



HAL
open science

La chrononutrition, méthode de prévention du syndrome métabolique

Romain Cardellini

► **To cite this version:**

Romain Cardellini. La chrononutrition, méthode de prévention du syndrome métabolique. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297930

HAL Id: hal-03297930

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297930>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le Mardi 9 Juillet 2019, sur un sujet dédié à :

**La chrononutrition,
méthode de prévention du syndrome métabolique**

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par CARDELLINI Romain

né le 29/10/1989

Membres du Jury

Président :	Pr. FAIVRE Béatrice,	Professeur des Universités, Pharmacien, UL
Directeur de thèse :	Dr. VELOT Émilie,	Maître de conférences, UL
Juges :	Dr. DOUSSET Claire,	Pharmacien
	Dr. CLEYET-MERLE Philippe,	Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER ^H	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON ^H	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Faivre, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et aussi de lui avoir porté autant d'intérêt.

Au Docteur Velot, pour avoir dirigé cette thèse et quand il le fallait, la rediriger pour la remettre sur la bonne voie. Merci pour vos conseils et pour le temps que vous accordez à mon travail.

Au Docteur Dousset, merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez manifesté à son égard.

Au Docteur Cleyet-Merle, d'avoir accepté de faire partie du jury examinant cette thèse.

À mes parents,

Merci de toujours avoir été là pour moi. Merci pour votre soutien tout au long de ces longues années d'études. Il y aurait trop à dire, pour vous remercier comme il se doit. Merci pour tout. Si j'en suis là, c'est avant tout grâce à vous. Je vous aime.

À Camille,

Merci à toi ma petite sœur. Comme les parents, tu as été, tu es et tu seras une partie de la charpente de ma vie. Un gros merci aussi à Pierre, Alex, Marie-Jeanne et Marcel.

À Marie,

Merci de m'avoir supporté malgré la distance.

À Mamie Adette, Papy Armand et Mamy Jo,

Merci pour votre amour et tous les souvenirs dont vous êtes les auteurs.

Aux Cousins et cousines, aux tantes et oncles,

Merci pour les bons moments passés ensemble.

Aux BFF : DODO, BIBI et GLOGLO.

Merci à vous les potos d'être entré dans ma vie et m'avoir apporté autant de bons souvenirs. Merci pour les soirées passées et à venir.

À Seb,

Merci d'avoir été autant présent dans ma vie ces dernières années. Un énorme merci à Maud pour les coups de pouces.

A Raphaël, Monseigneur Cier de son état pour l'intérêt et l'investissement qu'il aura produit dans ma thèse. Un grand merci beau-frère.

Aux copains de la fac : Claire, Popo, Cysaoûle, Hugo, Puco, Elo, Paul, Chator, Cuny, Meuh, et tous ceux que j'oublie. Merci pour ces années magiques.

À Maëlle, Virginie, Catherine et tout le personnel de la pharmacie de la Source, Merci pour tous les savoirs que vous m'avez prodigués. Je saurai en être digne.

Aux copains du TYGRE, Merci pour les bons moments et pour m'avoir donner la passion du rugby.

Merci à Roland et aux copains partis trop tôt.

Merci à tout ce que j'ai oublié, mais auxquels je pense tout de même.

Table des matières

Introduction	7
Partie 1 : La chronobiologie, l'antichambre de la chrononutrition.....	9
1-La chronobiologie : notions	9
1.1-Chronobiologie, rythmes circadiens et rythmes nycthéméraux	9
1.2-Les mécanismes chronobiologiques du rythme circadien.....	11
1.3-La sécrétion hormonale et le rythme circadien	14
2-La mélatonine.....	16
2.1- Synthèse et sécrétion.....	16
2.2- Action de la mélatonine	19
3-Le cortisol	21
3.1-Synthèse et origine du cortisol	21
3.2- Régulation de la sécrétion	24
3.3- Rôle physiologique du cortisol.....	26
4-L'insuline	28
4.1- Synthèse	29
4.2- Régulation de l'insulinosécrétion.....	30
4.3- Les effets de l'insuline	31
5-L'adrénaline	32
5.1- Synthèse et régulation	32
5.2- Effets de l'adrénaline	34
6-Les peptides orexigènes et anorexigènes	35
6.1- Peptide orexigène : la ghréline.....	35
6.2- Peptide anorexigène : la leptine	37
Partie 2 : Le syndrome métabolique.....	39
1-Détermination du syndrome métabolique	39
1.1-Physiopathologie du syndrome métabolique.....	43
1.2- Les impacts du syndrome métabolique sur le foie.....	48
1.3- Défaut d'assimilation du glucose par le muscle squelettique causée par le syndrome métabolique.	50
1.4- Le tissu adipeux	52
2-Les causes du syndrome métabolique	54
2.1- Les facteurs influençant l'obésité.....	55
2.2- Les troubles du comportement alimentaire (TCA)	57
2.2.1- L'hyperphagie prandiale :	57

2.2- La cohorte Stanislas	61
3-La désynchronisation du rythme circadien et syndrome métabolique	64
3.1- Les horloges périphériques et le maintien de la santé.....	64
3.1- Glucides, insuline et chronobiologie.....	65
3.2- Lipides et chronobiologie.....	66
Partie 3 : la chrononutrition.....	66
1-Les macronutriments et la chronobiologie.....	67
1.1-Les glucides : tolérance aux glucides, index glycémique	67
1.2-Les lipides	73
1.3-Les protides	75
2-La méthode chrono-nutritionnelle.....	78
2.1- Le petit déjeuner :.....	79
2.2- Le déjeuner :.....	82
2.3-Le diner :	84
2.4- Les collations :	86
3-La chrononutrition à l'officine.....	87
Conclusion.....	89
ANNEXE :	100
Carnet de recettes	100

Liste des abréviations :

5HT : sérotonine

AA : acide aminé

ACTH : « adrenocorticotrophic hormon »

AG : acide gras

AGL : acide gras libre

AGNE : acide gras non estérifié

AgRP : « Agouti related peptid »

Akt : protéine kinase B

AMPC : adénine monophosphate cyclique

Apo A1 : apolipoprotéine A1

ATP : adénosine triphosphate

AVP : peptide arginine-vasopressine

BCAA : acides aminés branchés

BED : « binge-eating disorder »

BMAL1 : « brain and Muscle ANRt Like protein1 »

CART : « cocain & amphetamin regulated transcript »

CLOCK : « circadian locomotor output cycles kaput »

COMT : catechol-O-methyl transférase

CRH : « corticotrophin releasing hormon »

Cry : gène cryptochrome

DBP : « albumin site D-binding protein »

DOPA : dihydroxyphénylamine

EGIR : « European group for the study of insulin resistance »

G6P : glucose-6-phosphate

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GH : hormone de croissance

GHRH : « growth hormon releasing hormon »

GHS : « growth hormon secretagogue receptor »
GLUT : « glucose transporter »
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
HDL : « high density lipoprotein »
IDF : « international diabetes federation »
IG : index glycémique
IGF-1 : « insulin-like growth factor 1 »
IFN- γ : interféron γ
Il : interleukine
IMC : indice de masse corporelle
IRS : « insulin receptor substrate »-1 et -2
MAO : mono-amine oxydase
MCP-1 : « monocyte chemoattractant Protein-1 »
MSH : « melano stimulating hormon »
MT1 & 2 : récepteur à la mélatonine 1 & 2
MT : mélatonine
NA : noradrénaline
NADH : nicotinamide adénosine dinucléotide
NPV : noyau paraventriculaire
NPY : « neuropeptide Y »
NSC : noyau suprachiasmatique
Ob : gène *obesity* codant pour la leptine
Ob-Rb : récepteur de la leptine
OMS : organisation mondiale de la santé
PEPCK : phosphoénolpyruvate carboxykinase
Per : gène Période
Pi : glande pinéale
PNMT : phényléthanolamine-N-méthyl transférase
POMC : pro-opiomélanocortine

REV-ERB : « reverse erythroblasis virus »

RHT : tractus rétinohypothalamique

ROR : « retinoic acid-related orphan receptor »

RVLM : « rostral ventrolateral medulla »

SMA : système monoaminergique ascendant

SNA : système nerveux autonome

SNC : Système nerveux centrale

TCA : trouble du comportement alimentaire

TEF : « thyrotroph embryonic factor »

TG : triglycéride

TNF : « tumor necrosis factor »

TTFL : « transcriptional and translational feed-back loop » (boucle de rétrocontrôle de transcription et traduction)

UPS : « ubiquitin-proteasome system »

VLDL : « very low density lipoprotein »

VLPO : noyau pré-optique ventrolatéral

Listes des figures

Figure 1 : Schéma de l'horloge biologique et des fonctions s'y rattachant	10
Figure 2 : Schéma d'une boucle de rétrocontrôle des gènes horloges	12
Figure 3 : Modulations physiologiques en fonction du rythme circadien	13
Figure 4 : Régulation de la sécrétion de la mélatonine	17
Figure 5: Schéma de synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale.	18
Figure 6 : circuit de la mélatonine et interrupteur veille sommeil, dans la régulation circadienne du sommeil.	20
Figure 7 : Les glandes surrénales	22
Figure 8 : Métabolisme des stéroïdes.	23
Figure 9 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.	24
Figure 10 : Variation du cortisol plasmatique en fonction du temps.	25
Figure 11 : Structure de l'insuline humaine.	29
Figure 12 : Synthèse, maturation et transport intracellulaire de l'insuline	30
Figure 13 : Synthèse et catabolisme des catécholamines	34
Figure 14: Rôles de la ghréline	37
Figure 15 : Prévalence du Syndrome Métabolique en France	41
Figure 16 : Origines plurifactorielles de l'insulino-résistance	45
Figure 17 : L'obésité, facteur de développement de l'insulino-résistance	46
Figure 18 : Stimulation de la néoglucogénèse par les métabolites de la β-oxydation dans le syndrome métabolique.	49
Figure 19 : Schéma du cycle « glucose-acide gras ».	51
Figure 20 : Implication de l'inflammation chronique du tissu adipeux et insulino-résistance du tissu musculaire.	52
Figure 21 : Exemple de fiche-menu	88

Liste des tableaux

Tableau I : Fréquence du syndrome métabolique selon 3 cohortes	42
Tableau II : Facteurs associés à l'addiction à l'alimentation.	61
Tableau III : Valeurs d'index glycémiques et des charges glycémiques correspondantes	70

Introduction

Pourquoi traiter d'un sujet sur la chrononutrition ? Dans la société contemporaine, les déséquilibres alimentaires sont monnaie courante. L'opulence de denrées alimentaires, la facilité pour se la procurer et des mets souvent trop riches en sucres et en graisses saturées sont l'un des facteurs de l'augmentation de l'obésité dans la population. Cette obésité sera l'un des signes précurseurs du syndrome métabolique. Souvent les personnes sont diagnostiquées comme souffrant d'un désordre métabolique et il leur est conseillé de ne pas manger certains aliments. Malgré cela, elles restent trop souvent sans réels repères nutritionnels. Or le pharmacien est assez proche de sa patientèle pour pouvoir lui proposer des solutions alimentaires, avec des exemples concrets afin que cette dernière puisse bâtir son propre plan nutritionnel. Les méthodes sont légions. La méthode abordée dans ce manuscrit se repose sur les fondements de la chronobiologie. Au cours de la journée, les fonctions physiologiques de l'organisme comme le rythme cardiaque, la vigilance ou les sécrétions hormonales vont être amenées à varier de manière chronique sous forme de rythme circadien. La chronobiologie est l'étude de ces rythmes. En se reposant sur ces connaissances, la chrononutrition permet d'adapter au mieux la composition des différents repas selon la période de la journée à laquelle ils correspondent.

La finalité d'une telle méthode est de permettre une perte de masse grasse en limitant le stockage lipidique et cela en orientant le menu des différents repas. Cette méthode ne permet donc pas seulement de limiter l'impact du syndrome métabolique, mais permet aussi aux personnes de s'affiner en réduisant les stocks énergétiques sous forme de lipides dans le tissu adipeux. Une personne devant perdre du poids pour raison de santé, pourra aussi en tirer avantage. La chrononutrition vise à contrôler la prise de nourriture afin que cette dernière affecte le moins possible le métabolisme énergétique. En pratiquant un conseil chrononutritionnel, le pharmacien au comptoir pourra donner les bases de nouvelles habitudes alimentaires.

Ce manuscrit traitera de la méthode chrono-nutritionnelle comme un moyen de lutte contre le syndrome métabolique. Pour l'aborder, il comportera 3 parties. La première partie s'intéressera à la chrononutrition. Cette partie abordera le sujet en discutant de la chronobiologie. Après avoir défini la chronobiologie, seront décrits les éléments possédant un rythme circadien propre et étant acteur du métabolisme énergétique ou qui peuvent moduler la prise alimentaire.

Le syndrome métabolique sera ensuite traité dans une 2^e partie. Cette partie tentera d'expliquer l'origine du syndrome métabolique. Pour cela, l'évolution de ce syndrome sera abordée de manière physiopathologique pour expliquer en quoi un excès de glucides ou de lipides peuvent mener à des défaillances métaboliques. Dans un second temps, il sera bon de s'attarder sur les empreintes environnementales qui poussent des individus à consommer trop de nourritures qui vont provoquer l'apparition d'un syndrome métabolique.

Après avoir passé en revue la chronobiologie et le syndrome métabolique, il sera expliqué en dernier lieu la méthode chrononutritionnelle. Il sera passé en revue les trois macronutriments principaux à savoir les glucides, les lipides et les protides. Au travers de cette partie, la différence sera faite entre les classes d'aliments afin d'aboutir à l'établissement de la méthode chrononutritionnelle dans une 2nde partie. Celle-ci sera illustrée par le carnet de recettes mis en annexe.

La finalité du propos est de présenter en quoi un pharmacien peut intervenir dans l'alimentation de son patient. Si le premier médicament est l'aliment comme le pensait Hippocrate, il est logique que le professionnel en produits de santé puisse être un bon conseiller en matière de nutrition.

Partie 1 : La chronobiologie, l'antichambre de la chrononutrition.

1- La chronobiologie : notions

1.1- Chronobiologie, rythmes circadiens et rythmes nycthéméraux

La chronobiologie est l'étude des rythmes biologiques auxquels sont soumis les êtres vivants. Une variation physiologique cyclique sur une certaine période constitue un rythme biologique. Suivant la période donnée, les cycles seront journaliers, hebdomadaires, mensuels, ou encore annuels.

Pour étudier les rythmes biologiques, et les rythmes d'une manière générale, 4 paramètres quantifiables sont utilisés :

- La période τ (s) et la fréquence $1/\tau$ (Hz) : intervalle de temps entre deux événements similaires. Cette mesure permet à la chronobiologie de définir plusieurs rythmes biologiques :
 - Les rythmes ultradiens (période comprise entre 30min et 20h)
 - Les rythmes circadiens (période équivalente à 24h ; de 20 à 28h)
 - Les rythmes infradiens (période de plus de 28h), parmi lesquelles :
 - Les rythmes septénaires (7jours)
 - Les rythmes sélénien (28jours)
 - Les rythmes circamensuels (environ 30 jours)
 - Les rythmes circannuels ou saisonniers
- L'amplitude A : moitié de la variabilité totale d'une valeur au cours d'une période.
- L'acrophase : pic maximal d'une valeur dans une période donnée. À l'inverse, la valeur la plus basse porte le nom de bathyphase.
- Le niveau moyen ou mésor : moyenne arithmétique des mesures de la variable sur une période définie.

Afin d'orchestrer la périodicité de ce rythme, le corps va avoir recours à différents facteurs afin d'anticiper les cycles environnementaux tel que la photopériode (lumière/obscurité) (Carmona-Alcocer, Abel, Sun *et al.*, 2017). Au sein même de notre système nerveux central (SNC), et plus particulièrement au niveau de la paire de noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, a été identifiée une structure d'une dizaine de milliers de neurones pour chaque noyau,

composant l'horloge interne (Atger, Mauvoisin, Weger, *et al.*, 2017). L'horloge interne permet à l'organisme d'observer un rythme avec une période d'environ 24h en permettant de moduler, d'activer ou de réprimer certaines activités, comme le montre la figure 1.

Des expériences ont été faites avec des spéléologues, dont le renommé Michel Siffre, qui ont vécu en condition d'isolement durant 5 à 6 mois en dehors de tout stimuli extérieurs (Chouvet, Mouret, Coindet, *et al.*, 1974). En l'absence de tout facteurs environnementaux (tel que la lumière du jour), les individus ont gardé un rythme circadien malgré l'absence de lumière. Ceci permettant d'avancer que l'horloge interne possédait un rythme propre équivalent à 24h10 chez des personnes saines (Gronfier, 2009). De plus, l'expérience décrite par le Professeur Chouvet démontre qu'en l'absence de stimuli environnementaux, les phases veille/sommeil ont tendance à s'allonger dans le temps (dans l'expérience un sujet avait une période de veille atteignant 34h et de sommeil de 14h) et ce malgré la rythmicité du cycle, d'où la nécessité pour l'horloge interne d'être resynchronisée quotidiennement via des facteurs extérieurs.

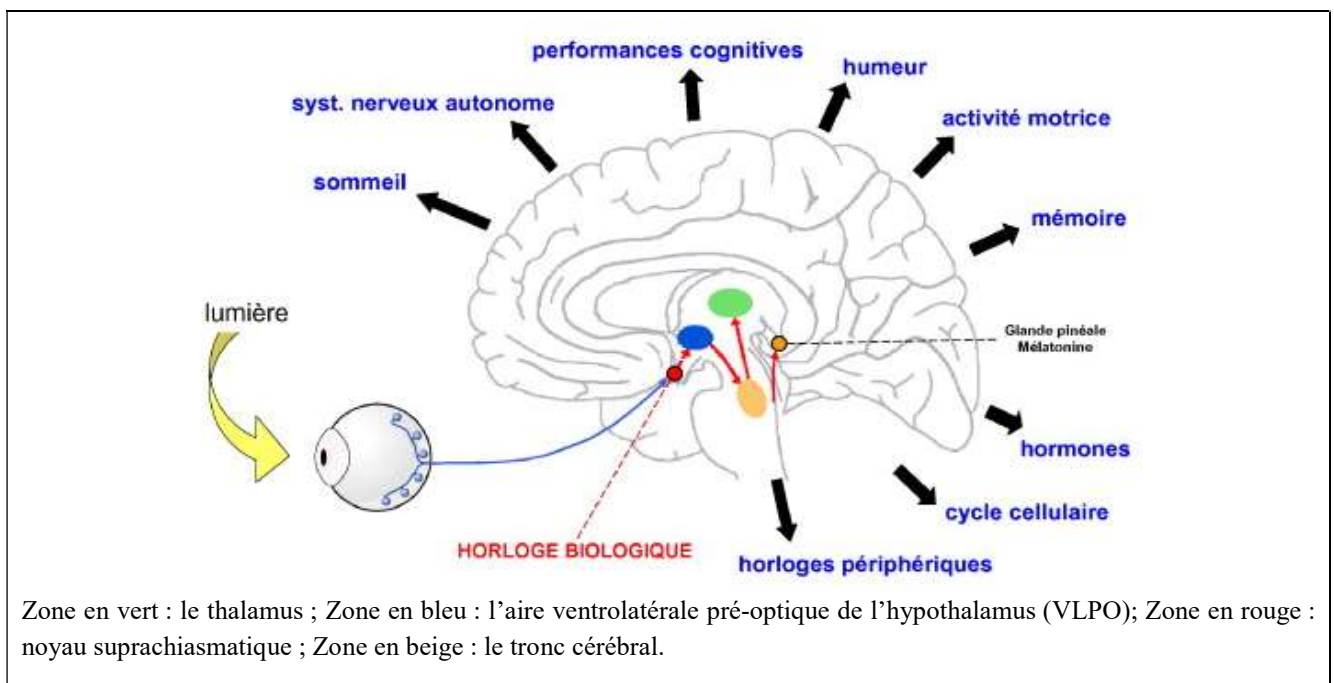


Figure 1 : Schéma de l'horloge biologique et des fonctions s'y rattachant

L'horloge interne s'organise autour de plusieurs structures de l'encéphale, à savoir le noyau suprachiasmatique, l'hypothalamus de manière générale, le thalamus et le tronc cérébral. À partir de ces structures, l'horloge va permettre de réguler différentes fonctions biologiques en les réprimant ou en les activant selon la partie de la journée dans laquelle se trouve l'individu. Lors de la phase de veille, la vigilance, l'activité motrice, les performances cognitives, l'activité du système nerveux autonome (digestifs et vasculaires notamment) et la mémoire seront maximales. C'est aussi ce mécanisme qui permettra l'augmentation de la sécrétion de mélatonine (hormone du sommeil) au niveau pituitaire afin de permettre à l'individu d'entrer en phase de sommeil (diminution de la vigilance, de la température corporelle, tension artérielle, etc...). L'horloge agira aussi sur les sécrétions hormonales, donnant un cycle circadien à certaines hormones (rythmes circadiens du cortisol par exemple) (Gronfier, 2009).

Au niveau de la rétine, les capteurs à mélanopsine vont permettre de conduire un message à l'horloge afin de réprimer la synthèse de mélatonine et même diminuer la concentration vasculaire de cette dernière. Cette action peut être considérée comme le point de départ de la journée en termes de cycle circadien, car elle est associée au réveil de l'individu.

1.2- Les mécanismes chronobiologiques du rythme circadien

Comment cette horloge s'organise-t-elle pour observer une telle rythmicité ?

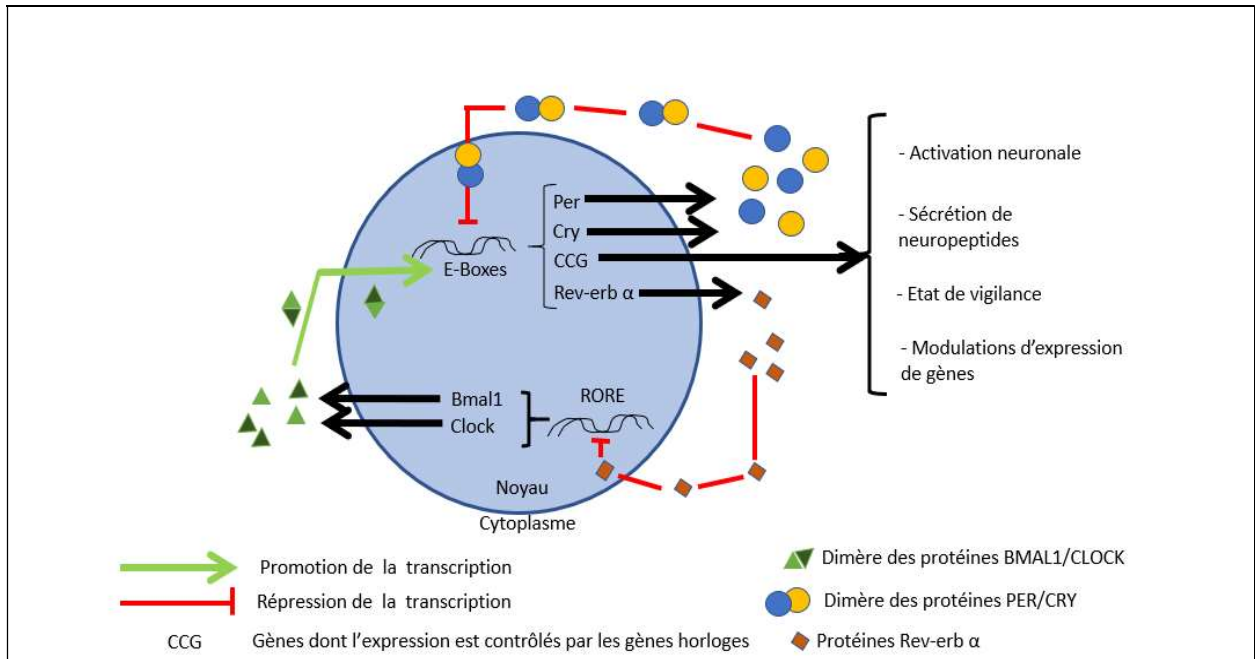
La réponse est multiple, car la chronobiologie est un équilibre complexe entre différents facteurs dont l'horloge interne. Cette dernière possède dans son arsenal une panoplie d'une quinzaine de « gènes horloges (Gronfier, 2009), s'exprimant de manière organisée, successives et synchronisée. Ces gènes permettent d'adapter l'activité électrique du SNC aux différentes étapes de la journée. Les activités cycliques des gènes sont assurées par l'expression de protéines permettant d'activer ou d'avoir un rétrocontrôle sur l'expression des gènes. Cette organisation cyclique s'étale sur environ 24h.

Au niveau moléculaire, les boucles de rétrocontrôle de transcriptions et traductions (TTFL) sont les acteurs principaux de l'horloge interne. Ces mécanismes consistent en la promotion ou la répression transcriptionnelle de gènes. La figure 2 décrit l'une de ces boucles comprenant deux facteurs de transcription, CLOCK (« circadian locomotor output cycles kaput ») et BMAL1 (« brain and muscle ARNt like protein 1 »). Une fois traduits, ces deux facteurs vont se dimériser et rejoindre un promoteur sur l'ADN afin d'activer la transcription de deux gènes : Per (Période) et Cry (Cryptochrome). Le pic du dimère sera à la moitié du cycle circadien. Les protéines respectivement transcrites puis traduites, PER et CRY, vont se dimériser afin de réprimer leur propre transcription en inhibant l'activité du dimère CLOCK-BMAL1. Ces protéines ont un pic de traduction entre le milieu et la fin du cycle circadien. PER et CRY agissent en tant que composantes répressives de la boucle de rétrocontrôle, à l'inverse, les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 ont une action activatrice sur cette même boucle de rétrocontrôle (Hastings, Reddy et Maywood, 2003). Le gène *Bmal1* verra son activité modulée par la fixation de l'hétérodimère CLOCK-BMAL1 sur deux récepteurs nucléaires : RORalpha (« retinoic acid-related orphan receptor alpha ») activant l'expression de *Bmal1* et REV-ERB1 (« reverse erythroblastosis virus 1 ») réprimant l'expression du même gène (Atger, Mauvoisin, Weger, *et al.*, 2017). Cette dernière répression se fera en fin de journée, et permettra de retarder l'expression de *Bmal1* durant la phase nocturne (Hastings, Reddy et Maywood, 2003).

Les transcrits auront tout d'abord pour propriété de permettre à l'horloge interne d'assurer ses différentes interventions auprès des diverses fonctions physiologiques qu'elles assurent (figure 2). La protéine CRY ira se fixer aux récepteurs des glucocorticoïdes, ayant donc un impact sur la sécrétion du cortisol et par extension sur la glycémie (le cortisol étant une hormone hyperglycémiant) (Atger, Mauvoisin, Weger, *et al.*, 2017).

En regard de l'horloge centrale, l'horloge périphérique est une horloge propre à certains organes (foie, cœur, intestin, poumon) décrivant un cycle propre et autonome. L'horloge centrale étant la seule à être synchronisée par la lumière quotidiennement, c'est celle-ci qui resynchronisera les horloges périphériques (Hastings, Reddy et Maywood, 2003). Si l'horloge interne orchestre la chronobiologie du corps, les horloges périphériques en sont les musiciens. Ces dernières seront associées à chaque grande fonction biologique, permettant une gestion plus efficace et plus spécifique d'organes (cœur, poumons, foie, muscles, reins, rétine). Les horloges

périphériques ne permettent pas à un organe d'adopter une chronobiologie propre, elles permettent une adaptation plus efficace et spécifique de la fonction biologique selon le rythme circadien. Une lésion des NSC va aboutir à une désynchronisation, montrant l'importance de l'horloge interne pour ces horloges périphériques (Gronfier, 2009; Hastings, Reddy et Maywood, 2003). Au sein des organes, les horloges périphériques ont un fonctionnement similaire à l'horloge interne. Elles vont aussi utiliser des gènes horloges mais d'autres stimulus pourront influencer leur fonctionnement : comme l'alimentation ou encore l'activité physique (Gronfier, 2018).



RORE : Séquence d'ADN cible à des récepteurs nucléaires ayant une homologie avec le récepteur de l'acide rétinoïque (ROR : « rétinoid acid receptor-related orphan receptor »). La séquence impliquée dans la régulation du rythme circadien est le schéma nucléotidique : AGGTCA. Bmal1 (« Brain and Muscle ARNt like protein 1 ») codant pour la protéine BMAL1. Clock (« Circadian Locomotor Output Cycles Kaput ») gène codant pour la protéine CLOCK

Figure 2 : Schéma d'une boucle de rétrocontrôle des gènes horloges

Les mécanismes de TTFL sont nécessaires à la robustesse de l'horloge interne et au maintien de la synchronisation des fonctions physiologiques dans l'environnement. Ici, l'hétérodimère CLOCK/BCAL1 va, en se fixant sur des promoteurs à E-boxes (zone ayant un schéma de séquences nucléotidiques répétées cibles (CACGTG)), promouvoir l'expression de gènes horloges dont Per et Cry. Une fois traduites, les protéines PER et CRY subissent une modification post-traductionnelle en se dimérisant. Une fois en quantité suffisante, ce dernier dimère pénètre à nouveau dans le noyau et va réprimer l'expression des gènes activés par la fixation de l'hétérodimère CLOCK/BMAL1 sur les E-boxes. Rev-erbα réprimera l'expression du gène Bmal1, par fixation au récepteur nucléaire RORE. L'expression de Rev-erbα est stimulée aussi par la fixation de CLOCK/BMAL1 sur les E-boxes. Cette fixation stimulera aussi l'activité de certains gènes contrôlés par les gènes horloges, aboutissant à la modification de certaines activités physiologiques telle que la vigilance, l'activité neuronale, et d'autres adaptations du métabolisme en fonction de la phase du cycle circadien, selon si les activités ciblées doivent être activées ou diminuées (Hastings, Reddy et Maywood, 2003).

Malgré les gènes horloges, l'horloge interne a besoin de se resynchroniser dans le but de ne pas avoir un décalage entre la physiologie d'un individu et son environnement (Carmona-Alcocer, Abel, Sun, *et al.*, 2017). La lumière du jour apparaît comme l'un des synchroniseurs des plus efficace. C'est la lumière qui va permettre le réveil du cerveau et d'être le point de départ d'une journée.

Selon le temps d'exposition, l'intensité lumineuse, l'heure à laquelle l'exposition a lieu, la lumière aura une incidence sur le rythme circadien, en le retardant ou en l'avançant (Leger, Metlaine et Gronfier, 2018). C'est notamment ce qui est responsable de la resynchronisation de l'horloge interne suite à un décalage horaire.

C'est grâce à cette synchronisation quotidienne, que notre corps suit un schéma comme montré dans la figure 3. L'horloge interne va instaurer une rythmique à notre corps pour faire correspondre la physiologie et les différentes parties de la journée.

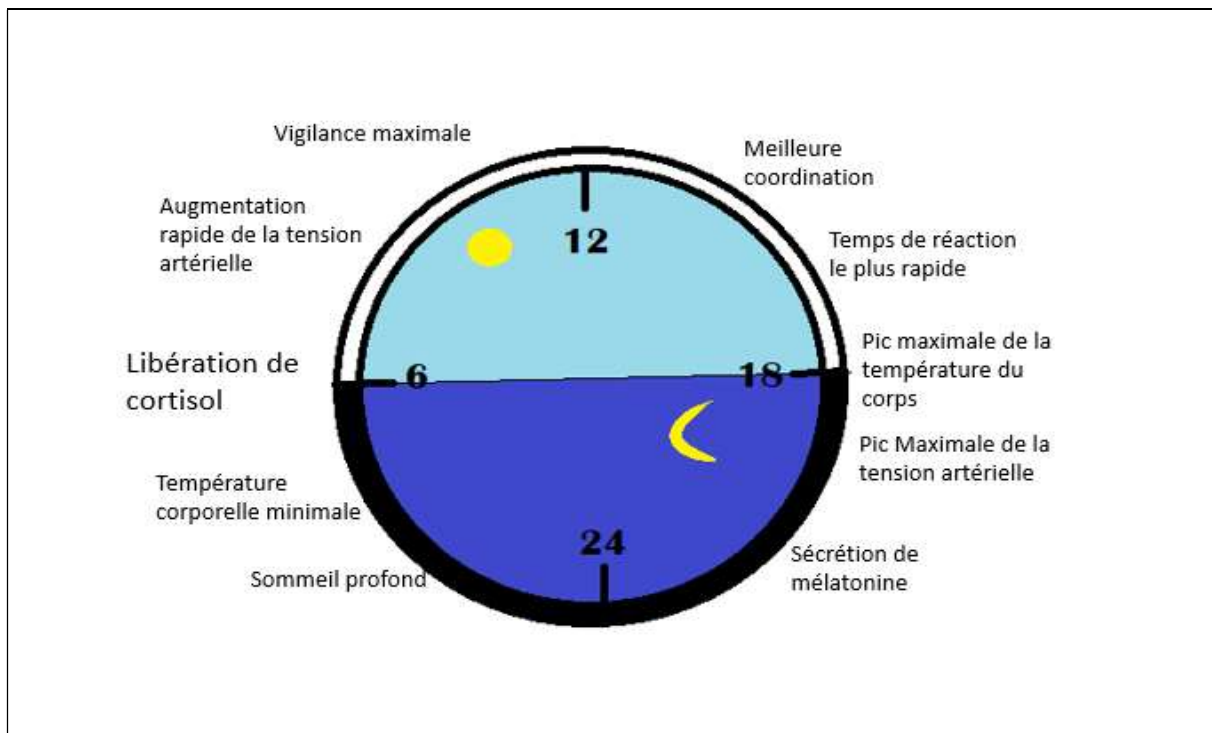


Figure 3 : Modulations physiologiques en fonction du rythme circadien (Huang, 2018)

L'horloge interne va provoquer des changements physiologiques pour permettre à un individu de traverser une journée le mieux possible. Aux alentours de 6h, le cortisol va être libéré, permettant au corps d'activer son métabolisme énergétique pour faire face à son jeûne nocturne. Plus tard, l'individu nécessitant tous ses moyens, il sera nécessaire que la vigilance, la coordination et les temps de réaction soient optimisés. En début de soirée, il y aura une température et une tension artérielle maximale en réponse notamment à l'activité musculaire de la journée. En fin de journée, c'est la mélatonine, hormone du sommeil qui va être sécrétée, en réponse notamment à la diminution de la lumière. Ceci permettant au sujet de commencer à réduire son activité et logiquement s'endormir afin de se reposer dans le but de recommencer une journée dans des conditions optimales.

Sur la base d'un rythme circadien et nyctéméral (alternance jour/nuit), il est possible de rapprocher les hormones, les différentes phases de la journée, et les besoins en nutriment au cours d'une journée. Au réveil, le corps sort d'une période de jeûne, et en réponse à

l'hypoglycémie, le premier pic hormonal de la journée est celui du cortisol, avec son action hyperglycémisante. Afin de pourvoir aux besoins sur une journée, un bon petit déjeuner devra comprendre dans son menu lipides et protéines. Le premier pour son implication dans la structure de bicouche lipidique de la membrane cellulaire et les protéines pour avoir les ressources nécessaires à la synthèse protéique musculaire ou même pour la synthèse de neurotransmetteur. Au contraire, à la fin de la journée, les besoins nutritionnels sont bien moindres, puisque le corps, sous l'influence de la mélatonine, va rentrer en phase de sommeil. Ceci mettant en avant l'inutilité de la prise d'aliments riches en calories comme les glucides à index glycémique (IG) élevé (anciennement appelé « sucres rapides »). Ces exemples sont deux principes sur lesquels se base la chrononutrition : une corrélation entre les différents repas de la journée et les apports nutritionnels à fournir durant les dits repas.

Le respect de cette rythmicité (schéma sécrétoire endocrinien et apports nutritionnels) permettra d'observer les besoins réels de l'organisme et d'y être plus sensible. Il sera alors possible de limiter les excès de stockage et ainsi prévenir la dégradation de la santé suite à des abus alimentaires.

1.3-La sécrétion hormonale et le rythme circadien

La lumière est l'un des principaux synchroniseurs du corps humain. En se basant sur un rythme nyctéméral, l'effet répressif initial sur la sécrétion de mélatonine sera induit par la lumière, comme on peut le voir sur la figure 4. Avec cette hormone en déplétion, le corps va sortir de sa phase de sommeil. Grâce à l'action de la lumière, l'horloge interne sera alors resynchronisée avec l'environnement. Dans le cas de la mélatonine, le pic de sécrétion se situe aux environs de 3h du matin, et cette concentration reste constante jusqu'à 7h du matin. Après cela, le taux de mélatonine diminue, ayant pour effet de lever la répression sur l'axe neuroendocrine. Suite à cela, l'ACTH (« adrenocorticotrophique hormon ») va être libérée avant d'aller trouver le cortex des glandes surrénales où elle aura pour effet la synthèse et la libération du cortisol, amenant un pic cortisolique entre 7 et 8 h le matin.

À ces heures, le sujet au réveil présente une hypoglycémie, qui va alors stimuler les systèmes permettant de rétablir une normoglycémie. Parmi eux, il y a deux systèmes ciblant les mêmes récepteurs : le glucagon et l'adrénaline. L'adrénaline issue du système monoaminergique voit un pic de synthèse à différents instants et en réponse à différents stimuli. Une activité sportive aura pour effet d'augmenter la sécrétion d'adrénaline dans le but de redistribuer du glucose aux organes nécessitant un apport car ceux-ci sont en activité mais aussi pour adapter le système vasculaire à l'effort. Au début de la journée, il y a aussi des pics d'adrénaline en réponse à cette hypoglycémie. Quant au glucagon, il est sécrété de manière endocrine par les cellules β des îlots de Langerhans qui ont aussi un schéma de sécrétion répondant aux besoins de l'organisme. Il apparaît que ces cellules présentent un rythme de synthèse basale répondant à la chronobiologie. De plus, un rythme de vie trop anarchique, demandant un recrutement trop important de la part de ces cellules est l'une des origines du diabète de type II.

Sur la figure 2, l'action de la lumière sur la sécrétion mélatoninergique est schématisée, mettant en avant le fait que les photorécepteurs modifient l'activité de l'hypophyse qui va alors réprimer la sécrétion hormonale découlant de l'exposition à la lumière. Il s'en suivra une augmentation

de la vigilance notamment au travers de l'augmentation de la synthèse cortisolique et monoaminergique.

Afin d'assurer les besoins énergétiques du corps, ce dernier s'est pourvu d'un système de stimulation de freinage de l'appétit au sein de l'hypothalamus, afin de maîtriser la prise alimentaire. C'est la région du noyau arqué de l'hypothalamus qui contient les acteurs de ces fonctions. La stimulation de l'appétit fait intervenir des neurones à NPY/AgRP (« neuropeptide Y /Agouti related peptid ») relayés par des seconds neurones cheminant par l'hypothalamus latéral. Ces seconds neurones sécrètent des orexines : famille de neurotransmetteurs polypeptidiques impliqués dans la sensation de faim et d'éveil mais aussi dans la narcolepsie et l'addiction. Quant à la satiété, elle est assurée par les neurones à POMC/CART (« pro-opiomélanocortine/cocain & amphetamin regulated transcript ») du noyau arqué hypothalamique (Disse, 2017).

Cette organisation va donc réguler la prise alimentaire en réponse aux messages véhiculés par le corps en fonction des réserves énergétiques. Pour cela, la satiété sera stimulée par la leptine, hormone issue du tissu adipeux. Celle-ci aura pour fonction de rendre compte de l'état lipidique du tissu adipeux ; une diminution de ce tissu se traduira par une diminution de la sécrétion de la leptine (Costentin, 2004). Pour stimuler la faim, des cellules endocrines sécrètent un facteur orexigène : la ghréline. Cette hormone polypeptidique synthétisée dans l'estomac mais aussi au sein de l'hypothalamus, va aller trouver les neurones à NPY ce qui aboutira au relargage d'orexine. La ghréline sera sécrétée de manière relativement cyclique pendant des périodes de jeûne et le taux de ghréline diminuera après une prise alimentaire (Moussette, 2006). De plus, la ghréline inhibera les neurones anorexigènes à α MSH (« melano stimulating hormon) (Costentin, 2004). L'équipe du Professeur Inutsuka a rapproché l'augmentation de la prise alimentaire et la stimulation des neurones à orexines (Inutsuka, Inui, Tabushi, *et al.*, 2014). Ce qui pourrait relier l'activité de la ghréline et l'obésité.

Une fois les aliments digérés et absorbés, l'insuline va permettre au sang de diminuer la glycémie et de stocker le glucose en partie dans le foie et les muscles sous forme de glycogène (forme polymérique de stockage du glucose), cette forme ayant comme avantage d'optimiser la place (le glucose stocké sous forme monomérique prendrait trop de place au sein de la cellule). Ainsi après chaque prise de glucose, il y aura sécrétion d'insuline. En fin de journée la sensibilité des tissus à l'insuline est moins importante. Par conséquent vers 16-17h, les glucides ingérés seront moins vite absorbés par les tissus, réduisant un peu la lipogenèse à partir des sucres (rapides notamment).

De plus, la prise de sucres augmente l'absorption de tryptophane. En effet, l'insuline permettrait d'augmenter l'absorption de cet AA (acide aminé). Par conséquent une augmentation de l'insulinémie par une prise de sucre à IG élevé, permettra d'augmenter le taux sérique du tryptophane (Schreiber, Schweiger, Werner, *et al.*, 1991). Dans le même sens, des personnes souffrant d'insulinopénie auraient une absorption diminuée du tryptophane et ainsi seraient plus touchées par des dépressions (à cause d'une diminution de la synthèse de sérotonine induite par une baisse du taux de tryptophane). Au sein du SNC, une prise conjointe sucres/protéines vers 16-17h pourra augmenter sensiblement l'absorption de cet acide aminé en libérant le tryptophane de sa protéine de transport au sein du plasma, augmentant ainsi la fraction libre

d'acides aminés pouvant rejoindre le SNC et donc augmentant le passage de la barrière hémato-encéphalique (Davis, Bailey, Woods, *et al.*, 1992).

Augmenter le passage du tryptophane vers le SNC provoque un intérêt : celui-ci pourra être métabolisé en sérotonine. La sérotonine est un neuromédiateur qui va permettre d'apaiser l'individu en fin de journée en optimisant le fonctionnement des neurones sérotoninergiques.

En fin de journée, c'est la mélatonine qui va avoir un rôle primordial afin que l'individu puisse entrer en phase de sommeil. La sérotonine va permettre la synthèse de la mélatonine par une succession de réactions enzymatiques. L'hormone du sommeil sera libérée par la glande pinéale, permettant à l'individu de s'endormir et de rester endormi jusqu'au réveil où la lumière va faire diminuer la sécrétion de mélatonine. La mélatonine va jouer son rôle en permettant à l'individu de passer par plusieurs phases de relaxation aboutissant à l'endormissement.

La phase de sommeil est capitale pour que le corps puisse se régénérer, rétablir ses stocks énergétiques pour pouvoir ré-attaquer une journée le lendemain.

La prise de protéines aux repas du matin et de midi permet une absorption suffisante de tryptophane. Un déficit en tryptophane (et donc en sérotonine) se traduit souvent par une attirance marquée pour les produits sucrés, notamment en fin d'après-midi, et ce déficit est prépondérant dans des soucis de baisse de moral/dépression et des troubles du sommeil.

2- La mélatonine

La mélatonine, aussi communément appelée hormone du sommeil, est une hormone dont l'action est impliquée dans l'organisation du cycle nyctéméral, car son activité est à relier avec le cycle veille/sommeil. La mélatonine est produite dans le système nerveux central, dans les noyaux suprachiasmatiques pour une activité locale, et également en périphérie.

Il apparaît important alors de définir la biologie de cette hormone ainsi que les implications qu'elle a sur la chronobiologie. Ceci pouvant avancer l'importance entre le système endocrine et la chronobiologie.

2.1- Synthèse et sécrétion

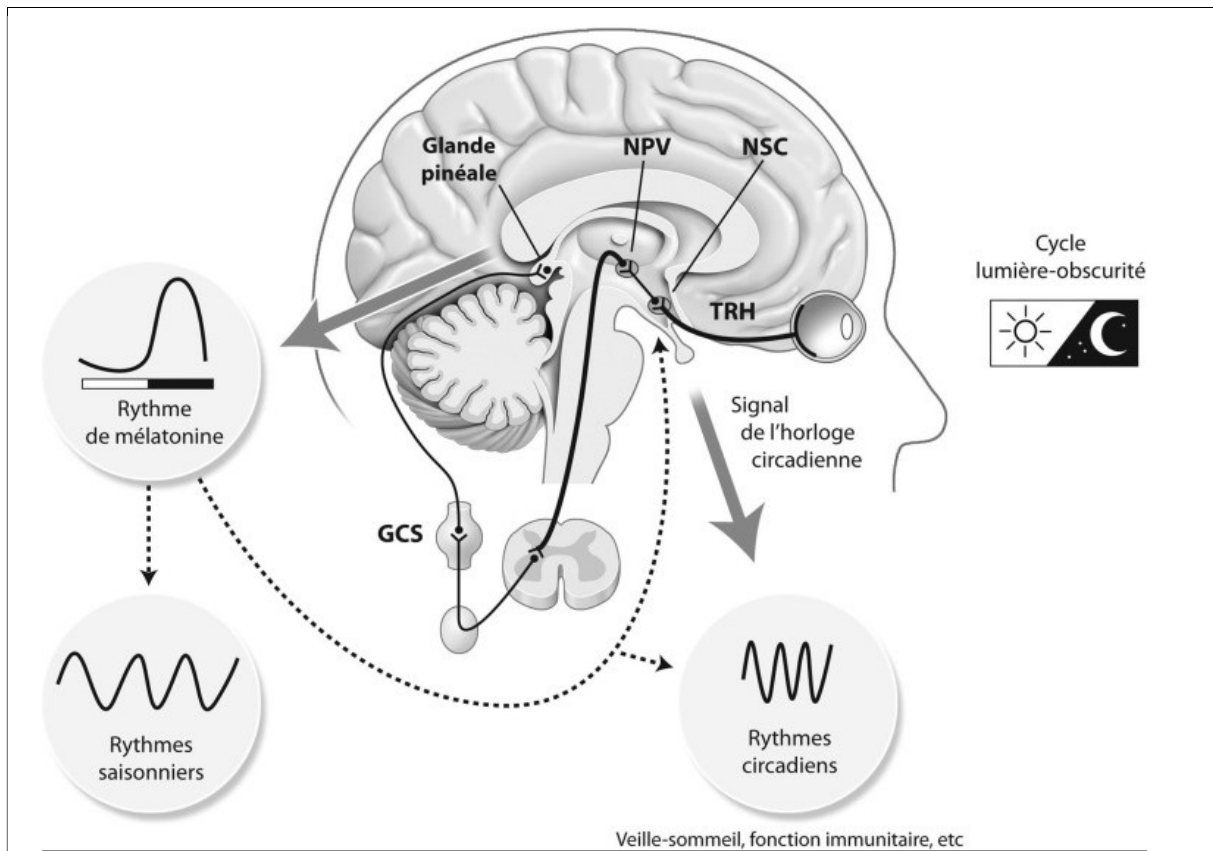
Les origines de la mélatonine font intervenir deux éléments du diencephale : l'hypothalamus et la glande pinéale (ou épiphyse). Dans l'hypothalamus, c'est le noyau suprachiasmatique (NSC) qui intervient dans la régulation de sécrétion de la mélatonine, quant à la glande pinéale, elle a un rôle dans la synthèse de la mélatonine (Claustrat et Leston, 2015).

La sécrétion de la mélatonine est maximale vers 3-4h du matin et minimale au cours de la journée. Cette sécrétion est très différente selon les individus et leurs chronotypes, mais leurs concentrations sont toujours très faibles avec un maxima compris entre 100 et 150pg/ml et des valeurs basales entre 10 et 20 pg/ml (Claustrat, Brun et Chazot, 2005).

Glandes pinéales et NSC communiquent via un réseau complexe de plusieurs neurones, passant par la moelle épinière pour regagner une région jouxtant l'hypothalamus (figure 4).

L'excitation par la lumière du NSC durant la journée va diminuer l'activité du noyau paraventriculaire (situé dans l'hypothalamus). Les axones de ces neurones atteignent les neurones sympathiques préganglionnaires de la moelle épinière. Ces neurones touchent ensuite

les ganglions cervicaux supérieurs qui vont aller modifier l'activité de la glande pinéale. Ainsi, l'excitation diurne du NSC va inhiber l'activité de la glande pinéale inhibant ainsi la libération de mélatonine (Quera-Salva et Claustrat, 2018).



TRH : tractus rétino-hypothalamique ; NSC : noyaux suprachiasmatiques ; NPV : noyau paraventriculaire hypothalamique ; GSC : ganglions cervicaux supérieurs

Figure 4 : Régulation de la sécrétion de la mélatonine (Quera-Salva et Claustrat, 2018)

La production de la mélatonine se fait par l'intermédiaire de la glande pinéale et du noyau suprachiasmatique via un réseau polysynaptique. Le noyau suprachiasmatique va transmettre son message en gagnant le noyau paraventriculaire. Le noyau paraventriculaire ira trouver la glande pinéale en passant le bulbe rachidien, par la moelle cervicale et un ganglion cervical supérieur. Le noyau paraventriculaire aura pour effet d'activer la synthèse de la mélatonine. Le noyau suprachiasmatique réprimera l'action du noyau paraventriculaire sur la glande pinéale, une activation du NSC par la lumière aura pour effet de réprimer la synthèse de la mélatonine.

Le message à l'origine de la stimulation du NSC est principalement le message lumineux provenant du tractus rétino-hypothalamique. La mélatonine a un rythme circadien propre, car il correspond un rythme de sécrétion propre, synchronisé par la lumière. Le rythme de la mélatonine et l'horloge interne participent au maintien du rythme circadien, mais aussi aux modulations dues aux différentes périodes d'ensoleillement selon les saisons.

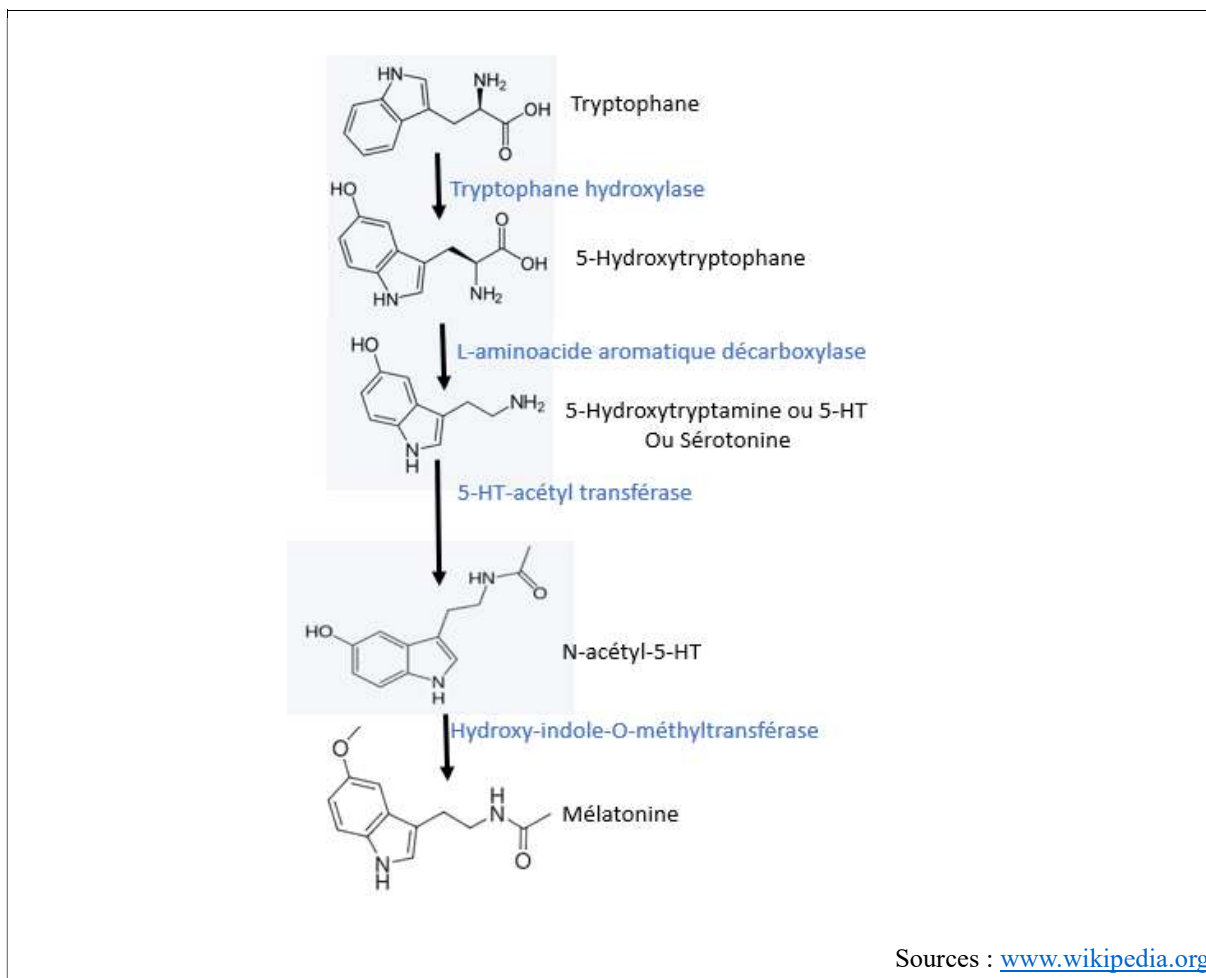


Figure 5: Schéma de synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale.

C'est au sein de la glande pinéale que cette cascade de réactions prendra place. Le tryptophane subira une réaction d'hydroxylation catalysée par une tryptophane hydroxylase, puis une décarboxylation catalysée par une L-AA décarboxylase (L-acide aminé aromatique décarboxylase) pour aboutir à la 5-hydroxytryptamine (5-HT) aussi connue sous le nom de sérotonine. Après acétylation de la fonction amine secondaire par une 5-HT-N-Acétyl transférase, puis une méthylation sur l'hydroxyle en position 5 par une hydroxy-indole-O-méthyltransférase, la sérotonine donnera la mélatonine.

Après que le NSC ait trouvé le noyau paraventriculaire, la voie de contrôle de l'activité de la glande pinéale passera par le tronc cérébral et la moelle cervicale pour enfin emprunter une voie du système sympathique en gagnant un ganglion cervical supérieur (figure 4). Comme cette dernière voie emprunte au système autonome sympathique, les terminaisons au niveau de la glande pinéale seront des terminaisons noradrénergiques (Quera-Salva et Claustrat, 2018). Ce neurotransmetteur ira se fixer sur les récepteurs bêta1-adrénergique de la glande pinéale. Après fixation, ces récepteurs transmembranaires vont activer une cascade de réactions enzymatiques dont l'adénylate cyclase qui aura synthétisé des molécules d'AMPc (adénine monophosphate cyclique) à partir de l'ATP (adénosine triphosphate). Le tryptophane est l'acide aminé à partir duquel sérotonine et mélatonine seront synthétisées. Le tryptophane est un acide aminé essentiel : le corps est incapable de le synthétiser. Son apport par l'alimentation est donc indispensable au bon fonctionnement du corps. Il est retrouvé surtout dans la viande, les œufs,

et en moindre mesure dans les féculents, les fruits secs et les poissons. Le corps ne dispose pas de réserve car le tryptophane est utilisé directement pour la synthèse des neurotransmetteurs. Cet AA est en compétition avec les acides aminés neutres (valine, leucine, isoleucine, tyrosine et phénylalanine) pour rentrer dans le système nerveux central, car les transporteurs sont les mêmes pour tous ces acides aminés. Son entrée dans le cerveau dépend donc de la quantité d'AA neutres et de sucres (la présence de sucres facilite l'entrée du tryptophane dans le SNC). La figure 5 présente la cascade de réactions aboutissant à la synthèse de mélatonine à partir du tryptophane au sein de la glande pinéale. La première enzyme, la tryptophane hydroxylase est stimulée par l'augmentation de la concentration d'AMPc intracellulaire faisant suite à la fixation sur les récepteurs bêta-adrénergiques de la noradrénaline provenant des neurones issus des ganglions cervicaux supérieurs.

Une absence de lumière conduira à un défaut de stimulation du noyau suprachiasmatique. Ceci menant à une augmentation de stimulation cholinergique de l'épiphyse, conduisant à une augmentation de l'AMPc au sein des cellules de cette même glande. Cette augmentation aura pour effet la stimulation de la seule enzyme limitante de la chaîne : la 5-HT-N-acétyl transférase. Cette stimulation provoquera la métabolisation de la sérotonine vers la mélatonine, augmentant ainsi la concentration épiphysaire et stimulant la sécrétion de cette dernière (Claustrat et Leston, 2015).

2.2- Action de la mélatonine

Les récepteurs à la mélatonine MT1 et 2 sont distribués dans tout l'organisme et surtout dans le tissu nerveux. Au niveau de l'hypothalamus, MT1 et MT2 sont retrouvés dans les noyaux paraventriculaires avec les noyaux suprachiasmatiques. Les récepteurs MT1 servent à diminuer l'activité électrique neuronale. Dans l'hippocampe et le cervelet, MT1 et MT2 modulent l'activités des interneurons GABAergiques et les synapses glutamatergiques (Claustrat, 2009). Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) étant un neurotransmetteur largement impliqué dans l'inhibition de l'activité neuronale, c'est à travers cette propriété que le SNC va diminuer son activité et entrer en phase de sommeil. Ces récepteurs sont des protéines avec 7 transmembranaires couplés à une protéines G. Cette protéine dont l'activation conduit à la production de GMPc (guanosine monophosphate cyclique). Les récepteurs MT1 et 2, par l'intermédiaire de GMPc, vont agir en inhibant la production d'AMPc. Par exemple, MT2 va inhiber la synthèse de l'AMPc dans le NSC, permettant d'éviter de réprimer la production de la mélatonine (Quera-Salva et Claustrat, 2018).

La mélatonine possède un rythme circadien propre entretenu par l'expression des gènes horloges avec une sensibilité particulière pour les gènes Per2 et Per3, qui selon s'ils sont mutés retarderont ou avanceront la phase de sommeil (Claustrat, Brun et Chazot, 2005). Au sein de l'organisme, la mélatonine va agir auprès du rythme circadien comme un synchroniseur endogène permettant la robustesse du rythme circadien et assurant sa constance et sa rythmicité au cours des cycles (Claustrat, 2009). En effet, la sécrétion de mélatonine suit l'alternance jour/nuit. La qualité principale du système mélatoninergique est sa capacité à cesser sa sécrétion en présence de lumière. Cette action nécessitant l'action du NSC.

Cette structure contient des récepteurs centraux à la mélatonine qui vont permettre sa vasodilatation. Ce mécanisme vasculaire pourrait être un des mécanismes qui permettrait à la mélatonine de diminuer l'activité du SNC jusqu'à l'endormissement. Au niveau vasculaire, la mélatonine aura aussi un effet vasodilatateur périphérique qui aura pour conséquence une diminution de la température corporelle. Cette diminution de température étant importante pour l'endormissement.

La mélatonine est aussi étroitement liée à la modulation du rythme circadien du cortisol et au cycle veille/sommeil, où ses effets sont plus indirects. Des études montrent que le cortisol et la mélatonine ont une relation étroite. La mélatonine aurait un effet modulateur sur la sécrétion de cortisol (une diminution de la sécrétion de mélatonine vers 6h serait à l'origine du pic cortisolique vers 8h) (Valenzuela, Torres-Farfan, Richter, *et al.*, 2008). La mélatonine aurait un effet indirect sur la sécrétion du cortisol au niveau central car la régulation de la sécrétion emprunte une structure centrale utilisée aussi pour la sécrétion de la mélatonine. En effet, la sécrétion de cortisol a un contrôle hypophysaire au niveau du NPV (Angeletti et Lerond, 2017). L'influence de la mélatonine sur la sécrétion du cortisol interviendrait aussi de manière plus directe. La mélatonine aurait des récepteurs spécifiques sur les cellules du cortex des glandes surrénales. La fixation de la mélatonine sur ces récepteurs s'opposerait à la fonction de l'ACTH (responsable de la sécrétion surrénale du cortisol) (Torres-Farfan et al., 2003). L'action serait médiée par l'inhibition de la synthèse d'AMPc intracellulaire normalement activée par l'ACTH.

3- Le cortisol

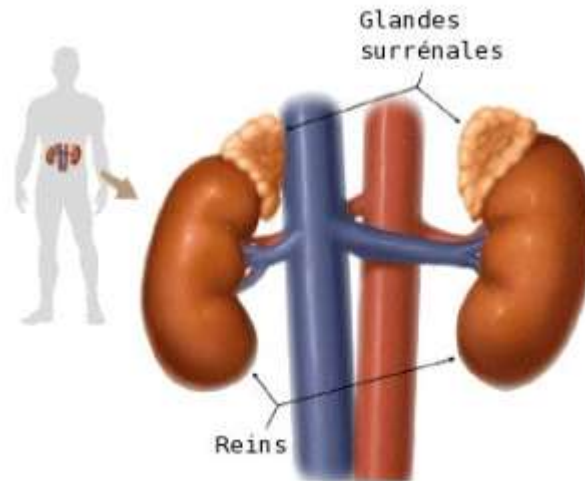
Cortisol et chronobiologie sont inséparables. En effet, aux alentours de 7 et 8h, survient le pic de cortisol, pic majeur qui permet à l'individu de passer du monde du sommeil à celui de l'éveil.

3.1-Synthèse et origine du cortisol

Le cortisol et la cortisone représentent le groupe des glucocorticoïdes. Ce groupe d'hormones est l'un des 3 représentants des hormones stéroïdes. Ces groupes comprenant les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes (Hazard et Perlemuter, 1990) ont pour caractéristiques communes de trouver leur synthèse au sein de la région corticale des glandes surrénales et d'être synthétisés à partir du cholestérol (alimentaire ou métabolisé *de novo* par le foie). Il existe aussi une voie de synthèse minoritaire *in situ* (dans les glandes surrénales (figure 7)) à partir d'acétate (Idelman, 1990).

La région médullaire de ces glandes est à l'origine de la synthèse de catécholamines.

Les différentes hormones ont une origine commune avec le cholestérol, comme le montre la figure 8. C'est la régulation des différentes enzymes permettant de donner telle ou telle hormone.



Source : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0a/Glande_surrenale_fr.jpg

Figure 7 : Les glandes surrénales (Idelman, 1990)

Les glandes surrénales surplombent les deux reins. En forme de bonnet phrygien, elles pèsent entre 4 et 6 grammes chacune. Ces glandes possèdent deux parties bien distinctes physiologiquement et histologiquement : la région corticale en périphérie et la région médullaire au centre de la glande. La région corticale, ou cortex est subdivisée en trois zones :

- La région glomérulée (production de minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes),
- La région fasciculée (production de glucocorticoïdes)
- La région réticulée organisée autour des vaisseaux (production d'hormones androgènes)

La région médullaire ou medulla richement vascularisée, est un lieu de production d'adrénaline et de noradrénaline.

Le cortisol va induire la PNMT (phényléthanolamine N-méthyltransférase) qui va permettre de méthyler la noradrénaline. Cette enzyme est présente dans la médullosurrénale.

Le cortisol appartient à la famille des glucocorticoïdes. Son premier pic de sécrétion a lieu entre 7h et 8h le matin. Il est sécrété par les glandes surrénales, en réponse à une stimulation hypophysaire de l'ACTH (hormone corticotrope hypophysaire, sécrétion elle-même stimulée par la CRH (« cortisol releasing hormon ») hypothalamique) ou à une hypoglycémie (hypoglycémie physiologique matinale après un jeûne suite à 8h de sommeil).

Le cortisol est une hormone hyperglycémisante, un catabolisant musculaire, permettant le relargage d'acides aminés dans la circulation sanguine, potentiellement utilisable pour la néoglucogenèse (Guénard, 2001). Le cortisol trouve une place de choix dans des phénomènes de stress chronique. Après une grande émotion, le corps va sécréter de l'adrénaline (stress aiguë). Dans le cas où le stress se prolongerait, le cortisol prendra le relai sur l'adrénaline. Dans un état de stress chronique, c'est le cortisol qui va être responsable des impacts néfastes du stress sur le corps (hypertension artérielle, nervosité, fatigue intellectuelle, émotivité, etc.).

Le cortisol a pour rôle d'activer et de réguler le métabolisme notamment le métabolisme énergétique.

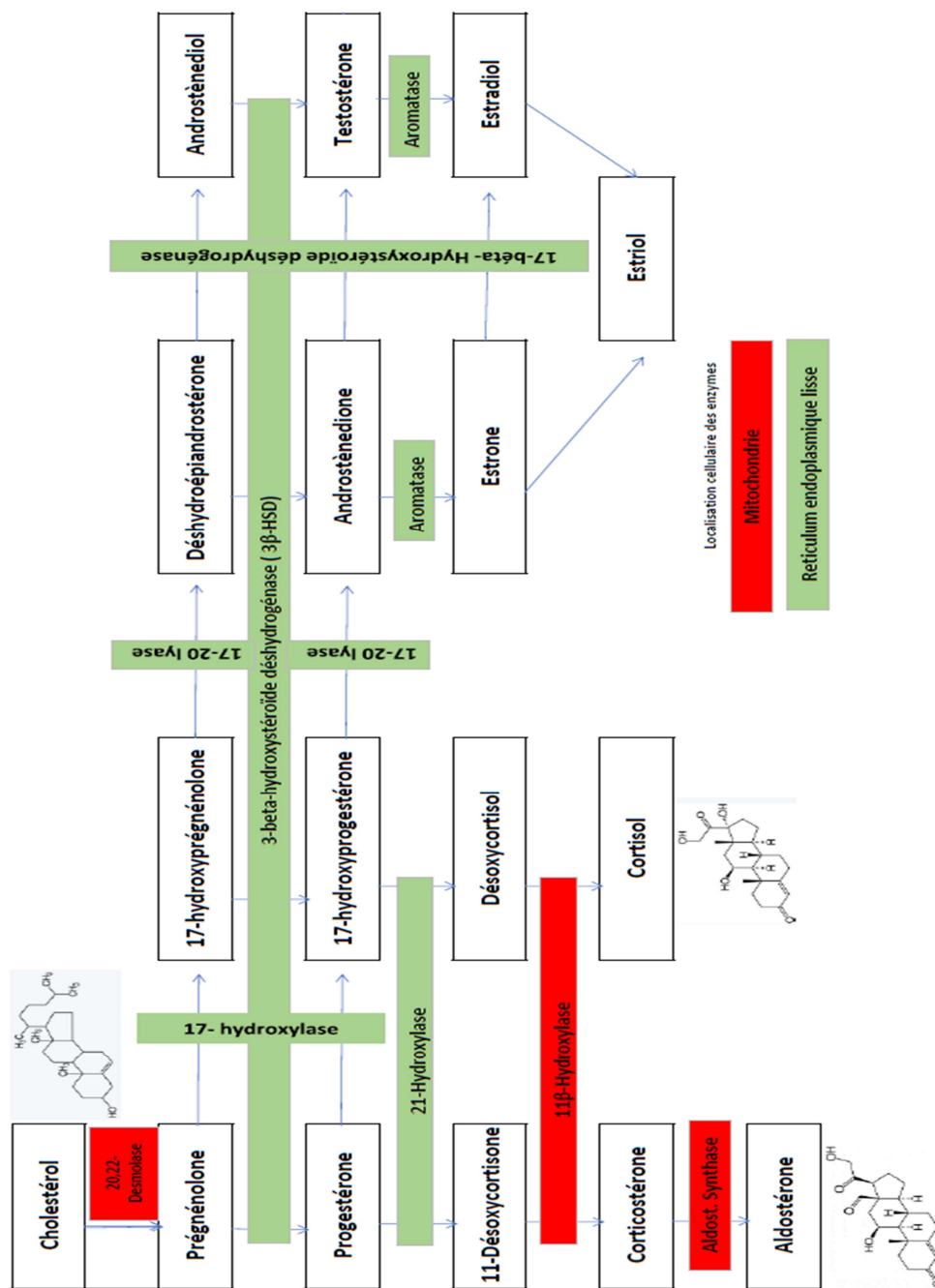


Figure 8 : Métabolisme des st ro ides.

La synthèse des hormones st ro ides se fait via des voies métaboliques débutant toutes par la section de la chaine latérale du cholestérol pour donner la prégnénolone. Par déshydratation la prégnénolone devient la prog st rone. Cette dernière en subissant deux hydroxylations pour aboutir à la corticostérone (OH en C21 et C11, carboxyle sur le C3). Pour former le cortisol, la prog st rone subira trois hydroxylations (C17, C21 puis C11). La prog st rone sera aussi une étape de synthèse des hormones androgènes, en passant par l'action de lyase et d'autres déshydrogénases. L'aldostérone sera synthétisée après une hydroxylation sur le C18 de la corticostérone, fonction alcool oxydée par la suite en aldéhyde.

3.2- Régulation de la sécrétion

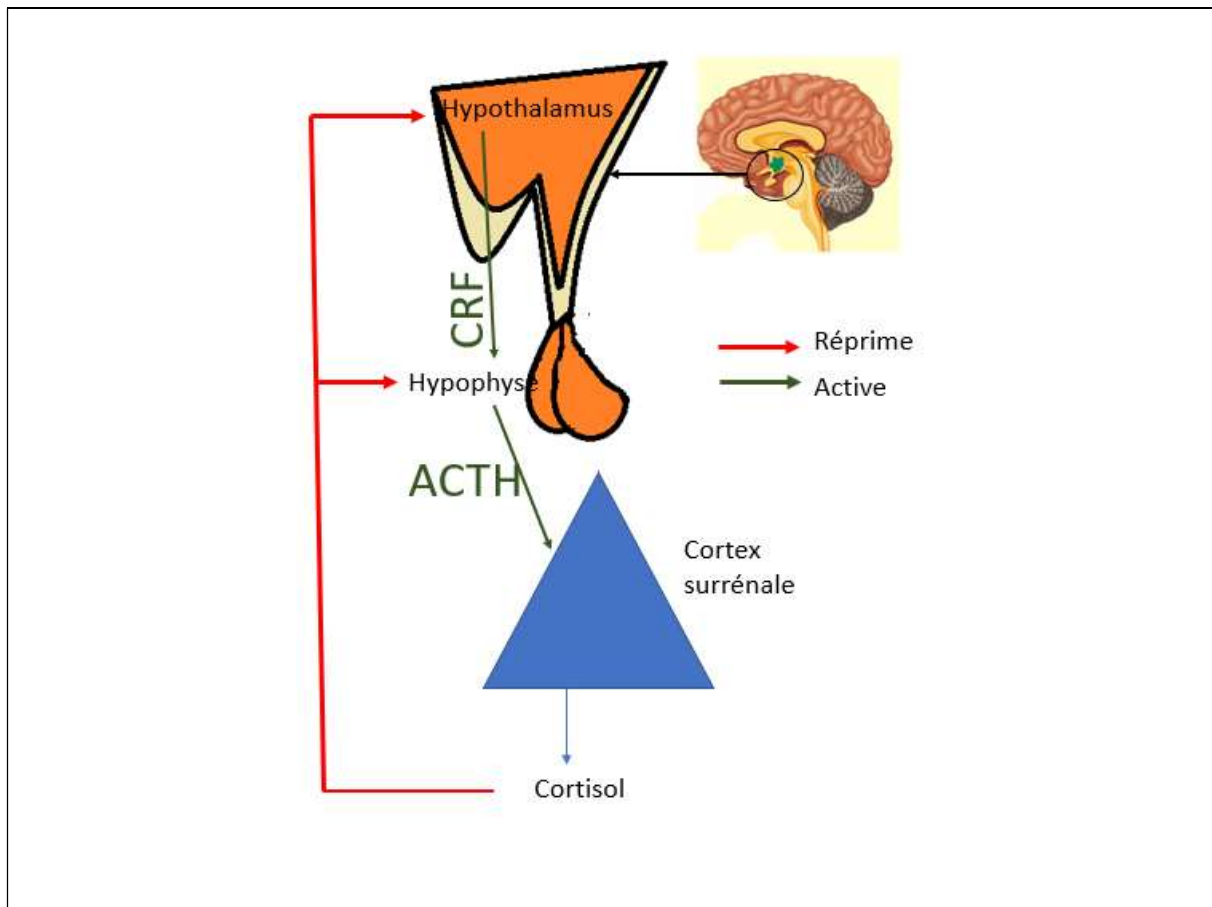


Figure 9 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Cet axe est la régulation primordiale de la sécrétion du cortisol. Les neurones hypothalamiques sont activés tous les matins en suivant le rythme circadien ou suite à une stimulation (stress, repas, etc...). S'en suit une libération de CRH (« corticotropin releasing hormon ») qui va trouver les neurones de l'antéhypophyse qui produiront et sécréteront l'ACTH nécessaire aux glandes surrénales pour synthétiser et libérer le cortisol.

En effet, sans ACTH, aucune libération de glucocorticoïdes n'est possible, en condition physiologique (Guénard, 2001). Une fois libéré du cortex surrénalien, le cortisol exercera un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse réprimant la libération de CRF et ACTH, et la libération de cortisol.

Le contrôle de la sécrétion du cortisol repose essentiellement sur le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (figure 9). Ce dernier peut être activé selon de multiples facteurs, dont :

- le rythme circadien. Le cortisol comme l'ACTH ont un rythme circadien avec une sécrétion maximale (entre 7h et 8h) et un minima au milieu de la nuit (entre 22h et 2h). Ce dernier est indispensable pour l'homéostasie de l'axe corticotrope. Ce cycle est dicté notamment par l'horloge interne via l'activité du noyau paraventriculaire. Ce moyen de régulation aurait un effet direct sur la sécrétion de l'ACTH et donc explique cette rythmicité de la sécrétion du cortisol (Angeletti et Lerond, 2017).

Dans des situations pathologiques, comme par exemple : le syndrome de Cushing, il y a une perte de ce cycle sécrétoire. Le syndrome de Cushing se manifeste par une hypersécrétion de cortisol d'origine centrale (hypersécrétion d'ACTH).

- une stimulation due à un stress, qu'il s'agisse d'un stress physique (chirurgie, traumatisme...), métabolique (hypoglycémie...), ou psychologique (émotion forte...). Cette stimulation provoque une sécrétion importante du cortisol et de l'adrénaline (hormone sécrétée lors d'un stress aigu). Ce stress augmente tout d'abord la sécrétion des peptides hypothalamiques (AVP (arginine-vasopressine)). Cette voie de la libération de cortisol suivra ensuite la voie corticotrope (stimulation de l'hypophyse par CRH, provoquant la sécrétion d'ACTH puis libération du cortisol par fixation de l'ACTH à ses récepteurs au niveau du cortex de la glande surrénale) (Fortier, 1952).
- le rétrocontrôle négatif. Ce mécanisme physiologique a pour effet de contenir une augmentation de cortisol bénéfique, afin de garder des concentrations de cortisol à un niveau physiologique.

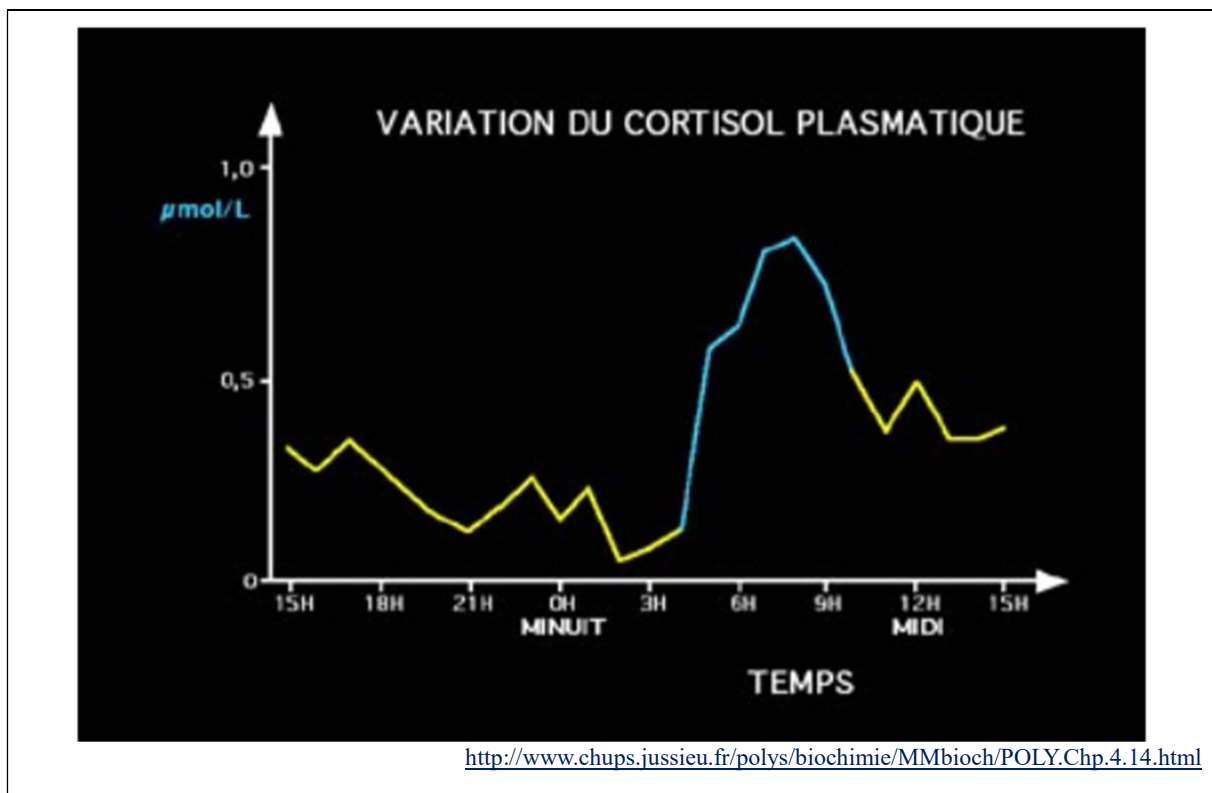


Figure 10 : Variation du cortisol plasmatique en fonction du temps.

Le cortisol possède un rythme circadien bien à lui. En réponse à l'expression des gènes horloges et à une inhibition de la sécrétion de la mélatonine, c'est entre 6h et 8h du matin que le pic maximal de cortisol plasmatique est atteint. Le taux minimal est atteint en plein milieu de la nuit, vers 3h du matin. Ce rythme permettant au corps de pouvoir s'adapter à sa journée. Le matin, le corps a besoin d'activer tous ses métabolismes. Le pic de cortisol matinal va travailler dans ce sens. Puis au fur et à mesure de la journée, la sécrétion va diminuer jusqu'à atteindre son minima au milieu de la nuit.

3.3- Rôle physiologique du cortisol

Le cortisol a des effets indirects sur les divers métabolismes. Il aura des effets permissifs ou répressifs sur des actions d'hormones par exemple. Son rôle sera l'adaptation du corps à un stress prolongé en économisant les ressources énergétiques.

3.3.1-Effet sur la glycémie :

Le cortisol est un glucocorticoïde, il va avoir un effet hyperglycémiant indirect, en privilégiant la sortie de glucose dans le sang. Cette hormone va agir comme un antagoniste insulinique, et elle va privilégier les effets du glucagon et des catécholamines. Le cortisol va s'opposer à la captation périphérique du glucose en empêchant le passage transmembranaire du glucose (Hazard et Perlemuter, 1990). Le mode d'action du cortisol consiste à diminuer la captation du glucose par les tissus périphériques insulino-dépendant, à augmenter la synthèse du glucose hépatique à partir du glycogène (activation de la lipolyse) et à privilégier la néoglucogénèse (en induisant 3 enzymes clés de la néoglucogénèse : une pyruvate carboxylase, la PEPCK (phospho-énol pyruvate carboxykinase) et la fructose-1,6-diphosphate) (Hazard et Perlemuter, 1990). Si le taux de cortisol est élevé, il y aura une hyperglycémie, si la sécrétion de cortisol est basale il y aura alors une glycémie normale (normoglycémie).

Autre effet indirect : la gluconéogenèse à partir d'AA induite par le glucagon se verrait potentialisée par le cortisol (Idelman, 1990).

3.3.2- Effet sur le métabolisme lipidique :

Le cortisol va activer la lipolyse engendrant une sortie d'acides gras (AG) libre dans la circulation (Muller-Mathieu et Ziegler, 2001). A travers l'action de catécholamines et d'hormones de croissance, le cortisol va induire la prolifération et la différenciation des cellules adipeuses au niveau abdominale privilégiant une répartition facio-tronculaire des graisses et une accumulation de graisse abdominale dans le tissu adipeux viscérale (Lecerf, 2006). Une trop grande sécrétion de cortisol aboutira à une dyslipidémie, une accumulation de graisse abdominale, et une fragilité cutanée (Delivanis, Iñiguez-Ariza, Zeb, *et al.*, 2018).

3.3.3- Effet sur le métabolisme protéidique :

Le cortisol va privilégier la libération des acides aminés dans le sang, dans le sens où cette hormone va chercher à relarguer des substrats énergétiques dans la circulation (acide aminé qui pourront être utilisés via la gluconéogenèse. En favorisant la protéolyse, l'hormone va s'opposer au stockage d'acides aminés (stockage musculaire) (Idelman, 1990). La protéolyse passerait par le système ubiquitine-protéasome (UPS) induit par le glucocorticoïde. Cette activation serait induite par l'augmentation de l'expression des « atrogènes » (gènes impliqués dans l'atrophie) comme atrogin-1 (Schakman, Gilson et Thissen, 2008). En plus de son effet catabolique le cortisol a aussi un effet anti-anabolique. Le cortisol va inhiber la production

d'IGF-1 (« insulin like growth factor 1 »), un facteur de croissance dont l'action va augmenter l'expression de facteur de transcription qui vont aller inhiber l'expression d'atrogènes. D'un autre côté le cortisol va augmenter la production de myostatine, protéine impliquée dans l'atrophie musculaire (Schakman, Gilson et Thissen, 2008). Quand une sécrétion basale va participer à l'homéostasie métabolique, une hypersécrétion favorisera une perte musculaire. La consommation de protéine va diminuer l'effet protéolytique du cortisol.

3.3.4- Effet sur le comportement alimentaire :

Le cortisol possède une action qui tend à augmenter la prise alimentaire (Mastorakos et Zapanti, 2004). La stimulation de l'appétit par le cortisol est due à ses actions sur les peptides impliqués dans le comportement alimentaire. Le cortisol va inhiber l'action centrale de la leptine, hormone de la satiété d'origine adipocytaire. La leptine a pour rôle de calmer la sensation de faim et tend à diminuer la prise alimentaire. Elle va inhiber l'expression de neuro peptides orexigènes (peptides impliqués dans l'augmentation de la prise alimentaire et de la sensation de faim) tel que le neuropeptide Y (NPY). Le cortisol induit aussi la sécrétion de NPY dans le NPV, ce qui va avoir pour effet de stimuler la faim et de potentialiser cet effet par l'inhibition de la leptine par le cortisol. NPY va activer l'expression de AgRP (« agouti-related protein ») un neuropeptide qui va, lui aussi, stimuler la prise alimentaire. La leptine va augmenter l'expression de peptides anorexigènes tel que la proopiomélanocortine (POMC). Les peptides anorexigènes sont impliqués dans la sensation de satiété, ils vont alors diminuer la prise alimentaire. POMC va induire l'expression de CART (« cocaine-amphetamine related transcript ») qui va aussi inhiber la prise alimentaire. En inhibant la sécrétion de leptine, le cortisol va s'opposer à l'action de ces peptides anorexigènes, ce qui aura pour incidence de stimuler la prise alimentaire (Mastorakos et Zapanti, 2004).

3.3.5- Effet sur le système nerveux central :

Le cortisol a un effet euphorisant, grâce à la stimulation du système sérotoninergique (Lanfumeu, Mongeau, Cohen-Salmon, *et al.*, 2008). Le pic matinal de cortisol a pour effet d'augmenter la vigilance et privilégie l'éveil. Un excès hormonal se traduira par de l'excitation et des troubles du sommeil. La prise de glucocorticoïdes dans le cadre d'un traitement anti-inflammatoires doit se faire le matin, afin d'éviter de perturber le sommeil. Chez les personnes dépressives, le niveau de cortisol est souvent anormalement bas (Keilp, Stanley, Beers, *et al.*, 2016).

3.3.6- Autres effets du cortisol :

- Le cortisol a un effet sur le rein pour le maintien de l'équilibre hydro-électrique. Une hypersécrétion de cortisol favorisera les rétentions hydrosodées et les hypokaliémies (action « aldostérone-like »).
- En lien avec son action sur le rein, le cortisol peut également avoir une action cardio-vasculaire car c'est un hyper-tenseur artériel. Ceci est dû à la rétention hydrosodée entraînant une augmentation de la volémie et donc de la tension artérielle, et à l'effet permissif sur des hormones vasoconstrictrices comme l'angiotensine II ou les catécholamines.

Il existe un lien entre l'hypertension artérielle et une hypercortisolémie.

- Le cortisol a un effet sur la minéralisation osseuse et l'équilibre phosphocalcique par inhibition de la fonction ostéoblastique et par la diminution de l'absorption intestinale de calcium (inhibition de l'action de la vitamine D qui est de fixer le calcium sur les os). Les ostéoblastes sont les cellules qui permettent de synthétiser la matrice osseuse, leur inactivation par le cortisol aboutira donc à un défaut de synthèse osseuse. La matrice osseuse est en partie formée de cristaux calcique et phosphorique, le défaut d'absorption de calcium participera au défaut de synthèse osseuse. Un hypercortisolisme s'accompagnera d'une perte osseuse et d'une augmentation de la fragilité des os (Briot, 2018).

- Le cortisol a une action sur la maturation fœtale, avec un impact sur le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien du fœtus (Pearson, Tarabulsy et Buissières, 2015). Un hypercortisolisme durant la grossesse se traduit par un poids plus faible à la naissance et un accouchement prématuré (Reynolds, 2016).

- Il a également un rôle anti-inflammatoire, voire immunosuppresseur. Ces caractéristiques des glucocorticoïdes sont largement exploitées en thérapeutique. En se liant à ses récepteurs nucléaires, le cortisol va pouvoir moduler l'expression de cytokines pro-inflammatoires tel que l'interleukine-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6 et l'interféron gamma (INF- γ). Ces cytokines ont pour rôle de propager le message inflammatoire. En supprimant leur production, le cortisol va jouer un rôle anti-inflammatoire, intéressant dans la prise en charge de pathologies inflammatoires ou encore en immunologie (rejet de greffe, rhumatologie, ...) (Mavroudis, Corbette, Calvano, *et al.*, 2015).

4- L'insuline

Bien que la sécrétion d'insuline soit plus influencée par la prise alimentaire que par un chronotype, l'insuline a une place très particulière lorsque l'on aborde le sujet du syndrome métabolique, antichambre du diabète non insulino-dépendant. Dans un excès pondéral, une prise de poids ou dans le syndrome métabolique, l'insuline est centrale dans ce genre de problématique.

L'insuline est une hormone polypeptidique pancréatique d'environ 60 kDa. Elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques comme le montre la figure 11.

L'insuline est hypoglycémiant, c'est à dire qu'elle va permettre la diminution de la glycémie afin de maintenir le taux de glucose sanguin basal (glycémie à jeun : 0,8 à 1,2g/l ; la glycémie post-prandiale doit être inférieur à 1,8g/l, et la glycémie 2h après un repas comprise entre 1 à 1,4 g/l).

4.1- Synthèse

La biosynthèse de l'insuline débute dans le noyau des cellules β des îlots de Langerhans, des cellules du pancréas. Lorsque l'ARNm est transcrit à partir du gène de l'insuline, il est tout d'abord traduit en un précurseur de cette hormone : la pré-pro-insuline. Cette molécule a une durée de vie très courte. La pré-pro-insuline est synthétisée à partir de l'ARNm ayant rejoint

les ribosomes à la surface du réticulum endoplasmique. C'est au sein du réticulum endoplasmique, que le précurseur se verra perdre son segment « pré », appelé peptide signal, après digestion enzymatique pour donner la pro-insuline (de 86 acides aminés, poids moléculaire supérieur à 9000 kDa). Comme la figure 12 le montre, la pro-insuline va aller gagner les citernes cis de l'appareil de Golgi. En transit vers les citernes trans de l'appareil de Golgi, la pro-insuline circule à l'intérieur de petites vésicules à l'intérieur desquelles la molécule va être digérée en insuline par clivage successif catalysé par les pro-hormones convertases 2 et 3 et la carboxypeptidase H (Magnan et Ktorza, 2005). Le résultat est la libération de l'insuline et du peptide C (segment de la pro-insuline reliant les chaînes A et B constituant l'insuline active). A la sortie de l'appareil de Golgi, les vésicules résiduelles contiennent de l'insuline, de la pro-insuline encore non digérée et du peptide C. Ces vésicules donneront les vésicules de sécrétion qui rejoindront la membrane des cellules β des îlots de Langerhans afin de libérer l'insuline dans la circulation sanguine (Magnan et Ktorza, 2005).

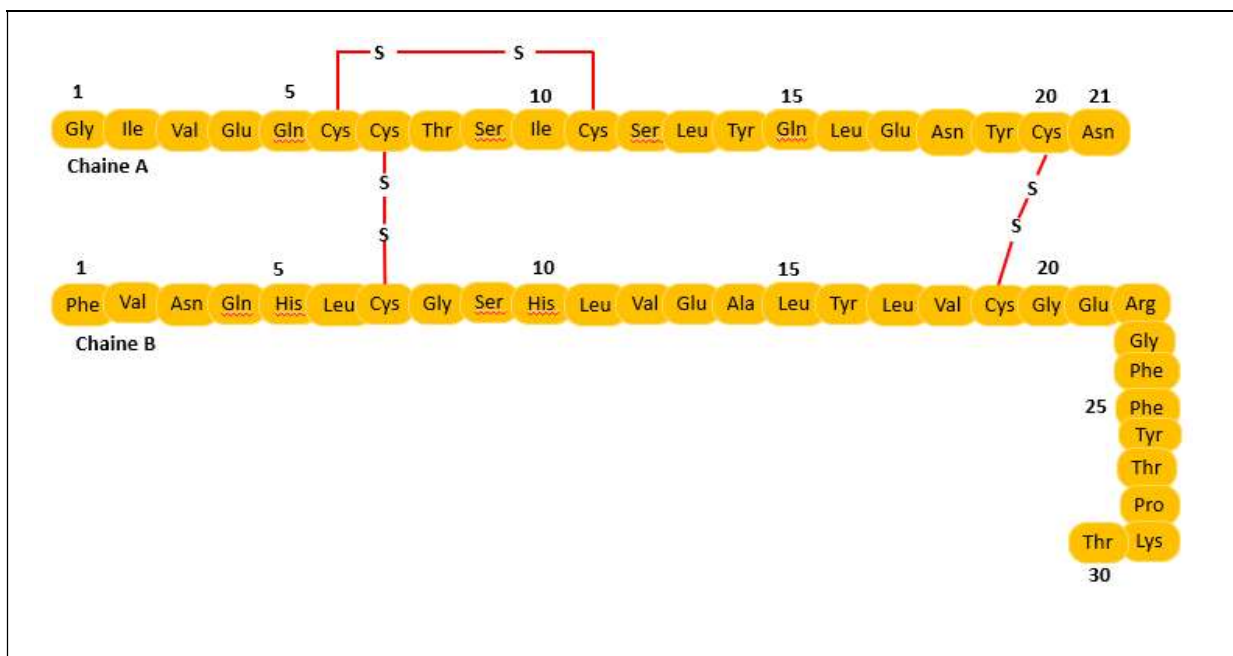


Figure 11 : Structure de l'insuline humaine

L'insuline humaine est un hétérodimère de deux chaînes polypeptidiques reliés par des ponts disulfures. La chaîne A est constituée de 21 acides aminés (AA) avec un pont disulfure intracaténaire entre les cystéines 6 et 11. La chaîne B est constituée de 30 AA.

Le contenu de ces vésicules ne sera libéré des cellules β que lorsque ces dernières seront stimulées, notamment après élévation de la glycémie, soit par stimulation en réponse à un signal tel que l'absorption d'aliments (Lu et Li, 2017). Ce mode de sécrétion est biphasique. En 1^{er} lieu, il y a une phase précoce liée à la libération du pool d'insuline stockée suivie d'une 2nde phase dite tardive, postprandiale, où il y a libération de l'insuline nouvellement synthétisée.

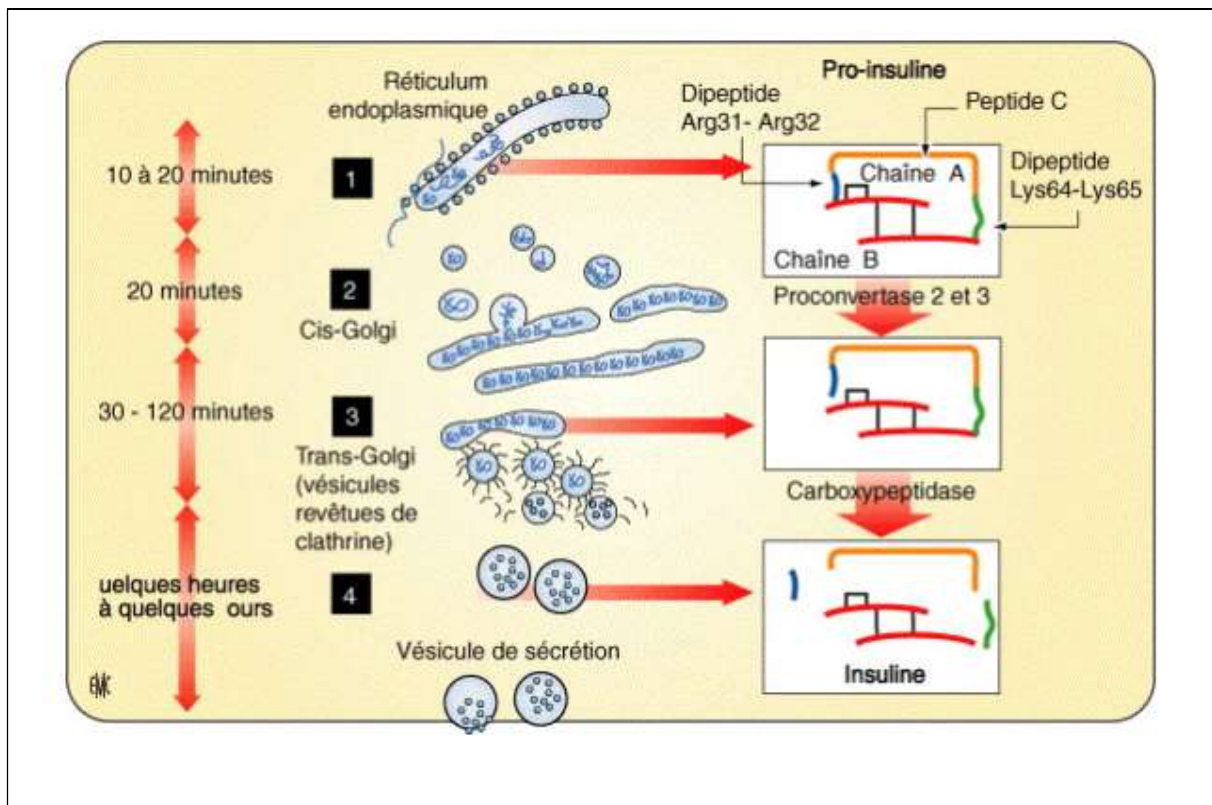


Figure 12 : Synthèse, maturation et transport intracellulaire de l'insuline

(1) Après la traduction, l'ARNm vient trouver les ribosomes du réticulum endoplasmique pour se faire traduire et donner la pré-pro-insuline qui se fera digérer au sein même du réticulum endoplasmique pour donner la pro-insuline après clivage du peptide signal. (2) grâce à des vésicules intermédiaires, la pro-insuline transit vers les citernes cis de l'appareil de Golgi. (3) La pro-insuline va circuler à travers l'appareil de Golgi pour gagner les citernes trans à partir duquel des vésicules seront formées. C'est à l'intérieur du trans golgi et des vésicules que l'insuline finira sa maturation par des digestions enzymatiques. Les pro-convertases 2 et 3 cliveront la pro-insuline au niveau des parties C-terminale de deux dipeptides (Lys64-lys65 et Arg31-Arg3). Les mêmes deux dipeptides seront hydrolysés par une carboxypeptidase libérant ainsi le peptide C et l'insuline (4) Les vésicules de sécrétion matures contenant l'insuline sont stockées en attendant le signal d'exocytose (Magnan et Ktorza, 2005).

4.2- Régulation de l'insulinosécrétion

La molécule majeure dans la sécrétion de l'insuline est le glucose. Il existe d'autres molécules permettant de varier la réponse de cette sécrétion, mais le glucose est la seule molécule à permettre l'exocytose des granules de sécrétion des cellules β des îlots de Langerhans.

Le glucose va pénétrer dans les cellules β des îlots grâce au « glucose transporter » 2 (GLUT2). L'affinité pour le glucose de GLUT2 est si forte qu'elle permet au glucose d'être présent dans la cellule β à une concentration équivalente à la concentration extracellulaire. Ensuite le glucose va se faire phosphoryler en glucose-6-phosphate (G6P) par 2 enzymes : une hexokinase et une glucokinase. La glucokinase va être l'enzyme déterminante dans la phosphorylation du glucose en G6P, car l'hexokinase est très rapidement inhibée par l'augmentation de la concentration de G6P. En effet, l'affinité de l'hexokinase est très élevée ($K=0.1\text{mM}$). La glucokinase est bien moins affine pour le glucose ($K=7.9\text{mM}$), ceci lui permettant d'être active même quand la concentration de glucose augmente. Cette faible affinité pour le glucose lui permet aussi

d'adapter la vitesse de phosphorylation en fonction de la concentration en glucose. De par ces caractéristiques, la glucokinase est une enzyme majeure dans la régulation de l'activité insulino-sécrétrice des cellules β (Magnan et Ktorza, 2005). Son déficit rendra les sujets hyperglycémiques. Une fois sous forme de G6P, le glucose pourra être utilisée par la cellule pour fournir de l'ATP par l'intermédiaire de la glycolyse et de la respiration oxydative (voies de production d'énergie dans la cellule). Cette production d'ATP va inactiver un transporteur membranaire K^+ /ATP dépendant. L'augmentation intracellulaire de l'ion potassique va engendrer une dépolarisation de la membrane pour aboutir à l'ouverture de canaux calcique voltage dépendant. L'arrivée massive de calcium dans le cytoplasme va provoquer l'exocytose des granules de sécrétion riches en insuline (Henquin, 2004).

4.3- Les effets de l'insuline

L'action de l'insuline est multiple, car elle concerne le métabolisme des trois nutriments : glucides, protides et lipides, et cette action se produit sur différents tissus : le foie, le tissu adipeux, le tissu musculaire. L'insuline se fixe via des récepteurs à tyrosine kinase, et elle aura donc un effet sur chaque tissu en disposant.

4.3.1- Effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique :

L'insuline va favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulino-sensibles. La pénétration du glucose dans ces cellules cibles est facilitée en augmentant le nombre de canaux transporteurs de glucose : les transporteur GLUT 4 à la surface de ces cellules. Les récepteurs sont stockés dans des vésicules à l'intérieur des cellules insulino-sensibles. L'insuline va permettre à ces récepteurs stockés de venir trouver la membrane cellulaire afin d'augmenter leur nombre à la surface cellulaire et d'augmenter l'entrée du glucose dans la cellule (Govers, 2014).

Au niveau hépatique, l'insuline stimule la glycogénèse en activant une glycogène synthase et en réprimant une glycogène phosphorylase, responsable de la dégradation de glycogène (Miller et Larner, 1973). Par ce biais, elle va favoriser le stockage du glucose sous forme de glycogène. De plus, elle va inhiber la dégradation de cette macromolécule. L'insuline va aussi inhiber la néoglucogénèse et la sortie du glucose hépatique par effet direct sur le foie (Saltiel et Kahn, 2001).

Dans les muscles, l'insuline favorise l'entrée et la conversion du glucose en glycogène par des mécanismes similaires à ceux du foie.

4.3.2- Effet de l'insuline sur le métabolisme lipidique :

Le tissu adipeux est très sensible à l'insuline. L'insuline va entraîner une diminution des AG circulants en inhibant la lipolyse des triglycérides et en favorisant leur synthèse au sein du tissu adipeux. L'inhibition de la lipolyse se fait via l'inhibition d'une lipase hormono-sensible. En activant des IRS (« insulin receptor substrate » -1 et-2), l'insuline va activer la dégradation d'AMPc qui va aboutir à la réduction de l'activité de la lipase hormono-sensible (Garrigue, De

Glisezinski, Harant, *et al.*, 2006). L'insuline va aussi activer une lipase phosphatase qui va permettre d'inactiver la lipase hormono-sensible en la déphosphorylant (Domenjoud, 2008).

4.3.3- Effets de l'insuline sur le métabolisme protidique :

Cette hormone permet le maintien de la balance azotée. L'insuline va permettre à l'organisme un équilibre entre la disponibilité en AA et la synthèse protéique. Bien que l'effet sur la synthèse protéique ne soit que permissif, l'effet sur la protéolyse est bien plus important. En effet, l'insuline a un effet inhibiteur de la protéolyse. Son inhibition porte sur les trois voies de protéolyse :

- Le système ubiquitine protéasome (UPS) avec marquage des protéines puis dégradation par action du protéasome
- La voie des calpaïnes : enzymes calcium dépendante
- La voie lysosomales

En inhibant la protéolyse, l'insuline s'oppose à la libération d'AA dans la circulation (Mosoni, 2014).

5- L'adrénaline

L'adrénaline est une hormone faisant partie du groupe des catécholamines. Par définition, les catécholamines sont des composés organiques possédant un groupement catéchol (une fonction benzène dihydroxylée en cis (sur le carbone C1 et C2)) ainsi qu'une fonction amine. Ce groupe est composé d'hormone et de neurotransmetteurs. On y comptera l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Les catécholamines sont synthétisées par des cellules chromaffines. Ces cellules regroupées en amas cellulaire dans diverses régions du corps : la médullaire des glandes surrénales, à la base du crâne, dans la région cervicale et le médiastin (Wémeau, Schlienger et Vialettes, 2014). L'adrénaline est synthétisée uniquement au sein de la médullosurrénale, où elle est la catécholamine majoritaire (de l'ordre de 80%). La médullosurrénale est le seul organe à posséder l'enzyme nécessaire à la synthèse de l'adrénaline, la PNMT (phényléthanolamine N-méthyl transférase), c'est pourquoi c'est le seul organe à synthétiser cette hormone (figure7). Quant à la noradrénaline, elle est plus largement utilisée comme neuromédiateur. Elle servira largement dans l'innervation des organes sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA) sympathique (Domenjoud, 2008).

5.1- Synthèse et régulation

La molécule à l'origine de l'adrénaline est la tyrosine. La tyrosine sera métabolisée en 3,4-dihydroxyphénylamine (DOPA) par hydroxylation, s'en suivra une décarboxylation en dopamine, comme le montre la figure 13. La synthèse de la noradrénaline nécessite l'hydroxylation de la dopamine par la dopamine- β -hydroxylase. Pour finalement obtenir l'adrénaline, la noradrénaline doit quitter le tissu chromaffine et rejoindre le cytosol des cellules productrices d'adrénaline de la médullosurrénale où la noradrénaline se voit méthyler par une enzyme : la PNMT (enzyme activée par le cortisol) (Domenjoud, 2008)

Les hormones stockées dans des vésicules de sécrétions des cellules sécrétrices de la médullosurrénale, sont libérées dans le sang par exocytose suite à un stimuli nerveux sympathique découlant d'une stimulation exogène (froid, émotion, anxiété, émotions relayées par l'hypothalamus, etc.) ou endogène (hypoglycémie, hypotension artérielle). Ces stimuli sont traités par l'hypothalamus et envoyés aux surrénales via une fine partie des nerfs splanchniques qui ira innerver les cellules de la médullosurrénale responsable de la sécrétion d'adrénaline (McArdle, Katch, Katch, *et al.*, 2001). Ces nerfs appartiennent au système nerveux autonome et peuvent être de nature sympathique ou parasympathique. Ces nerfs innervent les régions des viscères, de l'abdomen et du pelvis.

Le cerveau étant un tissu glucodépendant, en réponse à une hypoglycémie ou à une glucoprivation (glycémie < 0.7mM), la production d'insuline est réduite et les taux de glucagon et d'adrénaline sont augmentés. La sécrétion d'adrénaline via le SNC est contrôlée par des neurones présynaptiques de la partie latérale du bulbe des centres vasomoteurs ou noyau bulbaire RVLM (« rostral ventrolateral medulla »). Une glucoprivation dans l'aire hypothalamique périfornicale stimule l'activité de nerf sympathique adrénergique grâce à la stimulation de récepteurs à l'orexine du RVLM (Korim et Verberne, 2015). L'hypoglycémie induite par l'insuline ou la glucoprivation systémique activent des neurones de l'aire hypothalamique périfornicale avec des prolongements atteignant le RVLM, ceci ayant pour conséquences une sécrétion d'adrénaline permettant le retour à une normoglycémie.

Le catabolisme des catécholamines fait intervenir des enzymes comme la catécholamine-O-transférase (COMT) ou la monoamine-oxydase (MAO). Il donne lieu à la production de molécules inactives comme la métadrénaline, la normétadrénaline et la méthoxytyramine éliminées dans l'urine.

L'adrénaline va fixer des récepteurs membranaires pour exercer un effet. Les récepteurs α sont reliés à des effets « activateurs » des catécholamines. Les récepteurs β sont responsables des effets « inhibiteurs » : β_1 a un effet sur le cœur et sur le métabolisme des glucides (glycogénolyse) ; β_2 entraîne la relaxation des muscles lisses (bronches, vaisseaux).

Au cours de l'activité physique, le corps nécessite quelques ajustements. Le corps va avoir besoin d'augmenter l'oxygénation de ses organes et il va devoir aussi fournir plus de nutriments aux muscles et pour cela il va devoir augmenter le débit cardiaque et la perfusion sanguine des organes sollicités. Pour cela, l'hypothalamus va stimuler la médullosurrénale via le SNA sympathique, afin d'augmenter la sécrétion d'adrénaline (McArdle, Katch, Katch, *et al.*, 2001). Son action va avoir comme conséquence de fournir des substrats énergétiques nécessaires au bon fonctionnement des muscles durant l'effort physique. Elle va permettre une augmentation de la glycémie en inhibant de la glycogénosynthèse (formation de glycogène, forme de stockage du glucose) et activation de la glycogénolyse (clivage du glycogène pour libérer le glucose). L'hormone va aussi augmenter le taux circulant d'acide gras par activation de la lipolyse clivant les triglycérides (TG) en acide gras et en glycérol (cette molécule lipidique est composée de trois molécules d'AG fixées à une molécule de glycérol). De plus, l'activité adrénergique va

permettre une augmentation de la force et la fréquence cardiaque permettant d'augmenter la perfusion sanguine afin de fournir aux organes plus d'oxygène et plus de nutriments (Baulieu, 1990).

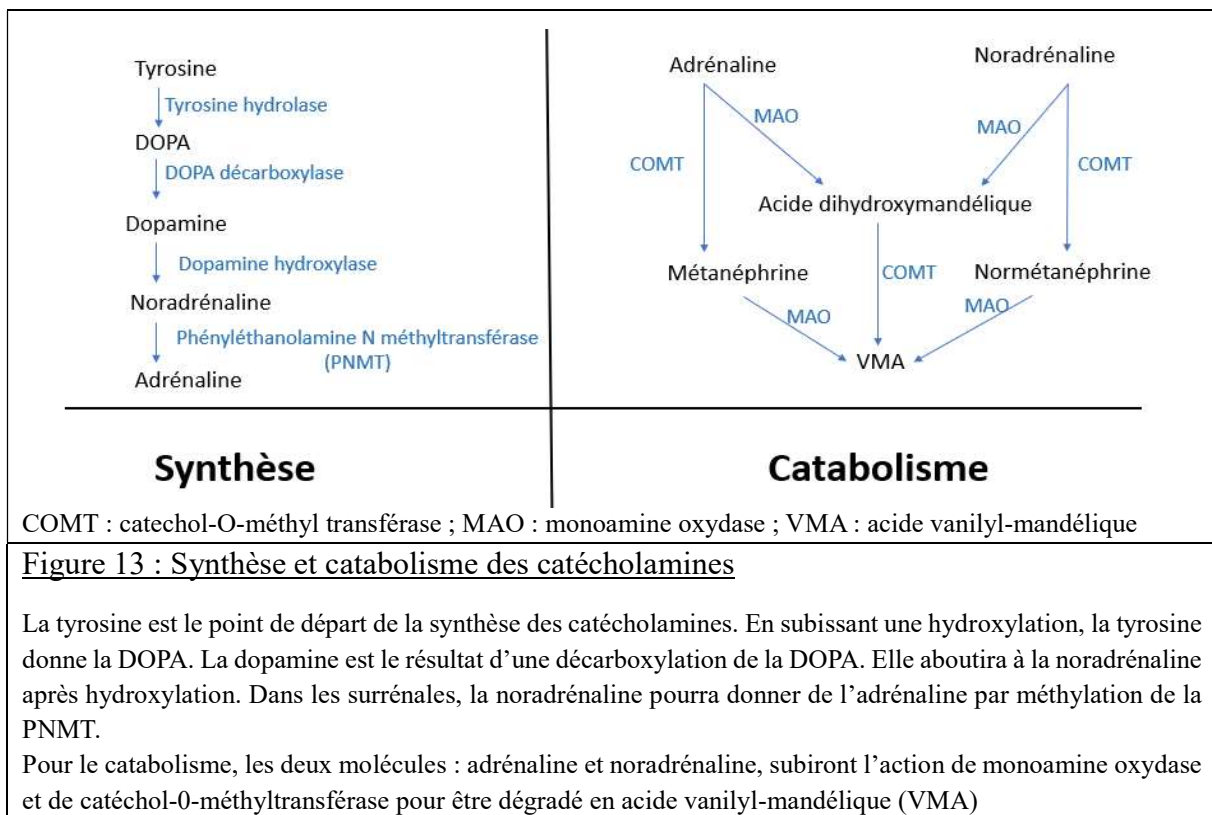


Figure 13 : Synthèse et catabolisme des catécholamines

La tyrosine est le point de départ de la synthèse des catécholamines. En subissant une hydroxylation, la tyrosine donne la DOPA. La dopamine est le résultat d'une décarboxylation de la DOPA. Elle aboutira à la noradrénaline après hydroxylation. Dans les surrénales, la noradrénaline pourra donner de l'adrénaline par méthylation de la PNMT.

Pour le catabolisme, les deux molécules : adrénaline et noradrénaline, subiront l'action de monoamine oxydase et de catéchol-O-méthyltransférase pour être dégradé en acide vanilyl-mandélique (VMA)

5.2- Effets de l'adrénaline

5.2.1- Effet de l'adrénaline sur la glycémie :

L'adrénaline est hyperglycémiant. Elle agit en augmentant les taux d'AMPc au niveau des cellules hépatiques et musculaires, en diminuant le stockage des glucides par inhibition de la glycogénogénèse et activation de la glycogénolyse. L'augmentation de l'AMPc va permettre une série de phosphorylations d'enzymes conduisant à l'activation de kinases qui vont inhiber la glycogène synthétase et activer une phosphorylase kinase qui va à son tour phosphoryler une glycogène-phosphorylase. Cette dernière se trouvera alors activée pour dégrader le glycogène en G6P (Idelman, 1990).

Elle va aussi augmenter la glycémie en activant la gluconéogenèse en agissant sur le foie en ayant un effet antagoniste à l'insuline. De plus, l'adrénaline va avoir une incidence sur la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β des îlots de Langerhans. Par elle va permettre une diminution de l'insulinémie.

Au cours d'un effort musculaire, de l'adrénaline va activer la glycogénolyse permettant de relarguer des molécules de glucose issu du glycogène hépatique dans le but de relarguer des substrats énergétiques pour les muscles.

5.2.2- Effet de l'adrénaline sur les lipides :

L'adrénaline va avoir une action hyperlipémiante. Elle va activer la lipolyse par une stimulation des lipases hormono-sensibles dans le tissu adipeux qui va phosphoryler les triglycérides pour libérer des AG et du glycérol dans le sang. La fixation de l'adrénaline à son récepteur β -adrénergique, va permettre d'activer une adénylate cyclase et ainsi activer une protéine kinase A AMPc dépendante via l'augmentation de la concentration d'AMPc intracellulaire. Cette protéine kinase A va alors activer la lipase hormono-sensible en la phosphorylant (Domenjoud, 2008).

5.2.3- Autres effets de l'adrénaline :

L'adrénaline agit également sur les autres organes.

- Elle entraîne une augmentation de la consommation en oxygène qui conduit à une activation du métabolisme des adipocytes bruns. Cet effet est dû à l'augmentation de la respiration mitochondriale médié par l'AMPc, l'énergie issue de cette augmentation sera utilisée pour une production de chaleur.

- Elle induit une augmentation des substrats énergétiques circulants comme les glucides, les lipides afin qu'ils soient disponibles aux organes énergivores lors d'un effort.

- Sur le cœur, elle a un effet chronotrope, dromotrope, inotrope et bathmotrope. Ceci conduisant à l'effet hypertensif des catécholamines.

- Sur les vaisseaux, elle provoque une vasoconstriction cutanée, splanchnique, splénique et rénale afin de privilégier l'apport sanguin au niveau du cœur, des muscles et du cerveau.

- Elle entraîne une bronchodilatation ou une mydriase via les muscles lisses, la contraction des sphincters de l'anus et de la vessie. Elle a également pour effet d'augmenter de la production de rénine (due à l'augmentation de la tension artérielle), d'inhiber la sécrétion d'insuline et d'augmenter la synthèse de glucagon (Baulieu, 1990).

- Pour finir, l'adrénaline est une molécule qui favorise l'éveil et l'anxiété.

6- Les peptides orexigènes et anorexigènes

6.1- Peptide orexigène : la ghréline

La ghréline fait partie du groupe de la famille des sécrétines de l'hormone de croissance. Elle est orexigène, c'est-à-dire qu'elle va stimuler l'appétit et la prise alimentaire. Ce peptide de 27 AA est synthétisé en majorité dans l'estomac et minoritairement dans des tissus comme les poumons, le pancréas, les ganglions lymphatiques. La sécrétion de cette hormone a lieu surtout au niveau des cellules à ghréline dans la muqueuse gastrique.

En termes de régulation, la sécrétion de ghréline fait intervenir plusieurs étapes de sa maturation : au niveau de la transcription de son gène, de la traduction de l'ARNm correspondant, de modifications post-traductionnelles ou encore au niveau de sa sécrétion.

La testostérone, la leptine, la GHRH (« growth hormon releasing hormon », l'hormone de libération de l'hormone de croissance) et également le jeûne augmentent la sécrétion de ghréline.

Cette sécrétion sera réprimée par : la prise alimentaire, l'hormone de croissance (GH), le

glucose, l'insuline, la somatostatine ou les hormones thyroïdiennes. Les plus grandes variations de taux sériques ont été observées lors de jeûnes (concentrations les plus fortes) et après un repas (concentrations les plus faibles) (Korim et Verberne, 2015).

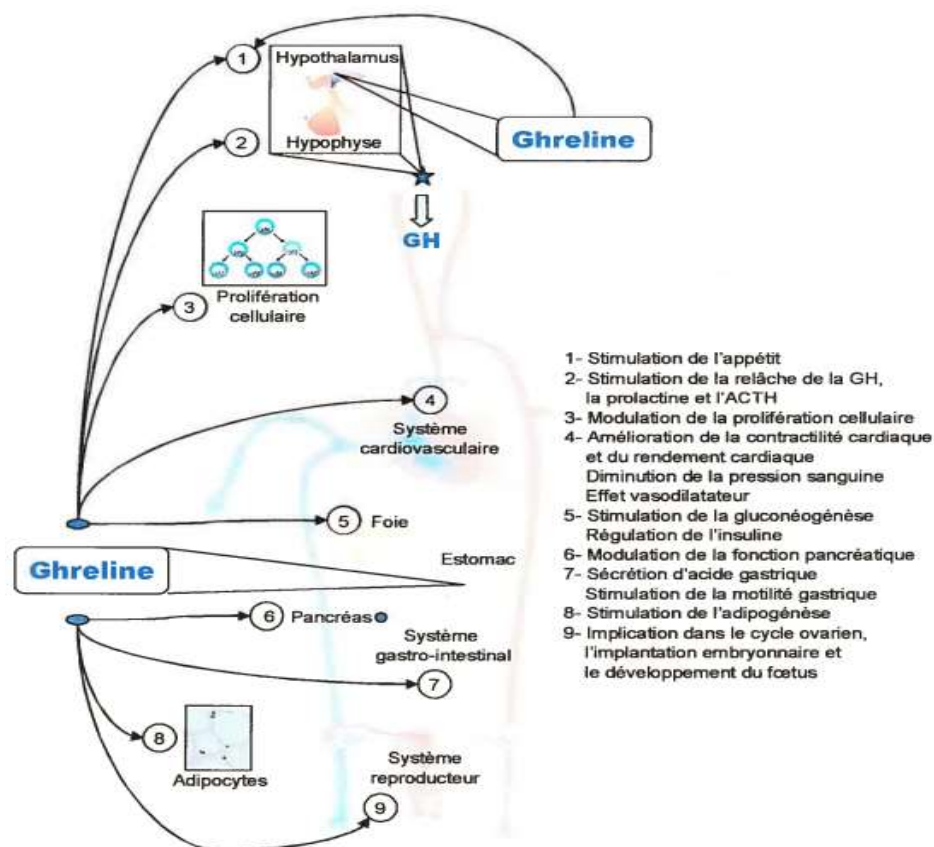
La ghréline est la 1^{ère} hormone à stimuler ou à augmenter la prise alimentaire. Son site d'action serait le noyau du contrôle de l'appétit dans l'hypothalamus où la ghréline se fixera à son récepteur présent sur des neurones à NPY (Moussette, 2006). L'activation de ces neurones par la ghréline conduirait à l'augmentation de l'expression des gènes *Npy* et *Agrp* dans les neurones à NPY (neuropeptide Y) et AgRP (« agouti-related peptid »). L'action orexigène des neurones NPY va modifier le contrôle hypothalamique sur la sensation de faim à travers l'action des peptides NPY et AgRP (Yasrebi, Hsieh, Mamounis, *et al.*, 2016). La leptine, l'hormone de la satiété, a le même site d'action. Le nerf vague est relié à ce rôle dans la faim. En effet, on retrouve au sein de ce nerf et de ses synapses les récepteurs de cette hormone : le récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance (« growth hormon secretagogue receptor » GHS-R1a). De plus, une section de ce nerf inhibe la faim induite par la ghréline. En plus de stimuler, la ghréline va inhiber la voie anorexigène. Les neurones NPY et AgRP une fois stimulés par la ghréline, ils vont aller trouver les neurones à POMC et à CART qui sont eux des peptides anorexigènes. Les neurones NPY/AgRP vont inhiber ces autres neurones grâce au GABA au niveau de synapses, ce qui aura pour effet de diminuer l'activité des neurones anorexigènes à POMC et CART, permettant ainsi de potentialiser la prise alimentaire (Tounian, Laferrere et Guy-Grand, 2005).

La ghréline gastrique atteint le noyau arqué hypothalamique via la circulation sanguine et traverse la barrière hémato-encéphalique ; elle stimule également le nerf vague (relié au noyau du tractus solitaire dans le bulbe rachidien), celui-ci étant relié à l'hypothalamus. Ensuite, la ghréline est produite directement dans l'hypothalamus où elle a une action locale. La ghréline augmente l'acidité gastrique et la motilité de l'estomac. Le nerf vague jouant un rôle dans l'action gastrique de la ghréline.

La ghréline agit selon 3 mécanismes (Korim et Verberne, 2015). Au niveau glucidique, cette hormone joue un rôle dans la stimulation de la gluconéogenèse. Elle augmente la glycémie, en inhibant la synthèse d'insuline. Au niveau lipidique, elle stimule l'adipogenèse.

Au niveau hormonal, elle active la sécrétion de cortisol (en activant la sécrétion de CRH) et de prolactine comme le montre la figure 14. En ce qui concerne la sécrétion de cortisol, elle est stimulée par la ghréline, car en activant les neurones du noyau hypothalamique du contrôle de l'appétit, ces derniers vont aller trouver le noyau paraventriculaire et augmenter la sécrétion de CRH, ce qui va amener à une augmentation de la sécrétion de cortisol (Morin, Hozer et Costemale-Lacoste, 2018)

La ghréline stimule la sécrétion d'hormones de croissance par une action directe sur les cellules de l'hypophyse via le récepteur GHS-R1a.



https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15643/Moussette_Sanny_2005_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Figure 14: Rôles de la ghréline

En plus de son action sur la stimulation de la faim au niveau hypothalamique, la ghréline possède d'autres fonctions dans le corps qui vont tendre avec la prise poids, et l'augmentation des réserves énergétiques. Avec son récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance, au niveau central, la ghréline va stimuler la libération d'hormone de croissance (GH), de prolactine, et d'ACTH. Elle va jouer un rôle sur la prolifération cellulaire notamment par le biais de la sécrétion de l'hormone de croissance. Au niveau cardiovasculaire, les effets de la ghréline vont tendre à diminuer l'hypertension en améliorant la contraction cardiaque et en relâchant les vaisseaux. Au niveau du pancréas, elle va moduler les sécrétions insuliniques. Elle va augmenter la gluconéogenèse hépatique et l'adipogénèse du tissu adipeux. La ghréline va aussi aider le déroulement de la digestion au niveau stomacale en augmentant la sécrétion acide, et la motilité gastrique.

6.2- Peptide anorexigène : la leptine

La leptine est un peptide anorexigène, c'est-à-dire que son action va diminuer l'appétit, la leptine va provoquer le sentiment de satiété, et va donc diminuer la prise alimentaire.

C'est une protéine, semblable aux cytokines, de 16 kDa (167 acides aminés) et elle est sécrétée en grande partie par le tissu adipeux blanc. Cette protéine est codée par le gène ob (« obesity »). Cette cytokine a des actions sur le SNC dans le but de réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique. Elle se lie à son récepteur spécifique Ob-Rb. Ce récepteur est retrouvé dans le noyau arqué de l'hypothalamus (site d'action de la leptine et de la ghréline). Ce récepteur est aussi retrouvé dans d'autres structures hypothalamiques comme le noyau ventro-médian et le noyau dorso-médian (Kaur et al., 2016). C'est à ce niveau que la leptine jouera son rôle sur la régulation de la prise alimentaire.

Le mode d'action de la leptine passe par deux voies. La voie orexigène qui est majoritaire. Par cette voie, une diminution de la concentration en leptine stimulera les neurones sécréteurs d'AgRP et NPY du noyau arqué. Ces peptides orexigènes stimuleront alors l'appétit et diminueront la dépense énergétique.

La voie anorexigène où la leptine ira stimuler les neurones libérant POMC et CART, qui inhiberont la prise alimentaire.

La prise alimentaire créera une augmentation de la glycémie, qui aura pour effet, une sécrétion d'insuline par le pancréas. L'insuline augmentera la libération de leptine par le tissu adipeux. La leptine inhibera alors la synthèse d'insuline et la gluconéogenèse et augmentera la lipogenèse. Dans une moindre mesure, elle augmentera l'entrée du glucose dans les muscles striés, le cœur et le tissu adipeux brun (action du système nerveux sympathique) (Patenaude, 2016).

Les récepteurs de l'insuline se retrouvent aussi sur les cellules β des îlots de Langerhans. En se fixant à ces récepteurs, la leptine inhibera la libération d'insuline. Contrairement à la leptine, l'insuline quant à elle, activera la synthèse de la leptine (Samara et Visvikis-Siest, 2008).

La leptine joue le rôle d'indicateur pour le corps en termes de réserve adipeuse. Ceci a pour but d'indiquer au corps une perte énergétique due à une perte de graisse. C'est un relais entre le tissu adipeux et le SNC (Patenaude, 2016).

Partie 2 : Le syndrome métabolique

Parler de syndrome métabolique, ce n'est pas parler d'une maladie, mais plutôt d'un ensemble de critères physiologiques, métaboliques et hémodynamiques ayant des valeurs non physiologiques. Pour un individu souffrant d'un syndrome métabolique, il n'y a pas de prise en charge médicamenteuse. La seule alternative est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et d'une activité physique régulière.

Dans cette partie, seront traitées les origines de ce syndrome et par conséquent la mise en place d'un régime alimentaire, voir même la modification de certaines habitudes alimentaires.

1- Détermination du syndrome métabolique

Comme ce syndrome est l'association de plusieurs facteurs de risques, de nombreuses instances (OMS (organisation mondiale de la santé), EGIR (« European groupe for the study of insulin resistance ») et IDF (« international diabetes federation »)) ont des définitions différentes pour diagnostiquer le syndrome métabolique, mais toutes sont comparables en des points métaboliques (glycémie élevée, dyslipidémie et accumulation viscérale importantes de lipides) et hémodynamiques (hypertension artérielle) (Eschwège, 2008).

Selon l'IDF, les critères de définition du syndrome métabolique sont (Huang, 2009) :

- Un tour de taille supérieur ou égal à 94cm chez un homme ou 80cm chez une femme.
- Un taux de triglycérides sera un facteur de risque dès 1,5g/l (ou 1,7mmol/l) mesuré dans le sang ou une dyslipidémie précédemment diagnostiquée.
- Un taux de HDL-cholestérol (« high density lipoprotein ») : si inférieur à 0,4g/l chez un homme et 0.5g/l chez une femme.
- Une pression artérielle supérieure à 130/85mmHg ou hypertension précédemment diagnostiquée.
- Une glycémie à jeun supérieure à 1,1g/l ou diabète de type II précédemment diagnostiqué.

Pour définir une personne souffrant d'un syndrome métabolique, il faut pour cela que ce dernier regroupe 3 des 5 facteurs de risques.

Selon l'OMS ce syndrome doit répondre aux critères suivants.

- Une insulino-résistance pouvant comprendre : un diabète de type II, une intolérance au glucose, un déficit de la captation du glucose.
- Le paramètre précédent associé à au moins 2 autres facteurs de risques :
 - Pression artérielle diastolique/systolique $\geq 140/90$ mmHg.
 - Taux de triglycérides sanguin $\geq 1,5$ g/l.
 - HDL-cholestérolémie $< 0,35$ g/l (homme) et $< 0,39$ g/l (femme).
 - IMC (indice de masse corporelle) > 30 kg/m² et/ou ratio taille/hanche $> 0,9$ (homme) et $> 0,85$ (femme).

Pour les besoins du diagnostic, d'autres critères comme par exemple l'hyperuricémie, les LDL (« low density lipoprotein ») et VLDL (« very low density lipoprotein »), les apoprotéines B, l'adiponectine, la leptine, la microalbuminurie, les cytokines pro- inflammatoires et la protéine C réactive pourront être étudiés.

Ces mesures permettent de définir si un individu présente un syndrome métabolique. Ce syndrome est à l'origine de maladies cardiovasculaires, ou métaboliques comme le diabète de type II. Le dépistage de ce syndrome s'inscrit dans un souci de santé publique, afin de dépister, prévenir et agir contre d'éventuelles maladies métaboliques ou cardio-vasculaires. Dépister un syndrome métabolique, c'est prévenir la survenue des maladies métaboliques et cardiovasculaires mais aussi les complications relatives à ce genre de pathologie. Les maladies cardiovasculaires pourront être responsables de défaillances d'organes comme le foie, ou provoquer des infarctus du myocarde par rupture de plaque d'athérome. Les complications du diabète de type II sont multiviscérales, et peuvent se traduire par une cécité, des pertes de sensations nerveuses en périphérie des membres pouvant conduire à un pied diabétique (lésions au niveau du pied non perçues par le patient ayant perdu ses sensations au niveau périphérique : ces lésions peuvent conduire à une infection osseuse et peuvent aller jusqu'à l'amputation du membre) (Wang, Zhu, Chen, *et al.*, 2018).

Les individus impliqués dans ce dépistage sont surtout des personnes présentant un embonpoint, et même si certaines ont un IMC normal, elles présentent pour la plupart un excès de stockage des graisses au niveau abdominal. C'est pourquoi il semble plus judicieux de se reporter à la prise de mesure du périmètre abdominal qu'à l'IMC. Le dépistage permet dans un deuxième temps d'intervenir auprès de ces patients en leur conseillant des méthodes diététiques, hygiéno-diététiques, et d'insister sur l'importance d'une activité physique journalière. Malgré l'aspect modeste de cette prise en charge comportementale, elle reste difficile à mettre en place et les habitudes de consommation demeurent difficile à changer. L'alimentation a une place déterminante dans le retour de fonctions métaboliques basales et la réduction de la masse adipeuse. La répartition des macronutriments est importante mais la quantité globale de l'alimentation sera tout aussi déterminante que la qualité des nutriments (Angotti et Jan, 2016).

Dans cette prise en charge, le régime alimentaire a son importance. Il est montré que les zones où la population adopte un régime plutôt du type méditerranéen, ont une prévalence de syndrome métabolique réduite par rapport au zone avec des régimes plus occidentalisés (Martínez-González, Garcia-Arellano, Toledo, *et al.*, 2012). Le régime méditerranéen est une méthode alimentaire dont les menus sont riches en légumes, fruits, poissons et autres produits de la mer, viandes blanches œufs et pauvre en sucres rapides. Ce régime sera prédominant dans le Sud et pourtour méditerranéen (Fontaine, 2011). Les régimes « occidentalisés » seront riches en sucres, graisses saturées, fast-food, soda, produits très raffinés et transformés et aliments avec une densité énergétiques importantes. Ce régime se verra plus dans la moitié Nord de la France et dans les grandes agglomérations. La figure 15, montre la répartition sur le territoire français de la prévalence du syndrome métabolique. Cela suit la même logique, avec un taux de personnes atteintes par le syndrome métabolique inférieur dans le Sud, régions dans lesquelles l'alimentation se rapproche du régime méditerranéen. Ce mode d'alimentation s'explique par une facilité d'accès aux denrées. En étant proche de la mer, incorporer du poisson à son menu sera plus aisé.

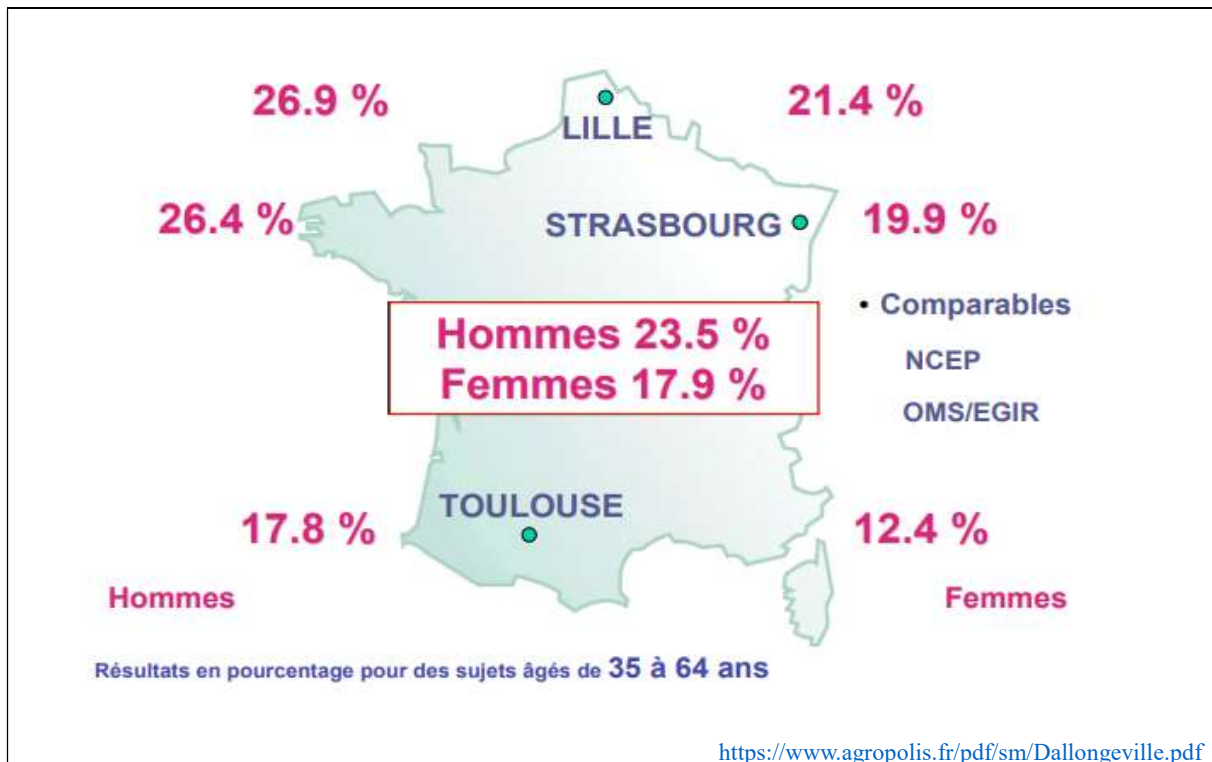


Figure 15 : Prévalence du syndrome métabolique en France (Selon les critères NCEP pour « national cholesterol education program »)

En raison d'un mode alimentaire plus sain, comme le régime méditerranéen, le Sud est moins exposé au syndrome métabolique, avec 26-27% des hommes dans le Nord atteint contre 17,8% touchés dans le Sud. De plus, la population féminine est moins touchée par ce syndrome métabolique, mais la différence entre Nord et Sud est maintenue, avec 20-21% des femmes atteintes dans le Nord contre 12% de femmes touchés par le syndrome métabolique dans le Sud (Gomila, 2003).

Selon les différentes études menées, la prévalence du syndrome métabolique en France varie entre 10 et 30% de la population. Le tableau I, relate les résultats de trois expériences menées en France et vérifie ces proportions.

Tableau I : Fréquence du syndrome métabolique selon 3 cohortes

Cohorte	Hommes	Femmes
D.E.S.I.R. (30-64 ans) - tous - traités (diabète, HTA) exclus	16 % 10 %	11 % 7 %
MONICA (35-65 ans) - Lille - Strasbourg - Toulouse	26 % 22 % 16 %	26 % 24 % 13 %
IPC Ile-de-France (40-70 ans), traités exclus	10 %	6 %

<http://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/76372/iconosup/AE-04-2005-66-2-C2-0003-4266-101019-200503915-TAB2>

Trois études ont été menées en France. Elles utilisent la définition du syndrome métabolique selon le NCEP/ATP III (« national cholestérol education program/adult treatment panel III »). Le NCEP/ATP III s'intéresse au tour de taille (<94cm pour un homme, <80cm pour une femme), une hyperglycémie à jeun, une dyslipidémie (hypertriglycéridémie, et HDL <0,4 g/l) et une hypertension. Pour être dépisté comme souffrant d'un syndrome métabolique, il faut réunir au moins 3 de ces critères.

Les 3 études de cohortes DESIR (« data from a epidemiological study on the insulin resistance syndrome »), MONICA (« multinational monitoring of trends and déterminants in cardiovascular disease ») et l'étude IPC-SYMPHONIE menée par l'IPC Île-de-France (centre d'investigation préventive et clinique) ont été menées selon cette définition. L'étude DESIR, s'appuyant sur une population de 30 à 64 ans, montre une incidence de 16% d'hommes et 11% de femmes souffrant de syndrome métabolique et 10% d'hommes et 7% de femmes en souffrent sans être déjà traités (diabète, hypertension).

L'étude MONICA s'intéressent aux différents taux touchant hommes et femmes dans 3 grandes villes : Lille, Strasbourg et Toulouse, 2 villes du Nord et une ville du Sud. À Lille, 26% d'hommes et 26% de femmes sont atteints par ce syndrome. À Strasbourg, il y a 22% d'hommes atteints contre 24% de femmes. Dans le Sud, la proportion est moindre, car il y a 16% d'hommes et 13% de femmes souffrants de syndrome métabolique. Ce qui montre une différence entre Nord et Sud en termes de répartition de du syndrome métabolique, le Nord étant plus touché.

L'IPC Île-de-France s'intéresse aux personnes entre 40 et 70 ans, et qui ne sont pas encore traitées pour une pathologie métabolique (diabète) ou cardiovasculaire (hypertension artérielle). Là encore, ce sont les hommes les plus touchés avec 10% de malades chez les hommes contre 6% chez les femmes.

1.1-Physiopathologie du syndrome métabolique

Comme vu précédemment, le syndrome métabolique est l'association de différents facteurs de risques (tour de taille, hyperglycémie à jeun, un taux de HDL bas avec des triglycérides augmentés). S'il est si important de diagnostiquer le syndrome métabolique, c'est avant tout parce que ces facteurs de risques sont l'antichambre d'autres pathologies métaboliques ou cardiovasculaires. Il est capital de prévenir ces pathologies, afin d'éviter de contracter ces affections et leurs complications. Agir sur le syndrome métabolique en limitant les facteurs de risques permettra de lutter efficacement contre l'apparition de pathologies plus graves chez un individu à risques.

Le premier facteur favorisant l'apparition de ce syndrome est le manque d'activité physique. Dans la société actuelle, c'est ce que l'on aura tendance à remarquer : une diminution importante de l'activité physique accompagnée d'une augmentation d'apports caloriques. Ceci favorisant l'augmentation du stockage des graisses abdominales au sein d'adipocytes de grandes tailles ; ces adipocytes présenteront souvent une baisse de la sensibilité à l'insuline dans le syndrome métabolique (Tison, 2005). Dans les premiers temps de l'insulino-résistance, le corps va répondre en s'adaptant à la baisse d'efficacité de l'insuline en compensant le défaut d'efficacité par la quantité. Il y aura alors une hyperinsulinémie.

L'insulinorésistance se traduit par une réponse déficiente des tissus pour l'insuline. Certaines origines d'insulinorésistance sont présentées dans la figure 16. Ce phénomène s'installe lorsqu'il y a une hyperglycémie au long court, mais il reste compliqué de connaître qui de l'hyperinsulinémie ou de l'hyperglycémie chronique est responsable du fait qu'ils s'entretiennent l'un et l'autre. L'activité des récepteurs à l'insuline est sensible aux taux circulants de glucides, lipides et insuline. Par exemple, une surexposition de ces récepteurs à l'insuline va réprimer l'expression de ces derniers par un déséquilibre entre endocytose et synthèse cellulaire de ces récepteurs. Cette surexposition peut aussi modifier la structure des récepteurs. Des apports alimentaires anarchiques provoquant des pics répétés d'insuline au cours de la journée peuvent favoriser une « down regulation » des récepteurs, qui perdent leur affinité pour l'insuline (Courot et Leininger-Muller, 2017).

Au début de la résistance à l'insuline, le sujet a une hyperglycémie compensée par un hyperinsulinisme, reconduisant les valeurs de la glycémie dans les normes. Plus l'insulinorésistance est importante, plus le sujet devient intolérant au glucose, c'est à dire que le corps va de moins en moins bien gérer les hyperglycémies. Ceci s'explique par le fait que l'insuline a une sensibilité diminuée pour ses récepteurs. Elle sera moins efficace pour faire rentrer le glucose dans les tissus consommant du glucose. Ceci conduira à un sujet avec une hyperglycémie associé à une hyperinsulinémie. La figure 17 illustre comment l'obésité peut conduire à l'insulinorésistance. Le point de départ de ce symptôme a pour origine les adipocytes hypertrophiés par l'accumulation de lipides due à une suralimentation. Dans cette situation, ils vont promulguer une inflammation de bas grade permettant aux macrophages de passer d'une polarité anti-inflammatoire (M2) à pro-inflammatoire (M1), ayant pour conséquences de promouvoir l'inflammation en sécrétant des cytokines inflammatoires et en recrutant des

cellules inflammatoires (macrophages, cellules « natural killer » (NK), éosinophiles, lymphocytes T). Une phosphatase (« Protein tyrosine phosphatase 1B » : PTP1B) activée par le « tumor necrosis factor » (TNF) α va déphosphoryler le résidu tyrosine phosphorylé du récepteur à l'insuline, inactivant ce dernier (Zabolotny, Kim, Welsh, *et al.*, 2008). Le TNF α activera les kinases canoniques Jun N-term kinase (JNK) et « inhibitor of κ B » kinase (IKK) β via leur phosphorylation par la « transforming growth factor beta-activated kinase 1 » (TAK1). Ces kinases vont inactiver le substrat des récepteurs à l'insuline (IRS) qui est un effecteur de la signalisation intracellulaire de l'insuline activée par l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline). L'inactivation de IRS se produit en phosphorylant IRS sur un résidu sérine (Ser307), qui va diminuer la transmission du message insulinique (Pal, Febbraio, et Lancaster, 2016 ; Mackenzie et Elliott, 2014).

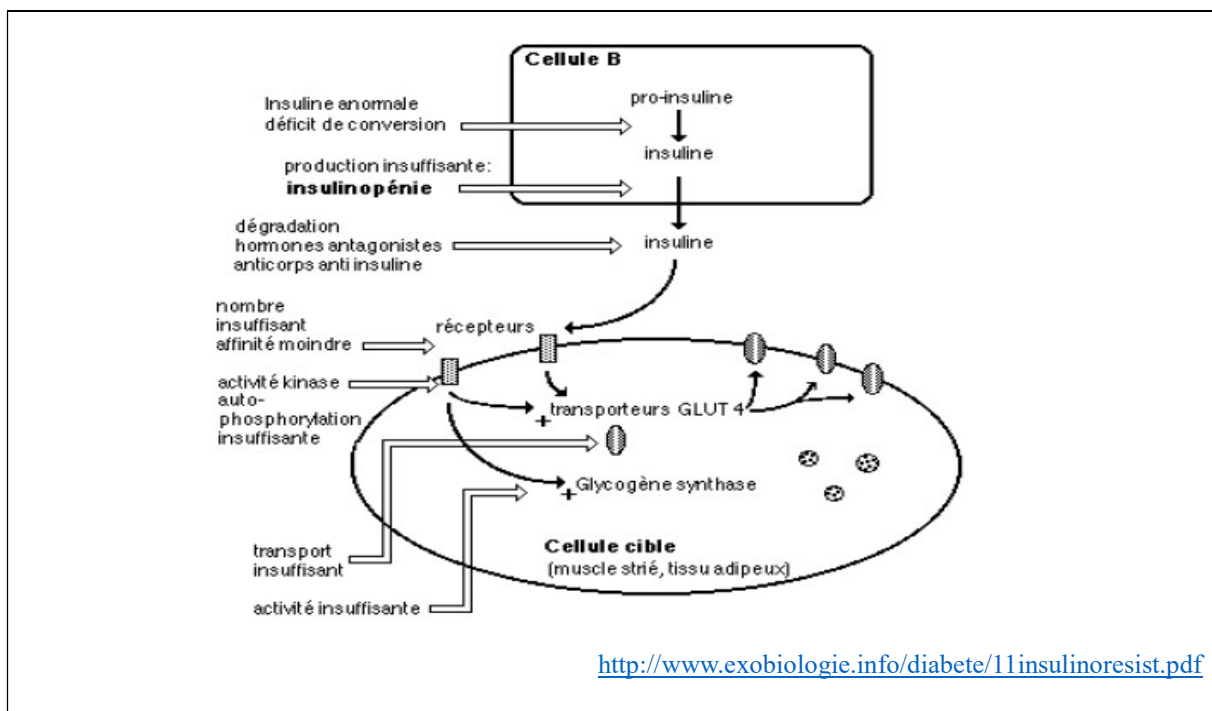


Figure 16 : Origines plurifactorielles de l'insulinorésistance

Les origines de l'insulinorésistance peuvent être multiples. Elle peut intervenir au niveau de la cellule responsable de la synthèse et de la sécrétion d'insuline, : la cellule β des îlots de Langerhans. À ce niveau, l'insulino-résistance sera dû à un défaut de maturation de l'insuline, donnant une insuline anormale. Elle peut aussi être due à une production insuffisante.

L'insuline peut également se faire dégrader dans le sang par des anticorps. L'insulinorésistance peut provenir de la cellule effectrice. Une diminution d'affinité de l'insuline pour ses récepteurs ou un nombre insuffisant de récepteurs se traduira aussi par une diminution de la réponse de la sécrétion insulinique. Après fixation à son récepteur, ce sont les effecteurs de la réponse intracellulaire qui peuvent être incriminés. Par exemple, une activité kinase défectueuse au niveau du récepteurs empêchera la transmission du message intracellulaire débuté par la fixation de l'insuline à son récepteur. Un défaut au niveau des cibles peut aussi contrarier l'effet de l'insuline. En effet, une activité insuffisante de la glycogène synthase provoquera un défaut de synthèse de glycogène, et donc une diminution l'efficacité de la réponse au stimuli insulinique. Un défaut de transport des transporteur GLUT-4 vers la membrane aura la même incidence, car un nombre diminué de transporteur, équivaut à une quantité moins importante de glucose rentrant dans la cellule, et donc la glycémie, diminuera moins vite.

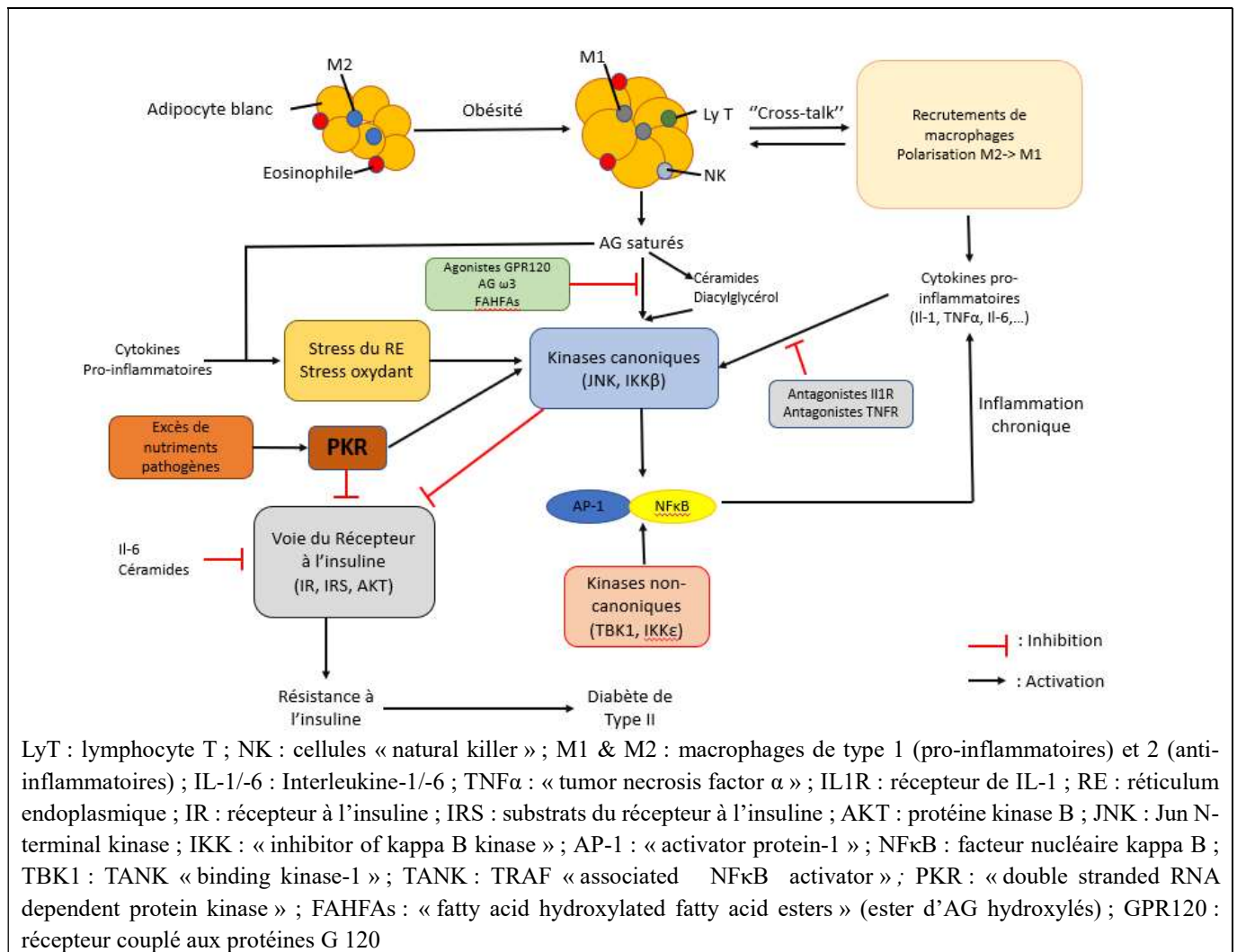


Figure 17 : L'obésité, facteur de développement de l'insulinorésistance

L'accumulation de réserve lipidique dans l'obésité, va accroître la taille des adipocytes et va provoquer un changement de polarité des macrophages. Ces derniers sous forme M2 (anti-inflammatoires) vont passer sous forme M1 pro-inflammatoires. Ces modifications cellulaires vont avoir pour effet de développer un terrain inflammatoire chronique, avec un recrutement de cellules de l'inflammation (d'autres macrophages, cellules NK, éosinophile) qui vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires tel qu'IL-1, IL-6 et TNFα. Les acides gras saturés et les cytokines vont permettre l'activation de kinases canoniques : JNK et IKKβ. Ces kinases vont interférer sur la voie de signalisation de l'insuline en trois points : stimulation de la phosphorylation de l'IRS-1, inactivation de la phosphorylation sur le récepteur à l'insuline, et inactivation de la protéine kinase B en activant une protéine phosphatase A2. Ces modifications auront pour effet, de diminuer la réponse de l'insuline en empêchant le message intracellulaire, en diminuant par conséquent son effet. Cette résistance à l'insuline conduira à l'apparition du diabète de type II, lorsque l'insulinorésistance sera plus importante que la sécrétion en insuline.

Les kinases canoniques vont agir aussi à un autre niveau ; elles vont permettre l'activation de facteurs de transcription : AP-1 et NFκB, qui vont activer l'expression des gènes pro-inflammatoires et ainsi contribuer à la promotion de l'inflammation. D'autres facteurs ont pour cibles les effecteurs de la réponse intracellulaire de l'insuline. Les kinases non canoniques TBK1 et IKKε vont agir comme les kinases canoniques en diminuant la réponse intracellulaire de l'insuline et en activant les facteurs de transcriptions de l'inflammation AP-1 et NFκB. Les nutriments pathogènes vont agir sur une kinase sensible aux nutriments pathogènes (PKR), qui va diminuer la réponse à la fixation de l'insuline à son récepteur (Dali-Youcef, 2015).

Les céramides sont aussi impliqués dans l'insulinorésistance liée à l'obésité. Une molécule de céramide est formée par l'action de IKK β à partir de palmitate (AG saturé) et de sérine. Cette molécule va induire une insulinorésistance en inhibant protéine kinase B (Akt) en déphosphorylant cette dernière en activant une protéine phosphatase A2 (PPA2) (Dali-Youcef, 2015). Akt est active quand elle est phosphorylée, elle ira phosphoryler d'autres effecteurs afin de répondre à la stimulation de l'insuline. Sa déphosphorylation va donc empêcher la bonne transmission du message initié par la fixation de l'insuline à son récepteur.

La fixation de l'insuline à son récepteur, en situation non-pathologique, va avoir pour effet, de phosphoryler IRS grâce à son activité tyrosine kinase. IRS activé ira trouver une phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) pour former du phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) à partir de phosphatidylinositol diphosphate (PIP2). Puis PIP3 ira se lier à Akt, nécessitant d'être phosphorylée pour être active. La finalité de cette cascade de réactions aura pour but la migration de GLUT4 sur la membrane cellulaire permettant l'entrée de glucose au sein de la cellule. L'inflammation médiée par l'obésité aura donc comme conséquence d'enrailler la réponse à l'insuline et donc de provoquer l'insulinorésistance (Mackenzie et Elliott, 2014).

La première étape du syndrome métabolique est l'insulinorésistance. Due à une méta-inflammation (inflammation métabolique chronique et de bas grade), l'insuline va perdre en efficacité, au niveau de ses organes effecteurs, tels que les muscles ou le foie. En parallèle, l'insulinorésistance, va s'accompagner d'une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de consommation de glucose par les muscles (Girard, 2003). L'augmentation de la synthèse hépatique, le défaut de consommation musculaire auront pour cause, une augmentation d'AGL (acides gras libres) dans la circulation sanguine, qui se traduira par une accumulation excessive au sein des myocytes et des hépatocytes. Dans le syndrome métabolique, c'est ainsi que glucides et lipides seront anormalement haut.

Les AGL ne vont pas seulement s'accumuler dans les cellules hépatiques et musculaires. Mais ils vont aussi s'accumuler massivement dans d'autres cellules friandes d'acides gras : les cellules β des îlots de Langerhans. Dans un premier temps, l'accumulation massive d'AGL dans les cellules pancréatiques aura pour conséquences de diminuer la sécrétion insulinaire. La présence d'une forte concentration d'acyl-Coenzyme A (acylCoA) dans la cellule découlant des AGL, garderait le canal K⁺/ATP dépendant (nécessaire à la dégranulation des vésicules de sécrétions remplies d'insuline) rendant ainsi la cellule insensible au glucose (Girard, 2003). Cela conduisant le sujet à devenir insulinorésistant et insulinopénique. L'insulinopénie va être aggravée par la suite. En effet, l'exposition d'une trop grande concentration d'AGL, conduirait à une augmentation de l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans due à un défaut d'expression de Bcl-2 (« B-cell lymphoma 2 » : un facteur anti-apoptotique). La trop forte concentration de palmitoyl-CoA (dérivés de l'excès d'AGL dans la cellule) provoque l'augmentation de la concentration de céramides dans les cellules (formés à partir de palmitoyl-CoA et de sérine). Les céramides vont ensuite induire l'expression d'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) provoquant la production excessive de NO et ainsi stimuler l'apoptose (Girard, 2003). Cette altération des cellules β des îlots de Langerhans conduirait à la perte de 50% de ces cellules, rendant un sujet insulinorésistant et insulinopénique, mais elle est irréversible de par la perte de cellules sécrétrices d'insuline.

1.2- Les impacts du syndrome métabolique sur le foie.

Le foie est l'un des organes les plus importants en termes de métabolisme glucidique et lipidique. Dans une situation inflammatoire induite par une obésité viscérale, une insulino-résistance va se manifester. En situation physiologique et par le biais de transporteur, le tissu adipeux aurait la capacité de capter le glucose circulant, synthétiser des triglycérides et inhiber la lipolyse sous l'action de l'insuline (Anty, Gual, Huet, *et al.*, 2007). Avec l'obésité viscérale et une insulino-résistance, l'insuline ne pourra plus empêcher l'inhibition de la lipolyse ce qui va conduire à une libération d'AGL dans la circulation sanguine. Par le drainage portal du tissu adipeux viscéral, ces AG vont s'accumuler dans le cytoplasme hépatocytaire menant à une stéatose hépatocytaire (surcharge en lipides dans le cytoplasme des cellules hépatiques) (Ducluzeau, 2006). Cet afflux d'AGL serait responsable de 60% des TG (triglycérides) stockés dans un foie atteint de stéatose métabolique, mais c'est à elle que serait due l'augmentation des VLDL et TG circulants (Donnelly, Smith, Schwarzenberg, *et al.*, 2005). La stéatose hépatique est un agent qui va aggraver l'insulino-résistance. En effet, le foie va augmenter sa production de glucose, ce qui aura comme répercussions un hyperinsulinisme réactionnel (Yki-Järvinen, 2002).

Grâce à la gluconéogenèse, le tissu hépatique est capable de synthétiser du glucose à partir de plusieurs substrats non glucidiques, comme le lactate, le pyruvate, le glycérol et les acides aminés. Les AGL vont être capables de stimuler la néoglucogenèse hépatocytaires. La β -oxydation mitochondriale va utiliser les AG afin de fournir de l'énergie à travers la β -oxydation qui fournira à partir de ces AG de l'ATP, du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide, un co-enzyme transporteur d'électrons dans des réactions d'oxydo-réduction) et de l'acétyl Coenzyme A (acétyl-CoA). C'est à travers ces métabolites, qu'un excès d'AGL va permettre d'activer la néoglucogenèse. Comme le montre la figure 18, l'acétyl-CoA va activer la première enzyme de la néoglucogenèse : la pyruvate carboxylase catalysant la formation d'oxaloacétate à partir de pyruvate. De plus, l'accumulation d'acétyl-CoA va aussi réprimer la formation d'acétyl-CoA à partir de pyruvate, en inhibant la pyruvate déshydrogénase, catalysant cette réaction (Magnan, 2006).

Le défaut d'inhibition de la néoglucogenèse due à l'insulino-résistance et la stimulation de la néoglucogenèse par l'excès d'AGL dans les hépatocytes contribuent à stimuler la sortie de glucose hépatique.

Physiologiquement, leptine et adiponectine auront tendance à activer le métabolisme lipidique vers l'oxydation mitochondriale (Pagano, Pacini, Musso, *et al.*, 2002). La leptine va inhiber l'accumulation de lipides dans des tissus non adipeux, et elle va stimuler la β -oxydation des lipides et la captation du glucose en plus de limiter la prise alimentaire. L'adiponectine, synthétisée par le tissu adipeux, agira en augmentant la consommation des lipides par leur oxydation. Adiponectine et leptine ont donc des rôles insulino-sensibilisants. L'obésité va considérablement diminuer le taux de celles-ci, ceci se traduisant alors par une augmentation de la prise alimentaire et d'une diminution de la consommation de lipides. Cette obésité va donc induire le stockage des lipides dans des tissus non adipeux, tel que le foie ou les muscles (Aubert Roberte, 2003).

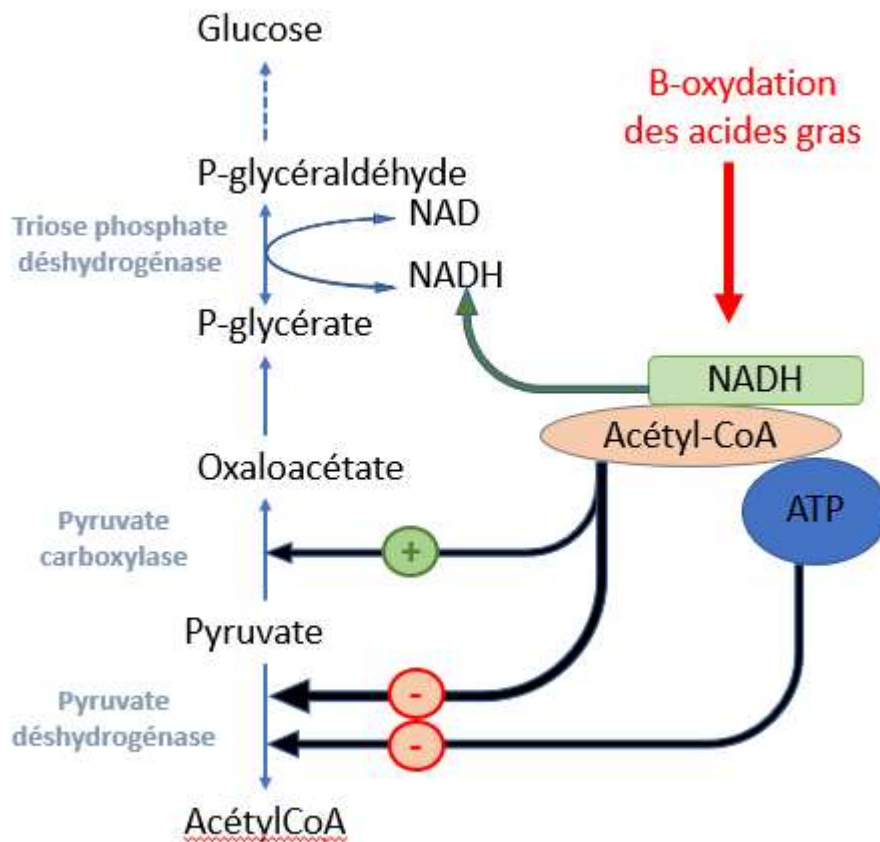


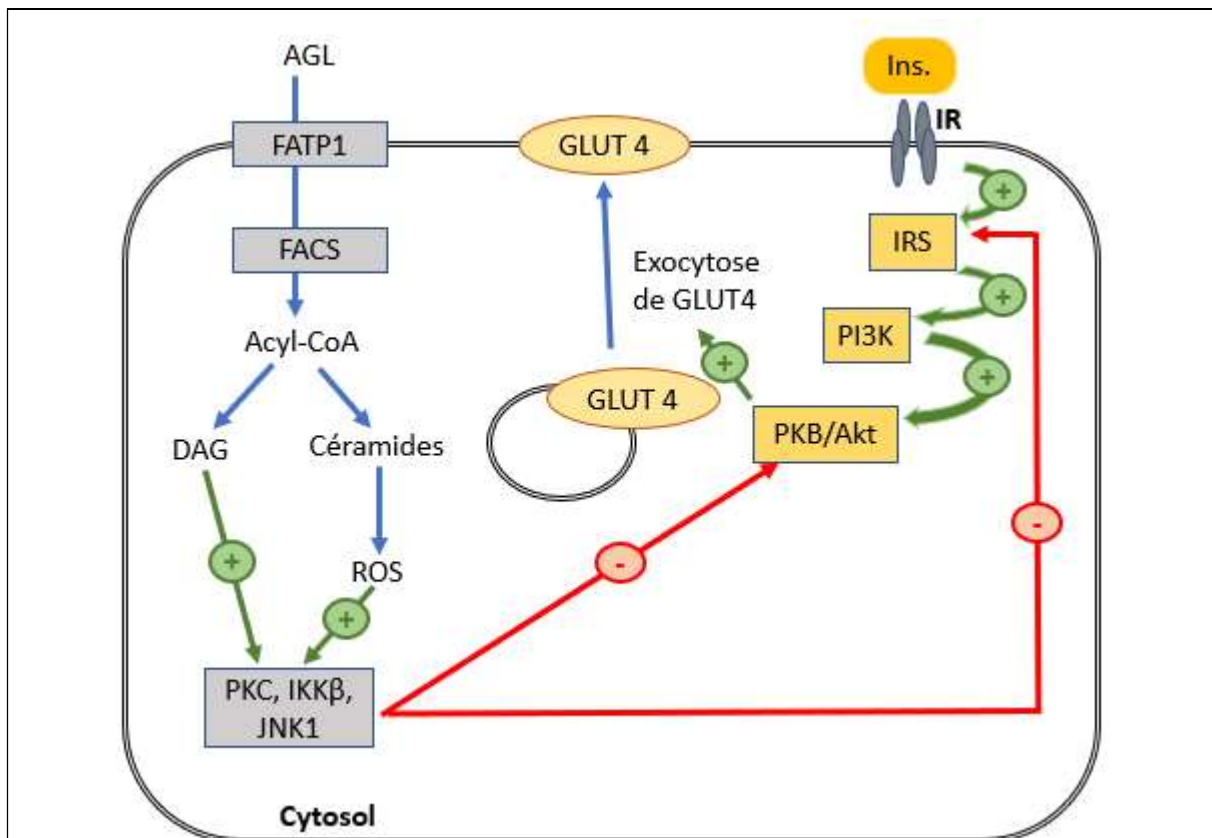
Figure 18 : Stimulation de la néoglucogenèse par les métabolites de la β -oxydation dans le syndrome métabolique.

Le tissu est capable de synthétiser du glucose à partir de pyruvate, c'est ce qui est montré de manière partielle sur cette figure. Le pyruvate issu de la glycolyse pourra aussi fournir de l'acétyl-CoA, capable de rentrer dans le cycle de Krebs mitochondriale, afin de fournir de l'ATP. Dans le cas où les acides gras sont stockés excessivement dans les hépatocytes, la cellule va privilégier la consommation de ces acides gras par β -oxydation. Ceci va aboutir sur la production d'acétyl-CoA, de NADH et d'ATP. Tous trois vont stimuler la gluconéogenèse. L'acétyl-CoA va activer la pyruvate carboxylase et inhiber la pyruvate déshydrogénase ; l'ATP va aussi inhiber cette dernière enzyme. Le NADH est un cofacteur de la triose phosphate déshydrogénase qui va stimuler la formation de phospho-glycéraldéhyde à partir de phosphoglycérate. En activant ces enzymes, la β -oxydation va ainsi pousser le métabolisme cellulaire vers une consommation d'acides gras et une synthèse de glucose via la gluconéogenèse (Girard, 2003).

1.3- Défaut d'assimilation du glucose par le muscle squelettique causée par le syndrome métabolique.

L'insulinorésistance et l'augmentation d'AGL dans la circulation causée par l'obésité, va voir se produire l'accumulation de lipides dans les muscles. Ce stockage ectopique de lipides s'accompagne d'une réduction de l'utilisation de glucose par les myocytes. Les premières hypothèses expliquant cette diminution d'utilisation musculaire du glucose suggéraient que la métabolisation excessive des AGL, et de leurs métabolites (acétyl-CoA, ATP et NADH) inhiberaient des enzymes clés de la glycolyse. C'est ce que suggère le cycle « acide gras-glucose » de Randle. Selon le cycle de Randle, une inhibition de la glycolyse par la formation excessive d'acétyl-CoA et de citrate (via le cycle de Krebs) inhiberait respectivement la pyruvate déshydrogénase (PDH) et la phosphofruktokinase (PFK). De ces inhibitions, la consommation de glucose-6-phosphate (G6P) sera diminuée ce qui entraînera une augmentation du métabolite (Magnan, 2006). Cependant, des études démontrent que le taux de glucose-6-phosphate n'est pas anormalement élevé, il serait plutôt diminué. Ces études ont démontré que le cycle de Randle prenait bien place dans la pathologie, mais son implication dans la diminution de consommation musculaire de glucose est minoritaire. Un cycle « AG-glucose » corrigé a alors vu le jour (Figure 19). Ce cycle se base aussi sur la trop forte concentration cellulaire en AGL dans la cellule. Les AGL métabolisés en acyl-CoA, aboutirait à une formation excessive de diacylglycérol (DAG) et de céramides (palmitoyl-CoA + sérine) qui aboutiront à l'activation de sérine/thréonine kinases (JNK, IKK β , protéines kinases C (PKC)) (Girard, 2003). L'activation de ces kinases va permettre l'inactivation par phosphorylation d'éléments de réponse à la stimulation de l'insuline, comme IRS et PKB/Akt. Ces protéines inactivées, la réponse à l'insuline est inhibée, ce qui entraîne un défaut de translocation de GLUT4 à la membrane cellulaire et donc à une diminution de la captation du glucose par les cellules musculaires (Shulman, 2000). En effet, le défaut d'assimilation du glucose par le muscle, ne serait pas dû à un phénomène structurel des protéines de transport GLUT, mais à une accumulation anormale de triglycérides dans le muscle, du fait du taux de TG circulants anormalement haut et reposant aussi sur un déficit du métabolisme mitochondrial des résidus gras, qui mal oxydés auraient tendance à s'accumuler dans le tissu musculaire (Perseghin, Scifo, De Cobelli, *et al.*, 1999).

Comme décrit sur la figure 20, une hypertrophie des adipocytes conduit à un état inflammatoire, en résultant la libération de nombreuses adipokines, en notamment MCP-1 (« monocyte chemoattractant protein-1 »). Cette chimiokine aura pour effet de recruter des macrophages dans le tissu adipeux. Une fois sur place, les macrophages vont sécréter du TNF α , conduisant le tissu adipeux à un état d'inflammation chronique. Cette inflammation chronique aura pour effet d'accentuer la lipolyse et de libérer des AGL et des TG dans la circulation, conduisant à leur excès dans la circulation et à une accumulation ectopique dans les cellules musculaires. Comme vu dans la figure 19, avec un stockage excessif au sein de la cellule musculaire, le tissu musculaire développera une résistance à l'insuline, ce qui diminuera l'entrée de glucose dans le muscle. Cette rétention de glucose en dehors des cellules musculaires conduira à accentuer l'hyperglycémie déjà causée par l'insulinorésistance développée à cause de l'inflammation du tissu adipeux, et de l'augmentation de la gluconéogenèse hépatique (Guilherme, Virbasius, Puri, *et al.*, 2008).

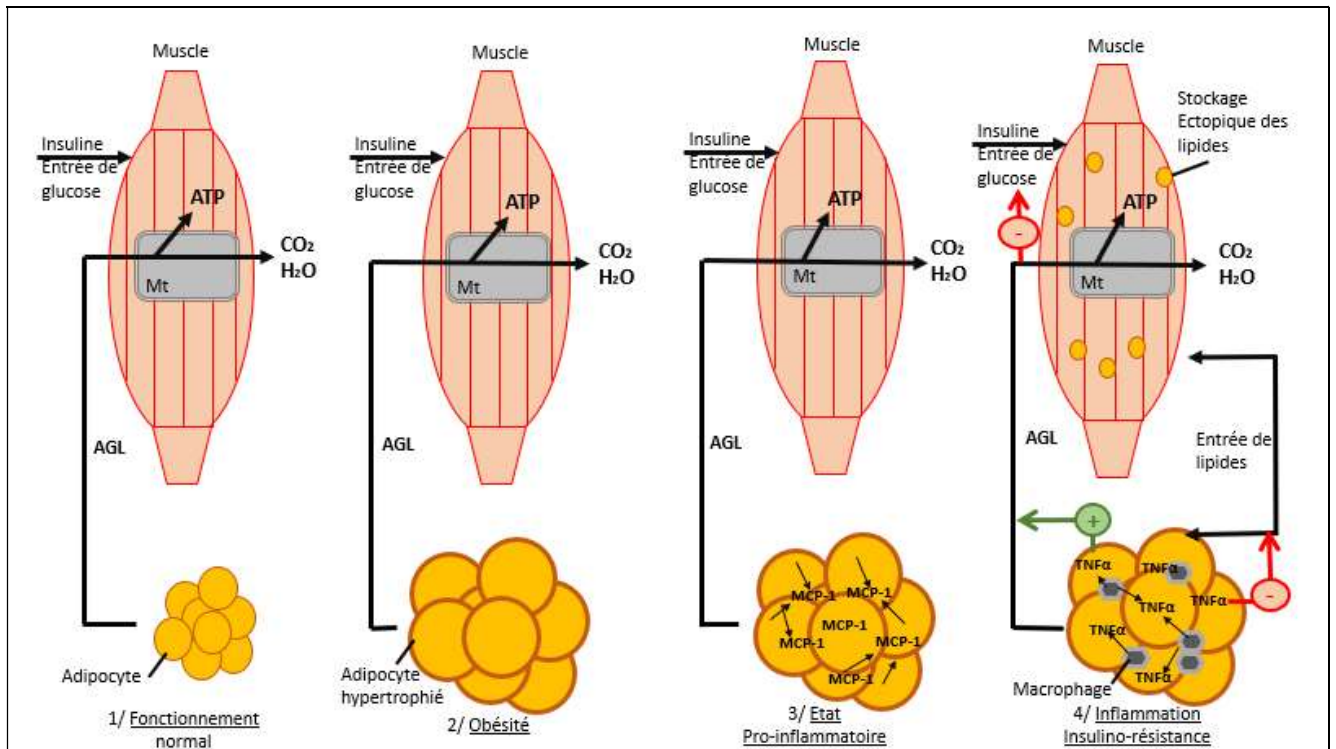


AGL : acides gras libres ; FATP1 : « fatty acid transport Protein 1 » ; FACS : « fatty acyl-CoA synthase » ; GLUT4 : glucose transporteur 4 ; DAG : diacylglycérol ; ROS : « reactive oxygen species » ; PKC : protéine kinase C ; IKK β : « inhibitor of kappa B kinase β » ; JNK1 : « Jun N-terminal kinase 1 » ; IRS : substrat du récepteur de l'insuline ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; PKB/Akt : protéine kinase B ; Ins : Insuline ; IR : récepteur de l'insuline

Figure 19 : Schéma du cycle « acide gras-glucose »

La fixation de l'insuline à son récepteur, en situation physiologique, va permettre l'activation, par phosphorylation, de son substrat majoritaire (IRS), qui va alors activer la PI3K, qui va à son tour activer la protéine kinase B (PKB/Akt). Cette cascade d'activation va aboutir à la translocation de transporteurs de glucose GLUT4 depuis les vésicules d'exocytose vers la membrane cytoplasmique. L'augmentation de la présence de GLUT4 à la surface des cellules musculaires va permettre d'augmenter l'entrée de glucose dans les cellules, pour être consommé à des fins énergétiques, ou pour y être stocké sous forme de glycogène.

L'accumulation d'AG dans la cellule musculaire, va conduire à une augmentation d'acyl-CoA et conséquemment à une augmentation de diacylglycérol et de céramides (synthétisés à partir de palmityl-CoA et de sérine). Les céramides vont activer la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'augmentation de ROS et le DAG vont permettre d'activer des sérine/thréonine kinases (PKC, IKK β , JNK1). En phosphorylant IRS et PKB/Akt, ces enzymes, vont ainsi réduire l'activation de la translocation de GLUT4 vers la membrane induite par l'insuline. Il en découlera une diminution de l'entrée de glucose au sein du muscle (Savage, Petersen, et Shulman 2005 ; Magnan 2006).



Mt : mitochondrie ; AGL : acides gras libres ; MCP-1 : « monocyte chemoattractant Protein-1 » ; TNF α : « tumor necrosis factor » α .

Figure 20 : Implication de l'inflammation chronique du tissu adipeux et insulino-résistance du tissu musculaire.

1/ En situation physiologique, l'insuline stimule l'entrée de glucose dans la cellule. De plus, les AGL transitent du tissu adipeux (lieu de stockage de lipides) vers les muscles, où ils seront utilisés comme substrats énergétiques, fournissant de l'ATP. Le muscle produira du CO₂ et de l'eau comme déchets.

2/ Avec une prise de poids et le développement d'une obésité, les adipocytes vont s'hypertrophier avec le stockage excessif de lipides provenant d'une nourriture trop calorifique, riches en sucres ou en lipides.

3/ L'hypertrophie des adipocytes va conduire à la sécrétion de chimiokines faisant entrer le tissu dans un état pro-inflammatoire. Ceci provoquant la sécrétion de MCP-1 permettant le recrutement de macrophages dans le tissu adipeux.

4/ Les macrophages vont sécréter des chimiokines pro-inflammatoires comme TNF α , développant un état inflammatoire chronique. Le tissu adipeux inflammé va stimuler sa lipolyse, relarguant d'avantage d'AGL, et limitant le stockage dans ce tissu. Le stockage se fera alors dans d'autres tissus, comme le foie ou le muscle (stockage ectopique des lipides). L'accumulation de lipides musculaire va tendre à diminuer l'entrée de glucose dans la cellule en inhibant les effets de la fixation de l'insuline à son récepteur membranaire, ce qui est interprété comme un état de résistance à l'insuline (Guilherme, Virbasius, Puri, *et al.*, 2008).

1.4- Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est très étroitement lié à la genèse du syndrome métabolique. Quand ce tissu se retrouve enflammé par un stockage trop important en lipides, l'activité du tissu adipeux aura une action perturbant l'efficacité de l'insuline, accompagnée d'une altération du métabolisme des acides gras non estérifié (AGNE) (Jullien, 2008).

Ce tissu a pour fonction première : le stockage des lipides. Ce stockage peut avoir deux localisations possibles : viscérale (localisation profonde : entre et autour des organes, dans la cavité abdominale) et sous-cutanée (directement sous la peau). En cas d'obésité, le tissu adipeux viscéral sera la localisation d'une lipolyse massive. Cette lipolyse massive pourra être stimulée par le système nerveux sympathique à la suite de libération de catécholamines en cas d'hyperinsulinémie (Montague et O'Rahilly, 2000). En traversant la barrière hémato-encéphalique, l'insuline va moduler l'activité du système nerveux autonome, en allant trouver des neurones dotés de récepteur à l'insuline. Ces neurones se trouvent au sein du noyau ventromédian de l'hypothalamus. Une diminution de l'insuline et de la glycémie, dans des situations post-prandiales activera les neurones hypothalamiques qui iront inhiber les neurones des centres sympathiques dans le tronc cérébral, diminuant ainsi l'activité sympathique. Au contraire, une hyperinsulinémie accompagnée d'une hyperglycémie, aura pour conséquences de lever l'inhibition hypothalamique sur les centres du système nerveux sympathiques, conduisant à l'augmentation de l'activité sympathique. Le neurotransmetteur effecteur du système nerveux sympathique étant la noradrénaline, cette augmentation de tonus sympathique provoque l'augmentation de la libération de catécholamines (Quilliot et Ziegler, 2002). L'hyperinsulinémie semble en être la cause. Une augmentation de l'activité sympathique s'accompagnera aussi d'une augmentation de la tension artérielle, autre symptôme du syndrome métabolique (Esler, Straznicky, Eikelis, *et al.*, 2006). La lipolyse viscérale provoquera une augmentation d'AGNE circulant, entraînant alors une augmentation de la libération hépatique de glucose et accentuant le caractère athérogène de cette pathologie (Arner, 2001).

Comme il a déjà été expliqué dans ce manuscrit, le tissu adipeux subit des modifications suite au stockage excessif durant l'obésité. Les adipocytes, dans cette situation vont sécréter des chimiokines telles que TNF α , IL-6 ou MCP-1 (« monocyte chemoattractant Protein-1 », aussi appelé CCL2 pour « C-C motif chemokine ligand-2 »). Cette chimiokine provoquera un afflux de macrophages dans le tissu adipeux. Ces macrophages se retrouveront sous forme activée pro-inflammatoires et sécréteront des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , IL-1 et IL-6 (Hamlat-Khennaf, Neggazi, Ayari, *et al.*, 2017). De plus, les adipocytes étant saturés, ils vont activer leur lipolyse, relarguant ainsi des AGL dans la circulation. Tous ces facteurs vont permettre d'entretenir une inflammation du tissu adipeux. La production de chimiokines excessives participera à l'insulinorésistance du tissu adipeux. Les molécules pro-inflammatoires et les AGL vont permettre d'activer des enzymes tels que JNK et IKK β . Ces kinases vont inhiber par phosphorylation des éléments nécessaires à la transmission du message cellulaire de la fixation de l'insuline à son récepteur. L'efficacité de l'insuline étant alors biaisée, elle ne pourra plus jouer son rôle au niveau de ce tissu. L'insuline permet d'activer la synthèse de lipides et diminuer la lipolyse. La diminution de l'efficacité de l'hormone sera responsable d'une lipolyse favorisant la résistance à l'insuline (Porter, Cutchins, Fine, *et al.*, 2002). L'inflammation métabolique du tissu adipeux responsable de sécrétion de molécules pro-inflammatoires, va aussi être responsable de la sécrétion d'autres molécules telles que la leptine (Jullien, 2008). Du fait que les sujets soient souvent obèses, il est possible de parler de résistance de la leptine qui n'a pas réussi à maintenir un équilibre entre apports et dépenses énergétiques. La leptine permet d'augmenter l'oxydation des lipides. Une diminution de l'efficacité de la leptine, ainsi qu'une hyperinsulinémie avec insulinorésistance, se traduira par une diminution de la consommation de lipides, et provoquera le stockage ectopique des lipides,

dans les muscles squelettiques et le pancréas. Ceci permettra d'aggraver l'insulino-résistance. De plus, ce dysfonctionnement conduira à l'apoptose des cellules β du pancréas, provoquant chez les patients, une insulino-pénie (Samara et Visvikis-Siest, 2008). La leptine aurait aussi des effets pro-inflammatoires, pro-thrombotique et des actions pro-oxydantes. Par son action pro-inflammatoire, la leptine va favoriser la prolifération de lymphocytes T. Elle aura aussi un rôle dans l'athérogenèse et contribue à l'inflammation de bas grade et aux pathologies vasculaires du syndrome métabolique (Correia et Rahmouni, 2006; Jullien, 2008).

Aussi produit dans le tissu adipeux, le « plasminogen activator inhibitor-1 » (PAI-1) est une protéine régulatrice de la coagulation. Sa sécrétion est augmentée avec l'obésité, ce facteur favorise l'hypercoagulabilité, augmentant le risque cardio-vasculaire notamment chez des patients avec des prédisposition à l'athérosclérose (Shimomura, Funahashi, Takahashi, *et al.*, 1996).

En situation normale, l'hyperglycémie s'accompagne d'une sécrétion l'insuline et d'une augmentation de la lipogenèse, ainsi que d'une diminution de la lipolyse médiée par la fixation de l'insuline à son récepteur sur les adipocytes. Avec une résistance à l'insuline, les mécanismes lipidiques en réponse à une hyperglycémie sont altérés. La lipogenèse se voit diminuer et la lipolyse est augmentée, traduisant une augmentation d'AGL. La diminution de l'efficacité de l'insuline doublée d'une augmentation d'AGL, va se traduire par une augmentation de la synthèse hépatique de VLDL (« very low density lipoprotein »). Ces lipoprotéines sont des protéines de transports très riches en TG. Dans la circulation, ces protéines subiront des hydrolyses des TG à leur surface qui seront transférés sur les HDL (les plus riches en cholestérol parmi les lipoprotéines), les VLDL donnant ensuite des IDL (« intermediate density lipoprotein »). Ces IDL seront alors recaptés par le foie ou continueront à se faire hydrolyser pour fournir les LDL (« low density lipoprotein »). En situation physiologique, l'insuline va réprimer la production et la sécrétion des VLDL (Theriault, Cheung et Adeli, 1992). Avec l'apparition d'une résistance à l'insuline, les VLDL seront augmentés par défaut de catabolisme et une non-répression de leur synthèse. Cette augmentation sera accompagnée d'une augmentation en LDL, résultat final des hydrolyses de VLDL. L'augmentation des VLDL, provoquera aussi l'augmentation de transfert de TG depuis les VLDL vers les HDL. Les HDL riches en TG seront alors catabolisés par des lipases hépatiques, plus sensibles aux HDL riches en TG. Donc plus le taux de VLDL sera augmenté, plus les HDL seront catabolisés (Golay, Zech, Shi, *et al.*, 1987).

Par conséquent, l'insulinorésistance et l'augmentation d'AGL vont alors avoir pour conséquences : une augmentation des LDL et une diminution des HDL. L'hypertriglycéridémie provoquera aussi une accumulation de graisses dans des tissus ectopiques tels que le cœur, les muscles ou encore le foie (Cummings, Lea, Morrice, *et al.*, 2015; Jullien, 2008).

2- Les causes du syndrome métabolique

Pour expliquer la physiologie du syndrome métabolique, seul l'apport excessif importe. Pour qu'il y ait syndrome métabolique ou une obésité de manière générale, un certain nombre de

facteurs comportementaux peuvent être décrits afin de mettre en lien la nutrition d'une part et l'attitude que certaines personnes adoptent avec la nourriture.

L'alimentation chez un individu occupe plusieurs fonctions. Avant tout, un individu va se nourrir afin d'assurer les apports énergétiques suffisants à un bon métabolisme. Ces besoins sont en lien avec ses besoins biologiques et physiologiques.

La nourriture a aussi un impact émotionnel sur l'individu. Elle peut avoir un rôle rassurant, créant chez un individu un sentiment de bien-être.

Le dernier rôle accordé à l'alimentation est une fonction psychologique voire culturelle.

Pour être normal, le comportement alimentaire doit satisfaire à ces trois fonctions et être en lien avec un bon état de santé physique, psychologique et social (Dedenon-Mayer, 2008).

Les comportements alimentaires trouvent leur régulation au niveau du système nerveux central et font intervenir des systèmes hormonaux.

Dans le déroulement d'un comportement alimentaire normal, 3 phases se suivent :

- Une phase pré-ingestive durant laquelle se développe la sensation de faim et d'appétit (besoin et envie de manger)
- Une phase ingestive débutant avec la première bouchée qui se clôt à l'arrêt de la prise alimentaire. Elle se traduira par une sensation de plaisir et se conclura par la sensation de rassasiement.
- Une phase post-ingestive se traduisant par un état de bien-être pouvant être accompagné d'une sensation de somnolence.

2.1- Les facteurs influençant l'obésité

Faisant partie intégrante du syndrome métabolique, l'obésité est une maladie évolutive du tissu adipeux. Cette affection évoluera par phase. La première est dite phase de constitution. Elle se traduira par des conduites alimentaires hypercaloriques. La seconde phase qui peut être qualifiée d'adaptative et voit le métabolisme de l'individu s'habituer au mode de consommation hypercalorique. L'individu modifie son équilibre alimentaire. La dernière phase sera une phase de fluctuations pondérales durant laquelle le poids et la masse adipeuse d'un individu varieront suites à des événements psychologiques, biologiques et d'autres régimes (Dedenon-Mayer, 2008).

L'obésité peut être due à de multiples facteurs :

- Les facteurs génétiques .
Des déterminants génétiques ont été mis en avant, pouvant montrer la prédisposition héréditaire de certains individus à l'hyperphagie et à l'obésité (Bulik, Sullivan et Kendler, 2003). Il peut exister des obésités où un gène a une influence prédominante (comme la mutation sur le gène de la leptine, aboutissant à des formes rares d'obésité). Il existe aussi des obésités d'origines polygéniques, où l'obésité est le

résultat d'une collaboration de plusieurs gènes prédisposant à l'obésité et de facteurs environnementaux (Paquot, De Flines et Rorive, 2012).

- Les facteurs environnementaux.
La société occidentale actuelle voit le nombre de cas d'obésité augmenter, et plusieurs facteurs de l'environnement en sont responsables (Paquot, De Flines et Rorive, 2012).
 - L'environnement nutritionnel. La société offre au consommateur une abondance en denrées, avec beaucoup d'aliments très caloriques, riches en graisses saturées et en sucres. D'un point de vue économique, les aliments moins chers sont aussi souvent pauvres au point de vue nutritionnel, défavorisant les foyers les plus modestes.
 - L'environnement familial. C'est au sein de sa famille qu'un individu va adopter ses habitudes alimentaires. Avec le travail posté, l'heure des repas est souvent désorganisée. La disparition du rituel des repas pousse les individus à se nourrir à des heures anarchiques et à privilégier le grignotage.
 - L'environnement socio-économique. Dans la population actuelle, une diminution de l'activité physique est observée avec une sédentarisation de la population due aux obligations professionnelles et une préférence pour les médias vidéo-ludiques. La culture occidentale par son mode de vie voit une augmentation du stress et elle se veut stigmatisante envers l'embonpoint par une culture de la minceur véhiculée par les médias appuyant un sentiment de culpabilité pour les personnes en surpoids.
- Les facteurs alimentaires (Lluch, Herbeth, Méjean, *et al.*, 2000; Paquot, De Flines et Rorive, 2012):
 - Augmentation des excédents énergétiques due à des aliments de plus en plus riches (aliments riches en graisses saturées).
 - Diminution de la consommation de glucides complexes.
 - Perte des rythmes alimentaires.
 - Diversité et abondances des aliments.
- Les facteurs psychologiques (Dedenon-Mayer, 2008).
Ils sont très liés aux personnes souffrant d'obésité. Ces facteurs vont impliquer une modification du comportements alimentaires, les gens ne vont plus manger pour répondre à un besoin physiologique, mais pour combler un vide émotionnel, pour le sentiment agréable apporté par la consommation d'aliments. Ces facteurs auront aussi des implications sur les systèmes neurobiologiques et hormonaux qui se rendront responsables d'une prise de poids. Les personnes atteintes d'obésité seront aussi plus en proie à une perte d'estime de soi qu'une personne mince avec une

image détériorée de soi. Une société prônant la minceur peut se révéler stressante pour une personne avec de l'embonpoint, pouvant aboutir à une aggravation secondaire des troubles pondéraux aggravant aussi le comportement alimentaire.

Ces facteurs participent ou peuvent participer à la constitution d'une obésité voir même d'un syndrome métabolique. En regard de ces facteurs, il y peut y avoir des troubles alimentaires.

Pour un professionnel de santé, il est important de différencier pour une personne souffrant d'obésité son rapport avec l'alimentation. Il y peut y avoir une souffrance que compense ou dissimule la nourriture. Il est primordial de ne pas culpabiliser davantage et plutôt chercher à accompagner. Proposer une méthode diététique et un suivi peut être intéressant. Le professionnel de santé peut alors avoir un rôle de premier ordre pour tenter, avec le patient, de rectifier certains acquis sur la nourriture et en même temps assister un patient dans la prise en charge de sa santé.

2.2- Les troubles du comportement alimentaire (TCA)

Ces troubles du comportements alimentaires renferment plusieurs comportements pathologiques. Pour être considéré comme trouble, le comportement alimentaire doit regrouper plusieurs caractéristiques (Léonard, Foulon et Guelfi, 2005; Paquot, De Flines et Rorive, 2012):

- Différer de manière significative par rapport au comportement alimentaire normal d'un individu comparable (qualitativement et quantitativement)
- Se révéler néfaste sur la santé physique ou psychologique de l'individu.
- Mettre en avant une souffrance psychologique ou un trouble du contrôle de la prise alimentaire.

2.2.1- L'hyperphagie prandiale :

Elle se traduit par l'augmentation de la prise alimentaire et des apports caloriques durant les repas. Ce trouble peut être due à :

- Une augmentation de la sensation de faim (besoin physiologique de prise alimentaire) ou de l'appétit (envie de manger).
- Une absence de satiété ou un recul du rassasiement voire un dépassement de la satiété.
- Un plaisir sensoriel excessif envers un aliment.

Les sujets hyperphagiques auront une tendance particulière à la tachyphagie (prise alimentaire trop rapide) et ces sujets auront souvent des portions alimentaires augmentées. Un patient hyperphagique aura fréquemment du mal à s'identifier en tant que tel. En effet, cette hyperphagie s'inscrit pour le patient comme une pratique normale héritée d'un contexte familial

ou culturel propre. Ce qui rendra difficile le diagnostic de cette pathologie car il est nécessaire d'évaluer les quantités ingérées par son patient.

Il existe aussi un autre accès hyperphagique prandial : le « binge prandial ». Mais ce trouble est associé à une perte de contrôle du sujet à la fin du repas, qui doit lutter afin de stopper la prise alimentaire (Ziegler, Mathieu, Böhme, *et al.*, 2017).

2.2.2- L'hyperphagie extra-prandiale :

2.2.2.1- Les grignotages :

Il s'agit de la prise répétée de petites quantités de divers aliments souvent sucrées ou palatables (aliments agréables au palais), sans ressentir de faim ou d'appétit ; seul le côté agréable est recherché.

Le grignotage est un comportement passif souvent associé à un ennui, à la disponibilité et à une facilité d'accès d'aliments. Ces grignotages sont rarement associés à un sentiment de culpabilité (Barbe et Pinaquy, 2008).

Le « grazing » est un trouble qui peut être associé au grignotage. Celui-ci est un grignotage intense et répété pendant une longue période (plusieurs heures). Avec ce trouble, le sujet perd le contrôle et assimile des quantités importantes de nourriture. Il sera aussi associé à une souffrance psychique du patient (culpabilité) (Ziegler, Mathieu, Böhme, *et al.*, 2017).

2.2.2.2- Les compulsions :

Elles traduisent une prise alimentaire impulsive et brutale en dehors des repas et répond plus à une envie qu'à la faim. Aussi appelé « craving », elles sont souvent retrouvées chez des personnes suivant un régime et plus fortement en cas de régime trop restrictif. Elle concerne un aliment ou un groupe d'aliment palatable. Le sujet va d'abord être soulagé et ensuite sera saisi d'un sentiment de culpabilité.

2.2.2.3- Le « binge eating disorder » (BED) :

Aussi appelé frénésie alimentaire, ce trouble est souvent retrouvé dans la population des sujets obèses. Le BED se caractérise par des accès hyperphagiques récurrents sans comportements compensatoires tels que des vomissements provoqués, des abus de laxatifs, diurétiques ou autre (jeûne...). Ces comportements sont retrouvés dans la boulimie (Ziegler, Mathieu, Böhme, *et al.*, 2017).

Le diagnostic se repose sur plusieurs critères (Ziegler, Mathieu, Böhme, *et al.*, 2017) :

- Une survenue récurrente d'accès hyperphagiques d'une quantité importante de nourriture ingérée en moins de 2h associée à un sentiment de perte de contrôle
- Les crises alimentaires peuvent être associées à certains symptômes :

- Manger bien plus rapidement que la normale.
 - Manger jusqu'à ressentir une distension abdominale douloureuse.
 - Manger d'importantes quantités de nourriture sans sentiment de faim.
 - Manger seul par honte de la quantité de nourriture ingérée.
 - Avoir un sentiment de culpabilité après l'épisode hyperphagique.
- Une sensation de perte de contrôle, d'où le côté impulsif de la crise.
 - Une détresse du sujet durant les crises.
 - Pas de comportements compensatoires après la crise (auto-vomissement).

Comme il a été mentionné, le BED est associé à une grande souffrance de la part des sujets. Ils se sentiront alors coupable, avec une baisse de l'estime de soi, cela menant les sujets à cacher leurs crises et les symptômes qu'elles provoquent.

2.2.2.4- Le « night-eating syndrome» (NES) :

Ce trouble correspond à une prise alimentaire nocturne récurrente. C'est un accès hyperphagique récurrent lors d'un réveil dans la nuit ou après le repas du soir. Le sujet est conscient de ce trouble et il a le souvenir de cet épisode (Ziegler, Mathieu, Böhme, *et al.*, 2017).

2.2.2.5- La restriction cognitive :

La restriction cognitive se définit comme l'intention de contrôler son poids en appliquant un contrôle volontaire du comportement alimentaire. Cela peut consister à s'interdire certains aliments. La restriction cognitive est souvent retrouvée chez des sujets poursuivant un régime et limitant leur prise alimentaire dans l'objectif de perdre ou maintenir leur poids. Ce choix délibéré est retrouvé à la fois dans les populations en surpoids et minces. Peu de méthodes sont efficaces au long terme, entre 75 et 90% des personnes ayant suivies une de ces méthodes diététiques ont fini par reprendre leur poids (Stunkard et McLaren-Hume, 1959). Il apparaît logique que ce comportement soit un facteur de risque de troubles alimentaires en plus d'avoir un impact sur l'estime de soi (Apfeldorfer et Zermati, 2001).

Pour rester en dessous de leur poids d'équilibre, certains individus se restreignent au niveau alimentaire et développent des comportements de privation alimentaire : irritabilité, obnubilation pour la nourriture, inattentions, etc. Les individus en restriction cognitive vont développer une conduite rigide sur leur alimentation. Ces méthodes ne suivant pas les schémas physiologiques.

Cette pratique alternera deux phases :

- L'hyper-contrôle ou un refus d'écouter ses sensations alimentaires pour suivre les règles établies aboutissant à la confusion des sensations alimentaires (faim, satiété, etc.). Cette confusion va donner lieu à des frustrations.
- La perte de contrôle suite aux frustrations de la 1^{ère} phase. Cette phase va se traduire par des épisodes hyperphagiques.

La restriction cognitive pourrait être une théorie pour expliquer l'échec d'un bon nombre de méthodes amaigrissantes.

2.2.2.6- La théorie de l'alimentation émotionnelle :

Ici, la prise alimentaire excessive agirait comme anxiolytique en cas d'anxiété, dépression, ennui, solitude, sensation de rejet, détresse psychologique. Le but de cet excès étant de passer d'une humeur négative à un meilleur état (Mobbs, Van Der Linden et Golay, 2007).

2.2.2.7- La théorie de l'externalité :

Selon cette théorie, les sujets seraient incapables de se détourner de l'envie de consommer un aliment après exposition de signaux environnementaux relatifs à l'aliment. Une odeur ou la vue d'un aliment déclencherait une envie impérieuse. Ce schéma est surtout retrouvé chez des sujets en restriction alimentaire et chez des personnes avec des apprentissages alimentaires défaillants (des sujets qui n'ont pas appris à gérer leurs envies). Ces sujets sont très réceptifs aux signaux extérieurs. Ces excès peuvent très bien arriver en dehors des repas et sans avoir de besoins physiologiques (Reisenzein, 1983). Par extension, il est facile de faire le lien entre l'externalisme alimentaire et les sujets en restrictions alimentaires. La vue ou l'odeur d'un aliment chez une personne ayant perdu du poids suite à des restrictions alimentaires peuvent mener à des crises hyperphagiques selon cette théorie externaliste.

2.2.3- L'addiction à l'alimentation :

Ce concept tend à exprimer la perte de contrôle sur la consommation alimentaire rencontrée chez certains patients. Cette addiction traduit une incapacité pour des sujets à réduire leur consommation malgré la connaissance des effets délétères pour leur santé. Les sujets pourront devenir incapables d'arrêter leur consommation excessive malgré une volonté de stopper cette conduite (Meule et Kübler, 2012). Chez une majorité de personnes addictes à l'alimentation, il est fréquemment constaté un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer voire contrôler la consommation (Cathelain, Brunault, Ballon, *et al.*, 2016). Certaines études estiment que dans la population, l'addiction à l'alimentation serait plus fréquente chez des personnes atteintes de TCA (avec plus de 50% de personnes addictes présentant des TCA). L'addiction à l'alimentation toucherait entre 15 et 25% de personnes définies comme obèses (Pursey, Stanwell, Gearhardt, *et al.*, 2014).

Le tableau II permet de mettre en lumière les différents facteurs qui sont souvent associés à l'addiction à l'alimentation. La population féminine est plus touchée. Le profil associé aux personnes addictes représentera des personnes de plus de 35 ans, impulsives, avec peu d'estime de soi. Cette addiction peut aussi être retrouvée dans des contextes particuliers, comme des dépressions ou chez des personnes ayant subis des traumatismes (physiques, moraux, sexuels). Ces personnes seront surtout attirées par des aliments riches en sels, en sucres et en lipides, ce qui dresse aussi un autre trait de ces personnes : ce sont souvent des personnes obèses, et qui perdent facilement le contrôle avec la nourriture. Elles n'arrivent pas à contrôler leur consommation alimentaire. Ce sont donc des personnes avec des épisodes d'hyperphagies boulimiques (Cathelain, Brunault, Ballon, *et al.*, 2016).

Tableau II : Facteurs associés à l'addiction à l'alimentation.

Facteurs individuels	Facteurs biologiques et physiologiques	Symptômes	Facteurs environnementaux
Age >35ans	Obésité	Dépression	Antécédents de traumatismes (physique/sexuel)
Sexe féminin	IMC élevé	Stress post-traumatique	Consommation d'aliments riches en sels, sucres, graisses saturés
Personnalités impulsives	Système de la récompense altéré (perte de contrôle vis-à-vis de l'alimentation)	Troubles déficitaires de l'attention, avec ou sans hyperactivité	
Célibataires		Boulimie nerveuse ou hyperphagie boulimique	
Peu d'estime de soi			

Ce tableau présente les facteurs associés à l'addiction à l'alimentation. Les sujets souffrant d'addiction à l'alimentation seront le plus souvent des personnes de plus de 35 ans, célibataires, impulsives avec une estime de soi en berne. La gente féminine sera plus touchées par ce souci. Comme cette addiction concerne l'alimentation, les personnes touchées seront souvent obèses avec un IMC supérieur à 35. Ces personnes auront des complications neurobiologiques du fait qu'elles aient un système de la récompense altéré, empêchant l'individu de se contrôler vis-à-vis des aliments. Ces sujets présentent souvent des affections telles que des dépressions, des antécédents de troubles du déficit de l'attention dans l'enfance et des boulimies nerveuses. Ce sont des personnes qui ont pu subir des épisodes traumatisants les laissant avec un stress post-traumatique. Cela peut aussi être des personnes ayant subi des sévices physiques, moraux ou sexuels. Ces personnes auront une tendance pour les aliments avec peu d'intérêts nutritifs. Ils se tourneront surtout vers des aliments riches en sels, en sucres ou en graisses saturées (Cathelain, Brunault, Ballon, *et al.*, 2016).

2.2- La cohorte Stanislas

À partir de 1993, une étude a été réalisée dans la région du Grand Nancy : la cohorte Stanislas. Cette étude s'intéresse aux habitudes alimentaires des sujets ayant développé un syndrome métabolique. Le but étant de mettre en avant les déterminants nutritionnels de l'apparition de ce syndrome. L'impact de telles études étant de mettre en place une réflexion sur les conseils diététiques à prodiguer aux sujets en surpoids (Angotti et Jan, 2016).

Tout d'abord, les sujets fortement consommateurs de féculents (plus de 120 fois par mois) ont une tendance à développer un syndrome métabolique. Cependant, la différence entre les formes de féculents doit bien être établie (pain, pâte, riz, pomme de terre, céréales). Pour les céréales, seront incluses les graines (blé, maïs, avoine, riz) et les légumineuses (pois, haricots et lentilles). À ce niveau, les céréales peuvent être plus ou moins transformées. Une céréale sera transformée pour faire des aliments prévus pour le petit déjeuner, les pâtes et le pain proviennent de la transformation des graines de blés en farine puis en pâte ou en pain.

La consommation de légumineuses, de riz et de pâtes va tendre à diminuer l'obésité abdominale, mais aussi à une élévation du taux de TG (Williams, Prevost, Wichelow, *et al.*, 2000). De plus, les céréales complètes auraient un rôle de protection contre le syndrome métabolique. Étant riche en fibres, la consommation de ces céréales complètes est corrélée avec une diminution de masse grasse, de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie et de l'insulinorésistance, s'opposant par conséquent à l'apparition du syndrome métabolique (Galisteo, Duarte et Zarzuelo, 2008).

D'un autre côté, de par leur haut taux de sucres simples, les céréales transformées auraient une tendance à être un risque d'apparition du syndrome métabolique (Baxter, Coyne et McClintock, 2006). Les céréales sont riches en glucides ramifiés sous forme d'amidon. Lorsque qu'elles sont transformées et raffinées afin de donner des farines fines, les molécules de glucides sont de moins en moins raffinées. Lorsqu'une molécule de glucides est ramifiée, le corps va la digérer en plus de temps que si cette même molécule était linéaire. La digestion d'une molécule de glucides va permettre un passage de glucose dans le sang par petites concentrations évitant de créer un pic trop important de glucose responsable d'un pic insulinaire aussi important. La conséquence avec les produits raffinés est que les glucides sont moins ramifiés et donc digérés et assimilés plus rapidement. Une concentration trop importante de glucides dans le sang va être prise en charge par les tissus sous influence de l'insuline sécrétée en réponse à une trop forte augmentation glycémique, favorisant la lipogenèse à partir du glucose non stockés sous forme de glycogène.

Dans l'étude Stanislas, la population étudiée avait à peu près les mêmes apports nutritionnels avec une répartition de 46% de glucides, 38% de lipides et 16% de protides et leur consommation en sucres simples étant aux alentours de 96g/j, ce qui est bien au-delà des recommandations (recommandations OMS : moins de 25g/j pour tendre à une perte de poids).

Autre chose, plus un sujet consommerait de boisson moins il s'exposerait au risque de développer un syndrome métabolique. Cependant, la consommation de boisson sucrée telle que

les sodas, augmenterait de 44% le risque de développer un syndrome métabolique, du fait de la richesse en sucre simple de ces boissons en faisant des boissons très caloriques (Dhingra, Sullivan, Jacques, *et al.*, 2007). Pour les boissons comme le thé ou le café les études sont assez controversées, mais une consommation de boisson caféinée autre que le thé ou le café, comme les boissons énergétiques et le soda seraient à même d'augmenter le risque de développer un syndrome métabolique (Grosso, Marventano, Galvano, *et al.*, 2014). Cependant, la consommation de jus de fruits ne contenant que des fruits, serait associée à une diminution de ce risque. La consommation de jus 100% fruits (fait soi-même) aboutirait à une diminution de 36% du risque de développement de ce syndrome (O'Neil, Nicklas, Rampersaud, *et al.*, 2012).

En termes de protides, les individus consommant au moins 90g de protéines (animales et végétales) par jour, verraient le risque de développer un syndrome métabolique augmenté. Selon l'étude CARDIA, chaque augmentation de protéines animales est corrélée avec une augmentation de 12% des risques de syndrome métabolique (Pereira, Jacobs, Van Horn, *et al.*, 2002). Il a aussi été décrit qu'une modération de la consommation de volaille, viande rouge ou viandes transformées diminuerait le risque de syndrome métabolique (Angotti et Jan, 2016).

Ces résultats sont à modérer avec le type de protéines consommées. Il y aurait un impact positif sur la charge pondérale avec la consommation de volaille, viande et œufs sur la consommation de protéines totales (plus de 11g/j) (Angotti et Jan, 2016). Un régime riche en protéines aurait des propriétés de satiété et serait à relier avec une perte de poids (Pesta et Samuel, 2014).

De manière plus générale, l'une des pistes les plus retrouvées est le manque d'activité physique et une sédentarisation de la population qui contraint la population à emmagasiner leur ressource calorique au lieu de les dépenser. Seuls 21,6% de la population ayant un syndrome métabolique déclareraient pratiquer une activité physique soutenue au moins 20 minutes deux fois par semaines contre 38% pour la population générale (Bongard et Ruidavets, 2007). De plus, il apparaît que dans la population dysmétabolique, la consommation de sucres rapides serait réduite, alors que ces sucres rapides sont l'un des facteurs souvent incriminés dans l'obésité et dans l'apparition de ce syndrome. D'une autre manière, les sujets en proie au syndrome métabolique ont tendance à consommer plus de protides et en particulier des viandes animales riches en graisses, ainsi que des lipides. Les classes de lipides consommés sont indifféremment distribués entre les AG saturés ou insaturés. Mais la grande différence alimentaire la plus flagrante avec la population générale, est l'augmentation de consommation de viandes, notamment les viandes grasses et transformées riches en graisses saturées, comme la charcuterie, ce qui constitue un apport important de lipides saturés. Et avec cela, une moindre consommation de poisson chez ses sujets est à constater (Bongard et Ruidavets, 2007). Le but serait de diminuer la proportion de sucres rapides et de viandes grasses riches en graisses saturés et de maintenir des glucides à IG faible tels que des légumineuses. Malgré une diminution des apports de sucres simples chez les sujets ayant un syndrome avéré, la consommation de polysaccharides restant inchangée, les perturbations lipidiques sont toujours de mises ainsi que les facteurs athérogènes.

Un grand facteur est la nutrition hors des repas comme les grignotages...

L'IG d'un aliment permet d'identifier un aliment en fonction de sa capacité à augmenter rapidement la glycémie. Plus l'IG d'un aliment est élevé, plus la glycémie augmentera vite. Au contraire, les glucides avec un IG faible seront digérés plus longtemps et leur impact sur la glycémie sera moindre. Ces aliments vont permettre l'absorption de glucose sur le long terme par petites quantités permettant d'éviter les hyperglycémies et les réponses insuliniques trop importantes menant à l'insulinorésistance. Mais surtout, l'apport continu de petites doses de glucose durant une certaine période permet d'éviter les hypoglycémies et les fringales interprandiales.

3- La désynchronisation du rythme circadien et le syndrome métabolique

3.1- Les horloges périphériques et le maintien de la santé

Il a été décrit plus haut que la quantité et la qualité des aliments prenaient une part importante dans le développement de syndrome métabolique. La chrononutrition s'intéresse bien à la composition des repas et de ses aliments, mais surtout à la composition de ceux-ci et l'heure à laquelle les repas sont pris. En effet, le rythme circadien repose sur l'existence d'une horloge centrale dans le noyau suprachiasmatique contrôlant des fonctions comme le cycle veille/sommeil, la température corporelle, la pression artérielle ou encore la sécrétion hormonale. Cette horloge centrale est relayée par des horloges périphériques. Ces horloges périphériques confèrent un rythme circadien propre à certains organes, comme le foie, le cœur ou encore les muscles (Allaman-Pillet, Roduit, Oberson, *et al.*, 2004). Il est possible d'observer des gènes ou des protéines dont l'expression est cyclique au fil des jours. Les oscillations journalières de l'expression de ces gènes et de ces protéines décrivent un rythme circadien propre aux différents organes. Ce cycle permet de mettre en regard l'expression de gènes horloges responsables de la chronicité de l'expression de gènes et de la synthèse de protéines nécessaires à l'homéostasie de ces organes. Dans le foie, cette horloge périphérique contrôle la sécrétion de certaines protéines nécessaires à la prise en charge de nutriments durant les phases post-prandiales. Le pic de synthèse de ces protéines dans les hépatocytes, a lieu durant la nuit (Young et Bray, 2007). Dans les cellules β des îlots de Langerhans, la synthèse d'insuline est aussi anticipée par rapport aux périodes normales de repas. Dans ces cellules, il y a des schémas similaires notamment pour des facteurs de transcription tels que DBP (« albumin site D-binding protein ») ou TEF (« thyrotroph embryonic factor »). Ces facteurs de transcriptions ont une expression contrôlée par Clock et Bmal-1, des gènes horloges, ce qui permet de comprendre les oscillations journalières cycliques de l'expression de ces facteurs. D'autres protéines voient aussi leur expression varier de manière cyclique au sein des cellules pancréatiques telles que : GLUT-2, la glucokinase ou encore de l'insuline (Allaman-Pillet, Roduit, Oberson, *et al.*, 2004). L'expression cyclique de ces protéines semble être sous le contrôle des facteurs DBP et TEF. Le tissu adipeux aussi possède un rythme circadien propre et fonctionnel. Ce rythme influence notamment la lipogénèse, mais aussi l'expression d'adipokines telle que la leptine. De plus,

des pathologies métaboliques semblent être en lien avec une désynchronisation du rythme circadien et la fonctions du tissu adipeux. En ayant un rythme veille/sommeil anarchique, ou en ayant une alimentation désorganisée, le rythme circadien peut s'en trouver désynchronisé. La perturbation rythme circadien central et périphérique peut amener à des perturbations métaboliques en altérant les rythmes cellulaires imposées notamment par les gènes horloges. Sur ce principe, une perturbation de l'horloge hypothalamique peut conduire à une altération de la satiété et de la prise alimentaire. Une asynchronie de l'horloge du pancréas peut mener à une insuffisance en insuline. L'insulino-résistance peut aussi trouver son origine à partir de la désynchronisation de l'horloge des muscles et du foie (Young et Bray, 2007). Les désynchronisations des horloges du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux contribueraient au maintien de troubles métaboliques et d'insulino-résistance. La prise en charge visant à resynchroniser ces horloges pourraient constituer une prise en charge du syndrome métabolique.

3.1- Glucides, insuline et chronobiologie

Outre l'existence d'horloges périphériques, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose varie au cours de la journée. Il a été montré que le matin, les récepteurs à l'insuline sont très sensibles, c'est pour cela que la tolérance au glucose sera maximale le matin. Au cours de la journée, la tolérance au glucose diminue pour devenir minimale en soirée. Cela peut s'expliquer par la diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline due à la stimulation de ceci au fil des repas (Van Cauter, Désir, Decoster, *et al.*, 1989). Un apport glycémique élevé le matin aboutira à une forte libération d'insuline. Ce qui aura pour conséquence une saturation rapide des récepteurs menant à une entrée massive du glucose dans les tissus. Cette entrée aura deux conséquences. L'entrée importante de glucose dans la circulation et donc l'augmentation importante de la glycémie, va provoquer une forte sécrétion d'insuline. En réponse, la glycémie va diminuer rapidement. L'hyperglycémie et la tolérance au glucose maximale du glucose en début de journée vont être rapidement prises en charge. La sécrétion d'insuline importante va tendre à faire diminuer le glucose sanguin de manière si efficace que la glycémie va descendre en dessous des taux physiologiques et l'individu va se retrouver avec une hypo-insulinémie secondaire à la prise de glucides simples. La première conséquence sera une hypoglycémie secondaire rapidement acquise malgré la consommation de glucides. Le matin, il faut privilégier les glucides complexes, afin de modérer cette sécrétion insulinaire. La deuxième conséquence est la désensibilisation progressive des récepteurs à l'insuline lorsque ceux-ci sont trop sollicités. Cette diminution de sensibilité des récepteurs à l'insuline est physiologique, et c'est ce qui explique la diminution de la tolérance au glucose au cours de la journée. Une saturation précoce de ces récepteurs due à une réponse massive de l'insuline suite à une hyperglycémie, conduira à une réponse diminuée de l'insuline au cours des repas suivants.

L'hypoglycémie secondaire résultant de l'ingestion de sucres simples quelques heures après le petit déjeuner encouragera les comportements de grignotages (souvent sucrés). Ces grignotages vont permettre une autre sécrétion d'insuline, aggravant la baisse de la sensibilité à l'insuline (Gibson, Stimmler, Jarrett, *et al.*, 1975).

Comme vu plus haut, dans les populations à risques de développer un syndrome métabolique, les sucres simples à IG élevé sont consommés de manière importante. Ceci permet entre autre d'expliquer une certaine tendance de ces sujets à développer des insulino-résistance, et à avoir recours aux grignotages.

La sensibilité à l'insuline est minimale vers 16h30-17h, c'est le seul instant dans la journée où la prise de sucres simples va entraîner le moins de stockage sous forme de triglycérides. Après ce délai, les récepteurs insuliniques devraient être mis au repos afin de regagner leur sensibilité ou être internalisés. De plus le soir, d'un point de vue physiologique, le corps n'a pas besoin d'un fort apport calorique.

En soirée, les récepteurs étant moins sensibles à l'insuline afin de gérer un pic de glucose, les cellules β des îlots de Langerhans sécréteront plus d'insuline pour contrer cette baisse de sensibilité, ayant encore un impact sur l'augmentation du risque d'insulino-résistance (Sato, Nagashima, Ogura, *et al.*, 2016). Une prise de glucides à IG élevé en soirée va en plus d'augmenter les soucis d'insulino-résistance et sur-stocker le glucose. Les personnes susceptibles aux « night eating disorder » ou les gens qui grignotent devant la télévision le soir s'exposent encore plus aux risques de développer un syndrome métabolique.

La prise alimentaire en dehors des repas peut sembler anodine, mais il a été souligné qu'une prise extra-prandiale de glucose déréglerait la sécrétion basale de l'insuline. Bien que celle-ci soit majoritairement sécrétée après une prise alimentaire, elle présenterait aussi une sécrétion basale suivant le rythme circadien. Cette rythmicité relèverait de l'expression des gènes horloges. Une prise alimentaire extra-prandiale, et certains rythmes alimentaires auraient alors pour conséquences de contrevenir à cette rythmicité et favoriser l'apparition d'une insulino-résistance (Yoshino et Imai, 2010).

Ainsi, des prises inadaptées de glucides à IG élevé privilégient la prise de poids et l'insulino-résistance, deux piliers du syndrome métabolique.

3.2- Lipides et chronobiologie

Le métabolisme lipidique est lui aussi sous influence du rythme circadien. Comme pour les glucides, une perturbation du rythme circadien, va impacter le métabolisme des lipides. Chez les patients obèses, le rythme circadien est perturbé (Makhlouf, Meyer, Tran, *et al.*, 2014). Le métabolisme lipidique est supporté en majorité par le tissu hépatique et le tissu adipeux. Le mauvais respect des heures des repas, et une alimentation anarchique vont perturber l'horloge des tissus adipeux et hépatique.

Au niveau hépatique, cette perturbation du rythme incrimine notamment l'expression d'un gène codant pour le cytochrome CYP7A1, enzyme clef de la synthèse des acides biliaires. La désynchronisation de l'horloge hépatique aura un impact sur la production de l'apolipoprotéine A1 (ApoA1). En effet, la synthèse de cette protéine est contrôlée par l'expression de DBP (Ripperger, Shearman, Reppert, *et al.*, 2000). ApoA1 étant une protéine majeure dans la constitution des HDL, sa diminution entraînerait celle du taux de HDL. Cette diminution d'HDL serait susceptible d'augmenter le taux de LDL. Une prise alimentaire irrégulière augmentera le taux de LDL et diminuera celui des HDL. Ces modifications majoreront les risques athérogènes et aideront à l'installation d'un syndrome métabolique (Oda, 2015).

Le tissu adipeux possède un rythme circadien propre et fonctionnel. Ce rythme influence notamment la lipogenèse, mais aussi l'expression d'adipokines telle que la leptine. L'adipogenèse serait sous le contrôle de REV-ERB α . REV-ERB α est un récepteur nucléaire sous contrôle circadien de Clock et Bmal-1 (Chawla et Lazar, 1993). La désynchronisation du rythme circadien va donc impacter ces mécanismes, perturbant le métabolisme du tissu adipeux. Les perturbations au niveau du tissu adipeux vont impliquer un défaut du métabolisme des lipides, conduisant à des pathologies métaboliques (Zvonic, Ptitsyn, Conrad, *et al.*, 2006).

Partie 3 : La chrononutrition

1- Les macronutriments et la chronobiologie

En parallèle des micronutriments, dont l'étude se rapprochera plus d'une approche micronutritionnelle, les macronutriments comme les glucides, les lipides et les protéides, seront plus impliqués dans un régime chrononutritionnel. Il va de soi que chrononutrition et micronutrition peuvent rentrer toutes deux dans un régime. La chrononutrition se prêtera à la consommation de macronutriments au bon moment, certains aliments pouvant aider à améliorer la santé de manière générale (comme les oméga 3 et leur rôle anti-inflammatoire). En plus de bien choisir ses aliments, pour se prêter à l'exercice, les patients devront aussi observer des horaires de repas, et aussi manger doucement (le repas doit être pris en au moins 20 minutes afin que la digestion puisse s'organiser de la meilleure manière) et si possible au calme.

1.1- Les glucides : tolérance aux glucides, index glycémique

Glucides et insuline sont intimement liés. En fonction de la journée la sensibilité des récepteurs à l'insuline va varier, influençant la tolérance au glucose dictant ainsi les différents types de glucides à privilégier selon leur index glycémique.

1.1.1- L'index glycémique (IG)

L'index glycémique est un outil majeur en nutrition. Il rend compte du véritable impact glucidique d'un aliment. Les aliments peuvent alors être classifiés selon la rapidité avec laquelle le glucose rejoindra la circulation systémique, car la structure chimique des glucides ne peut être corrélée à cette réponse glycémique (Jacob, 2007). L'index glycémique permet alors une catégorisation des aliments riches en glucides en fonction de leur impact sur la glycémie, permettant une comparaison plus relative entre les différents aliments glucidiques.

Un aliment avec un IG élevé, augmentera plus fortement la glycémie qu'un aliment avec un contenu en glucides équivalent mais avec un IG plus faible. Un aliment avec un IG faible verra ses glucides digérés lentement et donc leur assimilation par le corps sera moins rapide qu'un aliment avec un IG plus important.

De plus, la réponse glycémique est directement reliée à la réponse insulinémique (Jenkins, Wolever, Taylor, *et al.*, 1981). Un aliment responsable d'une forte élévation de la glycémie post

prandiale, aura une réponse insulinémique aussi forte (Björck, Liljeberg et Ostman, 2000). En utilisant l'IG, les personnes pourront identifier les aliments susceptibles d'aider à développer une insulino-résistance.

L'IG répond à la formule suivante (où S représente la surface sous courbe) :

$$IG = \left(\frac{S_{\text{aliment}}}{S_{\text{référence}}} \right) \times 100$$

L'IG d'un aliment représente la vitesse à laquelle les glucides d'un aliment vont être assimilés. Mathématiquement, cela revient à faire le rapport entre la surface sous courbe d'augmentation de glycémie dans les 2h après l'ingestion de l'aliment et l'aire sous courbe de la même quantité d'un aliment de référence (Jenkins, Wolever, Taylor, *et al.*, 1981). Cet aliment de référence est souvent le pain blanc ou le glucose.

Un aliment possède un IG élevé lorsqu'il est supérieur à 70%, il est dit modéré entre 50 et 69% et un IG est dit faible pour des valeurs inférieures à 50%.

L'index glycémique est un allié de poids lors du tri des différents aliments. Celui-ci permettra de privilégier certains aliments et d'en éviter d'autres. Ainsi les personnes opteront de préférence pour des aliments dont la digestion est étalée dans le temps. Privilégier ces glucides à faible IG, évitera les pics insulinémiques trop importants. De plus, les hypoglycémies secondaires à la consommation d'aliments à IG élevé seront évitées par la consommation d'aliments à IG faible. Une denrée à IG élevé va provoquer une entrée rapide du glucose dans le sang, provoquant une forte sécrétion insulinaire secondaire à l'hyperglycémie. Les organes insulino-sensibles vont alors capter le glucose sous la directive insulinaire. Il en résultera une hypoglycémie secondaire. En étant digéré en plus de temps, les aliments à IG faible délivreront le glucose plus lentement, et donc la charge de glucose détenue par un aliment à IG faible sera assimilée petit à petit. Ne provoquant pas de fortes hyperglycémies, la réponse insulinaire sera plus modeste, et les individus subiront une hypoglycémie bien moins rapidement. Ceci permet d'opter pour les aliments distribuant un apport glucidique au long court, ménageant l'augmentation de glucose dans le sang, et évitant de motiver une prise alimentaire trop rapidement par le fait que la digestion sur le long court évite à un sujet de se retrouver trop vite en hypoglycémie. En effet, un sujet consommant des sucres à index glycémique élevé va soumettre son métabolisme à une entrée massive de glucose dans le sang. Le corps s'adapte et l'insuline sera sécrétée de manière importante. Ceci aboutissant à une entrée massive de glucose dans les cellules et à une hypoglycémie post-prandiale, problématique car cette situation métabolique va motiver une prise alimentaire inter-prandiale, la fringale de 11h. En plus de cela, ce pic glycémique aura pour conséquence de saturer les récepteurs à l'insuline, diminuant la sensibilité à l'insuline, poussant les cellules β des îlots de Langerhans à sécréter plus d'insuline. Au long terme cela conduira à une insulino-pénie par la sur-stimulation de ces cellules.

Un point important à souligner est aussi la relativisation de cet index glycémique. Cet outil permet de comparer des aliments en masse comparable avec une masse de glucose de référence. Cependant, certains aliments à index glycémique élevé possèdent une portion faible en glucides et il faudrait en consommer beaucoup plus pour que la portion en glucides soit équivalente à

celle de certains aliments en contenant beaucoup ou constituant une référence (le glucose ou le pain blanc). C'est pour cela que d'autres outils, tels que la charge glycémique par exemple, sont utilisés.

Un aliment peut aussi voir son IG varier selon différents facteurs, tels que les différentes cuissons, le raffinage des matières premières ou encore la richesse en fibres (Courrot et Leininger-Muller, 2017). Plus un aliment est cuit, broyé ou raffiné (comme la farine blanche type T45) plus il verra son IG augmenter. Le riz peut varier d'IG en fonction de sa composition en amylose : soit un IG de 64 pour un riz composé de 28% d'amylose et un IG de 87 pour un riz en contenant 20% (Goyon et Mestres, 2017). Pour un riz blanc, plus raffiné qu'un riz brun, l'index passera d'une valeur de 93 (riz blanc) à 76 (riz brun) (Kaur, Ranawana et Henry, 2016). D'autres facteurs influenceront l'IG d'un aliment comme le riz et un patient cherchant à maîtriser ses apports glycémiques et son alimentation, le pourra en faisant attention au temps de cuisson de ses aliments. En effet, plus un riz sera « al dente » plus son IG sera modéré. Par exemple, un riz basmati aura un IG de 50 pour une cuisson de 10 minutes contre un IG de 100 pour une cuisson de 25 minutes (Ranawana, Henry, Lightowler, *et al.*, 2009).

Les fibres alimentaires auront aussi un impact sur l'IG des aliments. Ce sont des glucides complexes non digérés par l'organisme, permettant ainsi la régulation du transit intestinal. De plus étant très hydrophile, elles vont se charger en eau ce qui va avoir pour effet de gonfler et de ralentir la vidange gastrique, ce qui leur donne un pouvoir satiétogène non négligeable et les rend très intéressantes dans le cadre d'une volonté d'amaigrissement. En prise conjointe, les fibres solubles ou insolubles, vont participer à diminuer l'index glycémique d'un aliment. Cette propriété des fibres sera intéressante pour gérer l'augmentation de la glycémie post-prandiale. Les fibres participeront à la digestion intestinale des glucides et ainsi au contrôle de l'équilibre glycémique. Cette propriété se révèle intéressante chez les patients souffrant de diabète de type I. Les fibres auront un rôle tampon en ce qui concerne l'absorption des glucides et limiteront les hyperglycémies post-prandiale mais aussi pour diminuer les hypoglycémies inter-prandiales (les fibres vont allonger le temps d'assimilation des glucides, permettant une assimilation sur le long terme des glucides) (Giacco, Parillo, Rivellesse, *et al.*, 2000). En plus d'avoir un impact sur la glycémie, les fibres vont aussi avoir des propriétés hypolipémiantes par effet de captation des graisses, ce qui les rend alors aussi très intéressantes dans l'équilibre alimentaire des patients atteints de syndrome métabolique jusqu'aux patients souffrants de diabète de type II.

1.1.2- La charge glycémique

Cette charge glycémique tient compte à la fois de la capacité d'un aliment glucidique à élever la glycémie mais aussi de la quantité de glucides contenus dans cet aliment. Ce sera donc un outil rendant compte de l'effet sur la glycémie d'un aliment absorbé selon la quantité d'aliment absorbé.

Il s'agira du produit entre l'index glycémique d'un aliment et la masse de glucides composant l'aliment étudié.

$$CG = \left(\frac{\text{Index glycémique}}{100} \right) \times m_{\text{glucides}}$$

où m_{glucides} est la quantité de glucides de l'aliment.

Tableau III : Valeurs d'index glycémiques et charges glycémiques correspondantes. (Source : Foster-Powell, Holt et Brand-Miller, 2002 ; Jacob, 2007)

Aliments	IG	Portion usuelle	GD par portion (g)	CG
Banane mûre	52	1 petite	26	13
Boisson gazeuse	53	250 ml	26	14
Carotte cuite	41	125 ml	5	2
Céréales All Bran® de Kellogg's®	34	125 ml	15	5
Céréales Corn Flakes® de Kellogg's®	77	250 ml	25	20
Fraises fraîches	40	250 ml	3	1
Fructose	19	15 ml	10	2
Gruau instant, avec eau	82	250 ml	26	17
Gruau, flocons d'avoine à l'ancienne, avec eau	58	250 ml	21	11
Haricots rouges cuits	36	125 ml	17	9
Jus d'orange non-sucré	50	250 ml	18	9
Lait partiellement écrémé, 2% m.g.	30	250 ml	14	4
Orange fraîche	42	1 petite	11	5
Pain blanc	71	1 tranche	14	10
Pain de blé entier	71	1 tranche	12	9
Pain de blé entier 100% moulu sur pierre	59	1 tranche	12	7
Pomme de terre bouillie	72	1 moyenne	18	16
Pommes de terre frites	76	format moyen	22	17
Raisins frais	53	250 ml	18	8
Raisins secs	62	50 ml	44	28
Riz basmati cuit	58	175 ml	38	22
Riz blanc minute cuit	87	175 ml	42	29
Riz brun cuit	66	175 ml	28	18
Spaghetti de blé entier cuit	42	310 ml	42	16
Spaghetti blanc cuit	44	250 ml	48	21
Sucre	68	15 ml	15	10

GD, glucides disponibles

Sur ce tableau est référencé, plusieurs aliments ainsi que leur index glycémique (IG) et leur charge glycémique (CG). En fonction de ces IG, les aliments vont pouvoir être rangés en fonction de leur pouvoir sucrant. Les personnes pourront ainsi choisir des aliments leur permettant de conserver des réponses insuliniques modérées et ainsi de se prémunir contre l'insulinorésistance et le syndrome métabolique. **Les CG inférieures à 10 sont considérées comme basse. Entre 10 et 20, la CG est moyenne et au-dessus de 20 elle est élevée.**

La charge glycémique permet d'estimer à la fois la réponse glycémique de manière quantitative et qualitative, alors que l'IG est surtout un moyen de comparaison qualitative impliquant de comparer des masses comparables. Une unité de CG correspond à l'effet équivalent à un gramme d'aliment de référence sur la glycémie (Jacob, 2007).

Par ce biais, il est possible de rendre compte de l'effet de certains aliments avec un IG élevé mais pauvre en glucides, comme la pastèque (IG de 75 mais avec seulement 7g de glucides pour 100g de pastèque) (Aubril et Coulon, 2018).

Comme indiqué dans le tableau III, une banane contient 26g de sucre avec un IG de 52 aura une charge glycémique de 13g, c'est à dire que manger une banane revient à manger 13g de pain blanc. Pour le raisin, d'IG 53 contenant 18g de sucre, c'est équivalent à manger 8g de pain blanc. Dans l'exemple de la pastèque d'un IG de 75 et pour une portion de 150 g la pastèque contient 10.5g de sucre et donc une charge glycémique de 4.9 pour une portion de 150g.

Ces exemples montrent bien l'avantage de cet outil. Il permet de bien représenter l'impact glycémique des aliments, dans l'intérêt de diriger certains patients, diabétiques notamment, afin de leur indiquer quels aliments consommer, pour éviter les aliments à charge glycémique importante. Ces derniers étant fortement impliqués dans l'apparition et l'aggravation du syndrome métabolique et du diabète de type II car ces aliments tendront à augmenter l'insulinorésistance.

En plus de donner une indication sur les apports glucidiques d'aliments, cet outil permet aussi d'introduire un autre point déjà abordé : la question de l'insulinosensibilité du glucose et la tolérance au glucose. En effet, la tolérance du corps au glucose se traduit par la capacité de ce dernier à gérer une augmentation de la glycémie suite à un repas. Pour cela, il va avoir recours à l'insuline. Or il a été démontré que cette hormone est largement impliquée dans l'obésité et l'apparition du syndrome métabolique.

De forts pics d'insuline dus aux aliments à fortes charges glycémiques, vont aboutir à la perte de sensibilité des récepteurs pour leur ligand. De plus, l'insuline à concentration élevée forcera l'entrée des substrats énergétiques au sein des cellules dans un but de stockage ce qui aboutira sur une augmentation du compartiment lipidique, et notamment le tissu adipeux viscéral.

Au cours de la journée, la sensibilité des récepteurs à l'insuline diminue, faisant en même temps diminuer la tolérance au glucose, ce qui met le corps dans une situation où il verra diminuer sa capacité à contrôler une hyperglycémie au fur et à mesure de la journée. Ce qui suggère que la prise glucidique doit diminuer au long de la journée, en privilégiant les aliments à index glycémique faible. Des études ont montré que le corps prenait plus de temps en 2^{ème} moitié de journée afin de gérer la même quantité de glucose (Gibson, Stimmler, Jarrett, *et al.*, 1975; Sato, Nagashima, Ogura, *et al.*, 2016). Ces études mettent en avant que les récepteurs se fatiguent au cours de la journée et ce qui demandent au corps plus de sécrétion d'insuline pour gérer des quantités comparables de glucose. Ces premiers indices permettent de commencer à mettre en place une réflexion en rapport à la nutrition afin d'éviter de sur-stocker et de sur-stimuler ces récepteurs.

1.1.3- Quels aliments, quels glucides et à quelle heure ?

Malgré le fait que la sensibilité à l'insuline soit maximale le matin, l'apport d'aliment à IG élevé, provoque l'apparition de la résistance à l'insuline. Toute baisse de la sensibilité à

l'insuline s'accompagne d'une augmentation de la réponse insulinique d'où une augmentation de la sécrétion d'insuline. De plus, tendre à respecter le cycle circadien du glucose permet d'améliorer l'équilibre glycémique des patients. Le sommeil aussi est un allié. C'est durant la nuit et durant une période prolongée sans exposition aux glucides, que les récepteurs acquièrent leur sensibilité plus importante en début de journée. Une privation de sommeil pourra se traduire en plus d'une grande fatigue d'une diminution de la sensibilité à l'insuline (Eckel, Deppner, Perreault, *et al.*, 2015).

1.1.3.1- Le matin :

En suivant cette logique, la sensibilité des récepteurs est maximale le matin, c'est à ce moment qu'elle offrira une réponse des plus optimisées. Dans ce sens, la prise d'aliments à fortes charges glycémiques conduira à une relargue massive d'insuline saturant alors tous les récepteurs provoquant une désensibilisation et une entrée massive du glucose dans des tissus insulinosensibles et quelques heures après le repas, il en résultera une hypoglycémie secondaire propice aux grignotages dans la matinée, aboutissant à d'autres pics insuliniques et une augmentation du stockage des glucides et notamment la métabolisation de ceux-ci sous forme d'AG puis de triglycérides.

Le matin, le sujet soucieux de sa glycémie, consommera alors des aliments avec des charges glycémiques plus modestes et riches en fibres. Par exemple, il pourra consommer des flocons d'avoine, du pain complet.

1.1.3.2- Au déjeuner :

L'insulinosensibilité étant déjà réduite, le sujet devra encore une fois consommer des aliments à index glycémique modéré et éviter les desserts sucrés riches en glucides à IG élevé. L'apport de glucides à IG modéré va être primordiale afin que le sujet puisse continuer sa journée sans avoir une baisse de régime due à une hypoglycémie prolongée. Le but étant d'apporter au corps les éléments nécessaires pour être productifs le reste de la journée sans pour autant devoir stocker inutilement.

1.1.3.3- Au goûter :

La tolérance au glucose est la plus faible. À ce moment de la journée, le sujet peut alors consommer des aliments à IG élevé. Cette consommation, bien qu'augmentant fortement, la glycémie ne va pas se traduire par un stockage massif et rapide car l'insulinosensibilité est telle qu'elle stockera peu de glucides sous forme de triglycérides et l'augmentation de la glycémie provoquera un regain d'énergie à l'entrée du dernier tiers de la journée, ceci coïncidant avec le dernier pic de cortisol propice à une activité sportive, pour laquelle une légère hyperglycémie

est la bienvenue. De plus, la consommation de glucides à IG élevé va aussi permettre d'augmenter l'entrée de certains acides aminés tels que le tryptophane, intéressant pour optimiser le système sérotoninergique qui permettra au sujet de s'apaiser en fin de journée.

1.1.3.4- Au dîner :

Passé l'heure du goûter, l'apport de glucides devient alors optionnel ; le corps n'ayant pas un besoin physiologique de stocker des substrats énergétiques en fin de journée. Une prise de glucides en soirée provoquera une nouvelle sécrétion insulinaire empêchant le retour à une sensibilité optimale au réveil. Une réponse modérée pourra être envisagée. Dans ce sens, l'individu devra diminuer la portion glucidique de son régime en soirée.

1.2- Les lipides

1.2.1- Généralités :

Les différents types de lipides sont les :

- Acide gras saturés
- Acide gras mono insaturés
- Acide gras poly insaturés

Les fonctions des lipides sont immunitaires, métaboliques ou structurelles. Les lipides sont trop importants pour que le corps puisse s'en passer dans un but d'amaigrissement.

Les réserves lipidiques composent de grandes réserves énergétiques et surtout pour des efforts de longues durées. Les personnes suivant un régime hypo-lipidique voient une baisse des performances, avec un défaut énergétique. Mais ce sont aussi des molécules qui vont faire partie intégrante des membranes cellulaires et subcellulaires ; leur rôle dans la structure des cellules est primordial.

De plus, les acides gras interviennent dans la structure de médiateurs impliqués dans l'inflammation, l'immunité, etc. Ceux-ci nécessitent surtout des acides gras essentiels tel que les oméga 6 et les oméga 3.

Il est certain qu'un apport trop important de lipides est source d'obésité, maladie cardiovasculaire et autres comme le syndrome métabolique. Cependant les supprimer de l'alimentation n'est pas possible.

Un apport conjoint de lipides et de sucres rapides va avoir pour effet de ralentir le métabolisme des lipides via un ralentissement de l'activité de la lipase hormono-dépendante. En effet, bien qu'étant un grand pourvoyeur d'énergie, les AG peuvent voir leur départ des adipocytes ralenti par l'activité de cette lipase hormono-dépendante, ce qui ralentira leur consommation par les

différents tissus, privilégiant ainsi le stockage de cette ressource notamment au niveau du tissu adipeux viscéral. Dans le cytoplasme des adipocytes, les TG sont clivés en AG afin d'être libérés, d'où le rôle primordial de cette enzyme dans la redistribution des AG. La lipase hormono-dépendante sera activé via des récepteurs β adrénergiques et donc par extension, le glucagon est un ligand pouvant reconnaître un tel récepteur en plus de l'adrénaline libérée lors de l'activité physique (besoin de fournir de l'énergie aux muscles). Pour l'inhibition, c'est majoritairement l'insuline qui va influencer négativement l'activité de cette enzyme (Chos et Riche, 2005). Ceci permet de souligner le potentiel lipo-accumulateur des sucres rapides, qui vont via l'insuline intensifier le stockage et la lipogenèse, mais aussi diminuer la redistribution de ces AG.

Bien que le patient ait à limiter l'absorption de lipides avec des sucres à IG élevé, prendre conjointement des protéines est conseillé, car cet apport va permettre de fournir un AA qui est essentiel aux AG afin de pénétrer dans les mitochondries : la carnitine.

En termes d'apports, les proportions doivent varier autour des : 15% d'AG polyinsaturés, 25% d'AG saturés et 60% d'AG monoinsaturé.

Il est aussi important de noter que le métabolisme lipidique est largement relié au métabolisme hépatique. Le foie aurait en son sein des enzymes impliqués dans la synthèse d'acides biliaires dont les gènes auraient une expression circadienne. Une consommation de lipides à des heures irrégulières aurait comme impact de perturber le métabolisme hépatique et par extension le métabolisme lipidique se trouverait perturbé et aurait pour incidence de faire augmenter la cholestérolémie (LDL-cholestérol), le cholestérol n'étant plus consommé dans la synthèse des acides biliaires. En termes de régularité des prises alimentaires, l'expression des gènes horloges contrôlant l'expression de DBP (« Albumin D-box binding protein ») peut être perturbée par une prise lipidique anarchique. Codant pour un facteur influençant la synthèse de l'apolipoprotéine A1, constituante majoritaire des HDL. Cette perturbation menant alors à une diminution de l'HDL-cholestérol, ce qui travaille dans le sens du développement d'un syndrome métabolique.

1.2.2- Apport matinal :

L'apport matinal de lipides va permettre de fournir au métabolisme une source énergétique non négligeable, sans oublier que le petit déjeuner va aussi permettre de fournir les éléments structuraux nécessaires au maintien de l'intégrité cellulaire.

Le matin, le patient peut s'autoriser un certain excès lipidique, et même en AG saturés utiles car cela permet de reformer un pool dans la synthèse de membrane cellulaire. C'est pour cela que des aliments comme des viandes grasses, des œufs, vont pouvoir être consommés, car ils vont permettre de fournir aux corps les éléments nécessaires à la division cellulaire et permettre aussi de s'approvisionner en cholestérol, aussi nécessaire à la fluidité des membranes cellulaires et à la synthèse : d'hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, hormones sexuelles, minéralocorticoïdes), d'acides biliaires (rôle dans l'absorption des lipides), de vitamine D ; se rendant ainsi indispensable à la vie. Bien qu'une importante quantité de cholestérol soit issue

de l'alimentation (animale notamment) l'organisme trouvera sa source majoritaire de cholestérol au niveau de la synthèse hépatique faisant intervenir une enzyme célèbre : l'HMG-CoA réductase (hydroxy-méthyl-glutaryl Coenzyme A réductase), cible thérapeutique afin de lutter contre l'hypercholestérolémie avec des classes thérapeutiques comme les statines qui ciblent cette enzyme. Le cholestérol est mesuré via les structures lipoprotéiques micellaires permettant la circulation du cholestérol dans le sang : les LDL et les HDL. Le LDL-cholestérol va faire transiter le cholestérol du foie vers les tissus. Cette forme de cholestérol étant à limiter au sein du sérum, car un excès s'accompagnera d'un dépôt dans la paroi des artères. Ces plaques d'athérome sont un facteur de risque dans la survenue d'accidents thrombo-emboliques tels que des infarctus ou autres accidents vasculaires cérébraux (Courot et Leininger-Muller, 2017).

Le cholestérol a son pic de biosynthèse durant la nuit, pendant le pic d'activité hépatique avec un pic d'activité matinal. De plus, l'HMG-CoA aurait une régulation dépendante de la cholestérolémie. À la vue de ces informations, il semblerait normal de dire qu'une absorption de cholestérol le matin pourrait alors ralentir l'activité de synthèse de cholestérol endogène par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Ces résultats restent controversés car la cinétique d'absorption du cholestérol est mal établie et une consommation le matin ne serait pas forcément contingente du pic d'activité.

1.2.3- Le midi :

Le but du déjeuner est de fournir une quantité d'énergie suffisante afin d'assurer toutes les activités jusqu'au soir. La masse calorique devant être suffisante et rapidement disponible, ce sont surtout les glucides à faible IG qui seront privilégiés sur les lipides. L'apport de lipides au déjeuner se fera surtout par le biais d'huiles végétales, si possible faibles en acides gras saturés, et riche en acides gras poly-insaturés comme l'huile de tournesol ou l'huile d'olive. Cet apport pourra se faire à travers la préparation d'une vinaigrette pour une salade de mâche riche en oméga 3.

1.2.4- Le soir :

Ce repas devant être léger, les apports lipidiques seront à choisir avec attention. C'est à ces heures que le sujet saura alors privilégier des aliments riches en oméga 3 tels que les petits poissons des mers froides.

1.3- Les protides ou protéines

1.3.1- Généralités

Les protéines sont des molécules de grosses tailles pouvant remplir différentes fonctions. Ce sont des polymères d'acides aminés. Il y a 20 acides aminés rentrant dans la composition des

protéines. Lors de la synthèse des protéines, la succession des acides aminés est dictée directement par l'ARN messager correspondant à la séquence d'ADN codant pour la protéine. Lors de la digestion, les protéines d'origines animales ou végétales, sont dégradées par des enzymes libérant des petits peptides qui pourront être captés par le corps et intégrés dans un pool d'acides aminés. Ce « pool » correspond à une réserve d'acides aminés assimilés par le corps lors de la synthèse protéique. La première réserve d'acides aminés est le muscle. Dans le cas où l'individu aurait des apports insuffisants, c'est le muscle qui fournira les acides aminés nécessaires.

Les différents rôles des protéines sont les suivants :

- composition de beaucoup d'éléments structuraux comme le collagène (soutien des tissus), la kératine, le tissu conjonctif, la trame osseuse protéique des os, la masse musculaire.

- au sein des muscles, ce sont les complexes protéiques d'actines et de myosine qui permettent la contraction des muscles, permettant ainsi le mouvement.

- de nombreuses protéines ont un rôle de transport. Par exemple, les lipoprotéines permettent de transporter des lipides tels que les AG et le cholestérol. L'hémoglobine du sang permet de transporter l'oxygène à travers le corps afin de distribuer l'oxygène aux différents tissus. Le fer aussi est transporté par une protéine : la transferrine.

- les enzymes sont des protéines. Elles catalysent des réactions biochimiques permettant le bon fonctionnement du métabolisme.

- les protéines sont aussi retrouvées dans la régulation de l'expression génique. Les facteurs de transcription, les protéines de réplication, de transcription et de traduction sont des protéines.

- les protéines sont aussi très présentes dans la transmission de messages entre les organes. De nombreuses hormones sont des protéines et les récepteurs de ces hormones sont aussi des protéines. Au niveau du SNC, les neurotransmetteurs sont issus d'acides aminés. La tyrosine est le point de départ de la synthèse de dopamine, d'adrénaline et de noradrénaline. Le tryptophane est le point de départ de la synthèse de sérotonine et de mélatonine (Auvinet, Hirschauer et Meunier, 2014).

Les protéines sont issues de plusieurs aliments d'origine animale ou d'origine végétale. Les sources animales concernent la viande, le poisson, les œufs et les produits laitiers. Les protéines d'origine animale sont riches en acides aminés essentiels. Les acides aminés essentiels, sont les acides aminés que le corps n'arrive pas à synthétiser par lui-même. Un apport externe est donc essentiel. Les protéines d'origine animale sont aussi très digestibles ce qui les rend intéressantes pour une assimilation plus efficace par le corps. Ces protéines vont être primordiales pour des besoins accrus en protéines comme peut l'être un enfant en pleine croissance.

Les protéines d'origine végétale vont être disponibles dans des aliments comme les légumineuses (haricots secs, lentilles, pois ou encore soja) et les céréales (blé, riz, maïs) majoritairement. Il y en a aussi dans les légumes et les fruits. Cependant, les protéines d'origines

végétales seront moins absorbées par l'organisme. De plus, leur composition en AA essentiels est plus faible que pour les protéines d'origine animale et elles ne possèdent jamais tous les AA essentiels en même temps, ce qui conduirait à un ralentissement du métabolisme protéique (Fredot, 2007). L'avantage d'une source végétale devant les protéines animales, est que ces dernières sont souvent riches en AG saturés. Ainsi, une trop forte consommation de viande conduit à un apport trop important en AG saturés.

L'apport conjoint de protéines d'origine animale d'un côté et de protéines végétales de l'autre permet aussi l'apport de micronutriments. Les protéines animales permettent l'absorption de fer, zinc et autres vitamines comme la B12, indispensables à l'équilibre de l'organisme. Les sources végétales sont riches en vitamines, notamment du groupe B, à l'exclusion de la vitamine B12. De plus, ces sources de protéines permettent aussi l'apport de fibres régulatrices du transit digestif et participant à la bonne digestion des aliments.

1.3.2- Apport matinal :

L'apport en protéines au petit déjeuner doit être important. Avec un apport en protéines le matin, le corps pourra se fournir en tout ce dont il a besoin pour assurer ses diverses fonctions. Cet apport participera au bon fonctionnement du SNC. Des démarches micronutritionnelles soulignent l'intérêt de l'apport de tyrosine le matin qui contribuera au bon fonctionnement du SNC en étant métabolisé en dopamine puis en noradrénaline (Watson, 2008). La tyrosine sera notamment présente dans des aliments comme les œufs, la viande (surtout de poulet), les poissons et les oléagineux comme l'amande et les noisettes. Les produits laitiers aussi sont riches en protides dont la tyrosine. Cependant, ils sont aussi riches en BCAA (acides aminés branchés : leucine, iso-leucine et valine). Quand les BCAA sont en prise conjointe avec la tyrosine et le tryptophane, ils vont diminuer la proportion absorbée des deux autres acides aminés. Ces deux neurotransmetteurs assurent la transmission du message nerveux. Les neurones à dopamine et à noradrénaline ont un rôle dans la motivation, la mémoire, l'attention (Watson, 2008). La prise de protéines le matin permettra d'absorber les AA nécessaires à la synthèse de neurotransmetteurs qui vont stimuler le SNC et de soutenir toutes les activités métaboliques du corps : synthèse des enzymes, synthèse des protéines, synthèse hormonale. De plus, les protéines auront un effet rassasiant, limitant la prise alimentaire.

Les protéines conseillées le matin seront surtout des protéines d'origine animales. Par exemple, les individus pourront prendre des fromages blancs, des tranches de jambon ou de filet de poulet ou encore des œufs (Chevallier, 2011).

1.3.3- Apport au déjeuner :

Encore une fois, le but de ces macronutriments à ce repas sera de soutenir le métabolisme jusqu'au soir. La nourriture au repas de midi devra surtout avoir un effet rassasiant. C'est pour

cela que l'apport en protéines pourra être d'origine végétale ou animale. L'individu pourra manger des légumineuses comme des lentilles, des haricots secs. La viande associée à des glucides à IG bas pourra aussi convenir.

Les protéines riches en tryptophane seront adaptées en participant à la synthèse de sérotonine puis de mélatonine. La sécrétion de sérotonine commence en milieu d'après-midi et atteint son acrophase dans le milieu de la nuit. La mélatonine a un schéma de sécrétion similaire, notamment car la sérotonine est un intermédiaire de la synthèse de mélatonine. Le pic de mélatonine étant atteint à 2h du matin, cet AA permettra de diminuer l'activité du SNC et de préparer l'individu à rentrer en phase de sommeil.

1.3.4 – Apport le soir :

L'apport de protéines le soir contribuera à la réparation cellulaire. Les poissons des mers froides riches en oméga 3 conviendront très bien. Les protéines ayant un apport calorique moins important que les glucides ou les lipides, il n'est pas nécessaire de limiter la consommation de protides comme il est fait avec les deux autres classes de macronutriments. Durant la nuit, le corps va se régénérer et il aura une activité de synthèse intense. L'apport de protéines le soir permettra le bon déroulement des synthèses nocturnes. L'apport de protéines pourra aussi se faire sous forme de végétaux, mais comme ceux-ci peuvent être en pauvre en certains acides aminés, il est préférable d'opter pour une source de protéines d'origines animales, plus complète en termes de composition en AA.

2- La méthode chrono-nutritionnelle

À travers la connaissance des aliments, l'individu en quête de perte de masse grasse, ou souhaitant contrôler un syndrome métabolique, pourra se reposer sur une méthode comme la chrononutrition.

La chrononutrition à elle seule ne peut pas répondre aux maux de personnes en surpoids. En plus de sélectionner ses aliments en fonction du repas de la journée, le patient devra aussi veiller à la qualité de ces derniers. L'ajout de certains aliments pourra aussi avoir un intérêt double. Certains aliments seront à privilégier selon le moment de la journée, et en plus, cet aliment pourra posséder des qualités micronutritionnelles. Les omégas 3 par exemple, sont des AG poly-insaturés à consommer surtout le soir. L'intérêt de les apporter au dîner est de fournir à l'organisme un AG de qualité à intégrer aux membranes plasmiques. La composition en omégas 3 des membranes de neurones est importante. Une consommation d'oméga 3 s'accompagne d'une amélioration des fonctions cognitives. La consommation d'AG poly-insaturés est conseillée dans des troubles de l'humeur (Roberfroid, Coxam, Delzenne, 2008). Ces omégas 3 auront aussi d'autres propriétés car ils sont des précurseurs de la synthèse de prostaglandine anti-inflammatoires (Lefils-Lacourtablaise, 2010). Cette propriété des oméga 3 permet d'augmenter la sensibilité de l'insuline pour ses récepteurs et de contrer l'insulinorésistance.

Cette méthode proposera une alimentation en accord avec sa chronobiologie. En s'intéressant aux sécrétions hormonales, et aussi aux périodes d'activités des patients, la chrononutrition tente de proposer un apport en nutriments logique aux différents repas. À cette méthode s'ajoutent aussi d'autres conseils d'alimentation équilibrée et la pratique quotidienne d'activité physique à raison d'au moins une demi-heure de marche rapide par jour ou équivalent.

Comme conseils diététiques, il peut être rappelé qu'il faut limiter la consommation de sel et notamment privilégier le sel iodé (notamment pour son apport en iode nécessaire au bon fonctionnement de la glande thyroïdienne). Une trop forte consommation de sel est précurseur d'hypertension artérielle. Pour cela il faudra éviter de trop saler ses plats ou de trop saler les eaux de cuissons. Un individu pourra diminuer sa consommation de sel en goûtant ses plats avant de les resaler. De plus, afin de limiter l'apport en sel, l'ajout d'épices aux plats pourra rajouter du goût aux aliments sans devoir les saler. Des herbes de Provinces comme le thym, le romarin, l'origan, le persil ou les mélanges d'épices peuvent alors être très efficaces pour limiter les apports de sel (Roberfroid, Coxam et Delzenne, 2008).

Il peut être aussi conseillé de consommer des glucides complexes comme le pain, les céréales les pommes de terre et les légumes secs. Ces glucides doivent être consommés à chaque repas. Leur IG bas permettra à l'organisme d'avoir un apport sur le long terme en glucides, sans pour autant provoquer un pic insulinémique trop important. De plus, ces aliments complets permettent d'apporter des fibres alimentaires, nécessaire à une bonne digestion et à un bon transit.

Pour avoir une alimentation équilibrée, un individu devra aussi consommer des aliments pauvres en matières grasses ajoutés et limiter l'apport de graisse saturées. Il lui sera conseillé de limiter la prise de produits sucrés dont les boissons. Les aliments mélangeant sucres et graisses seront à éviter (pâtisseries, crèmes dessert, glaces). Côté boisson, c'est l'eau qui est à privilégier, pendant les repas et entre les repas (Chevallier, 2011).

D'autres conseils pourront aussi être ajoutés. Les repas doivent être pris au calme afin que la digestion se passe au mieux. Pour bien manger, les repas doivent prendre environ 20 minutes. C'est le temps qu'il faut au cerveau pour transmettre le message de satiété et ainsi stopper la prise alimentaire. C'est pour cela que prendre le temps de bien mâcher ses aliments permet d'atteindre cet état de satiété en ayant pris moins d'aliments qu'une personne qui mangerait trop vite et prendrait moins le temps de mastiquer ses aliments. De plus, la mastication serait le point de départ de la satiété. Plus un individu mâchera ses aliments et moins il aura faim.

2.1- Le petit déjeuner :

Ce repas est primordial. Il correspond au 1^{er} repas de l'individu. Il doit être conséquent afin que ce dernier puisse sortir de la phase de sommeil vers un état productif. La composition de ce

repas va conditionner la journée d'un individu. Il est donc important d'y apporter tous les ingrédients afin que la personne soit au mieux de ces capacités. La richesse du petit déjeuner doit permettre à l'individu de tenir jusqu'au repas de midi sans avoir faim. La consommation de sucres à IG élevé va privilégier les fringales en fin de matinée. Les glucides à IG élevé seront rapidement métabolisés en raison d'une réponse insulinaire conséquente. Le pic insulinaire provoquera une hypoglycémie vers 11h, synonyme de baisse de productivité de l'individu, qui cherchera à manger afin de corriger cette hypoglycémie. Il sera alors de bon ton de privilégier des glucides à IG bas ou modéré. La digestion lente de ces glucides permettra d'avoir une absorption progressive du glucose, permettant de limiter la réponse insulinaire et d'éviter les hypoglycémies.

Entre 6 et 8h, le cortisol atteint son pic sécrétoire maximal. Cette hormone hyperglycémisante va donc puiser dans les réserves en glucose en mobilisant le glycogène hépatique mais aussi en privilégiant la néoglucogenèse (notamment à partir des AA). Cette augmentation de la glycémie permettra à l'organisme de se préparer à attaquer une journée en fournissant un substrat énergétique aux différents organes.

Partant de cela, le petit déjeuner devra se composer de différents aliments.

Afin de bloquer la néoglucogenèse, ce repas devra comporter des glucides. Il faut privilégier les glucides à IG bas. Ces glucides fourniront aux corps les substrats nécessaires à une bonne activité cérébrale et musculaire. En plus de stopper la néoglucogenèse, les glucides permettront aussi de remplir les stocks de glycogène hépatique de réserve. Du point de vue de l'insuline, la consommation de glucide à IG modéré permettra de limiter la perte de sensibilité à l'insuline pour ses récepteurs. Dans la matinée, les récepteurs à l'insuline auront une sensibilité maximale puis elle diminuera au cours de la journée pour être minimale le soir. L'insuline atteint deux pics de sécrétions au cours de la journée indépendamment des repas. Ces pics sont aux alentours de 9h et vers 14h (Chevallier, 2011). L'insuline aura aussi des pics après les repas. Ceux-ci seront plus ou moins importants en fonction de la composition en glucides des repas. Le pic insulinaire de 9h et la forte sensibilité matinale de l'insuline pour ces récepteurs qui seront responsables d'hypoglycémie chez les personnes n'ayant pas pris de petit déjeuner ou celles ayant consommées un petit déjeuner composé essentiellement de sucres rapides. Cette hypoglycémie en fin de matinée aura pour conséquence une baisse de la vigilance et une fatigue de l'individu.

L'apport de corps gras aussi est essentiel. Les AG sont une source très importante d'énergie. Dans ce sens, elle capitalise une réserve énergétique nécessaire. L'activité d'une journée permettra de dépenser ces apports lipidiques. Pour autant, il faut quand même en limiter la quantité. De plus, le fonctionnement de l'HMGCoA réductase étant réduite le matin, un apport de cholestérol le matin aura un impact physiologique moindre.

Les protéines sont très importantes au petit déjeuner. Elles permettent dans un premier temps de limiter la protéolyse et la consommation des AA utilisés par la néoglucogenèse (Chevallier, 2011). Afin d'avoir un apport complet, les protéines d'origine animale seront des candidates de choix.

En terme plus pratique, quels sont les aliments à privilégier le matin ?

Le matin, il convient de bien s'hydrater. Et pour cela, le thé remplit bien cette fonction. Il peut être consommé en plus grande quantité que le café, car il est moins riche en caféine, et il est peu calorique. Des boissons trop sucrées sont à mettre de côté, il faudra éviter les chocolats au lait ou autres sucres dans le café. Le miel ou le sirop d'agave en petites quantité remplaceront bien l'utilisation de blocs de saccharose.

Le menu du matin peut être très diversifié selon les goûts de chacun.

Pour un apport en glucides à IG bas, il peut y avoir plusieurs options. Tout d'abord, les céréales sont de très bons pourvoyeurs de glucides à IG bas (l'avoine a un IG d'environ 40). De plus, le son de l'avoine est très intéressant pour limiter les dyslipidémies. Une consommation de 10 à 140g/j réduirait de 13 à 26% du LDL-cholestérol chez des sujets dyslipidémiques (Martin, 2014). L'avoine peut être consommé sous forme de porridge (flocons d'avoine + lait de vache/lait végétal) ou alors sous forme de galettes. Les galettes d'avoines sont faites en mélangeant des œufs et de l'avoine ; mixture à cuire à la poêle. En couplant les œufs avec l'avoine, il y a limitation de l'absorption des graisses saturées de l'œuf grâce aux fibres de l'avoine et l'index glycémique de l'avoine diminue quand il est consommé avec des lipides.

Les flocons d'avoine pourront aussi être consommés avec du fromage blanc (source de protéines) et des amandes. Les amandes sont des fruits oléagineux au même titre que les noisettes ou les noix. Ces aliments sont bons pour la santé car même s'ils sont riches en lipides, ils sont surtout composés d'AG polyinsaturés. Ils sont aussi une source de fibres, de micronutriments comme le magnésium ou le potassium et de vitamines essentiels tels que les folates (Plumey, 2014).

Comme autres sources de glucides, le menu peut comporter du pain complet avec ou sans céréales. La farine utilisée pour fabriquer le pain complet est une farine de mouture grossière. Ce blé est dit complet car il n'a pas été débarrasser de sa cuticule (le son des céréales). Le pain complet fabriquer à partir de farine T150 a un IG de 50. Les farines sont classées avec des T (farines T45, T150). Ce T correspond aux résidus de cendres lorsqu'est chauffée la farine à 600°C. Plus une farine est entière plus le T sera élevé. Une farine T45, beaucoup utilisé en pâtisserie ou boulangerie, est donc une farine pauvre en son de blé. Son impact glycémique sera important. Le pain blanc fait partie des aliments ayant un IG très élevé : 90 pour un pain blanc sans gluten, contre 62,5 pour un pain blanc et 50 pour le pain complet fait à partir de farine T150. Il faudra donc consommer du pain complet et éviter les pains blancs. Avec ce pain, différents aliments peuvent être consommés. L'association pain complet-fromage est intéressante. Le pain va fournir les glucides et le fromage étant un produit issu du lait, va fournir les protéines (d'origines animales donc avec une composition complète en AA). Les fromages à croûtes dures seront les plus intéressants car ce sont les plus riches en calcium (en comparaison aux fromages à pâtes molles ou fromage blanc). De plus, 30g de fromage contient autant de protéines qu'un grand bol de lait, soit 10g de protéines (équivalent à 2 œufs, ou 50g de viandes). Ces protéines sont plus digestes que celles du lait (Plumey, 2014). Le lait contient de grosses protéines complexes : les caséines (l'autre groupes de protéines du lait sont les protéines du lactosérum (« Whey ») (Fardet, 2013). Elles sont digérées lentement par

l'organisme, et elles peuvent être à l'origine de complications digestives. Dans le fromage, ces protéines ont été digérées lors de l'affinage. Ce qui fait du fromage, un produit riche en protéines et plus digeste que le lait.

Les œufs peuvent aussi faire un bon accompagnement pour le pain complet. Les œufs à la coque ou tout simplement au plat sont des recettes convenables pour accompagner le pain.

Pour le lait, des personnes sensibles pourront opter pour une source végétale pour remplacer le lait. Les laits végétaux sont très intéressants d'un point de vue nutritionnel. Très bien digérés, riches en vitamines, ils sont en plus très faibles en AG saturés.

Les légumineuses aussi peuvent être mises au menu. Les haricots blancs à la sauce tomate des petits déjeuners à l'anglaise sont une source de fibres, glucides à IG bas (25) et aussi de protéines. Ces haricots peuvent être servis avec des œufs au plat ou même avec des filets de poulet.

Comme source de protéines, il a déjà été mentionné : les œufs, la viande, le fromage voir les légumineuses. Comme il a été dit plus tôt, les protéines d'origine animales sont préférées. Pour les viandes, il est toujours préférable de choisir des viandes maigres, moins riches en AG saturés. En viande maigre, il y a le filet de poulet ou de dinde. Les filets de dinde peuvent être servis sur des tartines de pain complet avec du fromage à tartiner de type Tresana®.

Les œufs sont un met de choix pour le petit déjeuner. À la coque, œufs durs, sur le plat, mollets, en omelette, ou rentrant dans des mélanges pour faire des galettes d'avoine (recette dans le carnet de recettes en annexe), les recettes sont légions et permettent de diversifier les petits déjeuners. Un œuf comporte en moyenne entre 5 et 7g de protéines, et du cholestérol. Il est de bon ton de le consommer le matin, repas auquel l'apport de cholestérol ne sera pas problématique. Le matin, l'activité de l'HMG-CoA est minimale, par conséquent la synthèse *de novo* du cholestérol est quasi nulle. Le matin, un apport exogène en cholestérol ne fera pas grimper le taux de LDL-cholestérol. Sans oublier que le cholestérol reste un élément important de la constitution des membranes cytoplasmiques, et qu'il est à l'origine de la synthèse des stéroïdes. L'apport de cholestérol n'est donc pas accessoire, mais bien nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Le matin, des fruits ou des jus de fruits peuvent être consommés. Ils permettent d'apporter des glucides à IG bas, mais aussi tous les légumes ou fruits ont un potentiel alcalinisant. C'est-à-dire qu'ils vont contrer l'acidification naturelle de l'organisme (par l'apport de citrate et de malate). Mis à part l'eau, les légumes et les fruits, tous les autres aliments sont acidifiants. La consommation de fruits le matin permet de corriger cette acidification (Roberfroid, Coxam et Delzenne, 2008).

2.2- Le déjeuner :

Le déjeuner est le pilier de la journée active. Ce repas permet à l'individu, de continuer sa journée jusqu'au soir sans devoir se ruer sur la nourriture au dîner (Plumey, 2014). Ce repas doit être dense et il doit répondre à une faim importante consécutive à l'activité de la matinée et fournir l'énergie nécessaire afin de continuer son activité jusqu'au soir sans avoir de fringale ou une baisse de régime. Pour cela, la ration glucidique et protéique devra être conséquente. Le repas type comportera une entrée composée de crudités ou de salade verte. Afin de fournir des protéines et des glucides les légumineuses sont de très bonnes prétendantes. À ce repas, celles-ci permettront d'apporter des glucides d'index glycémique bas qui pourront être assimilés tout au long de l'après-midi. De plus, ils sont suffisamment riches en protéines pour fournir au corps ce dont il a besoin pour permettre son activité jusqu'au soir (Chevallier, 2011). Ces aliments sont aussi riches en fibres végétales. Cependant, l'apport de protéines animales (viande, poisson, œufs) n'est pas à mettre de côté. Il faudra apporter les glucides par d'autres biais. Les glucides pourront être apportés sous forme de féculents, comme de pâtes, du riz complet ou basmati d'IG suffisamment bas pour fournir l'apport glucidique sur tout l'après-midi. Si jamais le repas ne comporte pas de glucides, l'apport peut se faire via la prise de pain complet avec une tranche de fromage après le plat principal (Plumey, 2014). À de rares occasions, et si la faim se fait toujours ressentir à la fin du repas, on pourra opter pour un dessert comme un fruit. L'apport en lipides sera fait mais en quantité moindre. Le repas utilisera les lipides à travers des huiles végétales d'accompagnement.

Afin d'augmenter le volume de l'assiette, le menu peut contenir des légumes qui apporteront aussi des fibres. L'ajout de légumes pourra alors limiter la prise calorique et permettra d'avoir le sentiment d'être « rempli ».

Pour l'assaisonnement, les plats pourront être cuisinés avec des épices vertes.

Beaucoup de mauvaises habitudes alimentaires au déjeuner sont commises par le manque de temps. Les repas « sur le pouce » entre deux réunions, pas de moyens de cuisiner, pas de temps à passer au fourneau sont autant de prétexte pour commettre les forfaits d'une alimentation trop négligée. Beaucoup de moyens peuvent être mis en place pour manger équilibrer malgré le travail. Plutôt que d'acheter des casse-croûtes n'apportant pas suffisamment d'énergie ou trop riche en mayonnaise, faire ses propres casse-croûtes est largement possible. Il va de soi, qu'il est toujours primordial de prendre son temps pour manger correctement, même si l'on ne mange qu'une salade composée ou un sandwich. Les salades composées sont un très bon moyen pour manger équilibré à l'extérieur. De plus, elles permettent de préparer ses repas à l'avance (et de choisir au mieux ses aliments). Elles permettent surtout une solution équilibrée. Les aliments qui pourront composer ces salades :

- Des glucides comme des pâtes complètes ou du riz. Consommés froids, ces aliments ont un IG inférieur que lorsqu'ils sont consommés cuits et chauds.
- Des protéines animales ou végétales comme du thon, des œufs, des légumineuses (pois chiches, haricots rouges).
- Des crudités comme de la salade, des poivrons, du maïs, des carottes.
- Une vinaigrette riche en condiments et pauvre en sel à base d'huile végétale riche en AG polyinsaturés.

En plus de cette salade, un yaourt nature s'accompagnera très bien.

Le midi, la ration lipidique est pauvre. Les huiles végétales en accompagnement suffisent. Mais quelles huiles ? Pour l'accompagnement de salade, les huiles riches en acides gras poly-insaturés remplissent bien cette fonction. Les huiles de consommation courante, comme l'huile de noix ou l'huile de colza sont celles contenant le plus d'oméga 3 (respectivement 13 et 9%). De plus ces huiles ont une forte proportion d'oméga 6 (60% pour l'huile de noix et 20% pour l'huile de colza) (Roberfroid, Coxam et Delzenne, 2008).

Cependant pour la cuisson des aliments, ces huiles seront à éviter. En effet, les acides gras oméga-3 sont fragiles et subissent une modification de leur structure sous l'influence de la chaleur. Les AG-cis deviennent des AG-trans. Ces AG-trans ont été incriminés dans des pathologies cardiovasculaires (Narce, Rialland, Minville-Walz, *et al.*, 2011). Pour cela, des huiles comme l'huile d'olive riche en oméga 9 ou des huiles riches en oméga 6 plus résistantes que les oméga 3, seront plus conseillées. Parmi ces huiles riches en oméga 6, on pourra citer les huiles de tournesol, d'arachides ou encore de sésame. Attention, bien que les AG poly-insaturés aient un rôle protecteur sur la santé, une trop forte consommation (en oméga-6 notamment) est accompagnée d'une insulino-résistance et d'une augmentation de l'inflammation de bas grade (Dubreuil, 2013). Les oméga 3 ont un rôle protecteur vasculaire et ils diminuent l'inflammation de bas grade à travers la synthèse de prostaglandines anti-inflammatoires. Les oméga 6 sont des précurseurs de prostaglandines pro-inflammatoires, c'est pourquoi l'inflammation de bas grade en cas de syndrome métabolique sera entretenu par une consommation trop importante en oméga 6. L'huile d'olive riche en oméga 9 aura un rôle protecteur contre l'athérosclérose et la dyslipidémie (Henry et Henry, 2003). C'est pour cela aussi que c'est l'une des huiles les plus conseillées en nutrition. D'autres huiles comme les huiles de colza ou de tournesol sont de bonnes candidates pour les méthodes nutritionnels.

Pour les sandwichs, c'est un repas qui peut rentrer dans la case déjeuner pour autant que les bons ingrédients y soient aussi. Le sandwich peut aussi être préparé à l'avance, et pour cela, le temps peut être pris pour prendre les bons ingrédients. Pour le pain, on choisira le pain complet. Pour les protéines, on pourra opter pour des viandes pauvres en graisses comme le filet de poulet. On pourra l'accompagner de fromage afin de compléter la ration protéique. Pour rajouter de la fraîcheur, les crudités comme le concombre, les carottes ou la salade feront un bon accompagnement.

Plus le déjeuner calera le consommateur, moins celui-ci aura tendance à grignoter dans l'après-midi (Plumey, 2014).

2.3-Le dîner :

Ce repas est le dernier rempart avant le sommeil. Ce repas devra être le plus léger de la journée, notamment car après le dîner, la personne ira se coucher, et elle n'aura pas besoin d'avoir un surplus énergétique. C'est ici que le fait d'avoir bien mangé au cours de la journée sera important. Un individu s'étant bien restauré au cours de la journée aura une sensation moindre de faim.

À ce moment de la journée, la sensibilité à l'insuline est la plus faible. Une consommation de glucides à fort IG aura pour réponse une sécrétion d'insuline. Cette réponse excessive

provoquera un stockage des glucides sous forme de lipides dans les adipocytes (Chevallier, 2011). En plus d'un stockage excessif, l'apport de glucides non raisonné en fin de journée apportera des substrats énergétiques naturellement trouvés au sein du tissu adipeux. Cette prise alimentaire aura pour conséquence de limiter la lipolyse nocturne et donc d'augmenter le stockage des lipides.

Le fait de manger trop lourd perturbe le sommeil. Et perturber le sommeil va contribuer à l'accumulation de fatigue. Cette fatigue pourra par la suite permettre de développer de l'hypertension ou privilégier le syndrome métabolique.

Cependant, lors de la nuit, le corps a une activité métabolique soutenue. Entre 2h et 4h du matin l'hormone de croissance (GH : « growth hormon ») aura atteint son maximum sécrétoire. Cette hormone est impliquée dans les processus de réparation cellulaire et de multiplication cellulaire. C'est dans cette période que les AG polyinsaturés seront incorporés, notamment au sein des cellules nerveuses. Ils assurent une bonne fluidité aux membranes cellulaires. De plus, des AG poly-insaturés comme les oméga 3 sont très importants pour les processus cognitifs.

Le repas du soir devra donc comporter des AG polyinsaturés.

Concernant les protéines, l'apport en AA doit être complet (protéines d'origine animale).

Afin de rendre le repas plus conséquent, il faut apporter des éléments peu caloriques qui pourront être mis en quantité importante. Pour cela, rien de tel que des légumes. Les salades avec des huiles riches en oméga 3 et 6 se prêteront bien à cet exercice.

Un dîner équilibré comportera alors des légumes ou une salade de crudités, voire une soupe. Pour la ration alimentaire, le dîner pourra comporter du poisson (thon, saumon, maquereaux, sardines, ou autres poissons riches en oméga 3), ou de la viande pauvre en graisse, comme du poulet. Les œufs aussi pourront composer le dîner, en omelette, à la coque ou cuits. Le soir, le choix de bons œufs est capital. Il faut que les œufs soient pauvres en cholestérol et riche en oméga 3. Pour cela, le consommateur averti les choisira en fonction du mode d'élevage des poules. Il faudra donc éviter les œufs d'élevages en cages ou au sol et il faudra privilégier les œufs plein air ou issus d'agriculture biologique. Le mode d'élevage est renseigné sur l'œuf. L'agriculteur doit imprimer sur l'œuf un marquage pour identifier le producteur et le mode de production : par exemple 0 FR XYZ 01. Le 1^{er} chiffre indique le mode de production de l'œuf. 0 étant pour les œufs issus d'une production respectant un mode de culture biologique ; 1 production issue d'un élevage en plein air ; 2 : œufs issus de production élevé au sol ; 3 : œufs issus d'une culture en cage. Les deux lettres suivantes indiquent le pays de l'exploitant et les 5 autres inscriptions sont propres au fabricant. Dans un mode de culture biologique, les poules sont mieux nourries notamment avec des graines comme du lin riche en oméga 3. Ces AG se retrouveront dans les œufs et profiteront donc au consommateur.

Les légumes sont un allié pour la perte de masse adipeuse. Peu caloriques et riches en eau, ils permettent d'augmenter le volume d'une assiette afin d'éviter un sentiment de frustration du patient à l'égard de son assiette et éviter que celui-ci ressorte de table en ayant faim. La consommation de légumes apporte des fibres et des oligo-éléments et en anti-oxydant (Plumey, 2014). On peut noter l'apport de magnésium, potassium et de plusieurs vitamines comme :

- La vitamine C anti-oxydante naturelle qui stimule le système immunitaire et améliore le tonus. On la retrouve dans des choux crus, le radis noir, les poivrons crus.
- La vitamine A anti-oxydante, nécessaire aux bonnes fonctions biologiques (reproduction, croissance et développement, défense immunitaire, la vue). Elles sont présentes dans les huiles de foie de poisson, les œufs et dans des légumes comme le cresson, les carottes, le potiron et les poivrons (Roberfroid, Coxam, et Delzenne, 2008).
- Le lycopène anti-oxydant présent dans les tomates a des fonctions similaires aux caroténoïdes (vitamine A).
- Les folates nécessaires à la division cellulaire. Ils sont retrouvés dans des légumes à feuilles vertes (épinard, roquette, poireaux).
- Les vitamines du groupe B présents dans tous les légumes (sauf la vitamine B12).

Les vitamines des légumes sont très sensibles. Aussi pour en conserver un maximum, la consommation de crudités est à prévoir (Plumey, 2014).

2.4- Les collations :

Les collations seront des petites prises alimentaires qui pourront servir pour se retenir d'avoir des comportements de grignotages. Ces petits encas pourront aider à lutter contre le « binge-eating » d'un individu affamé. Pour cela, des petites prises alimentaires et peu caloriques pourront être envisagés. L'emploi d'oléagineux comme les amandes est un bon choix. En renforçant la mastication, elles permettent de lutter contre la sensation de faim qui peut se développer au cours de la journée.

À 16h, l'apport en protéines animales sous forme d'un laitage, comme le fromage blanc, permettra l'absorption de tryptophane. Cet AA est le précurseur de la sérotonine. Ce neurotransmetteur est impliqué dans le SNC dans la régulation de l'humeur, le contrôle de soi et la prise de recul. Par la suite, ce neurotransmetteur participera à la synthèse de mélatonine dont il est aussi un précurseur. La mélatonine est nécessaire pour que le sujet puisse s'endormir. Ce qui fait du tryptophane un AA nécessaire à la poursuite d'un rythme circadien, car il sera impliqué dans l'endormissement. De plus, le tryptophane est aussi indiqué pour empêcher les comportements compulsifs envers la nourriture. Cet AA permettra de calmer les envies compulsives de sucre (dont l'alcool) et diminuera les pulsions de nourritures notamment après 17h (Brennstuhl, 2018).

La prise de fromage blanc pourra être accompagné d'un aliment riche en sucres rapides. La collation de 16h est l'unique moment où la prise de sucres rapides est possible. De plus, la prise de glucides à IG élevé permettra l'augmentation de l'absorption du tryptophane. L'augmentation de l'insulinémie due à la prise d'un glucide à IG élevé provoquera une augmentation de l'entrée de tryptophane (Schreiber, Schweiger, Werner, *et al.*, 1991). L'élévation de la glycémie aura aussi pour incidence de déloger le tryptophane de sa protéine de transport, augmentant ainsi la fraction libre de cet AA, fraction pouvant alors pénétrer dans le SNC. Grâce au tryptophane, la sérotonine pourra être synthétisée. Or, ce neurotransmetteur freinera les envies impérieuses en sucres. Ceci pourrait expliquer qu'une élévation de

l'insulinémie soit responsable d'une augmentation de l'absorption de tryptophane. En privilégiant son entrée, l'élévation hormonale secondaire à un taux de glucose trop important pourrait ainsi limiter la prise de glucose en limitant l'appétence des produits sucrés et ainsi limiter l'absorption de glucose.

Les fruits aussi peuvent être une collation. Comme les légumes, les fruits sont riches en oligo-éléments, en fibres et en eau. Ils permettront d'apporter de l'énergie sous forme de sucres, mais à IG faible (32 pour une pomme, 42 pour une orange ou 45 pour une banane).

Les fruits conservent leurs propriétés, même pressés. Mais on préférera comme boisson l'eau qui permet d'apporter des électrolytes mais qui n'est pas calorique.

3- La chrononutrition à l'officine

Pour le patient soucieux de trouver un nouvel équilibre alimentaire, la méthode chrononutritionnelle peut être envisagée. Les conseils pourront être donnés avec un manuel comme celui en annexe. Avec ces repères, le patient pourra avoir des illustrations de ce à quoi il doit tendre. Afin que cette méthode soit plus accessible pour lui, le pharmacien pourra lui conseiller de mettre en place un tableau avec son menu de la semaine, avec les proportions à respecter. Cette démarche s'intègre bien à la situation officinale, car le professionnel rencontrera des personnes cherchant des compléments alimentaires afin de perdre du poids. Au-delà du caractère diététique, cette méthode s'inscrit aussi pour une personne souhaitant changer ses habitudes alimentaires suite au développement d'un syndrome métabolique. La figure 21 illustre un menu pour une semaine. À l'officine, le pharmacien peut aider le patient à fabriquer sa première fiche-menu. En expliquant comment il devrait s'alimenter à chacun de ces repas, le pharmacien pourra développer le plan nutritionnel que le patient complétera chez lui. Ceci permettra au patient d'avoir une liste de course préétablie, grâce à laquelle il pourra se contenter d'acheter le nécessaire. De cette manière, il ne sera pas tenté d'acheter à tout va et surtout il évitera de se ruer sur les aliments plaisirs.

Les autres conseils à promulguer au comptoir sont légions. Afin que le patient ait une idée des quantités, il existe des moyens simples. Une portion de légumineuse équivaut à une poignée d'aliments crus. Une portion de légume équivaut à deux poignées. Une portion de céréales équivaut à une demi poignée d'aliments. Le creux de la main équivaut à une portion d'amandes ou de noix (oléagineux). Une paume de main représente une portion de viande ou de poisson. Un pouce équivaut à une portion d'huile.

L'intérêt de pouvoir prodiguer des conseils de ce type à l'officine trouve sa logique dans le fait que le pharmacien est au plus proche de patients qui peuvent rechercher des aides pour perdre du poids. Cette méthode permet alors d'aider la personne ne sachant pas par où commencer à trouver un équilibre et à développer sa propre méthode alimentaire. En suivant les conseils et la logique chrononutritionnelle, chacun peut composer un menu différent à chaque fois. Pour le pharmacien, pouvoir agir de cette manière auprès de ces patients, permet aussi de leur proposer une solution plus explicite afin que ces derniers puissent adopter une hygiène de vie plus saine.

En agissant sur leur nutrition, les patients se sentiront plus responsables et plus impliqués dans leur santé. De plus, une personne qui a appris à mieux s'alimenter, sera plus à l'écoute de son corps et aura moins de comportements à risque pour sa santé

	Petit-déjeuner	Déjeuner	Diner
Lundi	Flocons d'avoine Fromage blanc Fruits rouges	Salade pâtes/thon Yaourt nature	Sardine en boîte Salade verte
Mardi	Œufs au plats Haricots blanc/sauce tomate Jus d'orange (1 verre)	Riz (150 à 200g) Filet de poulet Yaourt nature	Soupe de poireau Pomme
Mercredi	Fromage à tartiner (100g) Filet de poulet (2 tranches) Pain complet (4 tranches)	Salade verte Lentilles (150 à 200g) Yaourt nature	Brocoli Œufs durs (x2) Poire
Jeudi	Blanc de poulet (100g) Haricots rouge/tomate Jus de citron (1 verre)	Salade de choux rouges Pâtes complètes (150 à 200g) Steak de bœuf (100g)	Salade de mâche Poivron Thon
Vendredi	Jambon (2 tranches) Emmental (4 tranches) Toasts de pain complet (x4)	Salade de riz/thon (200g de riz) Fromage Blanc	Truite Patate au four (x2) Compote de pomme
Samedi	Pain complet (4 tranches) Fromage de chèvre (8 tranches) Jus de fruits (1 verre)	Sandwich poulet Concombre (100g de poulet) Yaourt nature	Salade de carotte Pignons de poulet (x2) Fromage
Dimanche	Galette d'avoine (x 4) Sirop d'agave Beurre de cacahuète (4cuillères)	Pizza maison chorizo comté Salade de fruit	Soupe de potiron Fromage blanc

Figure 21 : Exemple de fiche-menu

Afin de l'aider, la fiche-menu va permettre au patient de dresser son menu en fonction de ses envies. L'avantage d'une telle organisation, va permettre au patient de savoir ce qu'il doit acheter durant ses courses. En fonction de ses goûts, le patient pourra faire ses menus au cours des semaines. Cet exemple est donné à titre d'exemple et ne constitue pas un menu préexistant.

Conclusion

Bien que seule la chrononutrition fût abordée dans ce manuscrit, il va sans dire que la chrononutrition ne peut pas fournir à elle seule une méthode assez complète et riche afin de donner au patient assez d'éléments pour qu'il puisse arriver à son propre équilibre. La chrononutrition apporte une méthode dans un monde de consommation avec un rapport à l'alimentation de plus en plus anarchique. La nutrition santé est un vaste sujet et regroupe énormément de connaissances. Ne serait-ce que pour bâtir le carnet de recettes, de nombreuses méthodes ont été mélangées comme la chronobiologie bien sûr mais aussi la nutrition sportive, la phytothérapie, la micronutrition et bien d'autres. Si le choix a été fait de mélanger les méthodes nutritionnelles, c'est pour proposer des menus les plus complets possibles pour le patient. Mais le carnet seul ne suffit pas. En effet, il faut pour cela faire comprendre au patient l'importance de maîtriser ses apports alimentaires afin que ces derniers soient moins enclins à engendrer des soucis métaboliques. Réduire le nombre de médicaments, éviter différents soucis de santé ou encore se sentir mieux et plus actifs au cours de la journée, sont autant de points qui peuvent être mentionnés pour expliquer aux patients l'intérêt de soigner son alimentation.

Personnellement, après avoir prodigué ces conseils et donné les carnets de recettes, j'ai eu la chance de n'avoir que quelques retours de patients. Deux patients ont appliqué cette méthode pendant quelques mois et ont perdu tous deux du poids. Ils se sont surtout affinés. La première patiente a perdu 3 kg au cours du premier mois et 7 kg 3 mois plus tard. Elle aura surtout gagné en confiance car c'était la première méthode qui lui a permis de manger équilibré sans se priver et qui lui aura permis de perdre du poids. Pour le deuxième patient, plus motivé, plus sportif, la perte a été plus conséquente. Ce patient a perdu 10 kg en 2 mois. Il confiera aussi avoir l'impression d'être plus tonique et plus en forme. Une 3^{ème} patiente a essayé cette méthode non pas pour s'affiner, mais pour corriger une insulino-résistance débutante. La patiente avait été mise sous Metformine. Suite à une discussion avec cette patiente, elle a décidé d'appliquer une méthode nutritionnelle plus stricte avec comme support le carnet de recette en annexe. Cette patiente a pu stopper l'évolution de cette insulino-résistance et a diminué sa dose de Metformine pour l'arrêter l'année suivante.

La chrononutrition n'est pas une méthode révolutionnaire. Ce n'est pas en ça que je m'y suis intéressé. Cette méthode m'a permis de dresser une structure que j'ai pu proposer aux gens. Avec cela, les patients soucieux de leur poids ou de leur santé, ont pu faire évoluer cet outil afin de le faire correspondre à leurs attentes. C'est en cela, que cette méthode est intéressante. Elle permet au patient de faire sa « propre sauce ». Par contre elle nécessite une organisation conséquente qui doit être proportionnelle à la motivation du patient. En effet, il est très compliqué de modifier ses habitudes. C'est en cela, que la disponibilité du Pharmacien est importante. Cette disponibilité permettra aux gens d'expliquer les soucis qu'ils rencontrent, et l'écoute d'un professionnel de santé pourra être rassurante et encourageante pour le patient qui ne se sentira pas seul dans son parcours. Par la suite, le patient pourra faire ses propres menus en fonction des saisons et surtout en fonction de son ressenti. Quelqu'un de contraint ne sera

pas observant longtemps ou s'appliquera jusqu'à l'atteinte de son but, puis reprendra ses mauvaises habitudes. L'un des objectifs de la chrononutrition est d'offrir au patient l'opportunité de modifier ses habitudes afin qu'il puisse adopter un autre mode de consommation. En dressant ces menus chaque semaine, il pourra rentrer dans une surface de vente en ayant une liste d'aliment à acheter. Ce qui lui permettra d'éviter d'acheter des aliments superflus.

En plus de renouer avec son assiette, le patient réapprendra à faire le lien avec l'aliment car il sera amené à le cuisiner lui-même. Il pourra en sortir avec un sentiment satisfait d'agir pour améliorer sa santé. Il sera aussi plus responsable vis-à-vis de sa consommation et de sa santé. Un patient responsable sera plus enclin à ne pas avoir des conduites à risques et à éviter l'apparition du syndrome métabolique.

Bibliographie

Allaman-Pillet, N., Roduit, R., Oberson, A., Abdelli, S., Ruiz, J., Beckmann, J.S., Schorderet, D.F. et Bonny, C. (2004). Circadian regulation of islet genes involved in insulin production and secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.* 226, 59–66.

Angeletti, L. et Lerond, J. (2017). Revue de la littérature sur l'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression (2017.).

Angotti, M., et Jan, P. (2016). Analyse des habitudes alimentaires chez des sujets ayant constitué un syndrome métabolique issus de la cohorte STANISLAS (2016.).

Anty, R., Gual, P., Huet, P.-M., Marchand-Brustel, Y.L. et Tran, A. (2007). Mise au point: Les stéatopathies métaboliques : conséquences hépatiques du syndrome métabolique. *Metab. Fat. Liver Dis. Hepatic Consequences Metab. Syndr. Engl.* 31, 1127–1134.

Apfeldorfer, G., et Zermati, J.P. (2001). [Cognitive restraint in obesity. History of ideas, clinical description]. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 30, 1575–1580.

Arner, P. (2001). Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann. Med.* 33, 542–546.

Atger, F., Mauvoisin, D., Weger, B., Gobet, C. et Gachon, F. (2017). Regulation of Mammalian Physiology by interconnected Circadian and Feeding Rhythms. *Front. Endocrinol.* 8.

Aubert Roberte (2003). Adipokines : rôle dans l'obésité et l'insulino-résistance. *Ol. Corps Gras Lipides Vol 10 Iss 2 Pp 131-134 2003* 131.

Aubril, C. et Coulon, J. (2018). L'implication du glucose/fructose et de l'alimentation lipidique dans la prévention des maladies métaboliques du XXe siècle (diabète non insulino-dépendant et obésité) (2018.).

Auvinet, E., Hirschauer, C. et Meunier, A.-L. (2014). Alimentations, nutrition et régimes: connaissances, outils, applications (Levallois-Perret; [Paris: Studyrama ; EDNH, École de diététique et nutrition humaine).

Barbe, P. et Pinaquy, S. (2008). Comment définir et analyser les troubles des conduites alimentaires ? *Datarevues0003426600645-C23S22*.

Baxter, A.J., Coyne, T. et McClintock, C. (2006). Dietary patterns and metabolic syndrome--a review of epidemiologic evidence. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 15, 134–142.

Baulieu E.E et Kelly P.A. (1990). Hormones: from molecules to disease (Paris: Hermann, Publ. in Arts and Science [u.a.]).

Björck, I., Liljeberg, H. et Ostman, E. (2000). Low glycaemic-index foods. *Br. J. Nutr.* 83 *Suppl 1*, S149-155.

Bongard, V. et Ruidavets, J.-B. (2007). Comportement alimentaire des sujets diabétiques ou atteints de syndrome métabolique en France: (données issues d'un échantillon d'hommes âgés de 45 à 64 ans). *Médecine Mal. Métaboliques* 1, 37–40.

- Brennstuhl, M.-J. (2018). *Alimentation santé* (Malakoff: Dunod).
- Briot, K. (2018). Bone and glucocorticoids. *Ann. Endocrinol.* 79, 115–118.
- Bulik, C.M., Sullivan, P.F. et Kendler, K.S. (2003). Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int. J. Eat. Disord.* 33, 293–298.
- Carmona-Alcocer, V., Abel, J.H., Sun, T.C., Petzold, L.R., Doyle, F.J., Simms, C.L. et Herzog, E.D. (2017). Ontogeny of circadian rhythms and synchrony in the suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*
- Cathelain, S., Brunault, P., Ballon, N., Réveillère, C. et Courtois, R. (2016). Mise au point: L'addiction à l'alimentation : définition, mesure et limites du concept, facteurs associés et implications cliniques et thérapeutiques. *Food Addict. Defin. Meas. Limits Concept Assoc. Factors Ther. Clin. Implic. Engl.* 45, 1154–1163.
- Chawla, A. et Lazar, M.A. (1993). Induction of Rev-ErbA alpha, an orphan receptor encoded on the opposite strand of the alpha-thyroid hormone receptor gene, during adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 268, 16265–16269.
- Chevallier, L. (2011). *Nutrition: principes et conseils* (Paris: MASSON).
- Chos, D. et Riche, D. (2005). Article original: Apports de sécurité en lipides chez le sportif à haut niveau d'entraînement. *Saf. Fat Intake Athletes High Level Train. Engl.* 20, 74–82.
- Chouvet, G., Mouret, J., Coindet, J., Siffre, M. et Jouvet, M. (1974). Périodicité bicircadienne du cycle veille-sommeil dans des conditions hors du temps. Etude polygraphique. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 37, 367–380.
- Claustrat, B. (2009). Mise au point: Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Melatonin Sleep-Wake Rhythm Disturb. Engl.* 6, 12–24.
- Claustrat, B. et Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 61, 77–84.
- Claustrat, B., Brun, J. et Chazot, G. (2005). Dossier : Troubles des rythmes circadiens: Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. *Med. Sommeil* 1, 11–19.
- Correia, M.L.G. et Rahmouni, K. (2006). Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 8, 603–610.
- Costentin, J. (2004). L'obésité : une épidémie à maîtriser: Éléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire. *Physiol. Neurobiol. Elem. Food Intake Engl.* 62, 92–102.
- Courot, E. et Leininger-Muller, B. (2017). Importance de la chronobiologie dans la prévention et la prise en charge de certaines maladies notamment cardiovasculaires et métaboliques : exemples de la chronopharmacologie et de la chrononutrition (2017.).
- Cummings, C.R., Lea, M.-A., Morrice, M.G., Wotherspoon, S. et Hindell, M.A. (2015). New insights into the cardiorespiratory physiology of weaned southern elephant seals (*Mirounga leonina*). *Conserv. Physiol.* 3.
- Dali-Youcef, N. (2015). Inflammation métabolique et insulino-résistance : Les connaissances actuelles. *Médecine Mal. Métaboliques* 9, 279.
- Davis, J., Bailey, S., Woods, J., Galiano, F., Hamilton, M. et Bartoli, W. (1992). Effects of carbohydrate

feedings on plasma free tryptophan and branched chain amino acids during prolonged cycling (Effets de l'absorption d'hydrate de carbone sur le tryptophane plasmatique et les amino-acides lors d'un exercice de pedalage prolonge). *Eur. J. Appl. Physiol.* 65, 513–519.

Dedenon-Mayer, I. (2008). Etude et description des troubles du comportement alimentaire chez les patients obèses : A propos de 701 cas.

Delivanis, D.A., Iñiguez-Ariza, N.M., Zeb, M.H., Moynagh, M.R., Takahashi, N., McKenzie, T.J., Thomas, M.A., Gogos, C., Young, W.F., Bancos, I., *et al.* (2018). Impact of hypercortisolism on skeletal muscle mass and adipose tissue mass in patients with adrenal adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 88, 209–216.

Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P.F., Wang, T.J., Fox, C.S., Meigs, J.B., D'Agostino, R.B., Gaziano, J.M. et Vasan, R.S. (2007). Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 116, 480–488.

Disse, E. (2017). SY-022: Régulation neuro-hormonale de la prise alimentaire. *Ann. Endocrinol.* 78, 204.

Domenjoud, L. (2008). *Biochimie de Harper* (Bruxelles ; Paris : De Boeck).

Donnelly, K.L., Smith, C.I., Schwarzenberg, S.J., Jessurun, J., Boldt, M.D. et Parks, E.J. (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 115, 1343–1351.

Dubreuil, E. (2013). *Alimentation et athérosclérose*.

Ducluzeau, P.-H. (2006). Dossier - SAS et syndrome métabolique: Le syndrome métabolique en 2006. *Metab. Syndr. 2006 Engl.* 3, 5–11.

Eckel, R.H., Depner, C.M., Perreault, L., Markwald, R.R., Smith, M.R., McHill, A.W., Higgins, J., Melanson, E.L. et Wright, K.P. (2015). Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr. Biol. CB* 25, 3004–3010.

Eschwège, E. (2008). Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s)? *Datarevues0003426600662-C21S32*.

Esler, M., Straznicky, N., Eikelis, N., Masuo, K., Lambert, G. et Lambert, E. (2006). Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity-Related Hypertension. *Hypertens. -DALLAS-* 787.

Fardet, A. (2013). *Structure des aliments et effets nutritionnels* (Versailles: Quae).

Fontaine, E. (2011). Intérêt du régime méditerranéen : extrapolation à la nutrition entérale au long cours / Added value of the mediterranean diet: extrapolation to long term enteral nutrition. *Nutr. Clin. Métabolisme*.

Fortier, C. (1952). Facteurs humoraux et nerveux de la réponse hypophyso-surrénalienne au stress. *Acta Neuroveg. (Wien)* 5, 55–131.

Foster-Powell, K., Holt, S.H.A. et Brand-Miller, J.C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 5–56.

Fredot, É. (2007). *Nutrition du bien-portant: bases nutritionnelles de la diététique* (Paris; Cachan: Tec et Doc : EMI).

Galisteo, M., Duarte, J. et Zarzuelo, A. (2008). Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the

metabolic syndrome. *J. Nutr. Biochem.* 19, 71–84.

Garrigue, E., de Glisezinski, I., Harant, I., Moro, C., Pillard, F., Crampes, F. et Rivière, D. (2006). Métabolisme lipidique et exercice musculaire chez le sujet obèse. *Sci. Sports* 21, 68–73.

Giacco, R., Parillo, M., Rivellesse, A.A., Lasorella, G., Giacco, A., D'Episcopo, L. et Riccardi, G. (2000). Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 23, 1461–1466.

Gibson, T., Stimmler, L., Jarrett, R.J., Rutland, P. et Shiu, M. (1975). Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologia* 11, 83–88.

Girard, J. (2003). Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/sciences* 19, 827–833.

Golay, A., Zech, L., Shi, M.-Z., Chiou, Y. -a. M., Reaven, G.M. et Chen, Y.-D.I. (1987). High Density Lipoprotein (HDL) Metabolism in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus: Measurement of HDL Turnover Using Tritiated HDL. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 512–518.

Gomila S. (2003). Épidémiologie du syndrome métabolique en France (« Epidemiology of metabolic syndrome in France »). *Médecine Nutr.* 39, 89–94.

Govers, R. (2014). Molecular mechanisms of GLUT4 regulation in adipocytes. *Diabetes Metab.* 40, 400–410.

Goyon, A. et Mestres, C. (2017). Aliments : Le riz : bénéfiques et risques pour la santé. *Rice Health Benefits Risks Engl.* 52, 202–209.

Gronfier, C. (2009). Mise au point : Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Physiol. Endog. Circadian Clock Genes Clin. Appl. Engl.* 6, 3–11.

Gronfier, C. (2018). Chronobiologie.

Grosso, G., Marventano, S., Galvano, F., Pajak, A. et Mistretta, A. (2014). Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population : role of caffeinated beverages. *J. Epidemiol.* 24, 327–333.

Guénard, H. (2001). Physiologie humaine (Rueil-Malmaison (Hautes-de-Seine): Pradel).

Guilherme, A., Virbasius, J.V., Puri, V. et Czech, M.P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 367–377.

Hamlat-Khennaf, N., Neggazi, S., Ayari, H., Feugier, P., Bricca, G., Aouichat-Bouguerra, S. et Beylot, M. (2017). Inflammation dans le tissu adipeux péri-artériel et athérome. *C. R. Biol.* 340, 156–163.

Hastings, M.H., Reddy, A.B. et Maywood, E.S. (2003). A clockwork web : circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 649–661.

Hazard, J. et Perlemuter, L. (1990). Endocrinologie (Paris ; Milan : Masson).

Henquin, J.-C. (2004). Pathways in β -Cell Stimulus-Secretion Coupling as Targets for Therapeutic Insulin Secretagogues. *Diabetes* 53, S48–S58.

Henry, S. et Henry, M. (2003). L'huile d'olive : son intérêt nutritionnel, ses utilisations en pharmacie et

en cosmétique ([s.n.]).

Huang, P.L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis. Model. Mech.* 2, 231–237.

Huang, R.-C. (2018). The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed. J.* 41, 5–8.

Idelman, S. (1990). *Endocrinologie : fondements physiologiques* (Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble).

Inutsuka, A., Inui, A., Tabuchi, S., Tsunematsu, T., Lazarus, M. et Yamanaka, A. (2014). Concurrent and robust regulation of feeding behaviors and metabolism by orexin neurons. *Neuropharmacology* 85, 451–460.

Jacob, Aglaée. (2007). *Indice glycémique, charge glycémique et profil de risque cardiovasculaire /*.

Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Taylor, R.H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J.M., Bowling, A.C., Newman, H.C., Jenkins, A.L. et Goff, D.V. (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* 34, 362–366.

Jullien, D. (2008). Physiopathologie du syndrome métabolique. *Pathog. Metab. Syndr. Engl.* 135, 243–248.

Kaur, B., Ranawana, V. et Henry, J. (2016). The Glycemic Index of Rice and Rice Products: A Review, and Table of GI Values. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 215–236.

Keilp, J.G., Stanley, B.H., Beers, S.R., Melhem, N.M., Burke, A.K., Cooper, T.B., Oquendo, M.A., Brent, D.A. et John Mann, J. (2016). Further evidence of low baseline cortisol levels in suicide attempters. *J. Affect. Disord.* 190, 187–192.

Korim, W.S. et Verberne, A.J. (2015). Glucose homeostasis, adrenaline secretion and the perifornical hypothalamic region: an orexinergic connection. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 192, 46.

Lanfume, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C. et Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1174–1184.

Lecerf, J.-M. (2006). Stress et obésité. *Nutr. Clin. Métabolisme* 20, 99–107.

Lefils-Lacourtablaise, J. (2010). *Métabolisme et fonctions des acides gras oméga-3 à longue chaîne au niveau de l'adipocyte*. Thesis. Lyon, INSA.

Leger, D., Metlaine, A. et Gronfier, C. (2018). Mise au point : Physiologie de l'horloge biologique. *Physiol. Biol. Clock Engl.* 47, 964–968.

Léonard, T., Foulon, C. et Guelfi, J.-D. (2005). Troubles du comportement alimentaire chez l'adulte. *Eat. Disord. Adults Engl.* 2, 96–127.

Lluch, A., Herbeth, B., Méjean, L. et Siest, G. (2000). Dietary intakes, eating style and overweight in the Stanislas Family Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 24, 1493–1499.

Lu, M. et Li, C. (2017). Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*

Mackenzie, R.W. et Elliott, B.T. (2014). Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin

signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 7, 55–64.

Magnan, C. (2006). VI^e Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » – Brest, octobre 2005 : Lipotoxicité et insulino-résistance. *Lipotoxicity Insul. Resist. Engl.* 20, 108–113.

Magnan, C. et Ktorza, A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol.* 2, 241–264.

Makhlouf, A.-M., Meyer, P., Tran, C., Pataky, Z., Philippe, J., Pichard, C. et Dibner, C. (2014). P107: Etude du rythme circadien des patients sains, obèses et diabétiques de type 2 : Une étude préliminaire in vitro. *Nutr. Clin. Metab.* 123.

Martin, A. (2014). Apports nutritionnels conseillés pour la population française (Londres ; Paris ; New-York : Tec et Doc : Lavoisier).

Martínez-González, M.A., García-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Covas, M.I., Schröder, H., Arós, F., Gómez-Gracia, E., *et al.* (2012). A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. *PLoS ONE* 7.

Mastorakos, G. et Zapanti, E. (2004). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Neuroendocrine Regulation of Food Intake and Obesity: The Role of Corticotropin Releasing Hormone. *Nutr. Neurosci.* 7, 271–280.

Mavroudis, P.D., Corbett, S.A., Calvano, S.E. et Androulakis, I.P. (2015). Circadian characteristics of permissive and suppressive effects of cortisol and their role in homeostasis and the acute inflammatory response. *Math. Biosci.* 260, 54–64.

McArdle, W.D., Katch, F.I., Katch, V.L. et Nadeau, M. (2001). *Physiologie de l'activité physique : énergie, nutrition et performance* (Paris; [Saint Hyacinthe, Québec: Maloine ; Edisem]).

Meule, A. et Kübler, A. (2012). Food cravings in food addiction : the distinct role of positive reinforcement. *Eat. Behav.* 13, 252–255.

Miller, T.B., Jr et Larner, J. (1973). Mechanism of control of hepatic glycogenesis by insulin. *J. Biol. Chem.* 248, 3483–3488.

Mobbs, O., Van Der Linden, M. et Golay, A. (2007). [Impulsivity--is one of the factors responsible for obesity?]. *Rev. Med. Suisse* 3, 850–853.

Montague, C.T. et O'Rahilly, S. (2000). The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49, 883–888.

Morin, V., Hozer, F. et Costemale-Lacoste, J.-F. (2018). Review of the literature: The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *Eff. Ghreline Sur Sommeil L'appétit Mém. Son Possible Rôle Dans Dépress. Une Rev. Litt. Fr.* 44, 256–263.

Moussette, S. (2006). Activation des voies de PI3 kinase/Akt et ERK1/2 par la ghreline et la des-acyl ghreline dans les cellules musculaires lisses vasculaires : voies potentielles de signalisation dans la modulation de l'athérosclérose.

Muller-Mathieu, I. et Ziegler, O. (2001). Stress, comportement alimentaire et obésité : intérêt du dosage du cortisol salivaire (Vandoeuvre-lès-Nancy : Université de Lorraine. 2017.).

- Narce, M., Rialland, M., Minville-Walz, M., Bellenger, S. et Bellenger, J. (2011). Les acides gras trans : des acides gras bien singuliers: Trans fatty acids: Very peculiar fatty acids. *Médecine Mal. Métaboliques* 5, 247–251.
- Oda, H. (2015). Chrononutrition. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 61 Suppl, S92-94.
- O’Neil, C.E., Nicklas, T.A., Rampersaud, G.C. et Fulgoni, V.L. (2012). 100% orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, decreased risk for obesity, and improved biomarkers of health in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Nutr. J.* 11, 107.
- Pagano, G., Pacini, G., Musso, G., Gambino, R., Mecca, F., Depetris, N., Cassader, M., David, E., Cavallo-Perin, P. et Rizzetto, M. (2002). Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome : further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 35, 367–372.
- Pal, M., Febbraio, M.A. et Lancaster, G.I. (2016). The roles of c-Jun NH₂-terminal kinases (JNKs) in obesity and insulin resistance. *J. Physiol.* 594, 267–279.
- Paquot, N., De Flines, J. et Rorive, M. (2012). L’obésité : un modèle d’interactions complexes entre génétique et environnement.
- Patenaude, J. (2016). Implication de la leptine et du glucose maternel dans le développement de l’adiposité chez le nouveau-né. *Implic. Matern. Leptin Glycaemia Neonatal Adiposity Dev.*
- Pearson, J., Tarabulsky, G.M. et Bussièrès, E.-L. (2015). Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behav. Dev.* 40, 204–215.
- Pereira, M.A., Jacobs, D.R., Van Horn, L., Slattery, M.L., Kartashov, A.I. et Ludwig, D.S. (2002). Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 287, 2081–2089.
- Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., Battezzati, A., Arcelloni, C., Vanzulli, A., Testolin, G., Pozza, G., Del Maschio, A., *et al.* (1999). Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48, 1600–1606.
- Pesta, D.H. et Samuel, V.T. (2014). A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr. Metab.* 11, 53.
- Plumey, L. (2014). *Le grand livre de l’alimentation : Connaître les aliments, bien se nourrir à tout âge de la vie, prendre soin de sa santé grâce à l’alimentation* (Paris: Eyrolles).
- Porter, M.H., Cutchins, A., Fine, J.B., Bai, Y. et DiGirolamo, M. (2002). Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J. Lab. Clin. Med.* 139, 140–146.
- Pursey, K.M., Stanwell, P., Gearhardt, A.N., Collins, C.E. et Burrows, T.L. (2014). The prevalence of food addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale : a systematic review. *Nutrients* 6, 4552–4590.
- Quera-Salva, M.-A. et Claustat, B. (2018). Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d’une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l’insomnie. *Melatonin Physiol. Pharmacol. Asp. Relat. Sleep Interest Prolong.-Release Formul. Circadin® Insomnia Engl.* 44, 548–557.
- Quilliot, D. et Ziegler, O. (2002). Résistance à l’action des catécholamines, de la leptine et de l’insuline

au cours de l'obésité [Ressource électronique] : étude de la réactivité du système nerveux autonome "in vivo" et de la lipolyse "in vitro" ([S.l.] : [s.n.]. 2002.).

Ranawana, D.V., Henry, C.J.K., Lightowler, H.J. et Wang, D. (2009). Glycaemic index of some commercially available rice and rice products in Great Britain. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 60 Suppl 4, 99–110.

Reisenzein, R. (1983). The Schachter theory of emotion: two decades later. *Psychol. Bull.* 94, 239–264.

Reynolds, R.M. (2016). Impact of maternal steroids during pregnancy. *Ann. Endocrinol.* 77, 677–679.

Ripperger, J.A., Shearman, L.P., Reppert, S.M., and Schibler, U. (2000). CLOCK, an essential pacemaker component, controls expression of the circadian transcription factor DBP. *Genes Dev.* 14, 679–689.

Roberfroid, M.B., Coxam, V., and Delzenne, N. (2008). *Aliments fonctionnels* (Paris: Tec et Doc : Lavoisier).

Saltiel, A.R. et Kahn, C.R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799–806.

Samara, A. et Visvikis-Siest, S. (2008). *Etude des adipokines en relation avec le syndrome métabolique et l'inflammation* (2008.).

Sato, H., Nagashima, K., Ogura, M., Sato, Y., Tahara, Y., Ogura, K., Yamano, G., Sugizaki, K., Fujita, N., Tatsuoka, H., *et al.* (2016). Src regulates insulin secretion and glucose metabolism by influencing subcellular localization of glucokinase in pancreatic β -cells. *J. Diabetes Investig.* 7, 171–178.

Savage, D.B., Petersen, K.F. et Shulman, G.I. (2005). Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 45, 828–833.

Schakman, O., Gilson, H. et Thissen, J.P. (2008). Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J. Endocrinol.* 197, 1–10.

Schreiber, W., Schweiger, U., Werner, D., Brunner, G., Tuschl, R.J., Laessle, R.G., Krieg, J.-C., Fichter, M.M. et Pirke, K.-M. (1991). Circadian pattern of large neutral amino acids, glucose, insulin, and food intake in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Metab. Clin. Exp. USA* 503.

Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., Kotani, K., Nakamura, T., Yamashita, S., Miura, M., Fukuda, Y., Takemura, K., *et al.* (1996). Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.* 2, 800–803.

Shulman, G.I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106, 171–176.

Stunkard, A. et McLAREN-HUME, M. (1959). The results of treatment for obesity: a review of the literature and report of a series. *AMA Arch. Intern. Med.* 103, 79–85.

Theriault, A., Cheung, R. et Adeli, K. (1992). Expression of apolipoprotein B In Vitro in cell-free lysates of HepG2 cells: Evidence that insulin modulates ApoB synthesis at the translational level. *Clin. Biochem.* 25, 321–323.

Tison, E. (2005). Syndrome métabolique : diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires. *Metab. Syndr. Diagn. Card. Vasc. Conséquences Engl.* 2, 423–430.

Torres-Farfan, C., Richter, H.G., Rojas-García, P., Vergara, M., Forcelledo, M.L., Valladares, L.E., Torrealba, F., Valenzuela, G.J. et Serón-Ferré, M. (2003). mt1 Melatonin Receptor in the Primate

- Adrenal Gland: Inhibition of Adrenocorticotropin-Stimulated Cortisol Production by Melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *88*, 450–458.
- Tounian, A., Laferrere, B. et Guy-Grand, B. (2005). Biologie générale : La ghréline : seule hormone orexigène connue. *Cah. Nutr. Diet.* *40*, 270–280.
- Valenzuela, F.J., Torres-Farfan, C., Richter, H.G., Mendez, N., Campino, C., Torrealba, F., Valenzuela, G.J. et Serón-Ferré, M. (2008). Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? *Endocrinology* *149*, 1454–1461.
- Van Cauter, E., Désir, D., Decoster, C., Féry, F. et Balasse, E.O. (1989). Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *69*, 604–611.
- Wang, N., Zhu, F., Chen, L. et Chen, K. (2018). Proteomics, metabolomics and metagenomics for type 2 diabetes and its complications. *Life Sci.* *212*, 194–202.
- Watson, P. (2008). Nutrition, the brain and prolonged exercise. *Eur. J. Sport Sci.* *8*, 87–96.
- Wémeau, J.-L., Schlienger, J.-L. et Vialettes, B. (2014). Surrénales. In *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.*, (Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson), pp. 114–115.
- Williams, D.E., Prevost, A.T., Whichelow, M.J., Cox, B.D., Day, N.E. et Wareham, N.J. (2000). A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.* *83*, 257–266.
- Yasrebi, A., Hsieh, A., Mamounis, K.J., Krumm, E.A., Yang, J.A., Magby, J., Hu, P. et Roepke, T.A. (2016). Differential gene regulation of GHSR signaling pathway in the arcuate nucleus and NPY neurons by fasting, diet-induced obesity, and 17 β -estradiol. *Mol. Cell. Endocrinol.* *422*, 42–56.
- Yki-Järvinen, H. (2002). Ectopic fat accumulation : an important cause of insulin resistance in humans. *J. R. Soc. Med.* *95 Suppl 42*, 39–45.
- Yoshino, J. et Imai, S.-I. (2010). A clock ticks in pancreatic beta cells. *Cell Metab.* *12*, 107–108.
- Young, M.E. et Bray, M.S. (2007). Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. *Sleep Med.* *8*, 656–667.
- Zabolotny, J. m., Kim, Y.-B., Welsh, L. a., Kershaw, E. e., Neel, B. g. et Kahn, B. b. (2008). Protein-tyrosine Phosphatase 1B Expression Is Induced by Inflammation in Vivo. *J. Biol. Chem.* 14230.
- Ziegler, O., Mathieu, J., Böhme, P. et Witkowski, P. (2017). Le Binge Eating Disorder en 2017 : de l'impulsivité à la compulsivité, les ouvertures du DSM-5. *Binge Eat. Disord.* 2017 Impuls. Compulsivity New Adv. DSM-5 Engl. *11*, 237–245.
- Zvonic, S., Ptitsyn, A.A., Conrad, S.A., Scott, L.K., Floyd, Z.E., Kilroy, G., Wu, X., Goh, B.C., Mynatt, R.L. et Gimble, J.M. (2006). Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* *55*, 962–970.

2019

CARDELLINI Romain

ANNEXE :
Carnet de recettes

**[GUIDE PRATIQUE DE LA
CHRONONUTRITION]**

Contenu

La mise en place de cette méthode.....	104
Le petit- déjeuner :	105
Les crêpes	107
Fromage blanc aux fruits rouges	107
Crêpes Salées au sarrasin	107
Pancake :	107
Muesli au quinoa	108
Muffins	108
Croque-monsieur	108
Œuf au saumon fumé.....	108
Pancake à la banane.....	109
Brioche légère.....	109
Muesli maison	109
Granola	110
Le déjeuner.....	111
Salade de choux rouge aux pommes	111
Salade de thon :	112
Quinoa aux lentilles.....	112
Riz aux trois poivrons.....	112
Courgettes poulet-curry	113
Lasagnes de chou vert	113
Tomates et Courgettes aux farces surprises.....	113
Flanc au thon	113
Boulettes light.....	114
Galettes poulet-curry	114
Pizza au saumon	114
Quinotto.....	115
Cheeseburger de régime	115
Lasagne d'aubergine.....	115
Galettes de Sardines aux épices.....	116
Poulet tandoori	116
Le dîner :	117

Chicon braisée	117
Courgettes à l'orientale	117
Blanc de volailles aux petits légumes.....	117
Petit pois en verdure	118
Taboulé de chou-fleur	118
Salade de choux rouge aux pommes	118
Salade de thon :	119
Quinoa aux lentilles.....	119
Riz aux trois poivrons.....	119
Courgettes poulet-curry	120
Lasagnes de chou vert	120
Tomates et Courgettes aux farces surprises.....	120
Recette d'accompagnements :	121
Les collations :.....	122

Chères lectrices, chers lecteurs,

À travers ce livret, vous découvrirez un moyen de vous affiner sans pour autant vous priver. En effet, la chrononutrition permet au sujet en quête d'affinement une méthode qui permet à la fois de réduire les réserves caloriques tout en se faisant plaisir et en consommant des plats bons pour la santé.

Au cours de la journée, les besoins du corps changent, rendant l'impact de la nourriture très différents en fonction de sa composition et du moment où l'on va l'ingérer. En se basant sur cela, il vous sera proposé diverses recettes concernant les différents repas dans le but de réduire les réserves inutiles et désagréables.

La chrononutrition va vous permettre dans un premier temps d'éviter les petites fringales, mais aussi elle va vous permettre d'assurer une journée complète du petit déjeuner au repas, en évitant les baisses de performances et de la finir dans les meilleures conditions pour trouver un sommeil réparateur.

En composant vos menus, vous vous donnerez aussi l'occasion de renouer avec les aliments. Ainsi, vous trouverez par vous-mêmes votre menu idéal. En effet, cette méthode n'est pas uniquement un moyen de perdre des formes trop prononcées, elle a pour but également de redonner sa place au médicament le plus efficace, à savoir : votre assiette. En mangeant plus sainement, vous allez naturellement réduire l'impact de certaines maladies sur votre santé (hypertension artérielle, diabète de type II, formation de plaque d'athérome, etc.)

Cette logique d'alimentation se reposant sur les cycles biologiques du corps humain, elle est adaptée à tous (hors contexte pathologique), ce qui vous permettra de partager ces recettes avec votre entourage, pour le plaisir et la santé de chacun.

Loin d'être exhaustif, ce manuel vous permettra de vous donner des outils pour fabriquer vous-mêmes vos menus santé.

Bonne lecture !

Romain CARDELLINI

La mise en place de cette méthode.

Pour ne pas trop s’emmêler avec les différentes recettes, il est bon de dresser par avance ce dont va se composer notre menu pour la semaine. De plus, cela vous permettra de savoir ce que vous devez acheter lors des commissions, et éviter ainsi d’acheter trop de choses et de se laisser tenter par les achats sur un « coup de tête » souvent de mauvaise augure pour votre affinement.

Ce tableau pourra ressembler par exemple à cela :

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Petit-déjeuner	Galette d’avoine sirop d’agave Fromage blanc aux fruits rouges Thé vert	Œufs sur le plat Muesli au fromage blanc Thé vert	Galette d’avoine sirop d’agave Fromage blanc aux fruits rouges Thé vert	Pancake à la banane Muesli au fromage blanc Thé vert	Galette d’avoine sirop d’agave Fromage blanc aux fruits rouges Thé vert	Œufs sur le plat Muesli au fromage blanc Thé vert	Pancake Flocons d’avoine au fromage blanc et fruits exotiques Thé vert
Déjeuner	Riz Filet de dinde Mâche Yaourt	Taboulé de chou-fleur Filet de dinde Fromage blanc à la grecque	Salade de Lentilles Blanc de dinde Fruit	Salade de thon Pain complet (2tranches) Pomme	Courgettes poulet-curry Riz Fromage blanc	Tomates et courgettes aux farces surprises Riz Salade de fruits	Pizza au saumon Salade verte Salade de fruits
16h	Pomme	Barre cacao noisette	Pomme	Pomme	Barre caco noisette	Tarte aux pommes	Financiers au chocolat
Diner	Salade de haricot Filet de colin	Lentille Riz Salade verte	Riz aux trois poivrons Fromage blanc	Courgettes poulet-curry Salade de pois chiche	Tomates et courgette aux farces surprises Salade de quinoa aux noix	Blanc de volaille aux petits légumes Riz Yaourt nature	Lasagnes d’aubergine Salade verte Fromage blanc

Le petit- déjeuner :

Bon nombre d'entre vous me l'ont déjà fait remarquer : « le matin, je n'ai pas le temps de déjeuner ».

Ce repas est le pilier qui assure une bonne journée. En effet, le corps se réveille d'un jeûne de 7 à 10h, il faut lui apporter son fioul pour lui permettre de résister à une journée intense.

Si c'est par manque d'appétit, il faudra essayer de manger un peu puis d'augmenter progressivement les rations avec le temps. Si c'est par manque de temps, quasiment toutes les recettes peuvent se préparer le soir pour ne plus avoir qu'à en profiter le matin.

De quoi se compose un petit déjeuner type ?

Bien que ce repas soit important, nous devons surtout nous focaliser sur certains types de nutriments, les plus importants étant les graisses et les protéines. Celles-ci vont permettre au corps de synthétiser les bons messagers pour réveiller le cerveau.

De plus, ce que vous consommez le matin est utilisé durant la journée, d'où l'intérêt d'avoir une ration suffisante et bien choisie. « Si vous voulez manger une tartiflette, mangez-la le matin » !

Niveau sucre, nous allons nous focaliser sur les sucres complexes (aussi connu sous le nom de « lents ») mais attention, le pain blanc préparé à partir de farine blanche rentrera dans la catégorie sucres rapides et aura des bienfaits limités, car il est digéré trop rapidement. En effet, il permettra de couvrir les besoins caloriques pendant quelques heures à peine (responsable du « creux de 11h »). Donc il faudra limiter les petits déjeuners à base de pain blanc, confiture et croissant. En effet, les sucres étant une source d'énergie très importante, elle pourra limiter l'absorption de nutriments bien plus intéressants (lipides et protéines).

Attention à la qualité de vos aliments :

- Pour les huiles, privilégiez les huiles végétales, dont la reine est l'huile d'olive, mais l'huile de colza fera bien l'affaire...
- Pour les œufs, privilégiez les œufs issus de poules élevées en plein air et nourries au grain. Sur les œufs d'élevages vous trouverez un code commençant par un chiffre (0, 1, 2 ou 3) suivi de 2 lettres (pays d'origine) s'achevant par une autre série de chiffres (par exemple : 0FR...). Privilégiez les œufs débutant par un 0 ou 1, car riche en bon lipides (voir en oméga 3)
- Pour les graisses, il faut essayer de consommer un maximum d'oméga 3. Vous pouvez vous supplémenter, ou alors pour les plus courageux débiter la journée avec une bonne assiette de petits poissons des mers froides (sardines, maquereaux, etc.)
- Osez les laits végétaux.
- Consommer du thé vert de préférence. 2 ou 3 tasses de café peuvent aussi être consommé pour les différentes vertus du café notamment en tant que protecteur hépatique.
- N'hésitez pas à faire des petits déjeuners copieux, ce qu'il y a de trop pourra vous servir pour la collation de 16h ou en dessert au déjeuner.

Les œufs :

- À la coque (avec des mouillettes de pains complets !!) au plat (avec du fromage râpé), en omelette, brouillés, pochés, etc...
- (Entre 1 et 3 par personne)

Les viandes :

- Vous pouvez vous préparer des escalopes de viande blanche (poulet, dinde, ...)
- Jambon blanc, blanc de dinde
- Bacon pauvre en sel
- Petits poissons des mers froides (sardines, maquereaux, hareng, roll mops, ...)
- Charcuterie/terrines (à limiter)

Les fromages :

- Fromage frais de brebis ou chèvre
- Fromage blanc
- Fromage à croûte dur
- Fromages végétaux

Les céréales :

- Flocons d'avoine
 - En mélange : muesli, granola, etc.
 - En porridge (avec du lait)
 - En barre protéinée (avec des protéines en poudre)
- Flocons de sarrasin
- Flocons d'orge

Les farines :

- Blé complet
- Sarrasin
- Avoine

Fruits :

- Riche en Vitamines C (kiwi, orange, bol de fraise / fruits rouges, ...)

Quelques recettes :

Crêpes

Ingrédients :

- 3 œufs entiers
- 70g de farine ou flocons d'orge, d'avoine ou sarrasin
- 250 ml d'eau
- +/- Sirop d'agave
- Casser les œufs et mélanger les avec la farine jusqu'à obtenir un ensemble homogène
- Faire cuire à la poêle

- Ces crêpes peuvent se déguster nature ou avec un peu de sirop d'agave ou encore des fruits (purée de banane, compote, fruits rouges)
- Vous pouvez préparer vos crêpes le soir pour le matin, et en garder pour une collation ultérieure.
- Peut être préparé le soir

Fromage blanc aux fruits rouges

Ingrédients :

- 100 à 300 g de fromage blanc
- Fruits rouges frais ou congelés
- +/- 20g de purée d'amande
- Mélanger le tout
- Dégustez

- Rapide à préparer, il pourra très bien finir un petit déjeuner
- Peut être préparé le soir

Crêpes salées au sarrasin

Ingrédients :

- 125g de farine de Sarrasin
- 2 à 3 œufs
- 25cl de lait de vache ou végétale
- 50 à 100g de fromage
- Levure chimique
- Mélangez La farine aux œufs puis verser le lait jusqu'à obtention d'un mélange homogène
- Ajouter la levure et le fromage
- Laisser reposer 20 à 30 minutes
- Dans une poêle huilée faite cuire les crêpes

- Cette préparation peut être réalisée le soir pour le matin

Pancakes

Ingrédients :

- 70 à 140 g de farine complète
- 1 sachet de levure chimique
- 3 Œufs
- 10 cl de lait (vache ou végétale)
- +/- fleur d'oranger
- +/- Sucralose
- Mélangez La farine aux œufs puis verser le lait jusqu'à obtention d'un mélange homogène
- Ajoutez la levure
- Laisser reposer 20 à 30 minutes
- Déposer de petites portions de pâtes sur une poêle chaude(attention se cuit très rapidement)

- Peut se préparer le soir
- Peut se déguster avec du sirop d'agave même un beurre de cacahuète/amande

Muesli au quinoa

Ingrédients :

- 50g de quinoa cru
- 10 amandes
- 100g de fruits rouges
- 1 galette de riz soufflé
- 300ml de lait de Soja ou végétal
- 20g de protéines de soja en poudre
- Faites cuire le quinoa dans 2 fois son volume d'eau (10minutes)
- - Mélangez dans un bol, le quinoa cuit, les amandes, les fruits rouges, la galette de riz émietée, verser dessus les protéines de soja mélangé au lait

- Bonne solution pour les personnes souhaitant débiter un régime végétarien.

Muffins

Ingrédients :

- 2 œufs entiers
- 1 yaourt nature ou aromatisé 0%
- 50g de farine de pois chiche
- 1 pointe de couteau de sucralose
- Pépites de chocolat noir
- Mélangez les œufs, le yaourt, la farine de pois chiche et le sucralose
- Ajoutez les pépites de chocolats
- Dans des moules, faites cuire au four à 180°C 15 minutes

- Peut très bien servir de collation ou dessert

Croque-monsieur

Ingrédients :

- 2 tranches de pains complets
- 2 tranche de jambon
- 10g de beurre (riche en oméga 3 si possible)
- 1 boule de mozzarella
- Préchauffez le four à 200°C
- Beurrez les tranches de pains
- Répartissez le jambon et la mozzarella égouttée et découpée
- Faites dorer 10 minutes

Œuf au saumon fumé

Ingrédients :

- 2 à 3 œufs
 - 1 tranche de saumon ou truite fumé
 - Le saumon peut être remplacé par des tranches de fromages
 - 2 grandes tranches de pains complet
 - 10g de beurre
 - Faites griller le pains et beurrez
 - Disposer le saumon sur le pain et tranchez le en bâtonnets
 - Pour les œufs, les faire cuire 3 minutes dans l'eau bouillante avec un filet de vinaigre
 - Une fois cuit , disposez le dans un coquetier et découpez le haut de l'œufs.
 - Dégustez en trempant les mouillettes au saumon dans l'œuf coqué
-

Pancakes à la banane

Ingrédients :

- 2 bananes
 - 2 œufs
 - +/- 1 cuillère à soupe de purée d'amandes
 - Passer les bananes au four à micro-ondes pour ramollir les bananes
 - Mélangez les œufs et la purée de bananes (et éventuellement la purée d'amandes)
 - Cuire avec une poêle bien chaude
-

Brioche légère

Ingrédients :

- 100g de fromage blanc 0%
 - 3 œufs entiers
 - Une pincée de sucralose
 - 2 cuillère à soupe de maïzena
 - Arome vanille
 - Mélangez le fromage blanc, les 3 jaunes d'œufs, le sucralose la maïzena et les arômes, jusqu'à obtention d'un mélange homogène
 - Montez les 3 blancs en neige et ajoutez au mélange précédant
 - Dans des moule à bord haut, cuire au four à 200°C 1à minutes puis 165°C pendant 20-25 minutes
 - Laissez refroidir recouvert d'un linge
-

Muesli maison

Ingrédients :

- 3 CC de noix de coco
 - 1 pincée de cannelle
 - 1 poignée de noisettes concassées
 - 20g de chocolat au lait en petits morceaux
 - (On peut mettre ce que l'on veut : raisins secs, amandes, noix de pécan, fruits secs, bananes séchées etc...)
 - 1 pincée de sel
 - 1 peu d'eau
 - 4 c.s. de farine
 - 3 c.s. de sucralose ou sucre
 - 3 c.s. de sirop d'agave
 - 4 c.s. d'huile de tournesol
 - 100 g de flocons d'avoine
- Faites fondre le sucre et le sirop dans une casserole, puis ajoutez l'huile
 - Mélangez les autres ingrédients (sauf le chocolat) et ajoutez au mélange précédant
 - 3 cuillère à soupe d'eau pour humidifier
 - Disposer sur une plat de four recouvert de papier de cuisson, faites cuire 20 minutes à 180°C en mélangeant au cours de la cuisson
 - Rajoutez les morceaux de chocolat (facultatifs)
 - Conservez dans un récipient fermé hermétiquement
-

Granola

Ingrédients

- 300 g de flocons d'avoine
 - 150 g d'un mélange amande et noisettes rapidement mixé
 - 2 CS d'huile de noisette
 - 4 CS de sirop d'agave
 - 1 CC de mélange d'épices à Spéculoos (vous pouvez par exemple utiliser de la cannelle, ou un mélange d'épices à pain d'épices)
 - Quelques noisettes et amandes entières
 - Une petite poignée de fruits secs (ici raisins et dattes coupées en morceaux)
- Mélangez les flocons d'avoine avec le sirop d'agave et l'huile de noisettes
 - Ajoutez les amandes et noisettes grossièrement mixées. Ajoutez des épices, mélangez encore une fois.
 - Versez le mélange sur une plaque de cuisson. Parsemez les noisettes et amandes et enfournez pour 10 minutes à 150°C. mélangez et laissez 10 minutes supplémentaires. Laissez jusqu'à ce que les flocons dorent
 - Une fois refroidi, ajoutez des fruits secs, puis conservez dans un bocal fermé hermétiquement.
-

Le déjeuner.

L'important pour ce repas, c'est de bien tenir jusqu'au soir. Ce que l'on doit retrouver dans ce menu : des glucides (complets) pour l'énergie ainsi que des protéines (animales ou végétales) pour la reconstruction musculaire et pour rebooster votre cerveau et aussi des légumes (salades, etc.).

En termes de salade, on peut faire diverses salades aux propriétés nutritionnelles intéressantes :

- Salades de tomates / basilic / huile d'olive
- Salades d'haricots blancs / cumin
- Mâche (riche en oméga 3) à l'huile d'olive/ herbes de Provence
- Salade haricot rouges / cumin / huile d'olive
- Salade de pois chiches / cumin / huile d'olive
- Salade de lentilles /noix / pommes / carottes / endives / huile d'olive / vinaigre de cidre

En termes d'accompagnement, on pourra avoir recours à divers ingrédients tel que :

- Du riz complet ou basmati (1 à 2 verres à moutarde de riz sec par personne) : respecter la cuisson, il faut que le riz ne soit pas trop cuit afin qu'il garde ses qualités nutritives. Il faut donc qu'il soit encore croquant. Si vous le préparer de la veille pour le lendemain, n'hésitez pas à le laisser un peu sécher à l'air libre quand vous le refroidissez.
- Des pâtes oui, mais complètes. En effet, le but du repas de midi est de pouvoir être assez nourrissant pour tenir jusqu'au dîner, et les pâtes complètes sont un allier de poids. Les pâtes blanches, en étant produites avec de la farine blanche raffinée, ont perdu énormément en qualité nutritionnelle pour promouvoir leurs qualités gustatives. Avec la farine complète, les glucides complexes de cette dernière sont digérés lentement dans l'intestin, contrairement aux farines blanches. Elles permettront une assimilation plus lente des glucides et un apport constant durant l'après-midi, luttant efficacement contre les fringales et les coups de mou.
- La semoule (100g)
- Le boulgour
- Le quinoa
- Les mélanges de céréales
- Les légumineuses : haricot blanc/rouge, fève, lentilles, pois chiche, etc...

Salade de choux rouge aux pommes

Ingrédients (pour 2 personnes)	
- ¼ de chou rouge (150g)	-Rincer puis râper le chou, éplucher et couper la pomme en petits cubes
- ½ pomme	-Mélangez huile et vinaigre dans un saladier ;
- 4 cuillères d'huile de noix	assaisonner
- 2 cuillères de vinaigre	- Ajouter au mélange, chou, pomme et noix
- Des noix brisées	

Salade de thon :

Ingrédients : (pour 1 personne)	
- 1 boîte de thon à l'huile	-Couper tomate, concombre, champignon, poireau cuit et l'oignon en petits morceaux. Placer dans un saladier.
- 1 tomate	- Ajouter le thon avec son huile, le vinaigre (3 cuillères à soupe), la levure et poivrer
- 1 concombre	-Mélanger et servir
- 1 champignon de paris	
- 1 poireau cuit	
- ½ oignon rouge	
- 1 cuillère à soupe de levure de bière	
- Vinaigre balsamique	
La levure de bière est très riche en vitamines B	Servir avec un fruit.

Quinoa aux lentilles

Ingrédients :	
- 2 verres de quinoa	-Préparer l'oignon et coupé le en lamelles, couper les tomates en dés
- 200g de lentilles	-Faites revenir les oignons avec l'huile chaude dans un fait-tout, une fois dorés, y ajouter les lentilles et les dés de tomates, saupoudrer de curry et recouvrir d'eau, saler et poivrer. Laisser mijoter 20minutes.
- 1oignon	-Dans de l'eau bouillante, mettre le quinoa et le laisser pendant 5minutes
- 2 tomates	-Servir chaud
- 3 cuillères à soupe d'huile	
- 2 cuillères de curry	
Le quinoa est un ingrédient très intéressant, car il est riche en magnésium et vitamines. Les lentilles sont un très bon moyen de remplacer les viandes animales	Accompagner ce plat d'une salade et/ ou des courgettes sautées, voir 100g de viande

Riz aux trois poivrons

Ingrédients

- 2 verres de riz complets
- 1 poivron vert, 1 poivron rouge et un jaune
- 1 boîte de petit pois naturel
- 1 oignon
- Huile d'olive
- 1 pincée de piment de Cayenne
- Thym

-Préparer les poivrons en cube

-Emincer l'oignon et les faire revenir dans l'huile chaude dans une poêle, laisser dorer en remuant. Puis ajouter les poivrons.

-saler, poivrer et ajouter le thym. Laisser mijoter une dizaine de minutes.

-Une fois les poivrons ramollis, y ajouter le riz et 4 verres d'eau chaude.

-Egoutter les petits pois et les ajouter à la préparation

-Mélanger et laisser cuire jusqu'à ce que le riz soit cuit

Accompagner d'une salade et d'un fruit,
Ou même 100g de viande et un fruit.

Courgettes poulet-curry

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 200g de blanc de poulet
- 2 courgettes
- 1 oignons
- 100g de champignons
- 1 cube de bouillon (volaille, légumes, bœufs, etc..)
- 1 cuillère à café de Maïzena
- 1 cuillère à café de curry
- Huile d'olive
- Thym

-Emincer les oignons, laver et couper les courgettes en rondelles, préparer les champignons(s'ils sont frais)

-Couper les blancs de poulet en petites aiguillettes.

-Faire revenir les oignons à la poêle avec l'huile d'olive, et faire dorer le poulet.

Ajouter le curry.

-Ajouter les champignons et les courgettes. Mélanger et ajouter le bouillon (soit fondu dans un peu d'eau, soit directement dans le mélange)

-Faire mijoter à feu doux (25-30minutes) et ajouter la maïzena pour épaissir le mélange

Peut se servir avec du riz (2verres), une salade +/- un fruit

Lasagnes de chou vert

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 400g de chou vert
- 100g de tomates concassées
- 150g de viandes hachées (à 5% de matière grasse)
- 1 à 2 cuillère(s) à café de concentré de tomates
- 2 boule de mozzarella
- 1 oignon 2 gousse d'ail
- 100g de champignons
- Huile d'olive
- Thym

-Effeuille le chou, les rincer et les cuire à l'eau bouillante (5 minutes) et faire refroidir

-Emincer les oignons, écraser l'ail et faire revenir le tout à la poêle avec l'huile d'olive.

Rajouter la viande, le thym. Saler, poivrer

-Rajouter les tomates et le concentré et laisser réduire.

-Dans un plat en verre(pyrex®)disposer une couche de feuille, une couche de viande, puis de chou et répéter jusqu'au bord du plat.

Recouvrir de rondelles de mozzarella

-Cuire au four à 180°C 30-40minutes

Peut être servi avec une portion de pâtes complètes, ou une salade verte.

Tomates et courgettes aux farces surprises.

Ingrédients(pour 2 personnes)

- 2 tomates rondes
- 2 courgettes
- 150g de blanc de dinde
- 100g de fromages de chèvres
- 1 œufs entier
- 1 cuillère à soupe de ciboulette
- 1 cuillère à café de curcuma
- Ail haché

-Vider les courgettes et les tomates

-Pour la farce : Mélanger la dinde haché(ou en très petits morceaux) avec la farce des légumes évidés, avec le fromage de chèvre dans un grand saladier, y ajouter la ciboulette et le curcuma, y ajouter l'œuf.

-farcir les légumes et faire cuire au four à 180°C (30 minutes)

Servir avec une portion de riz complet, ou basmati (1 verres de riz cru par personne)

Flanc au thon

Ingrédients (Pour 2 personnes)

- 2 œufs entiers
- 4 blancs d'œufs
- 2 tomates
- 1 conserve de thon
- 2 cuillère à soupe de fromage blanc allégé
- Herbes de Provence

-Battre les 2 œufs en omelettes en omelette.

- A côté, couper es tomates en petits dés, émietter le thon, ajouter le fromage blanc et les blancs d'œufs. Mélanger.

- Placer l'omette au fond d'un plat allant au four recouvrir de la préparation et faire cuire à 180°C 20 à 25 minutes.

Servir avec une salade verte

Boulettes light

Ingrédients(pour 2 personnes)

- 200g de viandes hachées à 5% de MG
- 1 œufs
- 1oignon 1gousse d'ail
- Cumin / herbes de Provence

-Au Mixeur : mélanger l'oignon, l'ail et les épices. Ajouter la viande, l'œuf. saler poivrer

-Disposer le mélange en boulettes, et faire cuire à la poêle avec un peu d'huile

Servir avec une salade de riz et poivrons ou un portion de pate complète.

Galettes poulet-curry

Ingrédients(pour 2 personnes)

- 200g de blanc de poulet
- 2 cuillères à soupe de fromage blanc
- 2 œufs entiers
- 1 cuillère à café de moutarde
- Curry
- 1 Echalote

-Mixer les ingrédients ensemble (attention à l'assaisonnement)

- Disposer en petites boulettes sur une poêle, faire dorer

Servir avec une portion de riz, et une salade de mache.

Pizza au saumon

Ingrédients (pour 1 personne)

- 30g de son d'avoine
- 100ml de lait végétal
- 1oeuf entier +1 blanc d'œuf
- 2 carrés frais à 0% de MG ou tout autre fromage à tartiner allégé
- 50g de saumon fumé
- Légumes : aubergine, poivron, artichaut , au choix

-Mélanger le son d'avoine, le lait, l'œuf entier et le blanc, faire cuire le mélange dans une poêle pour faire cuire la pâte sur chaque face. Placer sur une feuille de cuisson au four
- Etaler le fromage à tartiner et disposer le saumon et les légumes
-Mettre au four 5minutes (position grill).

Peut se déguster avec une salade verte.

Quinotto

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 150g de quinoa
- 200g de blanc de poulet
- 500ml de bouillon de volaille
- 1 oignon
- 100g de champignon de Paris
- 1 cuillère à soupe de crème fraiche allégée ou fromage blanc 0%
- 2 cuillères à soupe de parmesan râpé
- Huile d'olive
- Persil

-Faire roussir le quinoa cru dans une casserole dans de l'huile d'olive. Au fur et à mesure ajouter le bouillon de poule en remuant le quinoa. Une fois le bouillon bu, en rajouter et répéter jusqu'à cuisson du quinoa.
-Faire revenir les oignons et les champignons, faire dorer les blancs de poulets.
-Ajouter au quinoa une cuillère à soupe de crème fraiche, les oignons ,champignons, persil et le parmesan. A servir avec le poulet

Cheeseburger de régime

Ingrédients : (pour 1 personne)

- 1 œuf entier
- ½ sachet de levure chimique
- 20g de son d'avoine
- 10g de son de blé
- 60g de fromage blanc 0% de MG
- 100g de steak haché 5% de MG
- 1 tranche fromage en tranche (emmental, comté)
- ½ tomate
- Salade verte
- 2 cornichons
- Ketchup/Moutarde

-Pour le pain : mélanger le son d'avoine et de blé, l'œuf, le fromage blanc et la levure chimique. Cuire dans un moule(pour donner la forme au pain), au micro-onde 4minutes à 600 watts. Démouler et laisser refroidir.
-Couper tomates et cornichons en rondelle, cuire le steak à la poêle, couper le pain en deux et dresser le hamburger avec la salade, tomates cornichons le fromage et les sauces.

Servir avec une salade

Lasagnes d'aubergine

Ingrédients (pour 2 personnes) :

- 2 aubergines
- 200g de tomates concassées
- 250g de viande hachées
- 1 oignon
- 2 gousses d'ail
- Huile d'olive
- Basilic

-Faire fondre l'oignon et l'ail dans l'huile d'olive à la poêle, ajouter tomates et la viandes, laisser cuire à feu doux.
-préparer les aubergines et les découper dans le sens de la longueur, les faire griller sur les deux coté en les ayant laissé un peu tremper dans l'huile d'olive préalablement.
-Disposer dans un plat à gratin, une couche de sauce une couche d'aubergines, sauce, aubergine, etc...
-Faire cuire pendant 30 minutes à 180°C

Peut être servi avec une portion de riz basmati.

Galettes de sardines aux épices.

Ingrédients (pour 1 personne) :

- 1 boîte de sardines entière à l'huile d'olive ou sans huile
- 30g de flocons d'avoines (ou farine d'avoine)
- 1 œuf entier
- 1 cuillère à café de curcuma
- ½ citron

-Réduire l'avoine en poudre au mixeur, rajouter l'œuf, le curcuma ,les sardines égouttés. Mélanger jusqu'à obtention d'une préparation homogène.
- Faire revenir la galette à la poêle pour la dorer de chaque coté.

Servir avec une salade verte.

Poulet tandoori

Ingrédients :

- 2 cuisses de poulet
- 1 yaourt nature ou 125g de fromage blanc 0% de MG
- 1 cuillère à soupe d'épices tandoori
- 2 gousses d'ail
- Gingembre en poudre
- ½ citron

-Mélanger le yaourt, les épices, l'ail écrasé, le gingembre, le jus de citron, sel-poivre.
-Enduire les cuisses de poulet avec cette préparation , mettre dans du papier d'aluminium et laisser reposer une nuit.
- Faire cuire les cuisses 30 minutes au four 200°C

Servir avec une salade de pois chiche, ou une portion de riz et 2 portions de légumes.

Le dîner :

Pour le dernier repas de la journée, ce qu'il faut avoir en tête, c'est qu'il doit être léger. En effet, le soir tous les apports en trop seront stockés. Donc, limitons les lipides saturés, les glucides rapides etc.

Pour le soir, ce dont nous aurons besoin, ce sont :

- Une petite ration de glucides complexes (riz complet ou basmati) (1 verre de riz cru par personne), des pâtes complètes (petites portions), ou du pain complet(1 à 2 tranches))
- Des oméga 3 (sardines à l'huile d'olive, filet de maquereaux, salade de thon, ...)
- Des légumineuses
- DES LÉGUMES !

Vous pouvez ruser en utilisant des mélanges type salade de pois chiches – sardine, etc.

Chicon braisée

Ingrédient (pour 2 personnes) :

- 4 endives
- 10g de matière grasse
- ½ citron
- ½ cuillère de sucre en poudre

-Préparer et laver les endives, couper le trognon

-Couper en gros tronçons

- Dans une poêle faire revenir les endives et ajouter le jus de citron et saupoudrer de sucre.

-Couvrir, faire cuire 7 minutes, enlever le couvercle, et faire cuire à feu plus vif 7 autres minutes.

Servir avec une viande blanche

Courgettes à l'orientale

Ingrédients (pour 2 personnes) :

- 200g de courgettes
- 300g de tomates
- 1oignon
- 1 gousse d'ail
- Gingembre en poudre
- Coriandre en poudre
- 1 cuillère à café de cumin
- ½ cuillère de chili en poudre

-Préparer les courgettes, les couper dans le sens de la longueur et les émincer en tranches grossières.

- Dans un fait-tout faire revenir l'oignon, l'ail écrasé, gingembre, coriandre cumin et chili, mouillé avec 5cl d'eau.

- Ajouter les courgettes, laisser mijoter 15 minutes puis rajouter les tomates et laisser cuire 25 minutes.

-Servir chaud ou froid. Accompagner de poisson ou autre viande blanche.

Blanc de volailles aux petits légumes

Ingrédients (pour 2 personnes) :

- 2 escalopes de poulet
- 1 cuillère à soupe de crème allégée ou 50 de fromage blanc
- 1 poireau
- 1 carotte

-Eplucher carotte et céleri, les hacher finement et les faire revenir dans l'huile d'olive, ajouter l'échalote émincée.

-hacher les champignons et les ajouter au mélange de légumes.

- Champignons de paris
- 1 échalote
- 2 brins de persil
- 10cl de vin blanc
- Huile d'olive

- ouvrir les escalopes et les fourrer avec la préparation.
- Eplucher les poireaux, les couper très fins et les faire revenir dans de l'huile d'olive, ajouter le vin blanc une fois les poireaux fondus.
- Au premier bouillon, ajouter les escalopes e les faire cuire.
- rajouter la crème ou le fromage blanc pour qu'il se prenne au bouillon.

Servir avec une petite portion de riz

Petit pois en verdure

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 400g de petit pois
- 3 oignons frais
- 2 cœurs de laitue
- Muscade
- Huile d'olive

- Nettoyer les oignons et les trancher en deux
- Nettoyer les cœurs de laitue et les couper en 4
- Dans une poêle chaude faire dorer les oignons et les cœurs de laitue
- Ajouter des petits pois et la noix de muscade. Ajouter de l'eau pour recouvrir à peine les légumes. Laisser mijoter.
- surveiller la cuisson, et servir une fois les petit pois fondant.

Servir avec un filet de volaille ou de poisson blanc ou même un bol de quinoa.
Avec une salade et un yaourt.

Taboulé de chou-fleur

Ingrédients (pour 4 personnes) :

- 1 petit chou-fleur
- 2 tomates
- ½ concombre
- 2 petits oignons jaunes
- Jus de citron
- 4 cuillère à soupe d'huile de colza
- Quelques feuilles de menthe
- 1 cuillère à café de cumin

- Après avoir laver le chou-fleur, le passer au mixeur pour obtenir une fine semoule (quelques secondes suffisent)
- Hacher les oignons, couper la menthe, mélanger avec la semoule et y ajouter les concombres et les tomates coupés en dés.
- Ajouter l'huile et assaisonner.
- refroidir 2h au frigo.

Salade de choux rouge aux pommes

Ingrédients (pour 2 personnes)

- ¼ de chou rouge (150g)
- ½ pomme
- 4 cuillères d'huile de noix
- 2 cuillères de vinaigre
- Des noix brisées

- Rincer puis râper le chou, eplucher et couper la pomme en petits cubes
- Mélangez huile et vinaigre dans un saladier ; assaisonner
- Ajouter au mélange, chou, pomme et noix

Salade de thon :

Ingrédients : (pour 1 personne)

- 1 boîte de thon à l'huile
- 1 tomate
- 1 concombre
- 1 champignon de paris
- 1 poireau cuit
- ½ oignon rouge
- 1 cuillère à soupe de levure de bière
- Vinaigre balsamique

- Couper tomate, concombre, champignon, poireau cuit et l'oignon en petits morceaux. Placer dans un saladier.
- Ajouter le thon avec son huile, le vinaigre (3 cuillères à soupe), la levure et poivrer
- Mélanger et servir

La levure de bière est très riche en vitamines B

Servir avec un fruit.

Quinoa aux lentilles

Ingrédients :

- 2 verres de quinoa
- 200g de lentilles
- 1oignon
- 2 tomates
- 3 cuillères à soupe d'huile
- 2 cuillères de curry

- Préparer l'oignon et coupé le en lamelles, couper les tomates en dés
- Faites revenir les oignons avec l'huile chaude dans un fait-tout, une fois dorés, y ajouter les lentilles et les dés de tomates, saupoudrer de curry et recouvrir d'eau, saler et poivrer. Laisser mijoter 20minutes.
- Dans de l'eau bouillante, mettre le quinoa et le laisser pendant 5minutes
- Servir chaud

Le quinoa est un ingrédient très intéressant, car il est riche en magnésium et vitamines. Les lentilles sont un très bon moyen de remplacer les viandes animales

Accompagner ce plat d'une salade et/ ou des courgettes sautées, voir 100g de viande

Riz aux trois poivrons

Ingrédients

- 2 verres de riz complets
- 1 poivron vert, 1 poivron rouge et un jaune
- 1boite de petit pois naturel
- 1oignon
- Huile d'olive
- 1 pincée de piment de Cayenne
- Thym

- Préparer les poivrons en cube
- Emincer l'oignon et les faire revenir dans l'huile chaude dans une poêle, laisser dorer en remuant. Puis ajouter les poivrons.
- saler, poivrer et ajouter le thym. Laisser mijoter une Dizaine de minutes.
- Une fois les poivrons ramollis, y ajouter le riz et 4 verres d'eau chaude.
- Egoutter les petits pois et les ajouter à la préparation
- Mélanger et laisser cuire jusqu'à ce que le riz soit cuit

Accompagner d'une salade de pois chiche ou même 100g de viande

Courgettes poulet-curry

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 200g de blanc de poulet
- 2 courgettes
- 1 oignon
- 100g de champignons
- 1 cube de bouillon (volaille, légumes, bœufs, etc....)
- 1 cuillère à café de Maïzena
- 1 cuillère à café de curry
- Huile d'olive
- Thym

-Emincer les oignons, laver et couper les courgettes en rondelles, préparer les champignons (s'ils sont frais)
-Couper les blancs de poulet en petites aiguillettes.
-Faire revenir les oignons à la poêle avec l'huile d'olive, et faire dorer le poulet. Ajouter le curry.
-Ajouter les champignons et les courgettes. Mélanger et ajouter le bouillon (soit fondu dans un peu d'eau, soit directement dans le mélange)
-Faire mijoter à feu doux (25-30minutes) et ajouter la maïzena pour épaissir le mélange

Peut se servir avec du riz (2verres), une salade +/- un fruit

Lasagnes de chou vert

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 400g de chou vert
- 100g de tomates concassées
- 150g de viandes hachées (à 5% de matière grasse)
- 1 à 2 cuillères à café de concentré de tomates
- 2 boules de mozzarella
- 1 oignon 2 gousse d'ail
- 100g de champignons
- Huile d'olive
- Thym

-Effeuille le chou, les rincer et les cuire à l'eau bouillante (5 minutes) et faire refroidir
-Emincer les oignons, écraser l'ail et faire revenir le tout à la poêle avec l'huile d'olive. Rajouter la viande, le thym. Saler, poivrer
-Rajouter les tomates et le concentré et laisser réduire.
-Dans un plat en verre (pyrex®)disposer une couche de viande et sauce puis les feuilles de chou et répéter jusqu'au bord du plat. Recouvrir de rondelles de mozzarella
-Cuire au four à 180°C 30-40minutes

Peut être servi avec une portion de pates complètes, ou une salade verte.

Tomates et courgettes aux farces surprises.

Ingrédients (pour 2 personnes)

- 2 tomates rondes
- 2 courgettes
- 150g de blanc de dinde
- 100g de fromages de chèvres
- 1 œufs entiers
- 1 cuillère à soupe de ciboulette
- 1 cuillère à café de curcuma
- Ail haché

-Vider les courgettes et les tomates
-Pour la farce : Mélanger la dinde haché(ou en très petits morceaux) avec la farce des légumes évidés, avec le fromage de chèvres dans un grand saladier, y ajouter la ciboulette et le curcuma, y ajouter l'œuf.
-farcir les légumes et faire cuire au four à 180°C (30 minutes)

Servir avec une portion de riz complet, ou basmati (1 verres de riz cru par personne)

Recette d'accompagnements :

Dans cette partie vous pourrez trouver des recettes à bases de légumes pour égayer vos assiettes. Car il faut bien garder une chose en tête, manger doit rester un plaisir. Alors n'hésitez pas à alterner les recettes, mettez de la couleur dans vos plats, qui en plus de les enjôler, augmenteront leur bienfaits. Epicez, découvrez, déclinez vos plats pour vous faire plaisir.

Brochettes de légumes :

Ingrédients : (pour 2 personnes)	
- 100g de tomate cerise	-Préparer les légumes, couper les courgettes en rondelles épaisses et les poivrons en petits morceaux
- 1 courgette	-Sur un pic à brochettes disposer les légumes en alternant champignons, morceaux de poivrons, tomates cerise et courgette.
- 1 poivron jaune	-Sauce curry : mélanger le fromage blanc le curry, la moutarde sel et poivre
- 4 champignons de paris	-Faire cuire sur un grill électrique et déguster avec la sauce curry.
- 100g de fromage blanc 0% de MG	
- 2 cuillères à café de curry	
- Herbes de Provence	
- 1 cuillère à café de moutarde	

Tagliatelles de courgettes

Ingrédients (pour 1 personne) :	
- 1 courgette longue	-A l'épluche légumes, faire de grande lamelles de légumes après l'avoir pelé (garder la peau, si vous la savez saine)
- 20g de parmesan	-Dans une assiette assaisonner le méli-mélo avec du jus de citron, l'huile d'olive et de parmesan
- Huile d'olive	
- Jus de citron	

Servir avec un plat adapter (pour le déjeuner ou le diner), mais accompagne très bien une viande blanche

Peut se manger chaud en passant la préparation à la poêle, mais 1 courgette risque de faire peut pour un repas, même avec une portion de riz

Poivron à l'orientale orientale

Ingrédients (pour 2 personnes) :	
- 2 poivrons rouges	-Vider les poivrons et les couper en petits morceaux. Les faire revenir dans une poêle avec l'oignon émincé, l'ail, les épices, le ½ cube de bouillon et la coriandre haché.
- 1 poivron vert	
- 1 oignon rouge	
- 1 gousse d'ail	-Cuire avec un peu d'eau en remuant bien
- 1 cuillère à café de cumin	-Servir chaud ou froid
- ½ cuillère à café de gingembre moulu	
- 1 poignée de coriandre	
- ½ cube de bouillon	
- Huile d'olive	

Accompagne très bien un plat vu en haut.
Apporte beaucoup d'anti-oxydant.

Flan de courgettes

Ingrédients (pour 2 personnes)	
- 2 courgettes moyennes	-Préparer les courgettes en petits morceaux, les passer au mixeur avec les oignons.
- 1 oignon	-Faire revenir avec de l'huile d'olive dans une poêle , saler – poivrer
- 2 œufs entiers	-Dans un saladier, ajouter au mélange, la farine, les œufs, la crème, le basilic. Mélanger et verser dans des petits moules à cake ou à muffins.
- 1 cuillère à soupe de farine complète	
- 15cl de crème fraîche allégée ou fromage blanc 0%	
- Basilic	-Cuisson 25minutes à 180°C

6 peut servir d'accompagnement ou même d'entrée.

Les collations :

Financiers légers

Ingrédients (pour 4 financiers)	
- 100g de son d'avoine	-Mélanger le son, avec le cacao, la levure et le sucralose
- 10 g de cacao en poudre type Van Houten®	- Battre les œufs en omelette et les mélanger avec le fromage blanc puis mélanger avec le reste des ingrédients.
- 1 sachet de levure chimique	-laisser reposer 20 minutes
- 2 œufs entiers	-Dans des moules en silicone, verser la préparation et faire cuire dans un four à 180°C 10 minutes
- 120g de Fromage blanc à 0% ou 1 yaourt nature	
- 1 pointe de couteau de sucralose	

Cookies

Ingrédients (pour 4 cookies) :	
- 60 g de farine complète	-Mélanger tous les ingrédients
- 1 œuf	-Déposer à l'aide d'une cuillère la préparation sur une feuille de cuisson (en forme de cookie)
- 20g de flocons d'orge ou d'avoine	
- 20g de noisette en poudre	-Cuire au four 10minutes environ à 180°C
- 10g d'huile d'olive	
- Fruits secs	

Barre cacao-noisette

Ingrédients (pour 1 personne)	
- 100g de cacao en poudre type van Houten ®	-Faire torrifier légèrement le cacao et les noisettes dans une casserole
- 20g de noisette en poudre	-Ajouter le sucralose
- Lait végétal ou écrémé	-Ajouter petit à petit le lait, jusqu'à obtention d'une pâte épaisse
- 1 pointe de sucralose	-Mettre la pâte dans un petit récipient rectangulaire, et laisser refroidir au réfrigérateur

Cheese-cake

Ingrédients (pour 1 personne)	
- 150g de fromage blanc 0%	-Faire égoutter le fromage blanc dans une passoire recouverte d'une mousseline (1h environ)
- 2 œufs entiers	- Mélanger les jaunes d'œufs, le sucralose, et un filet de jus de citron
- Jus de citron	-monter les blancs en neige et les ajouter au mélange. Dans un moule recouvert d'un papier de cuisson, verser la préparation.
- Une pincée de sucralose	-Enfourner 30 minutes à 170°C
	-Laisser refroidir au frigo

Gâteau au chocolat

Ingrédients (pour 1 personne)	
- 10g de Caco type Vanhouten®	-Séparer le blanc des jaunes
- 50g de fromage Blanc 0% de MG	-Monter les blancs en neige.
- 15g de maïzena	-Mélanger les jaunes, le fromage blanc, la maïzena, le cacao. Puis y incorporer les œufs en neige.
- 2 œufs entiers	-dans un plat en silicone faire cuire 3minutes au four à micro-onde (puissance maximale)

Pour une collation de 16h

Barre hyperprotéinée#1

Ingrédients(pour une 10aine de barres) :	
- 250g de flocons d'avoine	-mélanger les flocons d'avoine et les protéines en poudre, puis rajouter le beurre de cacahuète et le sirop d'agave.
- 50g de sirop d'agave	-rajouter l'eau petit à petit, pour donner un mélange homogène.
- 40g de beurre de cacahuète (environ 2 cuillères à soupe)	-détaillez la préparation en une barre que vous couperez en petites barres.
- 80g de protéines en poudre	
- 10cl d'eau	

Barre hyperprotéinée #2

Ingrédients (pour 10barres)	
- 200g de flocons d'avoine	-mélanger les flocons, la Whey et la banane écrasée.
- 20g de protéines en poudre type Whey	-Rajouter les blancs d'œufs. Touiller jusqu'à obtention d'une pâte épaisse.
- 10cl de lait végétal	-Ajouter le sirop d'agave et finissez en introduisant le lait
- 1 cuillère de sirop d'agave	- Dessinez une barre. Laissez au réfrigérateur et détaillez en petites barres.
- 1 banane	-Conserver au frais.
- 4 blancs d'œufs	

Sources :

Benedetti, L. et Chos, D. (2010). Maigrir avec la micronutrition (First éd.).

Bonnefont, C. et Venesson, J. (2012). L'assiette de la force (Vergèze: T. Souccar).

Delabos, D.A. (2012). Mincir sur mesure grâce à la chrono-nutrition (Albin Michel).

Duforez, F. et Borrel, M. (2016). Le grand livre de la chronobiologie: Insomnie, surpoids, anxiété... Et si c'était votre horloge interne ? (Éditions Leduc.s).

Le Goff, L. et Salomon, L. (2013). Ceci n'est pas un régime: un programme bon et naturel pour mincir durablement (Paris: Marabout).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 Juillet 2019

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : CARDELLINI Romain

Sujet : « La chrononutrition, méthode de prévention
du syndrome métabolique »

Jury :

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités
Directeur : Mme Émilie VELOT, Maître de Conférences
Juges : Mme Claire DOUSSET, Pharmacien
M. Philippe CLEYET-MERLE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 22/05/2019

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme FAIVRE Béatrice

Mme VELOT Émilie



Vu et approuvé,
Nancy, le 6.06.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Pr. Raphaël DUPAL

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10756

N° d'identification :

TITRE

**La chrononutrition,
méthode de prévention du syndrome métabolique**

Thèse soutenue le 09 Juillet 2019

Par Romain CARDELLINI

RESUME :

Le syndrome métabolique est un des maux de ce siècle. Un tiers de la population souffre d'obésité dans notre société. L'abondance de denrées, la distribution massive d'aliments avec peu d'intérêts nutritionnels et le manque de repères alimentaires sont quelques explications de ce phénomène. Le syndrome métabolique précède le diabète de type II. De plus, cette affection est aussi révélatrice d'un mauvais équilibre alimentaire et physiologique.

Permettre aux gens de lutter contre ce syndrome est primordial. Parmi la pléthore de méthodes proposées, l'une s'intéresse à la chronobiologie : la chrononutrition.

Le corps humain est soumis à des rythmes biologiques suivant un rythme circadien d'environ 24h. Ces rythmes biologiques sont assurés au niveau moléculaire par l'existence de gènes horloges. L'activité de ces gènes va alors réguler l'expression d'autres gènes contrôlant notamment la sécrétion d'hormones. La chronobiologie s'intéresse à l'étude de ces cycles. La chrononutrition propose aux personnes souhaitant contrôler ou prévenir un syndrome métabolique, un panel de recettes et d'aliments à privilégier aux différents repas. Les aliments sont choisis afin que ceux-ci puissent apporter les éléments nécessaires au corps en évitant une accumulation excessive et facultative de réserves, dans le tissu adipeux notamment.

À travers ce manuscrit sera traitée la chronobiologie, à savoir comment celle-ci est régulée et quels en sont ses acteurs. Ensuite, il sera expliqué comment se développe le syndrome métabolique et pourquoi le syndrome métabolique est autant répandu dans notre société. Enfin, le manuscrit s'intéressera aux denrées à privilégier selon le moment de la journée en regard de la chronobiologie.

Le pharmacien a un rôle majeur dans la prévention de l'obésité et de l'apparition de complications métaboliques. Aussi, il est intéressant de pouvoir proposer des outils ou des méthodes au patient souhaitant prévenir le syndrome métabolique ou souhaitant s'amincir. À ces fins, le pharmacien pourra réaliser des carnets de recettes à proposer aux patients.

MOTS CLES : nutrition, diabète de type II, méthode nutritionnelle, obésité, chronobiologie, gènes horloges, rythme nyctéméral, rythme circadien, inflammation de bas grade, macronutriments.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. Émilie VELOT	UMR 7565 CNRS-UL IMoPA (Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaires)	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 4

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle