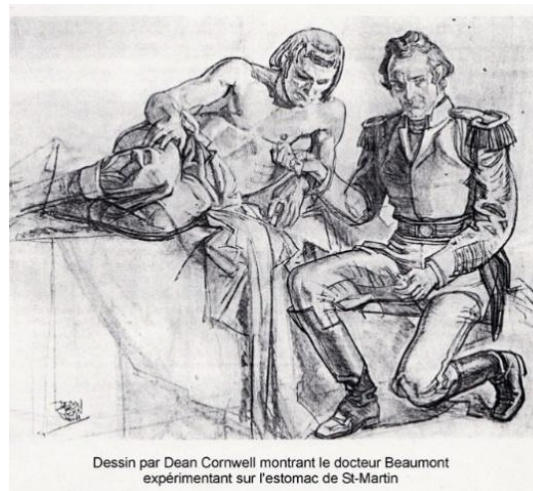


Figure 18: Dessin de William Beaumont pratiquant une expérience sur Alexis Saint Martin. Dessin réalisé par Dean Cornwell (1892-1960) (78)

William Beaumont n'était point célèbre et il vit là une opportunité de se démarquer. Il décida d'étudier la digestion.

La figure 17 montre sa manière de procéder : il plaçait de la nourriture à l'intérieur de l'estomac à l'aide d'un fil. Il la retirait bien plus tard pour d'observer la progression de la digestion. Il avait remarqué que lorsqu'Alexis Saint Martin ressentait de la douleur ou de la colère, le processus de digestion s'en retrouvait impacté. En observant cela, William Beaumont eut l'intuition qu'il devait y avoir un lien entre les émotions – nous pouvons également parler d'état mental – et le système digestif pour que ces dernières impactent la digestion. (77)

Il faut garder à l'esprit que ce lien proposé par William Beaumont n'est pas aussi précis et détaillé que nous le connaissons aujourd'hui. L'amélioration des connaissances scientifiques a permis de mieux comprendre la manière avec laquelle le cerveau et le système digestif communiquent entre eux.

2.4.2. Le nerf vague et le système digestif

Pour pouvoir communiquer, le cerveau et le système digestif disposent de plusieurs moyens tels que les nerfs – plus précisément le nerf vague – et le système sanguin. Le nerf vague permet entre autres de rapporter en temps réel l'état du système digestif à l'aide de messages nerveux. (9) Ces derniers sont intégrés et analysés par le noyau arqué dans l'hypothalamus. (9) Cette zone cérébrale n'est pas indiquée sur la figure 5.

La tâche du noyau arqué consiste à recevoir des signaux hormonaux et humoraux – ce terme désigne des signaux transportés par le sang comme des nutriments – provenant des tissus adipeux et du tractus digestif. (79) Ces signaux lui permettent de réguler des fonctions comme la faim, la satiété, le poids corporel ou encore l'équilibre énergétique. (79)

Le microbiote intestinal produit des signaux destinés au cerveau (ex : les AGCC). Ces derniers ne sont pas directement reçus par le cerveau. Ils sont détectés par des cellules intestinales : les cellules entéro-endocrines. (9) Ces cellules régulent la motricité intestinale et les sécrétions digestives. Elles produisent principalement des hormones digestives comme le GLP-1, la cholécystokinine ou le peptide YY. (9)

Après avoir détecté les métabolites du microbiote intestinal ou des hormones, ces cellules envoient des signaux – hormonaux ou nerveux – au cerveau par le biais des voies afférentes vagales ou du système sanguin. En réponse à ces derniers, le cerveau active des mécanismes tels que le système nerveux autonome pour réguler l'intestin. La figure 18 décrit cet échange.

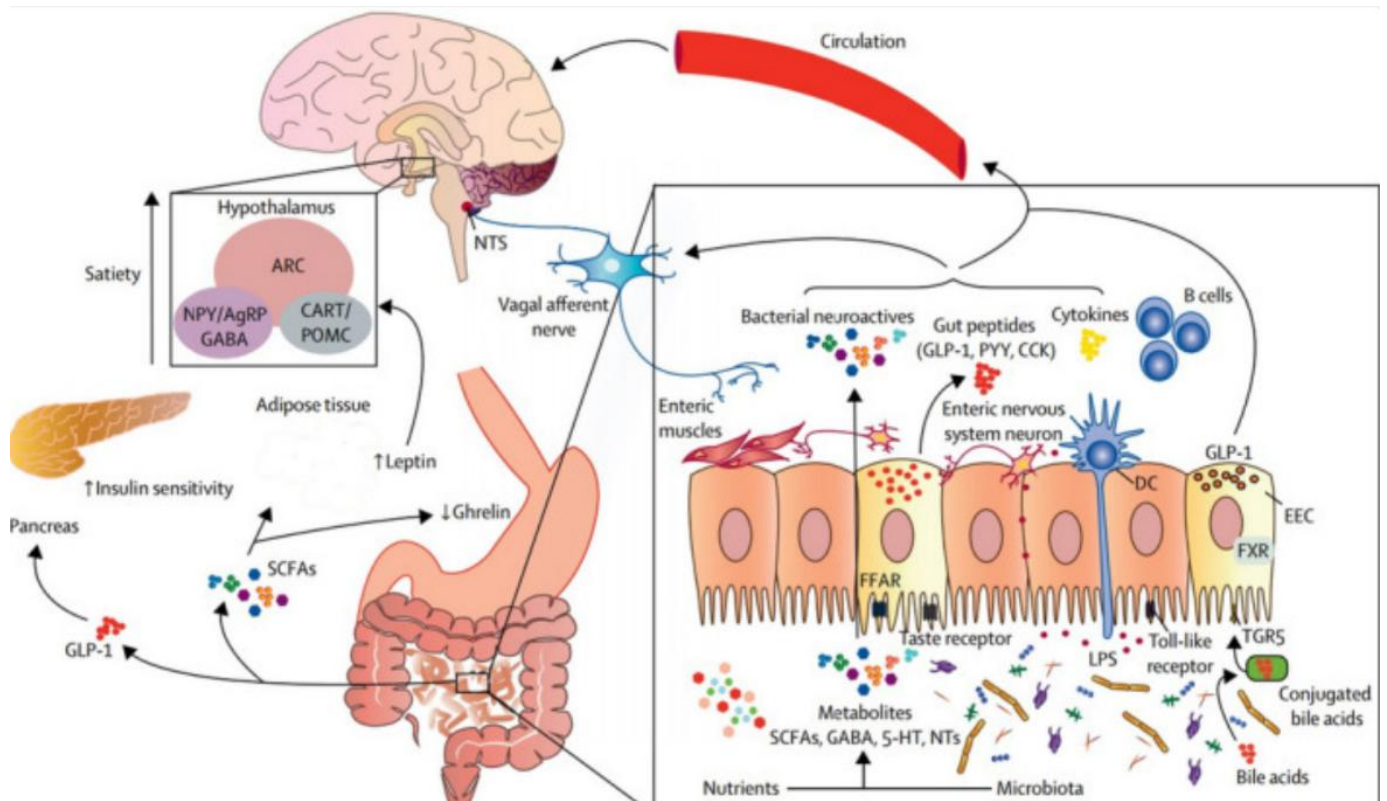


Figure 19: Représentation simplifiée de la communication cerveau - système digestif (3)

La partie droite de la figure reprend ce que nous avons observé sur la figure 13 à savoir la muqueuse intestinale. Nous avons une couche d'entérocytes avec le milieu sanguin en haut et la lumière - comprenez l'intérieur - de l'intestin en bas.

Le microbiote intestinal produit des métabolites comme énoncé plutôt (AGCC, sérotonine, etc.) qui sont absorbés par les entérocytes. Ces mêmes métabolites sont capables d'influencer la production de signaux (hormones, peptides, etc.) des cellules de l'épithélium intestinal. (3) Les métabolites et signaux produits par notre système digestif communiquent avec le cerveau en empruntant la voie nerveuse (nerf vague) ou la voie sanguine. Focalisons-nous sur ceux produit par le microbiote intestinal : les AGCC. Ces derniers sont principalement contenus dans des aliments riches en fibre (légumes, fruits, légumineuse etc.) (11)

À la suite d'un repas, ces derniers induisent la synthèse de la leptine par notre intestin.

En parallèle, nous pouvons noter une diminution de la ghréline, l'hormone de la faim. (3) La leptine agit à son tour sur notre cerveau pour que nous ressentions de la satiété.

En réponse à cela, ce dernier influe sur le fonctionnement du tube digestif (augmentation des sécrétions digestives pour favoriser la digestion, activation du péristaltisme pour faire progresser le bol alimentaire, etc.). Au travers des études, il est question de « *gut-brain axis* » ou « *gut-microbiota-brain axis* ». Soulignons que notre comportement alimentaire est influencé par cet axe et l'inverse est tout aussi vrai. Notre comportement alimentaire peut perturber le « *gut-brain axis* ».

2.4.3. L'impact de notre comportement alimentaire sur le « *gut-brain axis* »

Nous avons débuté cette thèse en parlant de notre comportement alimentaire et des changements subi par ce dernier. Nous avons essentiellement insisté sur nos habitudes de vie et l'alimentation en elle-même qui sont des facteurs externes.

D'autres facteurs – cette fois-ci internes – déteignent également sur notre comportement alimentaire (11) :

- Notre système de récompense basé sur la dopamine
- Les hormones orexigènes avec la ghréline et l'insuline. Elles stimulent l'appétit et favorisent la prise de poids.
- Les hormones anorexigènes produites par notre système digestif avec la cholécystokinine, la leptine, le peptide YY, la sérotonine. Elles s'opposent aux hormones orexigènes car elles induisent la satiété.

Notre comportement alimentaire est capable d'altérer cette organisation. La dysbiose – induite par notre alimentation – va déclencher ladite altération.

La figure 19 illustre l'effet du microbiote intestinal sur notre comportement alimentaire. En 2020, Gupta *et al.* ont écrit un article relatant la place du « *gut-brain axis* » dans l'obésité et les addictions alimentaires. (9) La figure 19 reprend également plusieurs points déjà abordés comme la dégradation de la muqueuse intestinale et les caractéristiques de l'alimentation chez les personnes obèses.

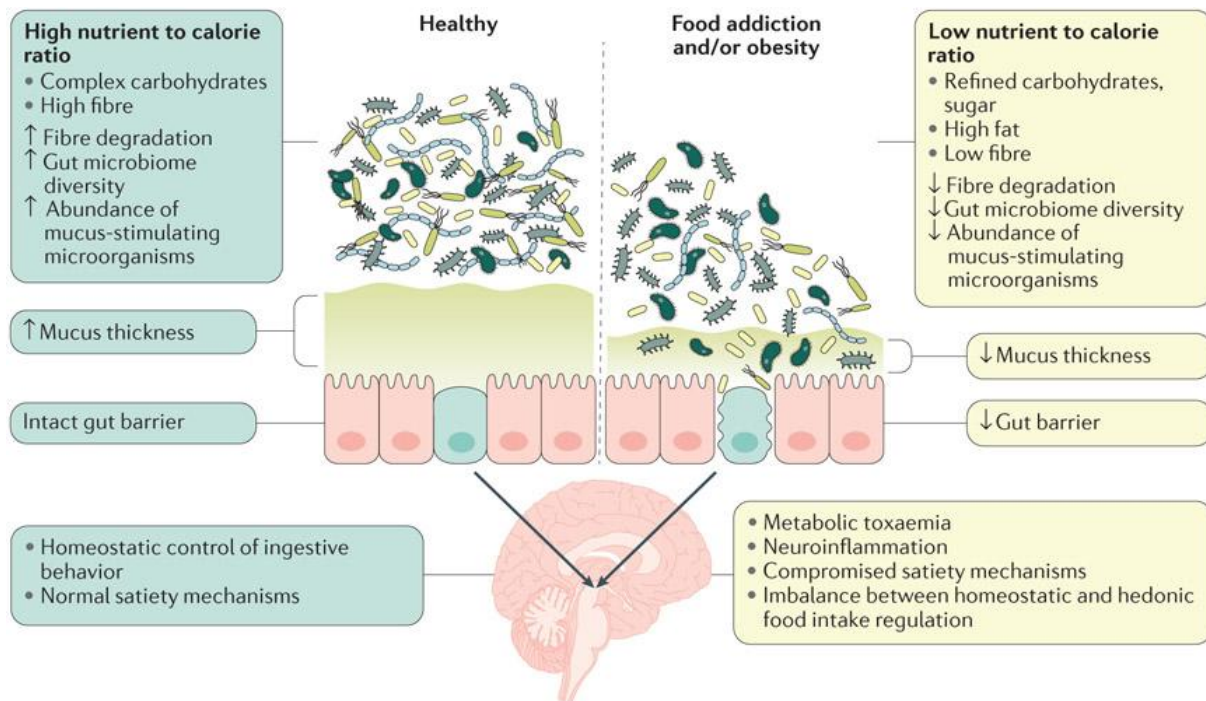


Figure 20: Rôle de l'alimentation et du microbiote intestinal dans la régulation du comportement alimentaire (9)

Cette image schématise deux cas de figure : la partie gauche fait référence à un individu en bonne santé tandis que la partie droite fait référence à un individu en situation d'obésité. Pour comprendre la figure, cette dernière doit être lue du haut vers le bas. Pour chaque cas, nous étudions les mêmes points. Nous partons de l'alimentation en observant ses effets sur notre muqueuse intestinale et sa perméabilité. Ensuite, nous étudions les effets sur la santé en général. Nous nous intéresserons principalement au comportement alimentaire.

Pour ce qui est de l'alimentation chez le sujet obèse, nous retrouvons les caractéristiques du régime occidental avec des glucides raffinés, une importance des acides gras et une pauvreté en fibres alimentaires.

S'en suit une diminution de la diversité microbienne avec une augmentation de la perméabilité intestinale. (9)

En parallèle, l'alimentation du sujet sain est plus riche en carbohydrates complexes (pain complet, légumineuses, fruits, légumes, etc.) et en fibres alimentaires. Le microbiote intestinal possède une meilleure diversité et la muqueuse intestinale est bien plus imperméable. (9) Les mécanismes de la satiété chez le sujet sain fonctionnent bien. Nous pouvons nous référer à la partie précédente en disant que la communication dans le « *gut-brain axis* » se déroule sans interférences.

La partie droite de la figure 19 avec l'obésité doit retenir notre attention. Elle rappelle l'endotoxémie retrouvée dans l'obésité. Gupta *et al.* (2020) expliquent que la production des métabolites par notre microbiote intestinal peut être altérée par notre alimentation. (9)

Nous disions que les AGCC stimulent la libération de leptine. Gupta *et al.* précisent qu'ils provoquent également la libération d'autres hormones anorexigènes (cholécystokinine, GLP-1, peptide YY, sérotonine). Etant donné que les personnes obèses possèdent une alimentation pauvre en fibres, la synthèse des AGCC s'en retrouve impactée. Par conséquent, comme indiqué sur la figure 19, la libération des hormones de la satiété est réduite. L'endotoxémie participe également à cette réduction. (9)

Les hormones anorexigènes se fixent sur des récepteurs au niveau des fibres nerveuses vagues afférentes (figure 18). Ce sont les nerfs qui conduisent les messages nerveux au cerveau. En se fixant sur ces récepteurs, des messages nerveux sont produits pour informer le cerveau que nous venons de manger. Ces récepteurs sont présents au niveau de l'hypothalamus car ces hormones peuvent aussi y accéder par le sang comme indiqué sur la figure 18.

Au-delà de la production réduite des AGCC, une diminution du nombre de récepteurs aux hormones anorexigènes est observée aussi bien sur les fibres nerveuses vagues afférentes qu'au niveau de l'hypothalamus. Gupta *et al.* précisent que cette baisse est due à l'endotoxémie. (9) D'une part, nous avons une raréfaction des hormones anorexigènes. D'autre part, il y a une insensibilité à ces dernières, elles n'ont plus d'effet.

Autrement dit, la balance entre la modération et l'excès – en ce qui concerne notre alimentation – penche davantage vers l'excès donnant lieu à des pulsions alimentaires. Ces conditions favorisent le développement de l'obésité. (9)

Au premier abord, l'obésité semble être une pathologie reposant sur un principe simple : une suralimentation. Cependant, nous avons déterminé que plusieurs composantes concourraient à la survenue de cette maladie comme la qualité et la quantité de l'alimentation ou les moments durant lesquels nous nous restaurons.

L'obésité est en réalité une affection complexe mobilisant plusieurs mécanismes biologiques : le métabolisme lipidique, les systèmes nerveux et hormonaux, etc. Au cœur de ce système, un élément capital : le microbiote intestinal. Dans toutes les parties en lien avec le développement de l'obésité, le microbiote intestinal est présent. Cet organe à part entière est capable d'influencer une pathologie et de communiquer avec d'autres organes. Il n'est pas étonnant que le système digestif soit qualifié de « deuxième cerveau ». Ce titre est dû en grande partie au microbiote intestinal.

En étudiant la place de ce dernier dans l'obésité, nous sommes tentés en quelque sorte de réfléchir à l'envers. Si ce dernier intervient dans le développement de l'obésité, serait-il possible qu'il puisse également remédier à certains symptômes de l'obésité ?

Nombreuses sont les personnes qui s'évertuent à trouver une solution contre l'obésité.

Dans l'introduction, nous avons expliqué que certaines d'entre elles s'étaient orientées vers le jeûne intermittent. Dans les prochaines pages, nous nous intéresserons à l'impact de cette pratique sur l'obésité. De la même manière que les parties précédentes, nous intriquerons le jeûne intermittent et le microbiote intestinal.

3. Le jeûne intermittent

3.1. Définition

Avant d'entamer cette partie, il est utile de différencier les notions de « jeûne » et de « jeûne intermittent ».

Le jeûne correspond à la privation de nourriture, voire de boisson pendant une certaine durée. Je précise que l'abstention de boisson est surtout retrouvée dans les jeûnes religieux comme le jeûne du Ramadan relaté dans les « hadiths » ou le jeûne du christianisme des origines relaté dans la philocalie des pères Neptiques. La durée d'abstention – pour ces jeûnes religieux – va rarement au-delà de 24 heures car se priver de boisson sur une période longue représente un danger pour la santé : déshydratation, baisse de tension, épaissement du sang, coma, mort. (80)

Le jeûne intermittent quant à lui consiste à alterner des périodes de jeûne avec des périodes où l'on peut s'alimenter (ex : l'*alternate day fasting*, la méthode 5 : 2). A première vue, la distinction peut sembler évidente mais elle est nécessaire pour éviter toute confusion.

3.2. Les types de jeûne intermittent

Il existe trois principaux schémas comme représentés sur la figure 26 (81) :

- L'**Alternate Day Fasting** (ADF) qui consiste à jeûner un jour complet sur deux.
- La méthode 5:2. Pour celle-ci, la personne mange normalement pendant 5 jours de la semaine. Pour les deux jours restants, elle réduit ses apports caloriques de 70 % à 75 %. Elle peut même aller jusqu'à 100 %.
- La dernière méthode est le **Time Restricted Feeding** (TRF). Cette méthode consiste à jeûner pendant une période de la journée (entre 14 et 18 heures) et à manger pendant le reste de la journée (entre 6 et 10 heures). (37)

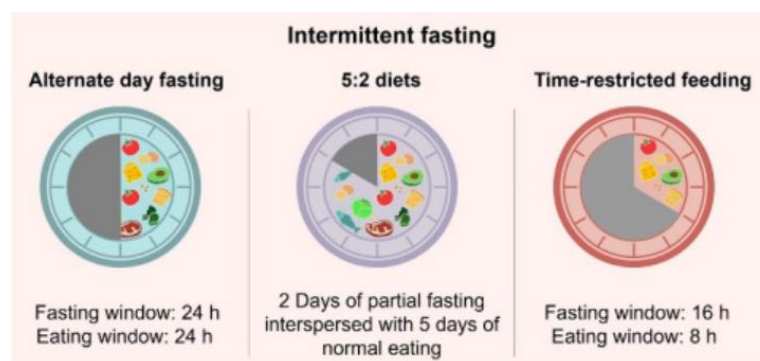


Figure 21: Les différents types de jeûne intermittent (82)

Sur ce schéma, les descriptions de l'ADF et la méthode 5 : 2 correspondent aux informations énoncées un peu plus tôt. En ce qui concerne le TRF, il est précisé que la fenêtre de jeûne est de 16 heures. Nous avons apporté une précision sur ce point, cette fenêtre est variable entre 14 et 18 heures. Nous pouvons aller au-delà de 18 heures de jeûne par jour.

Nous allons voir que toutes ces méthodes ne sont pas équivalentes en termes de contraintes.

3.2.1. *L'alternate day fasting et la méthode 5 : 2*

Approfondissons le processus du jeûne l'espace d'un instant.

Lorsque l'on débute un jeûne de plusieurs jours, le corps traverse une période d'adaptation durant laquelle il va devoir puiser dans ses réserves pour fournir de l'énergie. Pour rappel, le corps privilégie le glucose en premier lieu. (69) Ce dernier se retrouve rapidement épuisé au bout d'un jour de jeûne. Pour pallier ce manque, le corps bascule sur les protéines pour produire du glucose.

Cette alternative comporte un risque de fonte musculaire. (69) Cela explique pourquoi nous changeons de source énergétique aux alentours du 3^{ème} jour en utilisant les lipides. (69) Le processus d'autophagie est aussi enclenché. (83)

Cette période entre J1 et J3 est souvent contraignante à vivre car le corps opère des changements métaboliques. La sensation de faim est très présente et le corps ressent une fatigue inhabituelle. Pour de nombreuses personnes, cette étape est difficile (J2).

Nous allons voir que l'ADF et la méthode 5 : 2 se démarquent d'un jeûne classique par un point important : la frustration. Cette même frustration peut entraîner un retour aux anciennes habitudes alimentaires responsables de l'obésité. Nous parlons de « comportement yo-yo ». (84)

En pratiquant ces deux méthodes, nous ne laissons pas le temps à notre corps de s'adapter à l'état de jeûne. Nous oscillons sans cesse entre la restriction et le plaisir.

Nous pouvons supposer que ces deux méthodes, restrictives et frustrantes ne fonctionnent pas sur la durée car cela revient à ne pratiquer que la phase contraignante d'un processus de mise en place du jeûne thérapeutique. Cette mise en place se traduit par une apparition des bénéfices du jeûne. En parallèle de l'aspect alimentaire, notre rythme circadien est également impacté par l'ADF et la méthode 5 : 2. En effet, lors des journées pendant lesquelles nous pouvons manger, il n'y a pas de cadre en termes d'horaires.

Les personnes sont libres de manger quand elles le souhaitent.

Nous avons exposé les conséquences de ce comportement sur le rythme circadien. Les inconvénients de l'ADF et la méthode 5 : 2 vont dessiner un contraste avec le TRF.

3.2.2. Le *time restricted feeding*

Le premier avantage rencontré avec ce type de jeûne intermittent est son adéquation avec notre rythme circadien.

Au sein du Halberg Hospital and Research Institute en Inde, Singh *et al.* (2020) ont étudié ce jeûne en particulier. Ils ont étudié deux groupes de 11 personnes pendant 4 semaines dans une étude cross over. Les deux groupes expérimentaient chacun les deux schémas alimentaires. (85) En ce qui concerne la fenêtre d'alimentation, le premier groupe commençait à manger le matin, de 08h00 à 09h30, tandis que le deuxième groupe commençait à manger le soir de 20h00 à 21h30.

Pour le groupe du soir, Singh *et al.* ont rapporté une augmentation significative de l'IMC et du tour de taille.

Ces changements n'étaient pas observés dans le groupe du matin. Les sujets s'alimentant le matin conservaient l'intégrité de leur rythme circadien. Singh *et al.* expliquent que débiter l'alimentation le matin permet d'être en phase avec notre rythme circadien. En revanche, lorsque l'on mange le soir, il y a une prédisposition à devenir obèse.

Cette étude appuie un fait : manger à la « mauvaise heure » va engendrer une désynchronisation de notre rythme circadien notamment dans les sociétés occidentales où plus d'un tiers de la consommation calorique journalière est consommé durant le soir. (86)

Le TRF préviendrait la survenue de l'obésité par son intermittence et sa cohérence avec notre rythme circadien.

Il est clair que le jeûne intermittent peut être pratiqué de différentes façons comme nous l'avons vu. Avant de poursuivre sur l'aspect thérapeutique du jeûne, il est intéressant et nécessaire de s'intéresser à l'histoire et au sens du jeûne.

3.3. Les origines du jeûne

Il est impossible aujourd'hui de préciser avec certitude la période durant laquelle l'Homme a introduit le jeûne dans son quotidien.

Cette pratique très ancienne est retrouvée dans différentes époques comme l'Antiquité ou le Moyen-âge. (87) Le jeûne occupe une place importante dans certaines médecines. Nous pouvons citer la médecine ayurvédique, la médecine prophétique, la médecine russe, etc.

Des traces du jeûne ont également été retrouvées dans le Mahâbhârata. (88) C'est une épopée sanskrite dont la rédaction remonte à la période védique. (89) Cette période se situe entre le II^{ème} et le I^{er} millénaire avant notre ère. C'est dire à quel point le jeûne est une pratique ancienne.

Le jeûne a longtemps été pratiqué en tant qu'observance religieuse. Herbert M. Shelton (1895 - 1985) – un hygiéniste du 20^{ème} siècle – explique que cette coutume était accomplie par de nombreux peuples en Assyrie, en Perse, à Babylone, en Scythie, en Grèce antique, dans la Rome antique, aux Indes, à Ninive, en Palestine, en Chine, au nord de l'Europe par les druides et en Amérique par les Indiens. (90)

Pour certaines populations, le jeûne servait à la préparation de rites religieux comme le baptême ou la communion. (90) Il était également utilisé comme un moyen de pénitence en signe de deuil. (90) Pour reprendre ce point, le jeûne est souvent référé – de nos jours encore – à une prescription religieuse. Cette phrase invite à la réflexion.

3.4. Un effet au-delà de la matière

Une personne n'ayant jamais jeûné de sa vie va se poser cette question : pourquoi irait-on se priver de nourriture et de boisson ? Depuis notre tendre enfance, nous avons été élevés avec la doctrine des trois repas par jour. Bien entendu, ce n'est pas une généralité absolue. Cependant, bon nombre d'entre nous avons grandi avec cette vision. Par conséquent, l'idée de jeûner peut sembler saugrenue pour de simples mortels, y compris pour la majorité des professionnels de santé contemporains qui, à l'extrême, la considèrent dangereuse. Pourtant, cette idée simple était autrefois une réalité respectée et appliquée par de nombreux peuples.

C'est là que nous devons réfléchir à la notion de « prescription religieuse ». Lorsqu'un acte religieux nous est prescrit, le bienfait derrière ce dernier ne nous paraît pas évident sur-le-champ. Ce que nous devons avoir à l'esprit est qu'il réside toujours une sagesse derrière une prescription. L'argument est difficile à comprendre ou entendre. Cependant, cette sagesse ne nous est pas inatteignable. Elle demande d'arpenter le chemin.

Malgré cette incompréhension temporaire, le croyant s'efforce d'accomplir cet acte. C'est là qu'intervient la foi.

Le mot « foi » issu du latin « *fides* » signifie confiance. Le croyant se doit de faire confiance à la Personne – dans notre cas, Dieu – nous ayant prescrit le jeûne même si cela va à l'encontre de notre raison. Nous patientons dans la difficulté de la faim et de la soif pour prouver notre amour envers Dieu. Quand on aime, on ne compte pas. Ce genre d'exercice nous aide à nous détacher du matériel pour que nous puissions nous focaliser sur le spirituel, l'immatériel. Nous nous détachons de l'ancrage matériel. Pour pouvoir se rapprocher du Premier, nous devons faire abstraction de ce qui nous entoure. En se privant de nourriture, l'Homme se débarrasse momentanément d'un bien pour prendre conscience du bienfait que représente ce dernier.

C'est lorsque l'on perd une chose qu'on apprécie réellement sa juste valeur. En jeûnant, nous nous mettons à la place du démuné n'ayant pas de quoi se nourrir.

Le jeûne rappelle parfaitement à quel point l'être humain est faible : si une personne débute un jeûne, elle devra à nouveau se nourrir tôt ou tard. Cette privation est certes douloureuse mais point fatale. Nietzsche ne disait-il pas que « *tout ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort* » ?(91)

Lorsque nous jeûnons, nous supportons cette douleur – de courte durée – afin d'en tirer le plus grand bien à la fois sur le plan matériel (sur notre corps) et le plan spirituel (notre âme). Le croyant va profiter du jeûne pour renforcer son âme. Le jeûne nous rend plus forts, plus grands, plus mûrs.

Le jeûne est bien plus qu'une simple pratique alimentaire. Le jeûne est une école. Nous y apprenons, la patience, l'empathie, la souffrance, la force, la résistance, la santé, etc. Le jeûne est en quelques sortes un moyen d'oublier ce bas monde éphémère. Un moyen de se rappeler qu'un jour nous devons le quitter qu'on le veuille ou non.

Cette courte mais nécessaire pause spirituelle accomplie, reconcentrons-nous sur l'aspect matériel du jeûne. Nous disions que le jeûne est une pratique remontant à plusieurs millénaires avant notre ère. Pour aller un peu plus loin, nous pouvons présumer que le jeûne existait bien avant l'émergence des premières civilisations. Lorsqu'on pense au jeûne, nous pensons tout de suite à l'Homme car la pratique du jeûne est en particulier connue d'un point de vue religieux comme il a été précisé. Pourtant, nous ne sommes pas les seuls à l'accomplir. En effet, il est intéressant de noter que d'autres espèces pratiquent le jeûne de manière instinctive (ex : les animaux, les plantes).

3.5. Le jeûne, un phénomène naturel

Quoi de mieux pour comprendre et illustrer ce terme que l'observation de notre environnement et des faits historiques. Nous allons brièvement citer des exemples de jeûnes dans la nature au travers des animaux et des plantes. (90)

3.5.1. Le jeûne chez les animaux

Le premier exemple qui vient à l'esprit quand on parle de jeûne chez les animaux est l'hibernation. Pour rappel, l'hibernation est un moyen utilisé par les animaux pour survivre à la période hivernale. (90) Ce mot est issu du latin « *hibernare* » signifiant « passer l'hiver ». C'est un temps difficile où la nourriture se fait plus rare et les températures diminuent. (90) Pour faire face à cette période, les animaux ont recours à des moyens relevant de la survie.

Les ours, les écureuils, les crapauds, les marmottes, les hérissons et beaucoup d'autres encore constituent des réserves de graisses en augmentant leurs apports nutritifs avant le début de la saison hivernale. Une fois cette dernière arrivée, ils vont se mettre en hibernation. C'est un sommeil durant lequel le métabolisme, la circulation et la respiration vont fonctionner au ralenti. Étant dans l'incapacité de trouver de quoi s'alimenter, les animaux n'ont pas d'autres choix que de puiser dans leurs réserves de graisse sans pouvoir consommer quoi que ce soit : ni eau ni nourriture. (90) Cette façon de s'adapter à son environnement en se privant de nourriture correspond parfaitement à la définition du jeûne.

Les animaux hibernent-ils en étant conscient de ce qu'ils font ou par pur instinct ? Nous pouvons imaginer que la réponse est partagée. Comme nous le disions, les animaux – à l'image de la fourmi – redoublent d'effort pendant la période pré-hivernale pour mettre en place des réserves.

Un tel comportement ne peut relever uniquement de l'instinct. S'ils agissent de la sorte, c'est qu'il existe une forme de conscience de la période hivernale et de ses difficultés chez eux.

3.5.2. Le jeûne chez les plantes

À l'approche de l'hiver, les plantes adoptent également un mécanisme d'adaptation. Durant l'automne, la majeure partie d'entre elles – les plantes à feuilles caduques en particulier – perdent leurs feuilles. (90) La photosynthèse n'ayant plus lieu, la sève riche en sucres débute sa descente vers les racines afin d'être stockée. Cette migration est due au fait que les racines sont isolées du froid et font office de stockage pour la plante. (90) Le principe est le même que pour les animaux. En agissant ainsi, les plantes constituent leurs réserves pour l'hiver.

Quand on regarde une plante pendant une période de gel intense, on comprend que cette dernière réagit à son environnement. Les feuilles deviennent pâles, les branches perdent de leur robustesse. Les plantes se recroquevillent sur elles-mêmes. Elles donnent l'impression qu'elles sont sur le point de mourir, mais il n'en est rien. A l'arrivée du printemps, ces dernières reprennent vie car elles ont pu survivre en puisant dans leurs réserves.

Revenons aux animaux. L'hiver n'est pas la seule situation pendant laquelle les animaux se mettent en état de jeûne. Ils peuvent également y avoir recours lorsqu'ils sont blessés ou malades.

3.5.3. Le jeûne en cas de blessure

Les animaux sont un excellent exemple pour prendre conscience qu'une atteinte au corps pousse au jeûne. Herbert M. Shelton expliqua que le simple fait d'observer les animaux dans leur quotidien est une grande source d'apprentissage. (90)

Nul besoin de devoir absolument les placer dans des conditions particulières pour pouvoir comprendre des phénomènes biologiques ou d'autres processus. (90) Il a également décrit dans son livre les expériences de nombreux médecins de son époque comme les docteurs Felix Leopold Oswald et Erwin Liek.

Le docteur Felix Leopold Oswald (1845-1906) rapporte le cas d'un chien ayant été enfermé dans le grenier d'une grange. (90) Une fois, lors de l'ouverture du grenier, le chien tomba du grenier dans l'étage inférieur de la grange. Il vint s'écraser sur le dur pavé « *avec un craquement qui semblait avoir brisé tous les os de son corps* ». (90) Le chien était dans un piteux état : « *du sang coulait de sa gueule et de son nez* ». (90) Le Dr Oswald ramena la bête chez lui pour lui donner une chance de survivre.

En l'examinant, il découvrit que le chien avait deux pattes et trois côtes brisées. De plus, « *d'après la façon dont il soulevait la tête et respirait avec peine, de temps en temps, il semblait probable que ses poumons avaient été atteints* ». (90)

Le Dr Oswald nota que le chien refusait de toucher à sa nourriture durant 20 jours et 20 nuits. Cependant, le chien prenait toujours un peu d'eau. A la fin de la troisième semaine, il mit un terme à son jeûne avec une soucoupe de lait sucré. (90)

Le docteur Erwin Liek (1878-1935) vécut également un cas similaire avec trois de ses chiens. L'un d'eux fut percuté par une voiture lui causant des lésions internes et de multiples fractures. Un autre tomba gravement malade - il avait des diarrhées sanglantes avec du pus - après avoir ingéré une importante quantité de mort-aux-rats. Le dernier perdit un œil en se disputant avec un chat.

Les réactions des trois chiens furent identiques : ils se mirent à jeûner. (90) Ces exemples suggèrent que le jeûne est un moyen pour les animaux de se rétablir lorsque ces derniers sont blessés.

Herbert M. Shelton poursuit dans ce sens en parlant du jeûne dans la maladie.

3.5.4. Le jeûne en cas de maladie chez les animaux

Il explique dans son ouvrage que les animaux malades refusent toute nourriture. « *Le fermier sait que son cheval fourbu ne mangera pas : il repousse sa ration* ». (90) Tout éleveur sait que lorsque ses animaux déclinent toute nourriture ou en consomment de moins en moins au fil du temps ; ces derniers souffrent probablement d'un problème de santé. (90) Ils vont refuser de s'alimenter jusqu'à ce qu'ils se rétablissent. Les docteurs Oswald et Liek le rejoignent sur ce point.

Le Dr Oswald dit ceci : « *une maladie sérieuse pousse tout animal à jeûner. Le daim blessé se retire dans un antre écarté et s'abstient de manger des semaines de suite* ». (90)

Le Dr Liek quant à lui observe que « *les petits enfants et les animaux, guidés par un instinct infailible, limitent le plus possible leur nourriture s'ils sont malades ou blessés* ». Nous retrouvons à nouveau cette notion d'instinct dont nous avons parlé un peu plus tôt. (90)

En observant la place du jeûne dans le quotidien des animaux et des plantes, il paraît judicieux de se demander : qu'en est-il de nous ? Possédons-nous également cette faculté à jeûner lorsque le besoin se fait ressentir ? Sommes-nous enclins à nous priver de nourriture – tout en gardant une hydratation – en situation de maladie par exemple. Par le passé, des médecins comme Hippocrate se sont posé la question.

3.6. Une autre approche du jeûne

Selon E. Littré, Hippocrate de Cos remarqua que « *des malades, ayant mangé le premier ou le second jour après le commencement de la fièvre, en avaient été incommodés sans cependant que l'intensité de l'affection en eût été considérablement augmentée, mais que s'ils mangeaient plus tard, il en était tout autrement, et qu'ils en souffraient bien davantage.*

C'est de là qu'il a tiré le précepte de tenir à la diète rigoureuse les malades, surtout pendant le temps où la maladie est encore pleine d'activité et de force ». (92)

Dans ce passage, Hippocrate souligne ceci : plus la maladie est à un stade avancé et plus il est conseillé de ne pas s'alimenter. Selon lui, l'organisme d'une personne malade est moins enclin à accepter toute nourriture.

Lorsqu'une personne est malade, il arrive souvent que cette dernière n'ait pas envie de manger. Elle ressent une perte de goût – une dysgueusie – ou encore une perte d'appétit. Chacun d'entre nous, moi le premier, avons déjà expérimenté cet état. Nous pouvons tout à fait supposer que ces symptômes, causés par diverses pathologies (grippe, gastro-entérite, etc.) sont des moyens mis en place par notre organisme nous incitant à réduire nos apports caloriques afin que l'on puisse se rétablir.

La réduction de notre alimentation peut quelques fois aboutir à l'abstention complète de nourriture. Notons que cet état rappelle les observations d'Hippocrate. La fièvre est un bon exemple pour illustrer ce propos.

La fièvre est un symptôme retrouvé dans bon nombre de pathologies comme les infections (virales, bactériennes, etc.) ou les maladies auto-immunes. Cependant, en plus d'être un symptôme, la fièvre est également un mécanisme de défense du corps humain.

Dans l'infection, l'élévation de la température corporelle, ne serait-ce que d'un degré, va être délétère pour le pathogène en limitant sa prolifération. (93) En parallèle, une hausse de la température corporelle va rendre le système immunitaire plus efficace lors d'une infection par exemple.

Heintzman *et al.* (2024) ont expliqué dans une étude que la fièvre induisait une réponse immunitaire plus performante. Par exemple, cette dernière se manifeste par une production d'anticorps plus importante. Ils décrivent également une meilleure prolifération des cellules immunitaires dans l'organisme.

Nous voyons avec ces éléments que la fièvre n'est pas qu'un simple symptôme. En complément de cet attribut, la fièvre favorise la réaction du corps lors d'une pathologie. (94)

Transposons cette image à la perte d'appétit ou de goût. Ces symptômes seraient un moyen mis en place par notre organisme pour nous pousser à jeûner de manière inconsciente afin de ne pas gêner nos défenses immunitaires.

Nous venons de voir que le jeûne est une solution mise en place par divers êtres vivants (Homme, animaux, plantes, etc.) lorsque ces derniers se retrouvent dans une situation le nécessitant (maladie, blessure, infection, etc.). Cette réaction suggérerait un mécanisme commun, ancestral, génétique vieux comme le monde invitant à revoir la vision moderne du paradigme de la nutrition et notre rapport à cette dernière.

L'impact et les bénéfices du jeûne sur le corps ont conduit l'Homme à utiliser cette pratique dans le but de traiter les maux portant atteinte à notre santé. Nous allons retracer des exemples – qui ne sont en aucun cas une liste exhaustive – à travers l'Histoire où des personnes ont appliqué le jeûne dans notre quotidien pour ses vertus thérapeutiques.

3.7. Le jeûne : une thérapie pour le corps

3.7.1. La médecine prophétique et le jeûne

La médecine prophétique, At-Tib an-Nabawi en arabe, est une forme de médecine basée sur les « hadiths » correspondant aux dires, faits et gestes du prophète ﷺ. Cette médecine porte essentiellement sur des recommandations en termes d'hygiène, de prévention et de remèdes naturels pour avoir une vie saine et équilibrée.

Parmi ces conseils, le prophète ﷺ préconisait la pratique du jeûne intermittent dans un but spirituel en premier lieu et thérapeutique dans un second temps.

Cependant, il n'avait pas conscience des effets précis du jeûne intermittent sur notre corps. Parmi eux, nous pouvons citer (95) :

- Une diminution de la pression sanguine
- Une baisse du taux de cholestérol sanguin
- Une amélioration de la satiété et une baisse de la quantité de nourriture ingérée
- Une baisse du stress oxydatif
- Une restauration du rythme circadien
- Une baisse de la masse graisseuse

Rappelons que le prophète ﷺ était un berger ayant vécu il y a 1400 ans.

Il ne savait ni lire ni écrire. Il n'avait ni les moyens ni les connaissances pour déterminer les effets du jeûne intermittent cités plus haut. C'est l'une des caractéristiques qui font la sagesse de la médecine prophétique.

Plus récemment, d'autres personnes se sont intéressées au jeûne avec une approche plus scientifique dans différents domaines.

3.7.2. Le jeûne dans les douleurs rhumatismales

Au cours de sa carrière, rien ne prédestinait le Dr Otto Buchinger (1878-1966) à se servir du jeûne comme traitement. Otto Buchinger était médecin dans la Marine pendant la Première Guerre mondiale. Il dut quitter ce poste en 1917 en raison d'une polyarthrite rhumatoïde qui se déclara durant la guerre. Cette pathologie réduisit grandement sa mobilité le contraignant à devoir quitter la Marine pour invalidité. (96)

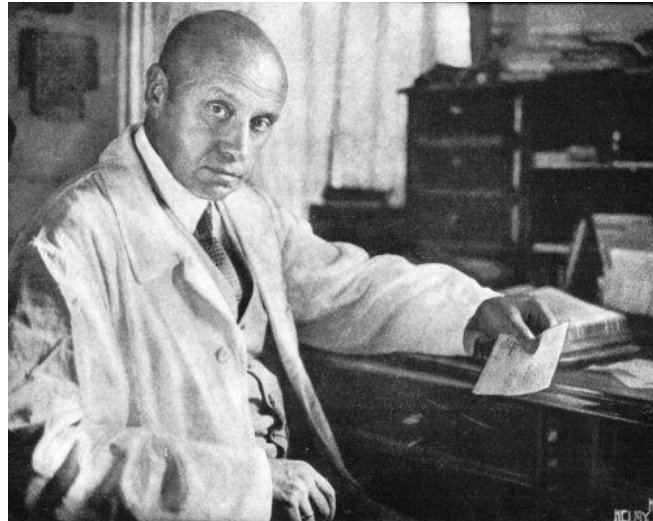


Figure 22: Le Dr Otto Buchinger (96)

D'après ses mémoires, la médecine conventionnelle ne parvenait pas à soulager ses douleurs rhumatismales. Cela le poussa à s'intéresser à des thérapies alternatives. En 1919, le Dr Gustav Riedlin (1861 - 1949) – un de ses collègues – lui conseilla d'essayer le jeûne. (96)

Suivant ses conseils, le Dr Otto Buchinger entreprit un jeûne hydrique – un jeûne durant lequel on consomme uniquement de l'eau ou des potages – de 19 jours. Le résultat fut sans appel : ses douleurs diminuèrent et il regagna sa mobilité. Après cette expérience personnelle, le Dr Buchinger étudia le jeûne pour tenter de mettre au point une thérapie par le jeûne. Il voulut à son tour le conseiller à ses patients. Il publia plusieurs ouvrages dont son plus célèbre, *Das Heilfasten* ou *Le Jeûne Thérapeutique* datant de 1935, dans lequel il décrit la physiologie du jeûne et les pathologies pouvant répondre à ce dernier. (96)

Vers la fin de sa vie, en 1953, il fonda une clinique dédiée au jeûne thérapeutique avec sa fille et son gendre Helmut Wilhelmi au bord du lac Constance à Überlingen. Aujourd'hui, la clinique Buchinger/Wilhelmi est considérée comme une référence mondiale du jeûne thérapeutique et collabore avec plusieurs établissements à travers le monde. (96)

3.7.3. Le jeûne dans les maladies psychiatriques

De l'autre côté du rideau de fer, le Dr Youri Sergueïevitch Nikolaïev (1905-1998) découvrit le jeûne par sérendipité en observant le comportement de patients atteints de pathologies psychiatriques.

Dans l'hôpital Korsakov de Moscou, la camisole chimique était utilisée chez des patients atteints de problèmes neurologiques tels que la schizophrénie. (97)

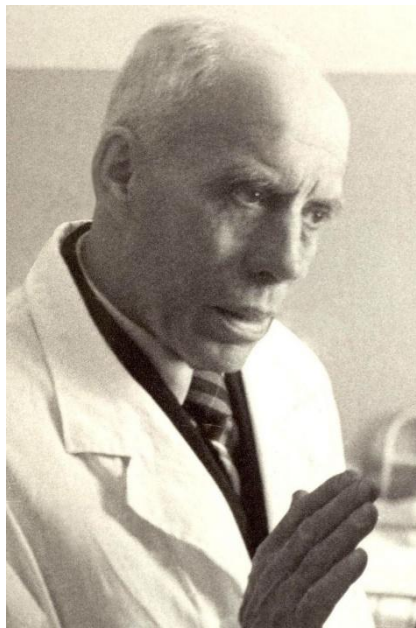


Figure 23: Youri Sergueïevitch Nikolaïev (98)

L'inconvénient de cette pratique était la perte des facultés cognitives des patients. Leurs symptômes régressaient au détriment de leur l'humanité. Parmi ses patients, le Dr Nikolaïev porta son attention sur un patient schizophrène qui refusait de se nourrir et qui était renfermé sur lui-même. Le psychiatre décida de ne pas le forcer à manger. Il suivit ce dernier pendant les jours suivants afin d'observer l'évolution de son état. Au fur et à mesure que les jours passaient, le négativisme du patient disparut. (97) Au bout du 15^{ème} jour de jeûne, il sortit de sa chambre pour aller se promener. Il parlait de nouveau avec son entourage. Il reprit peu à peu une vie sociale normale. En d'autres termes, le patient s'était rétabli.

En constatant cela, le docteur Nikolaïev décida d'utiliser le jeûne pour soigner ses patients durant les 15 années qui suivirent cette étonnante guérison.

Il traita des patients atteints de dépression, de schizophrénie, de phobie, de syndrome obsessionnel, etc. Les durées du jeûne pouvaient varier : 25, 30 ou même 40 jours. (97) Ici, il est bien question de jeûne et non de jeûne intermittent. Malgré des résultats prometteurs, le Dr Nikolaïev se heurta à une opposition du corps médical. Les médecins avaient du mal à croire que la privation de nourriture pouvait favoriser la guérison de plusieurs pathologies neurologiques.

En réponse à ses critiques, le Dr Nikolaïev entreprit une vaste étude sur plus de 8000 patients afin d'obtenir davantage de résultats. 70 % d'entre eux présentèrent une nette amélioration de leur symptômes neurologiques et psychiatriques. (97) Le psychiatre observa également des effets somatiques sur des maladies comme l'hypertension, l'asthme, la polyarthrite ou encore l'eczéma.

Face à de tels résultats, il interpella le ministère de la Santé qui ordonna de faire des investigations pour vérifier les dires et les résultats du Dr Nikolaïev. Des médecins soviétiques militaires ont été mobilisés pour réaliser des expériences dont les résultats rejoignaient ceux du Dr Nikolaïev.

Au même titre que la clinique Buchinger/Wilhelmi, le sanatorium de Goriatchinsk propose des cures de jeûne en appliquant les préceptes du Dr Nikolaïev. Il fut fondé en 1810 en tant que station thermale en raison de la présence de sources chaudes à quelques kilomètres de la ville de Goriatchinsk. En 1995, le sanatorium mit en place des cures de jeûnes en appliquant les préceptes du Dr Nikolaïev.

D'après les quelques exemples abordés, en plus d'être une prescription religieuse, le jeûne s'avère également être un outil pour traiter divers symptômes et pathologies. Pour compléter cette liste d'exemples, il serait intéressant de se pencher sur une application au cœur de notre santé actuelle : le cancer.

3.7.4. Le jeûne et le cancer

Le nombre de cancers dans le monde ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. En France par exemple, les cas de cancers ont doublé depuis 1990. (99) Aujourd'hui, le traitement du cancer est l'un des principaux domaines d'études dans le domaine de la santé.

La chimiothérapie constitue l'un des traitements contre le cancer. Cette dernière consiste à utiliser des médicaments qui vont empêcher la croissance des cellules tumorales en agissant sur divers éléments. (100) Le principal problème des chimiothérapies réside en leurs effets indésirables. Lorsque l'on donne une chimiothérapie à un patient, cette dernière va aussi bien cibler les cellules tumorales que les cellules saines occasionnant ainsi des effets indésirables. Ce manque de précision pourrait éventuellement être à l'origine d'une baisse d'efficacité des anti-cancéreux. C'est là qu'interviennent les travaux de Valter Longo.

Valter Longo est un chercheur spécialisé en gériatrie. Son domaine de recherche à l'origine vise à ralentir les effets du vieillissement.

Il eut l'idée de travailler sur le jeûne grâce au fait suivant. Lorsque des souris suivent une restriction calorique, leur longévité est augmentée. (101) Une autre étude plus récente vient appuyer ce fait. Dans une étude ayant duré 4 ans, Acosta-Rodriguez *et al.* (2022) ont rapporté un résultat intéressant. Les chercheurs nourrissaient les souris 2 heures par jour au moment de la nuit.

Il est question ici – par opposition aux deux parties précédentes – d'un jeûne intermittent. À l'issue de l'expérience, les souris ont vu leur longévité allongée de 10 % à 35 %. (102)

Confronté à cette observation, Valter Longo émet une hypothèse. Si le jeûne permet d'allonger l'espérance de vie chez des souris par exemple, cela signifierait qu'il doit les protéger contre des éléments extérieurs afin de préserver leur santé.

Il est parti de cette supposition pour voir si le jeûne pouvait rendre l'organisme résistant à certains poisons dont l'un cité précédemment : la chimiothérapie.

Pour ce faire, il a constitué deux groupes de souris. Le premier groupe se voyait recevoir un anti-cancéreux – de l'étoposide – sans modification de leur alimentation. Ce groupe était désigné par le terme « Eto » pour étoposide. Le second quant à lui avait préalablement suivi un jeûne de 48 heures avant l'administration de l'anticancéreux. Ce groupe de souris était désigné par le terme STS signifiant « **Short Term Starvation** » ou « famine sur un temps court ». (103)

L'équipe de Longo a ensuite testé différents dosages d'étoposide, dont voici un exemple en la figure 23.

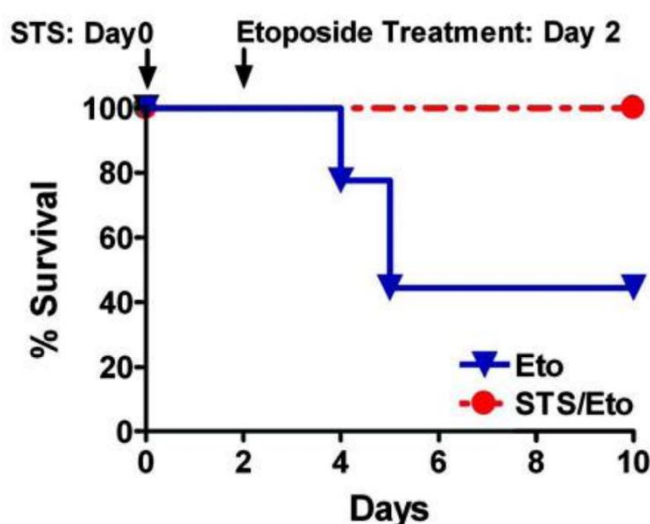


Figure 24: évolution du taux de survie en fonction temps des souris exposées à l'étoposide (103)

A partir du quatrième jour, le taux de survie diminue rapidement chez les souris n'ayant pas jeûné. Les souris STS quant à elle présentaient un taux de survie de 100 % tout au long de l'étude. Dans cette expérience, le groupe Eto comptait 9 sujets tandis que le groupe STS en comptait 6. On considérait que la souris avait survécu à l'expérience si elle était vivante au bout du dixième jour.

Les souris reçurent une dose de 100 mg/kg d'étoposide. (103) Chez l'Homme, les posologies d'étoposide commencent généralement entre 50 et 100 mg/m²/j soit 1 à 3 mg/kg/j. (104) Compte tenu de ces valeurs, les doses d'étoposide utilisées dans l'étude de Longo étaient largement au-dessus des valeurs thérapeutiques utilisées chez l'Homme.

Le taux de survie chez les souris n'ayant pas jeûné débuta sa décroissance le 4^{ème} jour. Au bout de 5 jours, 56 % du premier groupe – le groupe Eto – avait succombé à cette dose tandis que le second groupe – le groupe jeûne – ne comptabilisait aucune perte. (103)

Cette différence suggère que le jeûne procurerait une protection aux cellules saines contre la chimiothérapie. En partant de cette hypothèse, l'équipe de Longo a voulu réitérer l'expérience avec des cellules cancéreuses injectées à des souris.

Ils ont pris trois groupes de souris auxquels ils ont injecté une certaine quantité de cellules cancéreuses NXS2, une lignée de cellules cancéreuses particulièrement agressives. Le premier groupe – NXS2 sur la figure 24 – suivit une alimentation normale. (103)

Le deuxième groupe – NXS2/STS sur la figure 24 – suivit un jeûne de 48 heures après l'injection de cellules cancéreuses. Le troisième groupe - NXS2/STS/Eto sur la figure 24 - suivit un jeûne de 48 heures après l'injection de cellules cancéreuses. De plus, le troisième groupe reçut une dose d'étoposide à 80 mg/kg à l'issue des 48 heures de jeûne. (103)

La figure 24 représente l'évolution de la survie des trois groupes au cours du temps. Nous remarquons que le groupe NXS2/STS/Eto est celui qui a survécu le plus longtemps. Nous notons également que les souris de ce groupe sont mortes plus lentement. La courbe de la survie a diminué de manière progressive. En opposition à ce groupe, les courbes des deux premiers groupes ont subi une baisse plus brutale et abrupte.

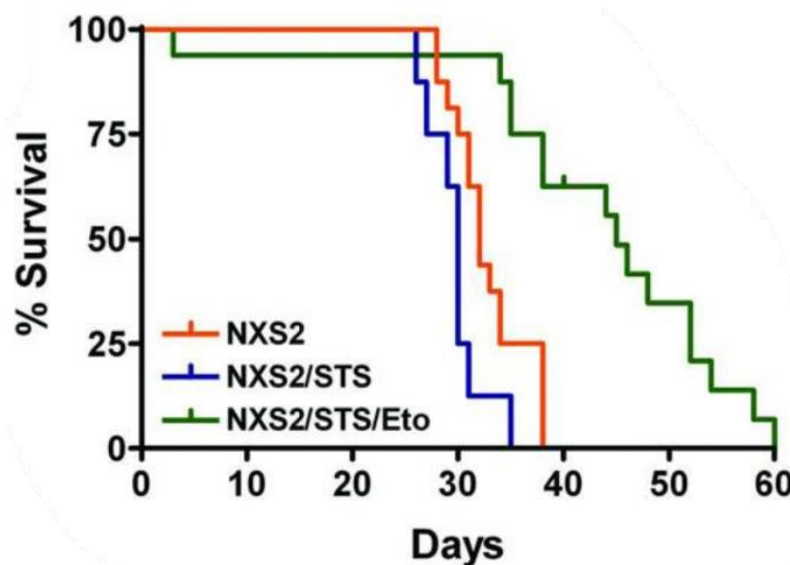


Figure 25: Evolution de la survie des souris ayant reçu des cellules cancéreuses (103)

L'hypothèse de Valter Longo est appuyée par cette expérience. Le jeûne procure bien une protection contre la chimiothérapie. Longo et son équipe expliquent que les cellules cancéreuses ne bénéficient pas de cette protection. Par conséquent, la chimiothérapie agit davantage – en situation de jeûne – sur les cellules cancéreuses.

Pour expliquer ce phénomène, nous allons évoquer les modifications générales induites par le jeûne et notamment l'autophagie. Par le passé, ce sujet a fait l'objet de deux prix Nobel de médecine : Christian de Duve en 1974 et Yoshinori Ohsumi en 2016.

3.7.5. L'autophagie

3.7.5.1. Le lysosome

Le terme autophagie provient du grec « *autos* » signifiant soi-même et « *phagein* » signifiant manger.

L'autophagie est une voie de dégradation intracellulaire qui va principalement viser des composants comme des macromolécules (ex : protéines, acides nucléiques, lipides) ou des organites (ex : ribosome, microtubules). (83)

Cela signifie que notre organisme se consomme lui-même lorsque le procédé d'autophagie est enclenché. Ce phénomène fut observé depuis les années 1950 dans le foie et les reins par de nombreux auteurs.

Nos cellules contiennent une multitude d'unités fonctionnelles appelées « organites ». Le lysosome est l'une d'entre elles. Ce dernier contient des enzymes qui vont dégrader tout ce qui va être absorbé par ce dernier. Cet élément responsable de l'autophagie a été mis en avant par Christian de Duve. Il reçut le prix Nobel de médecine en 1974 grâce à ses travaux sur le lysosome et l'autophagie. (83)

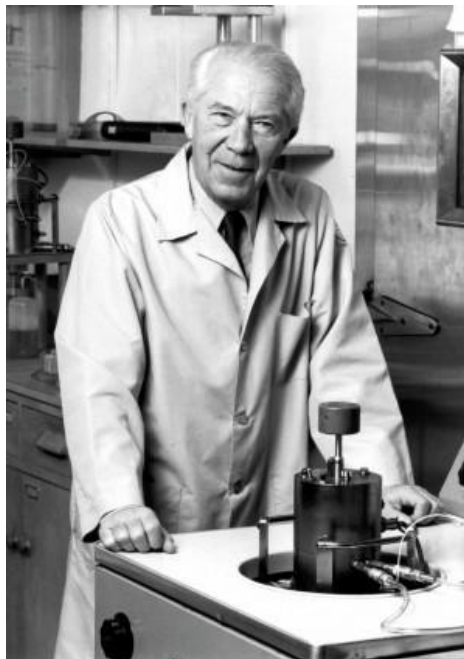


Figure 26: Christian De Duve (105)

Il proposa le terme « autophagie » pour différencier la consommation d'éléments internes – les composants intracellulaires – des éléments externes provenant de notre alimentation.

Les éléments consommés par le lysosome sont amenés par des vacuoles intracellulaires, des autophagosomes. Elles fusionnent avec les lysosomes pour que leur contenu soit dégradé par les enzymes lysosomiales.

Plus tôt, nous expliquions que le jeûne pouvait activer l'autophagie. Après la découverte de ce phénomène, de nombreux chercheurs ont essayé de comprendre les mécanismes régissant l'autophagie. Yoshinori Ohsumi a été le pionnier dans ce domaine.

3.7.5.2. La protéine kinase mTOR

Les travaux d'Ohsumi sur l'autophagie décrivent précisément les mécanismes régissant l'autophagie sur les plans génétiques et biologiques. L'essentiel de ces travaux – qui nous aideront à saisir le fonctionnement de l'autophagie – réside dans le rôle de la protéine kinase mTOR (**M**ammalian **T**arget **of** **R**apamycin).

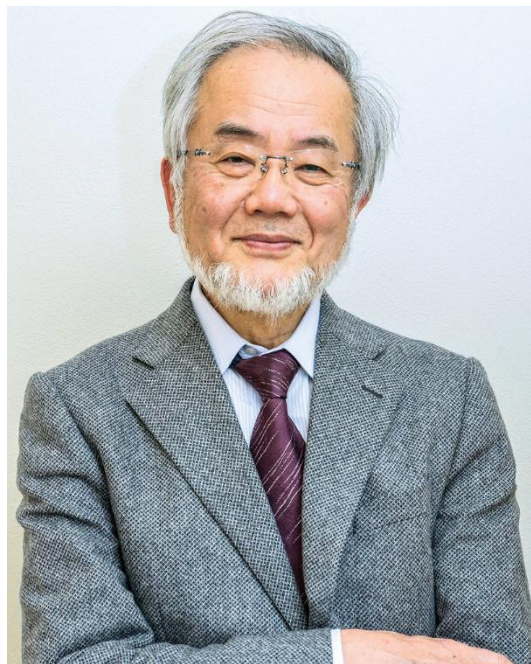


Figure 27: Yoshinori Ohsumi (106)

Cette protéine est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire. (107) Cette dernière possède une activité plus importante dans les cellules cancéreuses.

Yoshinori Ohsumi explique que la protéine mTOR est l'acteur responsable de l'activation de l'autophagie. (83)

En temps normal, lorsque nous nous alimentons, la protéine mTOR voit son activité augmentée entraînant entre autres une inhibition de l'autophagie. (83) Il n'y a pas lieu à avoir recours à ce mécanisme étant donné que nous avons une source d'alimentation externe.

Toutefois, en situation de jeûne, le corps va détecter et comprendre qu'il n'y a plus d'apport alimentaire. L'AMPk – nous avons introduit cette enzyme dans la partie sur la production d'énergie – détecte cette absence d'alimentation. En réponse à ce manque, l'AMPk inhibe la protéine mTOR. (107) Par conséquent, l'autophagie peut être enclenchée. Nous parlons de switch métabolique à la suite duquel la cellule va consommer ses propres constituants. Au cours de l'autophagie, elle va privilégier les protéines endommagées et anciennes. Ajoutons également que l'autophagie est le seul phénomène durant lequel des organites comme des mitochondries ou des peroxysomes peuvent être dégradés. (108) Précisons que ce résumé est une vue très simplifiée des travaux d'Ohsumi. Ce dernier a travaillé sur l'autophagie en décrivant son mécanisme moléculaire tout en mettant en exergue les gènes responsables de ce phénomène.

Après avoir évoqué plusieurs utilisations du jeûne, nous prenons conscience de la multitude de bienfaits apportés par ce dernier. Le jeûne est une pratique religieuse et spirituelle offrant une guérison pour l'esprit. Le jeûne est aussi une pratique bénéfique pour la santé physique et mentale. Il permet de soulager divers maux comme des douleurs rhumatismales ou des symptômes neurologiques. Les travaux d'Ohsumi soulignent la complexité du jeûne, car ce dernier mobilise des mécanismes moléculaires précis comme nous avons pu le constater pour l'autophagie. En observant toutes ces applications, il serait surprenant que le jeûne ne puisse pas impacter notre microbiote intestinal et l'obésité.

4. Le microbiote intestinal et le jeûne intermittent

Nous savons qu'un remaniement des phyla en termes de ratio est observé chez une personne obèse : une augmentation des Firmicutes ainsi qu'une baisse des Bacteroidetes. Ces perturbations entraînent des symptômes comme un déséquilibre énergétique, un stockage plus important des acides gras, etc.

Il est pertinent de préciser que ce même remaniement est observé en état de jeûne intermittent. (82) Cependant, dans l'exemple du « *time restricted feeding* », les symptômes de l'obésité n'étaient pas observés. Pourtant, les ratios ont augmenté que ce soit dans l'obésité ou le jeûne intermittent. Pour saisir les réels impacts du jeûne intermittent au niveau du microbiote intestinal, nous en déduisons qu'il faut regarder au-delà du phylum.

Prenons un exemple. Une diminution de la proportion d'*Akkermansia muciniphila* est associée à la survenue de l'obésité. (81) À l'inverse, la proportion de cette bactérie augmente pendant un jeûne intermittent (109) et permet une amélioration de différents symptômes comme la dyslipidémie ou la perméabilité intestinale.(63,110,111)

Cette observation suggère que cette bactérie participe à la régulation d'une dyslipidémie et permet de restaurer l'imperméabilité intestinale. Pendant que les ratios évoluent de la même manière – aussi bien dans l'obésité que dans le jeûne –, les bactéries comme *A. muciniphila* peuvent évoluer différemment en fonction des circonstances. Il y a donc un intérêt à étudier les changements à l'intérieur des phyla.

4.1. Les modifications bactériennes dues au jeûne intermittent : cas particulier d'*Akkermansia muciniphila*

Parmi les études ayant servi à la rédaction de cette thèse, bon nombre mentionnaient la bactérie *Akkermansia muciniphila*.

Cette dernière est impliquée dans plusieurs domaines en lien avec l'obésité : perméabilité intestinale, métabolisme lipidique, santé métabolique, etc. (63,110,111) Compte tenu de la richesse du microbiote intestinal, nous allons étudier l'exemple de cette bactérie à travers deux points : la perméabilité intestinale et le métabolisme lipidique.

4.1.1. Une restauration de l'imperméabilité intestinale

4.1.1.1. L'adhérence à l'épithélium

Pour rappel, notre épithélium intestinal est composé d'entérocytes, un type de cellules épithéliales. Plusieurs études rapportent qu'*A. muciniphila* présentent une forte adhérence aux entérocytes. (63,111)

Dans une étude de 2015, Reunanen *et al.* ont voulu comprendre l'influence de cette bactérie sur l'intégrité de l'épithélium intestinal humain. Pour apprécier l'intégrité d'un épithélium – pouvant être vu comme le degré d'imperméabilité de celui-ci – on mesure la RET (**R**ésistance **E**lectrique **T**ransépithéliale). La résistance électrique est la capacité d'un matériau à s'opposer à un flux électrique. Plus la RET est élevée et plus l'intégrité de l'épithélium est importante. Cela se traduit par une meilleure perméabilité intestinale. (111)

Pour évaluer l'impact d'*A. muciniphila* sur l'imperméabilité intestinale, Reunanen *et al.* se sont servis de cellules Caco-2. C'est un modèle in-vitro – représenté sur la figure 27 – utilisé pour l'étude de la barrière épithéliale intestinale chez l'Homme.

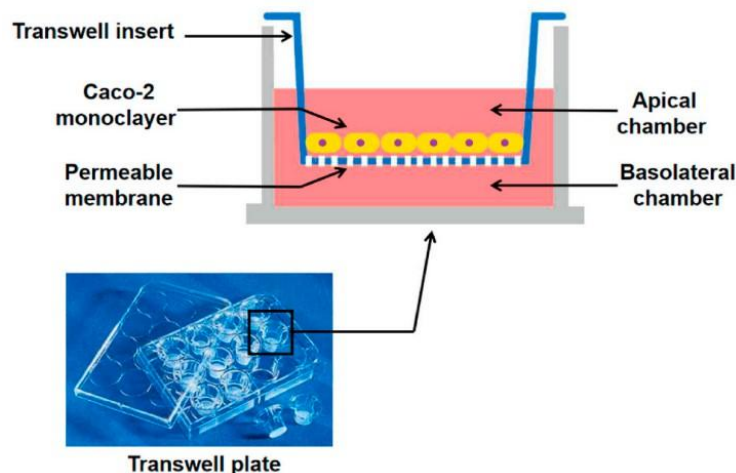


Figure 28: Structure d'un modèle avec des cellules Caco-2 (112)

Le modèle s'organise de la manière suivante. Des petits récipients en bleu sur le schéma (transwell insert) sont placés dans des cupules gris sur le schéma. Le fond de ces petits récipients est constitué d'une membrane semi perméable au-dessus de laquelle sont disposés les cellules Caco-2.

Après avoir obtenu une couche de cellules épithéliales intestinales, les chercheurs ont ajouté une suspension contenant *A. muciniphila* pour que cette dernière adhère à l'épithélium. Une fois le montage obtenu, nous pouvons déterminer la RET en disposant une électrode de part et d'autre de la couche de cellules Caco-2. (111) En se basant sur les variations de l'intensité et de la tension du courant électrique, nous pouvons mesurer la RET.

La figure 28 représente l'évolution de la RET en fonction du temps. Nous pouvons voir qu'*A. muciniphila* a induit une augmentation de la RET en l'espace de 2 jours. Ces résultats suggèrent que cette bactérie améliore l'intégrité de l'épithélium intestinal. (111)

Reunanen *et al.* ont reproduit la même expérience avec *Bacteroides fragilis*, une bactérie dont la proportion augmente durant un jeûne intermittent. (113) L'expérience a été répétée pour voir si d'autres bactéries possédaient les mêmes propriétés qu'*A. muciniphila* en ce qui concerne l'imperméabilité intestinale. Sur la même figure, nous remarquons que *B. fragilis* améliore également l'intégrité de l'épithélium intestinal. (111)

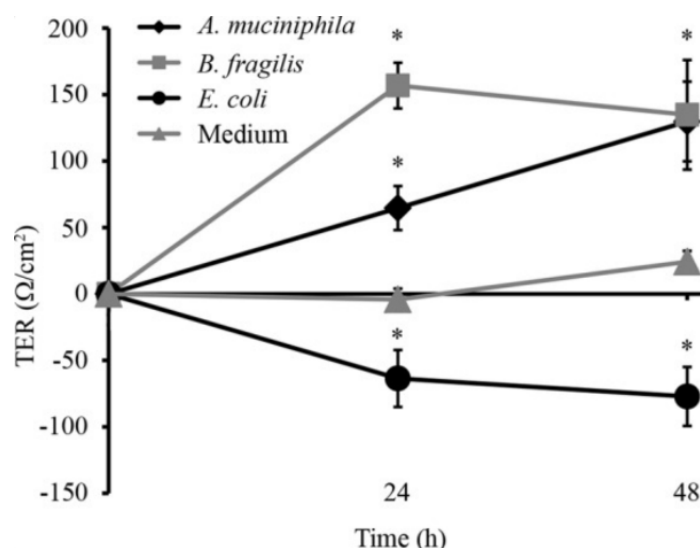


Figure 29: évolution de la RET en fonction du temps (111)

La courbe triangulaire du milieu représente l'évolution de la RET dans un modèle sans bactérie. C'est un modèle de contrôle afin de comparer la RET des trois autres modèles à ce dernier. L'astérisque indique que la RET des autres bactéries était significativement différente.

Pour contraster avec les effets positifs de ces bactéries, Reunanen *et al.* ont voulu comparer ces résultats avec *E.coli* qui est connue pour altérer l'intégrité de l'épithélium intestinal. Ils ont procédé de la même façon que les deux autres bactéries et ont obtenu le résultat suivant : *E. coli* a altéré l'intégrité de l'épithélium intestinal en causant une baisse de la RET. (111) Cette étude témoigne de l'effet bénéfique du jeûne intermittent sur l'imperméabilité intestinale.

En modifiant les populations du microbiote intestinal, le jeûne intermittent va restaurer l'intégrité de notre épithélium intestinal. En partant de cette observation, nous pouvons nous demander comment la perméabilité intestinale est restaurée.

4.1.1.2. Les jonctions serrées

Lorsque nous avons détaillé la structure de l'épithélium intestinal, nous avons souligné l'importance des protéines d'ancrage, les jonctions serrées. Il s'avère que le jeûne intermittent agit également sur ces dernières. En effet, Yang *et al.* (2023) expliquent que le jeûne intermittent induit une augmentation de l'expression des jonctions serrées. (110) Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette augmentation : une diminution des cytokines pro-inflammatoires, une réduction du stress oxydatif, une stimulation de l'autophagie, etc.

A l'image des précédentes expériences, Yang *et al.* ont proposé l'hypothèse suivante : le microbiote intestinal serait responsable de l'augmentation de l'expression des jonctions serrées. Pour approfondir cette dernière, Yang *et al.* ont constitué quatre groupes de souris : deux groupes pouvant manger à volonté et deux groupes jeûneurs. (110) Ils ont traité un groupe dans chaque catégorie avec des antibiotiques à haute dose afin de réduire drastiquement les populations microbiennes du microbiote intestinal. Ils ont voulu s'affranchir de ce dernier pour voir si la restauration de l'imperméabilité intestinale – par le jeûne intermittent – dépendait du microbiote intestinal. Les deux groupes restants dans chaque catégorie constituaient des groupes contrôles. Pour ces derniers, Yang *et al.* ont administré la bactérie *A. muciniphila* pour étudier son impact sur l'effet du jeûne intermittent. (110) La figure 29 nous aide à comprendre la place du microbiote intestinal dans l'imperméabilité intestinale.

Les souris ont suivi un jeûne intermittent pendant 12 semaines. A l'issue de ce dernier, l'équipe de Yang a évalué l'imperméabilité intestinale de toutes les souris.

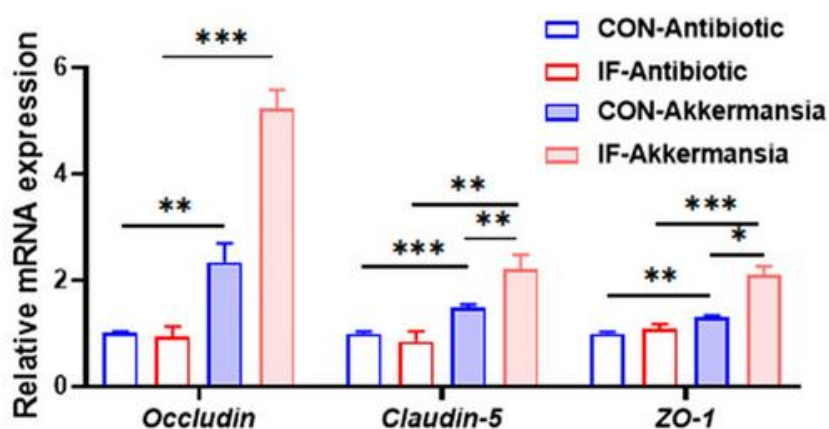


Figure 30: Expression de l'ARNm des différentes jonctions serrées (110)

Dans les légendes, le terme *CON* désigne les souris se nourrissant à volonté. Le terme *IF* pour *intermittent fasting* désigne les souris suivant un jeûne intermittent. Les deux légendes du haut correspondent aux groupes de souris traitées par antibiotique. Les deux suivantes correspondent aux souris ayant reçu une supplémentation d'*A. muciniphila*.

Dans le groupe jeûne/*A. muciniphila*, Yang *et al.* ont constaté une augmentation de l'expression de l'ARNm des jonctions serrées.

Une augmentation significative est notamment décrite pour l'occludine et la ZO-1. (110) Cette observation expliquerait comment le jeûne intermittent rétablit l'intégrité de notre épithélium intestinal. Le microbiote intestinal serait un médiateur indispensable de cet effet. Nous pouvons penser qu'il existe également un effet synergique entre le jeûne intermittent et *A. muciniphila*. De plus, pour toutes les jonctions serrées, nous observons un faible taux pour les groupes traités avec des antibiotiques. Cette remarque rejoint les conséquences d'une dysbiose abordées antérieurement. Nous expliquons que la perturbation du microbiote intestinal entraînait une perméabilité intestinale plus importante. Conséquence participant au développement de l'obésité.

En prenant du recul sur les deux études précédentes, nous remarquons que les manipulations n'ont été réalisées qu'avec deux corps de bactéries : *A. muciniphila* et *B. fragilis*. Or nous savons que la composition du microbiote intestinale en termes d'espèces est très riche. Nous pouvons alors supposer que d'autres bactéries peuvent conférer les mêmes bénéfices qu'*A. muciniphila* et *B. fragilis*.

Parmi les acteurs intervenant dans le développement de l'obésité, le métabolisme lipidique occupe une place majeure. Après s'être intéressé à l'imperméabilité intestinale, Yang *et.al* ont étudié l'impact du microbiote intestinal sur le métabolisme lipidique.

4.1.2. Un effet sur le métabolisme lipidique

Ils ont supposé que le microbiote intestinal exerçait également un effet sur ce dernier. Ils se sont penchés sur l'absorption des acides gras, leur synthèse (la lipogenèse) et le transport des triglycérides alimentaires dans le sang par les chylomicrons. Ces processus sont assurés par des protéines et des gènes. (110)

Pour apprécier leurs activités et leurs proportions, l'équipe de Yang a mesuré la concentration d'ARNm de ces derniers. Dans un premier temps, ils ont constitué deux groupes de souris : un groupe pouvant manger à volonté et un groupe suivant un jeûne intermittent. À l'image de l'expérience précédente, les souris ont suivi leur régime alimentaire respectif pendant 12 semaines avant d'être étudiées. La figure 30 nous aide à évaluer l'impact du jeûne intermittent – uniquement le jeûne – sur le métabolisme lipidique. (110)

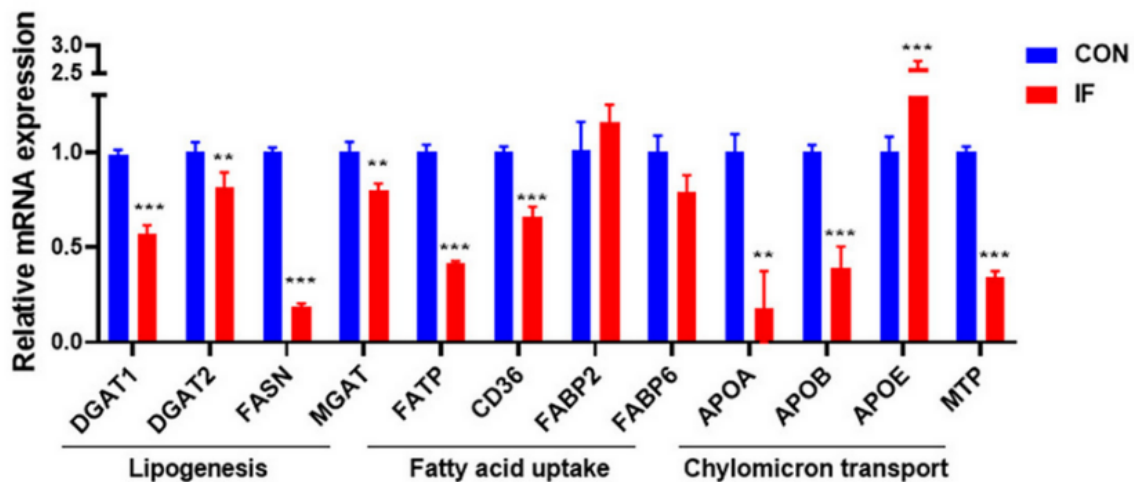


Figure 31 : Comparaison entre le groupe jeûne et le groupe ad-libitum en regard du métabolisme lipidique (110)

Ce graphique représente trois points du métabolisme lipidique (de gauche à droite) : la lipogénèse, l'absorption des acides gras alimentaires et le transport de ces derniers par les chylomicrons.

Nous constatons une diminution significative de l'ARNm pour la plupart des gènes contrôlant la lipogénèse et l'absorption des acides gras. Cette diminution se traduit par une baisse de la lipogénèse et de l'absorption des acides gras. Cela a pour conséquence de ralentir la formation de masse grasseuse et l'apport d'acides gras alimentaires. (110)

Pour ce qui est des chylomicrons, Yang *et al.* ont mesuré les concentrations en ARNm de différentes protéines constituant les chylomicrons, les apolipoprotéines. Pour rappel, la figure 16 illustre la composition d'une lipoprotéine avec les constituants de sa paroi.

L'équipe de Yang a étudié les proportions des apolipoprotéines, car ces dernières reflètent les concentrations sanguines de chylomicrons en apportant des informations supplémentaires.

Les apolipoprotéines B interviennent dans la formation et la sécrétion des chylomicrons. Les apolipoprotéines A vont aussi intervenir dans la maturation des chylomicrons mais à une moindre mesure. Une augmentation de leur expression amplifie la production des chylomicrons avec une meilleure capacité d'absorption des lipides. (114) L'apolipoprotéine E intervient dans la dégradation hépatique des chylomicrons car elle permet la reconnaissance de ces derniers par le foie. (69)

D'après la figure 30, le jeûne intermittent provoque une baisse des APOA et APOB. En parallèle, il induit une augmentation de la proportion des APOE. Ces résultats suggèrent que les souris – ayant jeûné – sont moins enclin à absorber des triglycérides car leurs chylomicrons sont dégradés par le foie. La figure 30 décrit un effet bénéfique du jeûne intermittent sur le métabolisme lipidique. (110)

Yang *et al.* ont reproduit cette expérience en se basant sur le modèle de la figure 29. Ils ont voulu vérifier si l'effet du jeûne intermittent – dans le cadre du métabolisme lipidique – dépendait du microbiote intestinal. La figure 31 nous apporte un élément de réponse. (110)

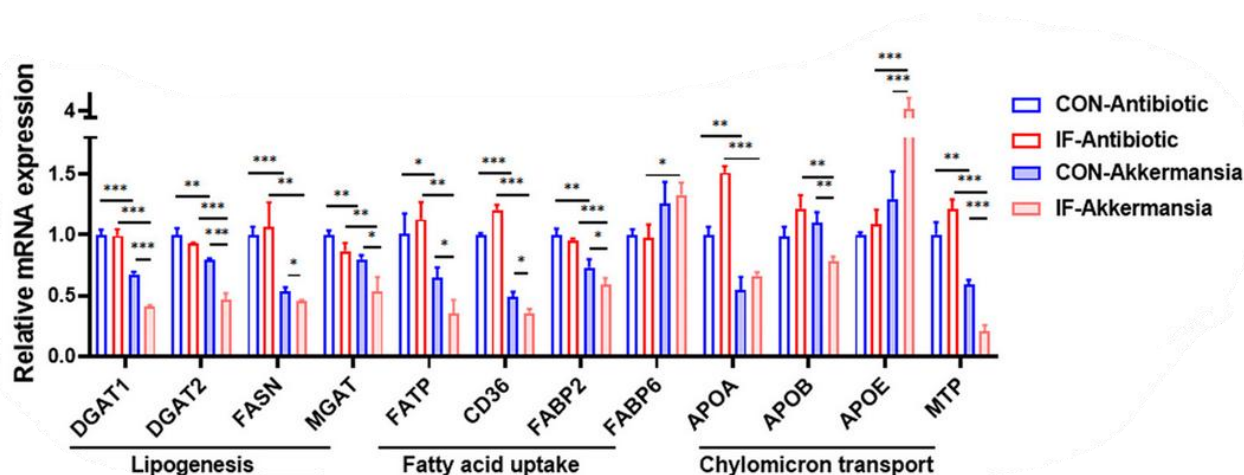


Figure 32: Comparaison entre le groupe ad-libitum et jeûne avec l'introduction d'*A. muciniphila* (110)

Nous retrouvons les quatre groupes de souris de la figure 29 : deux groupes traités par antibiotique et deux groupes ayant reçu une supplémentation d'*A. muciniphila*.

Les courbes qui doivent attirer notre attention sont celles des souris ayant jeûné (les courbes IF-antibiotic et IF-Akkermansia).

Nous constatons que les résultats observés dans l'expérience de la figure 31 – pour les souris ayant jeûné sans antibiotiques – ne sont pas les mêmes que ceux des souris traitées par antibiotiques. L'activité de la lipogenèse et l'absorption des acides gras chez les souris traitées par antibiotiques avec une alimentation à volonté (CON-antibiotic) sont très élevées. De plus, les APOA et les APOB de ce groupe ont vu leurs proportions augmenter. Par conséquent, les souris CON-antibiotic étaient disposées à absorber davantage de lipides avec une lipogenèse plus active. Les résultats du groupe CON-antibiotic ont également été observés à une échelle similaire chez les souris traitées par antibiotiques et ayant jeûné (IF-antibiotic). En d'autres termes, les antibiotiques ont limité les effets du jeûne intermittent sur le métabolisme lipidique. (110)

La courbe des souris ayant jeûné avec une supplémentation d'*A. muciniphila* (IF-Akkermansia) vient confirmer l'hypothèse de Yang *et al.* Ces souris présentaient une baisse significative de la lipogenèse et de l'absorption des acides gras. Ajoutons à cela une baisse importante des APOA et APOB combinée à une forte augmentation des APOE. Ces résultats sont similaires à ceux du groupe jeûne de la figure 30. Le métabolisme lipidique a évolué en faveur d'une lipogenèse moins active et d'une absorption réduite des acides gras. (110)

Nous déduisons de ces expériences qu'*A. muciniphila* et le microbiote intestinal d'un point de vue global sont des médiateurs indispensables aux effets positifs du jeûne intermittent sur l'imperméabilité intestinale et le métabolisme lipidique.

Nous pouvons facilement penser que ces deux points sont très probablement impliqués dans le développement de l'obésité. Le jeûne intermittent s'avère donc être une option intéressante dans cette pathologie. Toutefois, le jeûne intermittent est capable d'influer sur d'autres facteurs – au niveau lipidique – comme les adipocytes.

4.2. Impact du jeûne intermittent sur les adipocytes

Dans la partie traitant la production d'énergie, nous expliquions que l'organisme pouvait avoir recours à diverses sources d'énergie. Les acides gras provenant de notre alimentation sont l'une d'entre elles.

Il était également précisé que ces derniers étaient stockés dans nos adipocytes sous forme de triglycérides, la forme de stockage, lorsqu'ils ne sont pas utilisés à des fins énergétiques.

4.2.1. Les adipocytes

Il existe deux types d'adipocytes : les adipocytes blancs et les adipocytes bruns. Ils diffèrent par leurs spécificités et leurs morphologies comme le montre la figure 32.

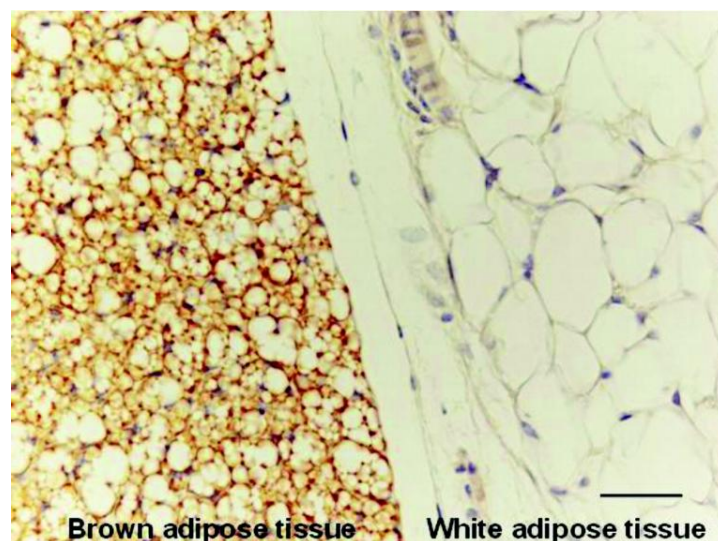


Figure 33: Des adipocytes bruns et des adipocytes blancs observés au microscope optique (115)

Les adipocytes blancs – sur la droite – sont facilement reconnaissables en raison de leur vacuole lipidique. La couleur brune des adipocytes bruns est due à une importante vascularisation ainsi qu'une grande concentration en mitochondries.

Sur la figure 32, les adipocytes blancs possèdent une seule grande vacuole lipidique par rapport à leurs congénères bruns qui en possèdent davantage mais de plus petite taille. (115)

Cette différence s'explique par la capacité des adipocytes blancs à stocker bien plus de triglycérides que les adipocytes bruns. Ces derniers possèdent quant à eux beaucoup plus de mitochondries avec de nombreuses crêtes parallèles. Cette caractéristique témoigne d'une activité respiratoire plus importante. (115) Toutefois, celle-ci n'a pas pour finalité la production d'énergie sous forme d'ATP comme nous pourrions le supposer.

Les mitochondries présentes dans les adipocytes bruns ont la particularité de produire de l'énergie sous forme de chaleur en consommant du glucose et des acides gras. (82) Il y a un découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale pour produire de la chaleur.

Lorsqu'une personne est exposée au froid, elle frissonne. C'est un mécanisme naturel mettant en jeu des contractions musculaires involontaires. Ces contractions génèrent de la chaleur pour éviter une baisse de la température corporelle.

Un bébé est incapable de frissonner car ses muscles ne sont pas assez matures. (69) Afin de résister au froid, il dispose davantage d'adipocytes bruns qu'un adulte. Il produira de la chaleur grâce à ces adipocytes. En grandissant, les muscles mûrissent et deviennent capables de frissonner. Les adipocytes blancs deviennent plus nombreux à l'inverse des adipocytes bruns. (69)

Fait important, les adipocytes blancs peuvent acquérir des caractéristiques des adipocytes bruns. Nous parlons alors d'adipocytes beiges ou de brunissement des adipocytes blancs.

Ce point a été l'objet de recherches dans le cadre de l'obésité.

4.2.2. Le brunissement des adipocytes blancs

Pour produire de la chaleur, les adipocytes bruns brûlent des acides gras qu'ils puiseront dans nos réserves. (82) En partant de cette observation, nous pouvons penser que ces cellules présentent un intérêt dans l'obésité caractérisée entre autres par un stockage important des acides gras.

Les chercheurs se sont donc intéressés aux facteurs pouvant déclencher le brunissement des adipocytes blancs.

4.2.2.1. La production de chaleur

Pour comprendre comment s'opère la production de chaleur par les adipocytes bruns, nous devons nous intéresser au fonctionnement d'une mitochondrie. Il nous aidera à comprendre la place du jeûne dans le brunissement des adipocytes blancs.

Une mitochondrie est composée – comme indiqué sur la figure 33 – d'une matrice (l'intérieur), d'une membrane interne, d'un espace intermembranaire et d'une membrane externe. Pour fabriquer de l'ATP, la mitochondrie va dégrader du glucose ou des acides gras dans la matrice mitochondriale. Nous ne nous aventurerons pas sur ce point.

Néanmoins, nous retiendrons un point essentiel. La dégradation du glucose ou des acides gras va générer un passage d'électrons dans la membrane interne. Ce passage va avoir pour effet d'« aspirer » les protons – notés H^+ sur la figure 33 – de la matrice vers l'espace intermembranaire créant un gradient de concentration. (82) Cette différence de concentration de part et d'autre de la membrane interne va faciliter le passage des protons dans l'ATP synthase permettant la production d'ATP.

Nous disons que l'ATP synthétase est une « *coupling protein* » car le passage des protons est couplé à la synthèse de quelque chose : de l'ATP dans notre cas.

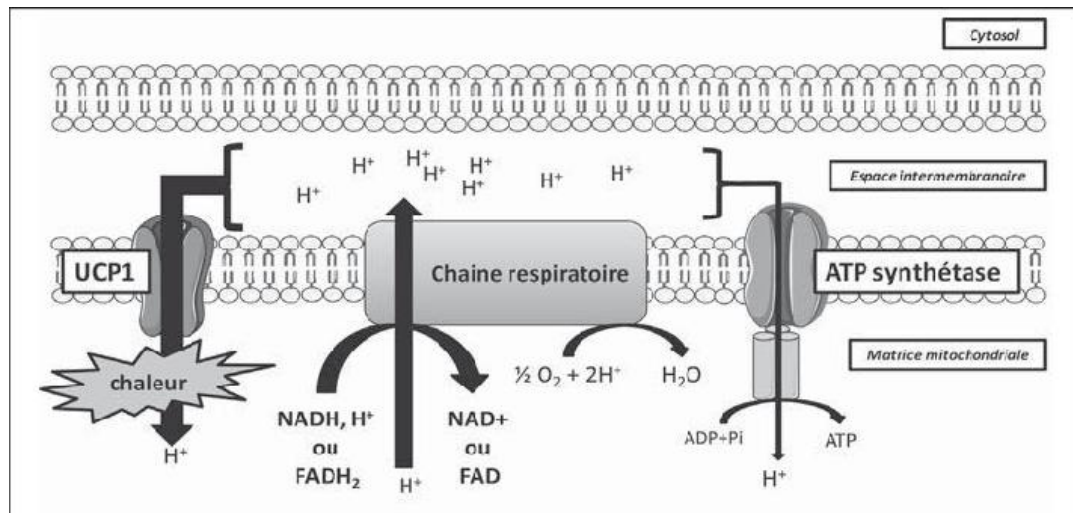


Figure 34: Schéma représentant le fonctionnement d'une mitochondrie dans un adipocyte brun (82)

Sur ce schéma, la membrane supérieure correspond à la membrane externe. La membrane inférieure, quant à elle, correspond à la membrane interne. La chaîne respiratoire correspond entre autres au passage des électrons dans la membrane interne (non représenté sur le schéma). Nous pouvons observer, l'accumulation de protons (H⁺) dans l'espace intermembranaire.

Les mitochondries des adipocytes bruns vont se démarquer de celles des autres cellules, car elles possèdent une autre protéine transmembranaire semblable à l'ATP synthase : l'UCP1 (**Un**Coupling **P**rotein 1).

Cette protéine va se servir du gradient de protons pour générer de la chaleur à partir de l'énergie libérée par le passage des protons dans l'UCP1. (82) Cette protéine ne va rien synthétiser en soi. Nous parlons alors d'« *uncoupling protein* ». Cette particularité explique pourquoi on parle de découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette dernière est détournée pour produire de la chaleur en puisant dans nos réserves.

L'intérêt du brunissement des adipocytes blancs réside dans l'utilisation de nos réserves. Nous allons voir que le jeûne intermittent s'avère être un déclencheur de ce phénomène physiologique. (82)

4.2.2.2. L'induction du brunissement des adipocytes blancs par le jeûne intermittent

Le jeûne intermittent provoque une augmentation de la population de certaines espèces bactériennes impliquées dans le brunissement des adipocytes blancs.

Nous avons vu bien avant que le jeûne intermittent induisait une prolifération des Firmicutes. Dans ce phylum, nous retrouvons par exemple la bactérie *Lactobacillus reuteri*. (82)

Cette dernière est responsable de la fermentation du pyruvate – le produit final de la dégradation du glucose – en lactate et en acétate, deux acides gras à chaîne courte. Pour rappel, les AGCC sont les principaux métabolites du microbiote intestinal en termes de quantité. (82)

Dans une étude de 2017, Li *et al.* rapportent que le lactate et l'acétate participent au brunissement des adipocytes blancs.

Ils expliquent que l'acétate stimule la synthèse de diverses protéines dont l'UCP1 présente dans les mitochondries des adipocytes bruns. (82)

Pour ce qui est du lactate, ce dernier induit l'expression de la PGC-1α (**P**eroxisome proliferator-activated receptor-**g**amma **c**oactivator -1α). (82)

Cette protéine participe à l'activation du gène codant l'UCP1 avec la synthèse de l'UCP1 en conséquence. (116)

Le jeûne intermittent stimule également l'expression du transporteur MCT1 (**M**ono**C**arboxylate **t**ransporter 1) dans les adipocytes blancs mais pas dans les adipocytes bruns. (82) Ce transporteur prend en charge l'acétate et le lactate pour les faire entrer dans les adipocytes. (82) Nous constatons que le jeûne intermittent favorise l'entrée des AGCC dans les adipocytes blancs. Il favorise ainsi le brunissement des adipocytes blancs.

4.2.2.3. Le rôle du microbiote intestinal dans le brunissement des adipocytes blancs

Li *et al.* ont voulu étudier la place du microbiote intestinal dans le brunissement des adipocytes blancs.

Ils ont greffé des souris dépourvues de microbiote intestinal au moyen d'antibiotiques avec un microbiote intestinal de souris ayant suivi un jeûne intermittent. Les souris jeûneuses ont pratiqué un mois de jeûne avec la méthode « *alternate-day* ». Après ce mois, les souris dépourvues de microbiote intestinal recevaient le nouveau microbiote. (82) Ils ont réalisé la même expérience avec le microbiote de souris n'ayant pas suivi de jeûne intermittent.

Après la greffe, Li *et al.* ont constaté une augmentation drastique de l'ARNm codant pour l'UCP1 – comprenez une augmentation de la production d'UCP1 – chez les souris ayant reçu un microbiote intestinal version jeûne. De plus, les adipocytes blancs avaient subi un important brunissement. (82)

En revanche, les souris ayant reçu un microbiote normal ne présentaient aucune augmentation de l'expression des protéines UCP1. Aucun brunissement des adipocytes blancs n'avait été observé.

Ces deux constatations sous-entendent que le microbiote intestinal assure le brunissement des adipocytes blancs avec le jeûne intermittent comme stimulus initial. (82)

Pour aller plus loin, Li *et al.* ont pratiqué une autre expérience. Ils ont fait suivre un jeûne intermittent – l'*alternate-day fasting* comme l'expérience précédente – à deux groupes de souris : un groupe dépourvu de microbiote intestinal et un groupe contrôle.

Un brunissement des adipocytes blancs a été observé chez les souris ayant gardé leur microbiote intestinal.

En revanche, les souris dépourvues de microbiote intestinal ont été résistantes au brunissement induit par le microbiote intestinal. (82)

Au cours de l'expérience, les souris avec un microbiote intestinal ont vu leur ratio Firmicutes/Bacteroidetes augmenter. L'étude précise que cette augmentation accuse une consommation plus importante de glucose et d'acides gras. (82) Nous pouvons suggérer que ce sont entre autres les adipocytes blancs qui consomment les réserves énergétiques afin de se transformer en adipocytes beiges. (82)

Les expériences précédentes témoignent de l'importance du microbiote intestinal dans le brunissement des adipocytes blancs induit par le jeûne intermittent. Ce dernier provoque une consommation des réserves de graisses entraînant mécaniquement une baisse de la masse graisseuse. En jouant sur ces paramètres, le jeûne intermittent permettrait également de prévenir la prise de poids. (82) Le brunissement des adipocytes blancs apparaît comme un point supplémentaire impacté par le jeûne intermittent.

Jusqu'à présent, nous avons constaté que le jeûne intermittent possédait une influence sur plusieurs paramètres dont l'altération est souvent présente chez une personne obèse : imperméabilité intestinale, métabolisme lipidique. Nous nous sommes essentiellement concentrés sur les aspects énergétiques de l'obésité. Pour le point suivant, nous allons évoquer un élément souvent sous-estimé chez une personne obèse : le rythme circadien. Nous allons aborder ce dernier par le prisme du microbiote intestinal et du jeûne intermittent.

4.3. La place du jeûne intermittent dans l'interaction entre le rythme circadien et le microbiote intestinal

4.3.1. L'origine génétique du rythme circadien

Le rythme circadien est régulé de deux manières chez l'Homme.

En premier lieu, la lumière bleue va agir sur le noyau suprachiasmatique. Parmi les couleurs composant la lumière blanche, ce dernier est sensible à la lumière bleue.

Lorsque nous détectons de la lumière bleue, notre cerveau comprend qu'il est encore jour. Notre exposition à la lumière bleue participe à la régulation de notre rythme circadien. (117)

Dans un deuxième temps, les protéines « *clock* » – présentes dans presque toutes les cellules de l'organisme – agissent également sur notre rythme circadien. (117) Avant d'expliquer le fonctionnement des protéines *clock*, il faut comprendre la notion de rétrocontrôle.

Dans notre organisme, de nombreux systèmes (synthèse des hormones thyroïdiennes, production de testostérone, etc.) sont organisés selon un rétrocontrôle. Il peut être résumé de la façon suivante. Nous avons un élément A qui va produire une molécule B. Lorsqu'il y a suffisamment de molécules B produites, ces dernières viennent inhiber l'élément A. Nous parlons de rétrocontrôle négatif car l'activité de l'élément A est provisoirement arrêtée. Une fois que la quantité de molécules B redevient faible, le rétrocontrôle sur l'élément A n'est plus. Par conséquent, il peut de nouveau produire des molécules B. Cette fois-ci, nous parlons de rétrocontrôle positif car l'élément A redevient actif.

Les protéines *clock* vont fonctionner de la même manière. Les protéines *clock* correspondent aux protéines BMAL1 (**B**rain and **M**uscle **A**rnt-like protein 1) et CLOCK (**C**ircadian **L**ocomotor **O**utput **C**ycles **K**aput).

Ces protéines se lient entre elles pour activer deux gènes : Per (Period) et Cry (Cryptochrome). Ces deux gènes produisent des protéines (Per et Cry) qui forment un complexe. Ce dernier va inhiber les actions de BMAL1 et CLOCK. Une fois que les protéines Per et Cry sont complètement dégradées, les protéines BMAL1 et CLOCK peuvent de nouveau agir. Ce cycle met environ 24 heures pour être complété. Il fait office d'horloge interne aux yeux des cellules. Notre organisme va fonctionner en se basant sur l'état de ce cycle créant ainsi le rythme circadien. (117)

Ce rythme apparaît comme un mécanisme sophistiqué dont la stabilité repose sur un cycle moléculaire précis. Une perturbation de ce dernier va donc occasionner des conséquences non négligeables sur nos fonctions biologiques.

En effet, nous avons débuté cette thèse en expliquant que l'une des causes de l'obésité consistait en une altération de nos rythmes alimentaires et circadiens. Nous allons voir que l'altération du microbiote intestinal peut également perturber le rythme circadien.

4.3.2. Les répercussions de l'altération du microbiote intestinal sur le rythme circadien

Comme évoqué précédemment dans la partie 2.4.2, notre cerveau et notre système digestif entretiennent un véritable dialogue. Manger à un moment où notre hypothalamus ne s'y attend pas perturbe notre rythme circadien. Il en est de même pour notre microbiote intestinal.

Pour faire le lien entre ces deux éléments, des études ont été menées sur l'expression des gènes orchestrant le rythme circadien ainsi que les fluctuations du microbiote intestinal en termes de population.

En 2016, Thaïss *et al.* proposèrent l'hypothèse suivante. Les fluctuations du microbiote intestinal déclenchent des changements métaboliques chez l'hôte. (118)

Pour rappel, plusieurs fonctions de l'organisme sont régulées en fonction du rythme circadien (ex : production de cortisone, sécrétion de mélatonine, activité du système digestif, etc.). Pour être plus précis, l'activité de ces mêmes fonctions va se calquer sur le cycle moléculaire des protéines *clock*. Dans leur étude, Thaïss *et al.* expliquent que le cycle moléculaire des protéines *clock* – au niveau des différents organes – est influencé par les oscillations du microbiote intestinal. Pour justifier ce fait, ils ont noté que les variations métaboliques usuelles étaient significativement perturbées chez des souris traitées par des antibiotiques à large spectre.

Le large spectre visait à s'affranchir du microbiote intestinal pour obtenir des résultats pertinents. (118)

L'observation rapportée par Thais *et al.* sous-entend que le microbiote intestinal régulerait plusieurs fonctions métaboliques en conditionnant le rythme circadien.

Dans une autre étude de 2013, Mukherji *et al.* rapportent que des souris traitées par antibiotiques ont vu la transcription des gènes BMAL1 et Cry1 diminuer. (119) Cette diminution se traduit par une baisse de la production des protéines BMAL1 et Cry1 ayant pour conséquence une perturbation du rythme circadien.

Mukherji *et al.* observèrent également un dérèglement des métabolismes lipidique et glucidique. (119) Cette étude vient appuyer le point de vue de Thais *et al.* en rebondissant sur l'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme en passant par le rythme circadien. Le microbiote intestinal est capable d'agir sur le rythme circadien, c'est un fait. Cette même influence est aussi valable dans le sens inverse.

Pour confirmer l'effet du rythme circadien sur les oscillations diurnes du microbiote intestinal, Thais *et al.* (2016) ont utilisé des souris avec une mutation du gène *Per*. Ce sont des souris dont le rythme circadien a été génétiquement modifié. (118)

Ils ont constaté une absence des oscillations diurnes du microbiote intestinal. Cela signifie que le microbiote intestinal lui-même s'appuie sur le rythme circadien pour pouvoir modifier ses populations au cours de la journée. L'étude souligne que le rythme circadien est indispensable pour maintenir les oscillations du microbiote intestinal. (118)

Ces deux études nous font prendre conscience que la relation entre le microbiote intestinal et le rythme circadien est bijective. L'altération de l'une des deux parties entraînera inévitablement des répercussions sur l'autre partie.

Cette communication nous permet de mieux comprendre pourquoi il est préférable de ne pas se nourrir à n'importe quel moment de la journée comme il a déjà été précisé. Un tel comportement perturbera notre rythme circadien et notre microbiote intestinal par la même occasion. Or, nous savons que ce processus contribue au développement de l'obésité.

Au vu des différents bienfaits du jeûne intermittent (imperméabilité intestinale, métabolisme lipidique, etc.) nous pouvons très bien supposer que le jeûne intermittent intervient également sur le rythme circadien avec le microbiote intestinal comme médiateur.

4.3.3. Les effets du jeûne intermittent sur le rythme circadien par le biais du microbiote intestinal

4.3.3.1. Le jeûne intermittent et le rythme circadien

Dans une revue de la littérature scientifique de 2021, Daas *et al.* ont étudié l'impact du jeûne intermittent sur le rythme circadien et la place du microbiote intestinal dans cette interaction. (120)

Dans un premier temps, ils expliquent les conséquences d'une horloge biologique altérée sur notre comportement alimentaire. Pour observer cet effet, nous disposons de souris ayant vu leurs gènes *Per1* et *Per2* supprimés, causant ainsi une irrégularité de leur rythme circadien. Par la suite, ces souris avaient un accès *ad libitum* à la nourriture. Dans ces conditions, les souris ont montré un schéma alimentaire irrégulier ainsi qu'une absence d'oscillations dans les populations du microbiote intestinal. (120) Pour rappel, nous avons étudié les effets d'un comportement alimentaire allant à l'encontre de notre rythme circadien sur ce dernier. Nous avons retenu que le rythme circadien s'en retrouvait affecté.

Par conséquent, Daas *et al.* introduisent une nouvelle notion. Le rythme circadien peut également influencer notre rythme alimentaire. Dans les deux situations, nous avons un point commun, à savoir, l'absence d'oscillation du microbiote intestinal.

Ces perturbations du rythme circadien et du microbiote intestinal ont également été observées chez des souris au cours d'un régime riche en graisses. Une fois que ces mêmes souris ont suivi un jeûne intermittent, les oscillations du microbiote ont été restaurées que ce soit durant le jour et la nuit. (120)

4.3.3.2. La place du microbiote intestinal dans la resynchronisation du rythme circadien

Le jeûne intermittent permet l'amélioration des oscillations diurnes et nocturnes du microbiote intestinal. Parmi les métabolites produits par ce dernier, les acides gras à chaînes courtes occupent une place importante. Les chercheurs se sont donc intéressés à leur potentiel rôle vis-à-vis du rythme circadien. (120)

Daas *et al.* expliquent que les AGCC suivent également un certain rythme par leurs oscillations – en termes de concentration sanguine – au cours de la journée. (120)

Pour étudier l'effet des AGCC, des chercheurs ont administré du butyrate et de l'acétate chez des souris dépourvues de microbiote intestinal. Nous remarquons qu'au cours de cette thèse, beaucoup d'études utilisent des souris dépourvues de microbiote intestinal. L'objectif en agissant de cette manière est de s'affranchir des interférences du microbiote de l'hôte pour étudier un élément précis. Etant donné que le butyrate et l'acétate sont produits par le microbiote intestinal, nous éliminons ce dernier pour se focaliser uniquement sur ces deux AGCC.

Après avoir injecté du butyrate et de l'acétate, Daas *et al.* rapportent une augmentation significative de l'expression des gènes Bmal1 et Per2 en termes d'amplitude. Rappelons que l'expression de ces gènes suit un certain rythme sous la forme de rétrocontrôle. En observant cela, Daas *et al.* expliquent que le butyrate et l'acétate ont agi comme des régulateurs moléculaires du rythme circadien.

Quand nous parlions de l'origine génétique du rythme circadien, nous disions que les différentes fonctions de l'organisme s'appuyaient sur le rythme circadien pour s'activer au cours de la journée. Le principe est le même pour le rythme circadien. Il va utiliser les acides gras à chaînes courtes pour pouvoir se resynchroniser soi-même.

Il est difficile de réfuter le lien entre le microbiote intestinal et le rythme circadien à ce stade. L'objectif n'est pas de déterminer qui prime entre le rythme circadien et le microbiote intestinal. Le but est d'admettre que l'un ne va pas sans l'autre. Ces deux éléments fonctionnent en symbiose et permettent le maintien de nombreuses fonctions. Par conséquent, si l'un est altéré, l'autre en subira inéluctablement les répercussions.

Revenons un instant aux premières pages de cette thèse. L'altération du rythme circadien apparaissait comme l'un des principaux facteurs participant au développement de l'obésité.

Intervient ici un autre point soulevé par notre question initiale, le sujet de la régularité. À quel point la pratique du jeûne intermittent doit-elle être régulière pour produire des effets observables. Nous allons voir que la régularité va notamment revêtir un intérêt pour le rythme circadien.

4.3.4. La régularité du jeûne intermittent

Le terme de régularité renvoie ici à deux paramètres qui vont conditionner la pratique du jeûne intermittent : la durée de la période de jeûne et la fréquence avec laquelle nous allons jeûner. La personne va-t-elle jeûner une semaine par mois, un mois par an, deux mois par an, etc.

La totalité des articles de cette thèse mettait en place des sessions uniques de jeûne intermittent (ex : 4 semaines, 12 semaines de jeûne intermittent). Les chercheurs n'ont pas réalisé plusieurs sessions de jeûne intermittent pour étudier un sujet en particulier.

Nous nous focaliserons donc sur la durée du jeûne intermittent pour étudier l'apparition et l'évolution des effets de ce dernier.

Prenons du recul sur les facteurs permettant le développement de l'obésité. Nous avons déterminé que cette pathologie était l'aboutissement de l'affection de plusieurs éléments de l'organisme.

Parmi eux, nous pouvons citer le déséquilibre énergétique, l'imperméabilité intestinale mise en défaut, un métabolisme lipidique favorisant le stockage des graisses, etc. Ces symptômes font suite à un certain type de comportement alimentaire décrit dans la partie *1.2 L'alimentation moderne*. La déstructuration du rythme circadien a également été mentionnée à plusieurs reprises. Pour rappel, Rácz *et al.* expliquaient qu'un même repas – à calories égales – n'était pas absorbé au même degré en fonction du moment de la journée. (40) Ils précisaient que les travailleurs de nuit étaient exposés à un risque d'obésité en raison d'une contradiction – du rythme alimentaire – avec notre rythme circadien et conduisant in fine à une dérégulation de ce dernier. Ce fait mérite notre attention.

Il ne sous-entend pas que le rythme circadien est le premier paramètre physiologique impliqué dans la survenue de l'obésité. L'étude de Rácz *et al.* suggère plutôt que le rythme circadien est un facteur clé dans la progression de l'obésité. Il va influencer le terrain.

Dans une étude de 2016, Panda et Longo rapportent les nombreux bénéfices du jeûne intermittent sur notre santé, en particulier sur le rythme circadien. (121) Ils expliquent que la restructuration de ce dernier constitue un levier important dans la prévention et le traitement de l'obésité. Si toutes les fonctions de notre organisme suivent un rythme circadien, il coule de source que la restructuration de ce dernier occupe une place clé dans le cadre de l'obésité.

Nous pouvons prendre le risque de généraliser le paradigme à toutes les autres pathologies.

Se posent alors deux questions : combien de jours doit-on jeûner pour observer une resynchronisation de notre rythme circadien ? Y-a-t-il un minimum d'heures de jeûne à observer ?

Panda, Longo ainsi que la littérature scientifique convergent vers une première conclusion en ce qui concerne la durée du jeûne intermittent (2 jours, 1 semaine, etc.). Nous ne pouvons pas affirmer avec certitude qu'il faille jeûner un nombre minimum de jours pour observer un effet bénéfique sur le rythme circadien ainsi que sur les effets physiologiques généraux (IMC, tour de taille, pourcentage de masse grasse, etc.). (121)

Chaque organisme étant différent, unique – d'un point de vue génétique – nous ne pouvons pas prétendre observer exactement les mêmes effets chez deux individus humains au bout d'une même durée de jeûne intermittent. Panda et Longo vont insister sur un autre paramètre du jeûne intermittent, la régularité. Ils expliquent que lorsqu'on jeûne, il faut chercher à jeûner le même nombre d'heure par jour et aux mêmes heures. Par exemple, une personne doit essayer de jeûner tous les jours de 18h00 à 08h00. Dans cette étude de 2016, Panda et Longo soulignent également que le moment où l'on se restaure dans la journée impacte notre rythme circadien et l'absorption des aliments. (121) Ils vont privilégier le *time restricted feeding* car ce dernier – comme expliqué dans la partie 3.2 – respecte notre rythme circadien. Pour ce qui est de la durée du jeûne journalier, Panda et Longo adoptent un discours différent. (121)

Au vu de la littérature, ils expliquent qu'un jeûne de plus de 12 heures par jour est intéressant afin que des effets physiologiques puissent se mettre en place et être observés. Dans un premier temps, le rythme circadien regagne une certaine eurhythmie dans les premiers jours de jeûne. Reposant sur une mécanique moléculaire et cyclique, la manifestation de cet effet demande peu de temps. (121)

Pour ce qui est des effets physiologiques (ex : diminution de la masse grasseuse, diminution du tour de taille), ces derniers mettent plus longtemps à se manifester. Après avoir débuté un jeûne intermittent, notre corps nécessite plusieurs jours pour modifier son métabolisme. Ajoutons à cela le fait que les effets physiologiques cités juste avant mettent beaucoup plus de temps à apparaître. (121)

Nous aurions là une hypothèse pouvant expliquer la durée des jeûnes intermittents réalisés dans les expériences précédentes (4 semaines, 12 semaines). N'oublions pas que les sujets desdites expériences étaient des souris. Penser que la durée d'un jeûne intermittent soit plus importante pour un humain paraît séduisant. Avec 90 % de similitude génétique entre l'humain et le murin, il y a fort à parier qu'il n'en soit rien, ou que ce soit à la marge. (122) Les mécanismes impliqués dans le jeûne semblent tellement fondamentaux et anciens qu'il serait étonnant qu'ils ne soient pas communs.

En considérant les informations, les faits historiques, les études et les résultats ayant été abordés tout au long de cette thèse, une personne profane pourra éprouver des difficultés à faire une synthèse du jeûne intermittent. Internet va rendre la tâche plus ardue en raison de la quantité pléthorique de données sur le jeûne intermittent.

Il est donc conseillé et recommandé au lecteur de s'orienter vers un professionnel de santé s'il désire pratiquer un jeûne intermittent. Mais vers qui se tourner ? À l'heure où le manque de professionnels de santé se fait cruellement ressentir, le pharmacien d'officine judicieusement et correctement formé semble être une solution appropriée.

5. Le rôle du pharmacien d'officine dans le jeûne intermittent

Le pharmacien d'officine se démarque des autres professions de santé par sa facilité d'accès. En raison du manque manifeste de médecins et des difficultés croissantes de l'accès au soin, le patient a de plus en plus tendance à se tourner vers le pharmacien d'officine lorsqu'il présente une question d'ordre sanitaire.

Le jeûne intermittent n'est pas un sujet ordinaire tant sur les plans historiques que biologiques. Pour répondre aux interrogations du patient sur un tel sujet, le pharmacien d'officine a certes un devoir de veille scientifique afin de mettre à jour ses connaissances et d'en acquérir de nouvelles, mais doit être formé spécifiquement au jeûne, et sans doute, à tout le moins, l'avoir expérimenté lui-même plusieurs fois, sous quelques formes que ce soit.

En tenant compte des multiples compétences du pharmacien d'officine et de sa formation initiale plus que solide, ce dernier aurait la possibilité d'accompagner le patient lors d'un jeûne intermittent.

L'intérêt récent porté au jeûne intermittent par les populations relève sans doute d'un véritable effet de mode. En un clic, le patient peut avoir accès à une quantité gargantuesque d'informations sur ce sujet, exactes comme erronées. N'importe qui peut, de ce fait, s'essayer à ce régime alimentaire.

Dans ce cadre, la mission du pharmacien d'officine pourrait s'articuler autour de la détection des personnes auxquelles la pratique du jeûne est contre-indiquée. Essentiellement, les femmes enceintes, les jeunes enfants, les personnes dénutries et anorexiques, les personnes âgées, les diabétiques de type I, ou II sous insulines, etc. (123) L'exemple des diabétiques est intéressant car il permet d'introduire une nuance.

Ici, le terme de « contre-indication » ne doit pas être suivi de manière scrupuleuse. En effet, malgré cette contre-indication, des millions de diabétiques à travers le monde pratiquent un jeûne intermittent. (124)

Ce que nous devons comprendre de cette constatation est que la pratique du jeûne intermittent pour un diabétique n'est pas interdite. Elle n'est pas simplement sans risques : variations importantes de la glycémie, déshydratation, acidocétose diabétique...

Le pharmacien d'officine incarnerait un rôle dans cette situation en sensibilisant les personnes diabétiques à la pratique du jeûne intermittent à la demande ou lors d'entretiens pharmaceutiques et, pourquoi pas, à l'aide d'affiches ou de flyers par exemple.

Il pourra rappeler ou expliquer les potentiels risques aux patients tout en insistant sur les règles hygiéno-diététiques : surveillance accrue de la glycémie, hydratation, etc.

N'oublions pas que bon nombre de personnes suivent un traitement médicamenteux. La prise médicamenteuse complète le rôle du pharmacien d'officine dans le jeûne intermittent. Etant l'expert du médicament, le pharmacien d'officine accompagnerait le patient dans la gestion de son traitement. Il étudierait l'adaptation et la compatibilité de ce dernier avec le jeûne intermittent.

Nous pouvons très bien transposer cette vision – du rôle du pharmacien – à d'autres pathologies (ex : maladies cardiovasculaires, ostéoporose, MICI). Chaque maladie, chaque cas serait étudié dans la perspective d'un jeûne intermittent.

Heureusement pour nous, le pharmacien d'officine n'est pas uniquement qu'au service des malades ! Les personnes en bonne santé désirant pratiquer un jeûne intermittent pourraient également s'orienter vers le pharmacien d'officine. Il pourra expliquer les points clés du jeûne intermittent : la fenêtre alimentaire, les moments où l'on s'alimente, le rythme circadien, le sommeil, la qualité de l'alimentation, les types de jeûne intermittent, l'hydratation, la difficulté des premiers jours, le principe du jeûne.

En parallèle de l'accompagnement dans la pratique d'un jeûne intermittent, le pharmacien d'officine doit également être en mesure d'identifier les patients pour lesquels un avis médical est véritablement nécessaire avant d'initier un jeûne intermittent. L'une des qualités du pharmacien d'officine réside dans sa faculté à rediriger le patient vers le professionnel de santé adéquat : diététicienne, endocrinologue, cardiologue, médecin traitant, etc.

Arrêtons-nous un instant pour proposer la prédiction suivante ; une prédiction certes audacieuse mais qui mérite une certaine considération. Dans un système de santé mondiale qui dérive presque vers un état relevant de la théorie du chaos, le pharmacien d'officine occupera demain à différentes échelles une fonction et un rôle ordonnant et stabilisant dont il sera difficile, voire impossible, de se passer.

Discussion

Si nous devions résumer cette thèse en une phrase, ce serait la suivante : nous redécouvrons la roue. La spécificité moderne de cette "redécouverte de la roue" réside en l'approfondissement de son fonctionnement biologique, physiologique, moléculaire, génétique, etc.

A l'aide des moyens techniques actuels, nous commençons à comprendre la mécanique sophistiquée sur laquelle repose le jeûne et la justification d'une pratique ancestrale relevée dans l'histoire des Hommes. Les religions l'ont toujours prescrit, les observations empiriques des Anciens ne l'ont que rarement contrariées, la médecine de toutes les époques l'a recommandé. Il est curieux de souligner qu'en explorant son fonctionnement et en remontant l'histoire de l'obésité, nous soulevons davantage de questions.

Comment une pratique aussi vieille que le monde est-elle tombée en désuétude ? Aujourd'hui, avec nos connaissances actuelles, il est clair que cette prescription n'a pas été instaurée par hasard. Cette dernière n'a-t-elle pas à voir avec une dimension médicale ?

Nous revenons à cette sagesse dont il était question précédemment dans la partie traitant de l'effet au-delà de la matière. Compte-tenu des bénéfices du jeûne intermittent, nous sommes contraints d'en admettre la pertinence, de s'interroger sur nous-mêmes et notre "modernité".

Sommes-nous conçus pour manger en permanence ? Nous accordons du repos à notre cerveau, nos os, nos muscles, nos articulations, nos yeux etc. À l'instar de ces organes, notre système digestif ne mériterait-il pas également un peu de répit ?

Les expériences citées convergent toutes vers la pertinence et le besoin de pratiquer un jeûne intermittent. Elles nous obligent à, voire nous commandent de... non ! Elles nous somment de réfléchir et de repenser notre approche de la manière de nous nourrir.

Pourquoi avons-nous délaissé cette pratique tant pratiquée autrefois ? Pourquoi certaines personnes la considèrent-elle comme dangereuse de nos jours ? Ne confondrait-on pas jeûne et inanition ? Cette confusion expliquerait notre réticence à jeûner.

Un raisonnement par l'absurde nous aidera à nous détacher de celle-ci. Supposons un instant que le jeûne soit dangereux et que nous ne devions pas le conseiller aux patients ou à qui que ce soit. Si le jeûne est inutile, pourquoi la nature s'encombrerait-elle d'un dispositif biomoléculaire complexe ? Pourquoi les plantes, les animaux, les bactéries ou les levures en disposent ? Pourquoi l'Homme et tous les êtres de la création sont-ils génétiquement adaptés au jeûne ? Comment cela se fait-il que notre métabolisme soit capable de s'adapter – de switcher au niveau énergétique – en situation de jeûne ? Nous avons eu un aperçu des diverses modifications positives de l'organisme en état de jeûne.

Nous serions génétiquement conçus non pas pour s'alimenter en permanence mais pour faire face à la pénurie ou au manque de nourriture à disposition (famine, hiver, guerres, crises, catastrophes, cataclysmes, plaies...), c'est-à-dire pour jeûner.

Qualifier le jeûne de dangereux et inutile serait illogique. Au contraire, ce dernier doit attiser notre curiosité.

Les résultats collectés et mis ensemble tout au long de cette thèse forment un corpus qui nous encourage à étudier le jeûne chez l'Homme, en particulier via des essais cliniques. Aujourd'hui, ces derniers sont peu nombreux dans la littérature scientifique. (10,11,58)

Les expériences d'Otto Buchinger et Youri Nikolaïev nous invitent à étudier le jeûne dans d'autres domaines médicaux. Précisons qu'ils avaient expérimenté le jeûne hydrique très fortement hypocalorique ou plein et non pas le jeûne intermittent. Il serait intéressant de réitérer leurs études – en utilisant le jeûne intermittent – non seulement dans leur domaines respectifs – la rhumatologie et la psychiatrie – mais également dans d'autres domaines (ex : cardiologie, endocrinologie, néphrologie etc.).

Bien entendu, ces études devraient être réalisées sous forme d'études cliniques chez l'Homme. Buchinger et Nikolaïev ont décrit d'importantes diminutions de symptômes (ex : douleurs rhumatismales, rigidité, isolement, baisse de moral, faible interaction avec son entourage etc.) à l'aide du jeûne. En partant de ce constat, le jeûne participerait à la rémission des malades. Il va de soi de se poser la question suivante : Pourquoi recommander de se nourrir alors que nous sommes malades ?

Le jeûne intermittent peut également être étudié d'un point de vue médicamenteux. Prenons l'exemple de mTOR. Pour rappel, l'inhibition de cette protéine entraîne l'activation de l'autophagie. Cette inhibition a lieu en état de jeûne.

Il existe des traitements anti-cancéreux dont le principe est d'inhiber la protéine mTOR (ex : sirolimus, everolimus etc.). Nous pourrions penser que ces derniers puissent aussi être utilisés pour induire l'autophagie chez un patient souffrant d'un cancer. Nous pourrions nous inspirer des travaux de Longo. D'un point de vue logique, le raisonnement est solide. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le jeûne n'agit pas seulement sur la protéine mTOR (ex : baisse de l'IGF1, augmentation de la sensibilité à l'insuline, stimulation de la lipolyse, etc.). Il serait pertinent d'étudier les effets des inhibiteurs de la protéine mTOR lors d'un jeûne intermittent. Il pourrait y avoir une synergie des effets du jeûne intermittent et des inhibiteurs de la protéine mTOR.

Un grand champ des possibles s'offre à la recherche. De nombreuses maladies et molécules pourraient être étudiées dans des conditions de jeûne intermittent.

Les modifications – au sein de notre organisme – induites par le jeûne intermittent pourraient aussi être un sujet de recherche. Nous avons pu constater que la plupart d'entre elles – dans le cadre de l'obésité en l'occurrence – étaient provoquées par le biais du microbiote intestinal.

Aucune étude citée dans cette thèse n'était en mesure d'expliquer les modifications du microbiote intestinal en situation de jeûne intermittent.

Pourquoi les bactéries évoluent-elles lors de ce régime particulier ? Sont-elles capables de détecter le fait que nous jeûnions, ou est-ce une corrélation sans lien causal ? Sont-elles “programmées” pour évoluer d’une certaine manière dans un organisme en situation de privation contrainte ou volontaire, *i.e.* lors d’un jeûne intermittent ? Si oui, quelle est la nature de ce programme ? Le microbiote intestinal reste encore un domaine dont l’étude est à ses balbutiements.

Il n’est point présomptueux d’affirmer que le microbiote intestinal sera l’un des sujets les plus étudiés dans les prochaines années.

Conclusion

De nombreux médecins à la fois sages et savants, Hippocrate, Galien, Buchinger, Nikolaïev, Longo ou encore récemment Ohsumi n'ont cessé de vanter les mérites du jeûne tout au long de l'Histoire. La plupart d'entre eux ont émis des hypothèses en se fondant principalement sur l'observation intelligente et la sérendipité. Nous sommes tous des "Nains sur les épaules de géants" selon la formule attribuée à Bernard de Chartres, maître du XII^e siècle.

Ma thèse se veut comme un travail s'inspirant justement des maîtres en décrivant le fonctionnement du jeûne intermittent avec le microbiote intestinal comme médiateur. Le rôle de ce dernier ne fait plus l'objet d'une simple hypothèse mais d'un fait avéré. Le microbiote intestinal apparaît comme un élément clé permettant la matérialisation des effets du jeûne intermittent.

Considérée comme l'une des principales pathologies du 21^{ème} siècle, l'obésité fut un choix pertinent pour étudier les effets du jeûne intermittent et du microbiote intestinal.

Les différentes données recueillies suggèrent un effet positif du jeûne intermittent sur l'obésité à plusieurs niveaux : restauration de l'imperméabilité intestinale, diminution de la masse grasseuse, mobilisation des réserves internes, etc. Au vu des effets procurés, la pratique pourrait participer à la prévention et au traitement de l'obésité. Il ne serait pas surprenant d'observer la même relation entre le jeûne intermittent et le microbiote intestinal dans d'autres maladies.

Le prophète ﷺ dit qu'« un humain n'a jamais rempli un récipient plus mauvais que le ventre ».

S'il est une chose que le lecteur doit retenir après avoir lu cette thèse, ce serait celle-ci : l'excès de nourriture ne peut que nuire à l'Homme.

Bibliographie

1. Ameli. Surpoids et obésité de l'adulte : définition, fréquence, causes et risques [Internet]. [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>
2. Organisation mondiale de la santé [Internet]. [cité 18 nov 2025]. Obésité et surpoids. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. J Clin Lab Anal. mai 2022;36(5).
4. Schlienger JL. Du gras prestigieux au gras honteux : histoire médicale de l'obésité. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 oct 2015;9(6):625-31.
5. Shauna M. Levy, Michelle Nessen. Obésité - Troubles de la nutrition [Internet]. [cité 14 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/obésité-et-syndrome-métabolique/obésité>
6. Boittiaux P. Statista [Internet]. 2017 [cité 12 août 2025]. Infographie: De plus en plus d'obèses dans le monde. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/7759/de-plus-en-plus-dobeses-dans-le-monde>
7. Ministère de l'Économie des Finances et de la Souveraineté industrielle et énergétique [Internet]. [cité 23 nov 2025]. Les Trente Glorieuses. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/facileco/culture-economique/120-000-ans-dhistoire/les-trente-glorieuses>
8. NCD-RisC [Internet]. [cité 16 avr 2026]. More than one billion people are living with obesity. Disponible sur: <https://www.ncdrisc.org/index.html>
9. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 27 août 2020;17(11):655-72.
10. Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Zambrano-Villacres R, et al. The effect of intermittent fasting on microbiota as a therapeutic approach in obesity. Front Nutr. 25 avr 2024;11:1393292.

11. Frank J, Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain–Gut–Microbiome Interactions and Intermittent Fasting in Obesity. *Nutrients*. 10 févr 2021;13(2):584.
12. Ben Nessib D, Maatallah K, Ferjani H, Kaffel D, Hamdi W. Impact of Ramadan diurnal intermittent fasting on rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. août 2020;39(8):2433-40.
13. Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, Ko SH, Chon S, Kang JH, et al. Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. *Diabetes Metab J*. mai 2022;46(3):355-76.
14. Barthélémy P. L’histoire de l’Univers condensée en un an. *Le Monde* [Internet]. 31 mai 2017 [cité 13 juin 2026]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/passeurdsciences/article/2017/05/31/l-histoire-de-l-univers-condensee-en-un-an_6001909_5470970.html
15. Gautier Y, Bergeat D, Serrand Y, Réthoré N, Mahérault M, Malbert CH, et al. Le régime occidental, l’obésité et la chirurgie bariatrique modulent l’anxiété, les habitudes alimentaires et la réponse cérébrale au goût sucré. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2022;38(2):125-9.
16. OMS. Healthy diet [Internet]. [cité 24 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
17. Commission TH, Morales R. The Medallion, Volume 28, Number 9, September 1991. *The Medallion* [Internet]. sept 1991 [cité 2 mai 2026];28(9). Located at: United States - Texas. Disponible sur: <https://texashistory.unt.edu/ark:/67531/metaph1861880/m1/1/>
18. Katie Bohn. Penn State University [Internet]. [cité 24 déc 2025]. Not drinking water may boost kids’ consumption of sugary beverages. Disponible sur: <https://www.psu.edu/news/research/story/not-drinking-water-may-boost-kids-consumption-sugary-beverages>
19. Patrice Piquard. *Capital* [Internet]. 2010 [cité 24 déc 2025]. Les symboles de l’American way of life. Disponible sur: <https://www.capital.fr/economie-politique/les-symboles-de-l-american-way-of-life-537516>
20. Antoine Nigay. *Le Régime alimentaire des diabétiques* [Internet]. Hachette BNF. Paris; 2017 [cité 25 déc 2025]. 109 p. Disponible sur: <https://www.fnac.com/a12450845/Marcel-Labbe-Le-Regime-alimentaire-des-diabetiques>

21. Anne F La Berge. How the Ideology of Low Fat Conquered America. *J Hist Med Allied Sci.* 1 avr 2008;63(2):139-77.
22. Jérôme Loumaye. Il était une fois le fast-food [Internet]. [cité 12 juill 2025]. Disponible sur: <http://dossiers.lalibre.be/fastfood>
23. McDonald's History [Internet]. [cité 25 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.mcdonalds.com/corpmcd/our-company/who-we-are/our-history.html>
24. Académie nationale de pharmacie. Palatabilité — Le dictionnaire [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Palatabilit%C3%A9>
25. UNESCO. Renouer nos liens à l'alimentation [Internet]. [cité 14 déc 2025]. Renouer nos liens à l'alimentation | Le Courrier de l'UNESCO. Disponible sur: <https://courier.unesco.org/fr/articles/renouer-nos-liens-l'alimentation>
26. Menzel P, D'Aluisio F, Nestle M. *Hungry Planet: What the World Eats*. Napa, Calif: Material World; 2007. 288 p.
27. GRENARD F. Atlas de la France en guerre, 1939-1945 [Internet]. 2024 [cité 17 déc 2025]. Le rationnement. Disponible sur: <https://atlasfrance.hypotheses.org/13452>
28. Laure Teulières. Palais de la porte dorée [Internet]. [cité 14 déc 2025]. Les Italiens dans l'agriculture du Sud-Ouest (1920-1950) | Musée de l'histoire de l'immigration | Palais de la Porte Dorée. Disponible sur: <https://www.histoire-immigration.fr/autour-du-travail/les-italiens-dans-l-agriculture-du-sud-ouest-1920-1950>
29. Centre National de Ressources Textuelle et Lexicales [Internet]. [cité 17 déc 2025]. RESTAURER : Etymologie de RESTAURER. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/etymologie/restaurer>
30. Patrick Verley. *La Révolution industrielle*, 1997. Gallimard. Vol. 15. Paris: Persée - Portail des revues scientifiques en SHS; 1997. 544 p.
31. INSEE [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Secteur primaire. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1736>
32. INSEE [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Secteur secondaire. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1428>
33. Forty S. *100 Innovations of the Industrial Revolution: From 1700 to 1860*. Sparkford: J H Haynes & Co Ltd; 2019. 160 p.
34. INSEE. Secteur tertiaire [Internet]. [cité 20 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1584>

35. L'Académie Française. hédonisme | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition [Internet]. [cité 12 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9H0319>
36. OMS. Près de 1,8 milliard d'adultes exposés à un risque de maladie en raison d'un manque d'activité physique [Internet]. [cité 21 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/26-06-2024-nearly-1.8-billion-adults-at-risk-of-disease-from-not-doing-enough-physical-activity>
37. Charlot A, Hutt F, Sabatier E, Zoll J. Beneficial Effects of Early Time-Restricted Feeding on Metabolic Diseases: Importance of Aligning Food Habits with the Circadian Clock. *Nutrients*. 22 avr 2021;13(5):1405.
38. Hu D, Xie Z, Ye Y, Bahijri S, Chen M. The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota. *Hepatobiliary Surg Nutr*. oct 2020;9(5):597-602.
39. Wolfgang Schivelbusch. La nuit désenchantée. Paris: GALLIMARD; 1993. 208 p.
40. Rácz B, Dušková M, Stárka L, Hainer V, Kunešová M. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. *Physiol Res*. 28 nov 2018;67(3):409-20.
41. Gronfier C. Horloge circadienne et fonctions non visuelles : rôle de la lumière chez l'Homme. *Biologie Aujourd'hui*. 2015;208:261-7.
42. Yassine Mrabet. Biological clock human [The Body Clock Guide to Better Health]. 2023 [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological_clock_human-fr.svg
43. Smolensky M, Lamberg L. The Body Clock Guide to Better Health: How to Use your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health. New York: Holt Paperbacks; 2000. 448 p.
44. Wang P, Tan Q, Zhao Y, Zhao J, Zhang Y, Shi D. Night eating in timing, frequency, and food quality and risks of all-cause, cancer, and diabetes mortality: findings from national health and nutrition examination survey. *Nutr Diabetes*. 27 févr 2024;14:5.
45. Maroso M, Stern P. Small and mighty: The hypothalamus. *Science*. 2023;382(6669):386-7.
46. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metabolism*. 6 juin 2012;15(6):848-60.

47. Pellizzon M. Choice of laboratory animal diet influences intestinal health. *Lab Animal*. 1 juin 2016;45(6):238-9.
48. Julien Verdier. Microbiome Foundation [Internet]. [cité 28 déc 2025]. Virome: Microbiome viruses. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/the-microbiomes-microbiome-the-virome/?lang=en>
49. van Thiel IAM, Stavrou AA, de Jong A, Theelen B, Davids M, Hakvoort TBM, et al. Genetic and phenotypic diversity of fecal *Candida albicans* strains in irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 30 mars 2022;12(1):5391.
50. Schlienger JL. Histoire du microbiote, déterminant des maladies métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2024;18(2):162-9.
51. Institut Pasteur. Elie Metchnikoff (1845-1916) [Internet]. 2016 [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/elie-metchnikoff-prix-nobel-1908>
52. Institut Pasteur de Lille [Internet]. [cité 30 déc 2025]. Diarrhées infectieuses : symptômes, traitement et prévention. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/diarrhees/>
53. Jérôme van Wijland. Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 30 déc 2025]. La correspondance conjugale d'un pastorien pendant la Première Guerre mondiale. Disponible sur: <https://bibliotheque.academie-medecine.fr/ms-1394-2265/>
54. Victoria Briand. Muséum national d'Histoire naturelle [Internet]. [cité 4 janv 2026]. Taxonomie et systématique. Disponible sur: <https://www.mnhn.fr/fr/taxonomie-systematique-a-quoi-sert-de-classer-le-vivant>
55. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
56. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 juill 2005;102(31):11070-5.
57. Zhuang Z, Zhou P, Wang J, Lu X, Chen Y. The Characteristics, Mechanisms and Therapeutics: Exploring the Role of Gut Microbiota in Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 20 nov 2023;16:3691-705.
58. Rong B, Wu Q, Saeed M, Sun C. Gut microbiota—a positive contributor in the process of intermittent fasting-mediated obesity control. *Anim Nutr*. déc 2021;7(4):1283-95.

59. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* mars 2024;19(2):275-93.
60. SD. INRAE [Internet]. [cité 6 janv 2026]. Le mucus intestinal. Disponible sur: <https://medis.clermont.hub.inrae.fr/production/faits-marquants/2022/le-mucus-intestinal>
61. Marieb E, Hoehn K, Moussakova L, Lachaine R. Anatomie et physiologie humaines. Paris: ERPI; 2010. 1300 p.
62. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 22 avr 2013;5(4):1417-35.
63. Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Front Microbiol.* 21 févr 2020;11:219.
64. Nakadate K, Saitoh H, Sakaguchi M, Miruno F, Muramatsu N, Ito N, et al. Advances in Understanding Lipopolysaccharide-Mediated Hepatitis: Mechanisms and Pathological Features. *Curr Issues Mol Biol.* 27 janv 2025;47(2):2.
65. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 1 juill 2007;56(7):1761-72.
66. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle - Structure et fonction des Toll-like receptors. *Med Sci (Paris).* 1 janv 2007;23(1):67-74.
67. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 nov 2004;101(44):15718-23.
68. Service du Sang de la Croix-Rouge de Belgique. Qu'est-ce que le sang? [Internet]. [cité 16 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.donneurdesang.be/fr/en-savoir-plus-sur-le-sang/qu-est-ce-que-le-sang>
69. John E. Hall, Michael E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14^e éd. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1152 p.
70. Fleischer J, Rossignol D, Francis G, Chan T, Lynn M, Wasan K. Deactivation of the lipopolysaccharide antagonist eritoran (E5564) by high-density lipoprotein-associated apolipoproteins. *Innate immunity.* 1 févr 2012;18:171-8.

71. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 28 mai 2020;123(10):1127-37.
72. CNRS [Internet]. 2017 [cité 18 janv 2026]. Les Risques de la Sédentarité et de l'Inactivité Physique sur la Santé. Disponible sur: <https://sport.cnrs.fr/les-risques-de-la-sedentarite-et-de-linactivite-physique-sur-la-sante/>
73. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 20 avr 2016;8(1):42.
74. Furelaud G. Planet-Vie [Internet]. 2002 [cité 13 juin 2026]. Glucides et lipides, des sources d'énergie pour l'organisme. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/metabolisme-cellulaire/glucides-et-lipides-des-sources-d-energie>
75. Andreelli F, Viollet B, Vaulont S. Rôles physiologiques de l'AMP-activated protein kinase (AMPK). *Med Sci (Paris).* 1 mai 2003;19(5):5.
76. CNRTL. Définition de TRAPPEUR [Internet]. [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/trappeur>
77. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
78. Roland Plante. St-Martin au Minnesota [Internet]. [cité 15 août 2025]. Disponible sur: <https://www.soreltracy.com/chroniques/courrielsaurelois/2019/jan/22j.html>
79. Dehouck B, Prévot V, Langlet F. Plasticité de la barrière hémato-hypothalamique - Rôle dans l'homéostasie énergétique. *Med Sci (Paris).* 1 juin 2014;30(6-7):6-7.
80. Nasiri A, Alahmadi A, Alshammari M, Alabiri R, Samarkandi S, Alfattah H, et al. Ramadan fasting and hematological disorders: clinical considerations, risks, and management strategies. *Clin Hematol Int.* 7(4):41-53.
81. Zhang L, Wang Y, Sun Y, Zhang X. Intermittent Fasting and Physical Exercise for Preventing Metabolic Disorders through Interaction with Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 11 mai 2023;15(10):2277.
82. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 3 oct 2017;26(4):672-85.

83. NobelPrize.org [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/advanced-information/>
84. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* sept 2002;26 Suppl 2:S46-57.
85. Singh RB, Cornelissen G, Mojto V, Fatima G, Wichansawakun S, Singh M, et al. Effects of circadian restricted feeding on parameters of metabolic syndrome among healthy subjects. *Chronobiol Int.* 17 déc 2019;37(3):395-402.
86. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab.* 24 sept 2015;22(5):789-98.
87. Marie Distinguin. L'histoire du jeûne, une pratique ancestrale [Internet]. 2020 [cité 31 juill 2025]. Disponible sur: <https://clairiereetcanopee.com/2020/12/27/lhistoire-du-jeune-une-pratique-ancestrale/>
88. Sita Nath Pradhan. *Chronology of ancient India*. Calcutta: University of Calcutta; 1927. 291 p.
89. Frédéric L, Dewnarain D. *Le Nouveau Dictionnaire de la civilisation indienne*. Paris: Bouquins; 2018.
90. H. M. Shelton. *Le Jeûne*. 14^e éd. Paris: Le Courrier du livre; 2024. 358 p.
91. Nietzsche F, Wotling P. *Le Gai Savoir*. Paris: FLAMMARION; 2007. 448 p.
92. Émile Littré. *DU RÉGIME DANS LES MALADIES AIGUES*. In: *Oeuvres complètes d'Hippocrate*. Paris: J.B. Baillière; 1840. p. 192-377.
93. Jean-Pierre Willem. *Antibiotiques Naturels - Vaincre Les Infections Par Les Médecines Naturelles*. Sully. 2010. 317 p.
94. Heintzman DR, Sinard RC, Fisher EL, Ye X, Patterson AR, Elasy JH, et al. Subset-specific mitochondrial stress and DNA damage shape T cell responses to fever and inflammation. *Sci Immunol.* 20 sept 2024;9(99):eadp3475.
95. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):64-79.

96. Buchinger Wilhelmi. Histoire d'une entreprise familiale riche en tradition [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/geschichte/>
97. Thierry de Lestrade. Le jeûne, une nouvelle thérapie? Paris: La Découverte; 2015. 271 p.
98. Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 8 févr 2026]. Youri Sergueïevitch Nikolaïev. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Youri_Sergue%C3%AFevitch_Nikola%C3%AFev&oldid=214210778
99. Vie Publique, au cœur du débat public. Cancers: le nombre de nouveaux cas a presque doublé en France [Internet]. 2023 [cité 3 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/290199-cancers-le-nombre-de-nouveaux-cas-presque-double-en-france>
100. Société canadienne du cancer. Chimiothérapie [Internet]. 2024 [cité 3 août 2025]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/chemotherapy>
101. Fabrizio P, Gattazzo C, Battistella L, Wei M, Cheng C, McGrew K, et al. Sir2 blocks extreme life-span extension. Cell. 18 nov 2005;123(4):655-67.
102. Acosta-Rodríguez V, Rijo-Ferreira F, Izumo M, Xu P, Wight-Carter M, Green CB, et al. Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. Science. 5 mai 2022;376(6598):1192-202.
103. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 17 juin 2008;105(24):8215-20.
104. ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61425560/extrait#4.2._Posologie_et_mode_d_administration
105. Blobel G. Christian de Duve (1917–2013). Nature. juin 2013;498(7454):300-300.
106. Sarah Everts. Yoshinori Ohsumi wins Medicine Nobel Prize. C&EN Global Enterp. 10 oct 2016;94(40):7-7.
107. Julien LA, Roux PP. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. Med Sci (Paris). 1 déc 2010;26(12):1056-60.

108. NobelPrize.org [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/ohsumi/facts/>
109. Rangan P, Choi I, Wei M, Navarrete G, Guen E, Brandhorst S, et al. Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell Rep*. 5 mars 2019;26(10):2704-2719.e6.
110. Yang H, Li C, Che M, Li Y, Feng R, Sun C. Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of intermittent fasting by inhibiting intestinal lipid absorption. *J Nutr Biochem*. juin 2023;116:109318.
111. Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, Ottman N, Belzer C, Huhtinen H, et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol*. 5 mai 2015;81(11):3655-62.
112. Profacgen [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Caco-2 Permeability Assay. Disponible sur: <https://www.profacgen.com/caco-2-permeability-assay.htm>
113. Özkul C, Yalınay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol*. déc 2019;30(12):1030-5.
114. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. juin 2014;25(3):200-6.
115. Carrière A, Jeanson Y, Cousin B, Arnaud E, Casteilla L. Le recrutement et l'activation d'adipocytes bruns et/ou BRITE - Une perspective réelle pour le traitement des maladies métaboliques? *Med Sci (Paris)*. 1 août 2013;29(8-9):8-9.
116. Tiraby C, Langin D. PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2005;21(1):1.
117. Hardin PE, Panda S. Circadian timekeeping and output mechanisms in animals. *Curr Opin Neurobiol*. 31 mai 2013;23(5):724-31.
118. Thaïss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell*. 1 déc 2016;167(6):1495-510.
119. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in Intestinal Epithelium Is Orchestrated by the Circadian Clock and Microbiota Cues Transduced by TLRs. *Cell*. 9 mai 2013;153(4):812-27.

120. Daas MC, de Roos NM. Intermittent fasting contributes to aligned circadian rhythms through interactions with the gut microbiome. *Benef Microbes*. 12 avr 2021;12(2):147-61.
121. Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab*. 14 juin 2016;23(6):1048-59.
122. Hardin-Pouzet H, Morosan S. Des souris, des rats et des hommes - En quoi les modèles rongeurs restent indispensables pour la production de connaissances. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2019;35(5):479-82.
123. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, et al. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):434-43.
124. Fédération Internationale du Diabète [Internet]. [cité 7 avr 2026]. Diabète et jeûne. Disponible sur: <https://idf.org/fr/about-diabetes/diabetes-management/diabetes-and-fasting/>

Table des matières

SOMMAIRE.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION	1
1. L'obésité	7
1.1. L'origine de l'obésité.....	7
1.2. L'alimentation moderne	7
1.3. Le mode de vie	10
1.3.1. L'accès à la nourriture	10
1.3.2. La transformation des ménages	13
1.3.2.1. Le secteur primaire.....	13
1.3.2.2. Le secteur secondaire	13
1.3.2.3. Le secteur tertiaire	14
1.3.2.4. Une pratique sociale	15
1.3.2.5. L'obésité, une conséquence de notre progrès.....	15
1.4. Le rythme circadien.....	16
1.4.1. Définition	16
1.4.2. Les conséquences d'un repas nocturne	19
2. Le microbiote intestinal	23
2.1. Définition	23
2.2. Epistémologie	24
2.2.1. La découverte des micro-organismes.....	24
2.2.2. Les micro-organismes chez l'Homme	24
2.2.2.1. Le rôle de nos bactéries	25
2.2.2.2. L'utilisation des bactéries dans notre quotidien.....	26
2.2.2.2.1. Les yaourts bulgares.....	26
2.2.2.2.2. L'hypothèse d'Henri Tissier	28
2.3. Le microbiote intestinal chez la personne obèse	29
2.3.1. La taxonomie et la systématique.....	29
2.3.2. Altération du microbiote intestinal de l'individu obèse	31
2.3.2.1. Les modifications au niveau taxonomiques	31
2.3.2.2. Les conséquences de ces modifications	32
2.3.3. Les impacts d'un microbiote intestinal altéré chez la personne obèse	33
2.3.3.1. L'imperméabilité intestinale	33
2.3.3.1.1. Rappel anatomique.....	33
2.3.3.1.2. Une imperméabilité intestinale altérée	35
2.3.3.2. La place des fibres.....	36
2.3.3.3. L'endotoxémie	38
2.3.3.3.1. Définition	38
2.3.3.3.2. Les LPS et l'inflammation	39
2.3.3.4. Microbiote intestinal et prise de poids	40
2.3.3.5. Les lipopolysaccharides et la prise du poids	42
2.3.3.6. Le rôle du FIAF dans l'obésité	43
	127

2.3.3.6.1.	Le métabolisme lipidique	43
2.3.3.6.2.	La perturbation du FIAF	45
2.3.3.7.	Une accumulation des acides gras	46
2.3.3.7.1.	La production d'énergie.....	46
2.3.3.7.2.	L'altération de l'AMPK	48
2.4.	Une interaction entre le cerveau et le microbiote intestinal.....	49
2.4.1.	Sa découverte	49
2.4.2.	Le nerf vague et le système digestif	51
2.4.3.	L'impact de notre comportement alimentaire sur le « <i>gut-brain axis</i> »	53
3.	Le jeûne intermittent	57
3.1.	Définition	57
3.2.	Les types de jeûne intermittent	58
3.2.1.	L' <i>alternate day fasting</i> et la méthode 5 : 2	59
3.2.2.	Le <i>time restricted feeding</i>	60
3.3.	Les origines du jeûne	61
3.4.	Un effet au-delà de la matière	62
3.5.	Le jeûne, un phénomène naturel.....	64
3.5.1.	Le jeûne chez les animaux	64
3.5.2.	Le jeûne chez les plantes	65
3.5.3.	Le jeûne en cas de blessure	65
3.5.4.	Le jeûne en cas de maladie chez les animaux	67
3.6.	Une autre approche du jeûne	67
3.7.	Le jeûne : une thérapie pour le corps	69
3.7.1.	La médecine prophétique et le jeûne	69
3.7.2.	Le jeûne dans les douleurs rhumatismales	70
3.7.3.	Le jeûne dans les maladies psychiatriques	72
3.7.4.	Le jeûne et le cancer	74
3.7.5.	L'autophagie	77
3.7.5.1.	Le lysosome	77
3.7.5.2.	La protéine kinase mTOR.....	79
4.	Le microbiote intestinal et le jeûne intermittent	81
4.1.	Les modifications bactériennes dues au jeûne intermittent : cas particulier d' <i>Akkermansia muciniphila</i>	82
4.1.1.	Une restauration de l'imperméabilité intestinale.....	82
4.1.1.1.	L'adhérence à l'épithélium	82
4.1.1.2.	Les jonctions serrées	85
4.1.2.	Un effet sur le métabolisme lipidique	87
	88	
4.2.	Impact du jeûne intermittent sur les adipocytes.....	91
4.2.1.	Les adipocytes.....	91
4.2.2.	Le brunissement des adipocytes blancs.....	93
4.2.2.1.	La production de chaleur	93
4.2.2.2.	L'induction du brunissement des adipocytes blancs par le jeûne intermittent	95
4.2.2.3.	Le rôle du microbiote intestinal dans le brunissement des adipocytes blancs	96

4.3.	La place du jeûne intermittent dans l'interaction entre le rythme circadien et le microbiote intestinal	97
4.3.1.	L'origine génétique du rythme circadien.....	97
4.3.2.	Les répercussions de l'altération du microbiote intestinal sur le rythme circadien.....	99
4.3.3.	Les effets du jeûne intermittent sur le rythme circadien par le biais du microbiote intestinal	101
4.3.3.1.	Le jeûne intermittent et le rythme circadien.....	101
4.3.3.2.	La place du microbiote intestinal dans la resynchronisation du rythme circadien	102
4.3.4.	La régularité du jeûne intermittent.....	103
5.	Le rôle du pharmacien d'officine dans le jeûne intermittent	107
DISCUSSION		111
CONCLUSION		115
BIBLIOGRAPHIE		116
TABLE DES MATIERES		127
TABLE DES ILLUSTRATIONS		130
RESUME		

Table des illustrations

Figure 1: évolution de l'obésité mondiale depuis 1975 (6).....	2
Figure 2: Le Kirby's pig stand (17)	8
Figure 3: Une photo représentant la quantité de nourriture consommée par une famille américaine durant une semaine.	11
Figure 4: Photo datant de 1936 représentant des paysans dans le Gers (28)	12
Figure 5: Schéma simplifié du cerveau (41)	17
Figure 6: Représentation du cycle circadien chez l'Homme (42,43)	18
Figure 7: Influence du rythme alimentaire sur le rythme circadien et l'organisme (46)	21
Figure 8: Theodor Escherich aux côtés d' <i>Escherichia coli</i> (50).....	26
Figure 9: Ilya Metchnikov (51)	27
Figure 10: Henri Tissier dans son laboratoire (53).....	28
Figure 11: Schéma illustrant l'organisation des classes taxonomiques ...	30
Figure 12: Proportion des Firmicutes/Bacteroidetes chez des souris non-obèses	32
Figure 13: Représentation de la muqueuse intestinale (61)	34
Figure 14: Facteurs pouvant induire une perméabilité intestinale (59) ...	35
Figure 15: Schéma d'une bactérie à Gram - (64)	38
Figure 16: Schéma d'une lipoprotéine (70)	44
Figure 17: Schéma réalisé par Gilles Furelaud expliquant la fabrication de l'ATP à partir du glucose (74)	47
Figure 18: Dessin de William Beaumont pratiquant une expérience sur Alexis Saint Martin. Dessin réalisé par Dean Cornwell (1892-1960) (78)	50
Figure 19: Représentation simplifiée de la communication cerveau - système digestif (3)	52
Figure 20: Rôle de l'alimentation et du microbiote intestinal dans la régulation du comportement alimentaire (9)	54
Figure 21: Les différents types de jeûne intermittent (82).....	58

Figure 22: Le Dr Otto Buchinger (96)	71
Figure 23: Youri Sergueïevitch Nikolaïev (98)	72
Figure 24: évolution du taux de survie en fonction temps des souris exposées à l'étoposide (103)	75
Figure 25: Evolution de la survie des souris ayant reçu des cellules cancéreuses (103)	77
Figure 26: Christian De Duve (105)	78
Figure 27: Yoshinori Ohsumi (106)	79
Figure 28: Structure d'un modèle avec des cellules Caco-2 (112)	83
Figure 29: évolution de la RET en fonction du temps (111)	84
Figure 30: Expression de l'ARNm des différentes jonctions serrées (110)	86
Figure 31 : Comparaison entre le groupe jeûne et et le groupe ad-libitum en regard du métabolisme lipidique (110)	88
Figure 32: Comparaison entre le groupe ad-libitum et jeûne avec l'introduction d'A. muciniphila (110)	89
Figure 33: Des adipocytes bruns et des adipocytes blancs observés au microscope optique (115)	91
Figure 34: Schéma représentant le fonctionnement d'une mitochondrie dans un adipocyte brun (82)	94

RESUME

Impact de la pratique régulière du jeûne intermittent sur le microbiote intestinal dans le cadre du contrôle de l'obésité

RÉSUMÉ

L'obésité est considérée comme l'un des enjeux de santé publique mondiale les plus importants du 21^{ème} siècle. Témoin de la progression fulgurante de cette pathologie, l'Homme se voit dans l'obligation de diversifier son arsenal thérapeutique pour lutter contre l'obésité.

Le jeûne intermittent émerge comme outil pouvant compléter celui-ci. Cette thèse est une revue bibliographique retraçant les effets procurés par le jeûne intermittent sur notre corps.

Cette pratique hygiénique n'intervient pas toute seule. Le microbiote intestinal est le médiateur permettant la mise en place des changements induits par le jeûne intermittent. Ce dernier apparaît comme une solution participant à la prévention et au traitement de l'obésité.

Mots-clés : obésité, jeûne intermittent, microbiote intestinal

The impact of regular intermittent fasting on the gut microbiota in the context of obesity management

ABSTRACT

Obesity is regarded as one of the major global public health issues of the 21th century. Witness of this disease's stunning progression, human kind is forced to improve his therapeutic arsenal to cope with obesity. Intermittent fasting seems to be a tool that could be included in this approach.

This thesis is a scientific literature's review of the intermittent fasting's effects on our body in several ways. This dietary behavior doesn't procede alone. The gut microbiota is the actor facilitating the changes brought by the intermittent fasting on our body. Intermittent fasting appears to be a solution that contribute to the prevention and the treatment of obesity.

Keywords : obesity, intermittent fasting, gut microbiota