

# Le système **hormonal**, ou comment votre mode de vie pilote votre santé.

*Une cartographie pédagogique à partir de l'exemple de la  
régulation pondérale.*

---

**PAR**

**Thierry Casasnovas**

Regenere · rgnr.tv

# Sommaire

## LE SYSTÈME HORMONAL ET LE MODE DE VIE

### OUVERTURE

- Avant-propos — Le parcours sur rgnr.tv 03
- Ouverture — Une porte d'entrée vers la série thyroïde 07

### LES SIX CHAPITRES

- 01** Qu'est-ce qu'une hormone exactement 09
- 02** L'architecture du système hormonal 13
- 03** Aucune hormone n'agit jamais seule 17
- 04** La régulation du poids, fenêtre privilégiée 21
- 05** Le mode de vie comme calibrateur permanent 27
- 06** Ce que cette compréhension change 37

### POUR ALLER PLUS LOIN

- Le parcours en dix étapes sur rgnr.tv 39

# Avant de commencer cette lecture.

**L**e document que vous tenez entre les mains constitue la transcription enrichie d'une vidéo consacrée au système hormonal humain, et plus particulièrement à la manière dont le mode de vie quotidien le calibre en permanence. Il sert aussi de porte d'entrée pédagogique au parcours en dix étapes que je viens de mettre à disposition de la communauté Regenere sur rgnr.tv.

Ce parcours, intitulé « Obésité et perte de poids », développe en profondeur l'ensemble des notions que vous allez découvrir ici, en y ajoutant les outils concrets, les observations à pratiquer chez soi, les références scientifiques détaillées et les progressions raisonnables qui permettent de transformer durablement sa régulation hormonale au quotidien. C'est, à ce jour, ce que j'ai produit de plus dense et de plus complet sur ce sujet.

Il est accessible selon deux modalités, conçues pour s'adapter à la situation de chacun.

**FORMULE 1 · ABONNEMENT · OFFRE LANCEMENT**

**Abonnement mensuel à rgnr.tv**

**20 €** au lieu de 35 € /mois

Accès à l'intégralité de rgnr.tv : l'ensemble des parcours actuels et à venir, dont « Obésité et perte de poids » en intégralité, l'espace membre, les sessions live et la communauté Regenere.

**FORMULE 2 · ACHAT UNIQUE**

**Achat direct du parcours seul**

**90 €** en une fois

Accès au seul parcours « Obésité et perte de poids », dans son intégralité et sans limite de durée, sans les autres contenus ni les lives. Pour travailler ce sujet précis sans s'engager dans l'abonnement complet.

[→ rgnr.tv](https://rgnr.tv)

Les deux modalités d'accès sont disponibles sur rgnr.tv. L'offre promotionnelle sur l'abonnement est valable pour une période limitée à l'occasion de la sortie du parcours.

Et maintenant, place au contenu.

# Le système **hormonal** et le mode de vie.

**A**vant de me lancer dans une série de vidéos consacrée à la thyroïde, qui sera probablement l'un des sujets les plus mal compris de la médecine contemporaine, j'ai voulu m'arrêter un instant et prendre le temps de poser quelque chose de plus fondamental, parce que la thyroïde, comme toutes les glandes endocrines, ne peut pas se comprendre isolément, et qu'on rate complètement l'essentiel si on n'a pas en tête la cartographie générale du système dans lequel elle s'inscrit.

Cette cartographie, c'est celle du système hormonal humain, et c'est sans doute la chose la plus importante qu'on puisse comprendre sur la santé, parce qu'elle révèle quelque chose que la médecine moderne a tendance à oublier, à savoir que le système hormonal n'est pas un dispositif pré-programmé une fois pour toutes par notre génétique, mais un système de calibration permanent, qui se reconfigure littéralement sur la base des signaux que nous lui envoyons à travers notre mode de vie.

*Nos hormones ne fonctionnent pas en fonction de qui nous sommes génétiquement, elles fonctionnent en fonction de ce que nous faisons au quotidien.*

En d'autres termes, nos hormones ne fonctionnent pas en fonction de qui nous sommes génétiquement, elles fonctionnent en fonction de ce que nous faisons au quotidien, de comment nous mangeons, de comment nous dormons, de comment nous bougeons, de la lumière que nous recevons, du stress que nous traversons, du froid auquel nous exposons notre corps, et du tissu social dans lequel nous vivons.

Et pour rendre cette compréhension concrète, je prendrai tout au long de ce document l'exemple de la régulation du poids corporel, ce que les chercheurs appellent le thermostat pondéral, parce que cet exemple est probablement le plus parlant qu'on puisse trouver pour faire toucher du doigt comment le mode de vie configure l'orchestre hormonal au quotidien.

# 01

## Qu'est-ce qu'une **hormone.**

**A**vant d'entrer dans l'architecture du système hormonal, il faut prendre un moment pour rappeler ce qu'est une hormone, parce que c'est une notion qui paraît évidente dans le langage courant, mais qui révèle, quand on la regarde de près, une réalité physiologique remarquable.

## Une découverte vieille d'à peine cent vingt ans

Il faut d'abord savoir que le concept même d'hormone est récent dans l'histoire de la médecine. Le mot lui-même n'apparaît qu'en 1905, forgé par le physiologiste anglais Ernest Starling à partir du grec hormao, qui signifie « j'excite » ou « je mets en mouvement », pour décrire un phénomène qu'il venait d'observer trois ans plus tôt avec son collègue William Bayliss, à University College de Londres.

Bayliss et Starling avaient remarqué quelque chose de troublant dans une expérience sur des chiens. Quand ils plaçaient un peu d'acide gastrique dans le duodénum, le pancréas se mettait à sécréter, alors même que tous les nerfs qui reliaient le duodénum au pancréas avaient été sectionnés. La communication n'était donc pas nerveuse, comme la médecine du dix-neuvième siècle l'avait toujours pensé. Quelque chose passait par le sang, une substance chimique produite par la muqueuse duodénale, qui voyageait jusqu'au pancréas et qui lui donnait l'ordre de sécréter. Ils ont appelé cette substance la sécrétine. C'était la naissance de l'endocrinologie moderne.

## Une définition et trois familles chimiques

Une hormone, c'est une substance chimique produite par une glande endocrine ou par certaines cellules spécialisées, qui est libérée dans la circulation sanguine, et qui agit comme un messager chimique sur des cellules cibles équipées de récepteurs spécifiques pour cette hormone. Cette définition recouvre en réalité trois grandes familles chimiques d'hormones, qui ont des propriétés très différentes. La première famille, et de loin la plus nombreuse, c'est celle des hormones peptidiques et protéiques, qui sont des chaînes d'acides aminés. C'est le cas de l'insuline, de la leptine, de la ghréline, de la TSH, de l'ACTH. Ces hormones sont hydrosolubles, elles circulent librement dans le sang, mais elles ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire, et elles agissent en se fixant sur des récepteurs situés à la surface des cellules. C'est aussi pour cette raison qu'elles ne peuvent pas être prises par voie orale, parce qu'elles seraient digérées comme n'importe quelle protéine, ce qui explique pourquoi l'insuline doit être injectée. La deuxième famille, c'est celle des hormones stéroïdes, qui sont toutes dérivées du cholestérol. C'est le cas du cortisol, des œstrogènes, de la testostérone, de la progestérone, et de la vitamine D, qui est en réalité une hormone stéroïde et non une vitamine au sens strict. Ces hormones traversent facilement les membranes cellulaires, et elles vont agir non pas à la surface mais à l'intérieur même de la cellule, sur des récepteurs nucléaires qui pilotent directement l'expression des gènes. C'est ce qui leur donne une action plus lente, mais aussi plus profonde et plus durable.

Et puis il y a une troisième famille, plus discrète, celle des hormones dérivées d'un seul acide aminé, comme les hormones thyroïdiennes T3 et T4, ou les catécholamines comme l'adrénaline et la noradrénaline, ou la mélatonine. Ces hormones contrôlent toutes les grandes fonctions du corps humain, à savoir la croissance et le développement, le métabolisme énergétique, la reproduction, l'humeur et le comportement, la régulation de l'eau et des minéraux, la réponse au stress, l'immunité, le sommeil et la veille, la digestion, la thermorégulation, et bien d'autres encore.

## Des concentrations qui défient l'intuition

Ce qui frappe ensuite quand on étudie le système hormonal, c'est l'ordre de grandeur des concentrations auxquelles ces messagers agissent. Les hormones circulent dans le sang à des concentrations qui se chiffrent en picogrammes par millilitre, c'est-à-dire en milliardièmes de gramme par millilitre de sang.

*Si vous diluez un seul grain de sel dans une piscine olympique, vous obtenez à peu près la concentration à laquelle circulent certaines hormones dans votre sang.*

Pour donner un ordre de grandeur, si vous diluez un seul grain de sel dans une piscine olympique, vous obtenez à peu près la concentration à laquelle circulent certaines hormones dans votre sang. Et pourtant, à ces concentrations infimes, leurs effets sont considérables, parce qu'elles déclenchent à l'intérieur des cellules cibles des cascades d'amplification importantes. Une seule molécule d'hormone qui se fixe sur son récepteur peut activer dix molécules de seconds messagers à l'intérieur de la cellule, qui activent à leur tour des centaines d'enzymes, qui modifient des milliers de molécules. Cette cascade explique pourquoi de très faibles variations hormonales peuvent produire des effets physiologiques importants sur l'ensemble du corps. C'est ce qui fait que des écarts qui paraissent négligeables dans une analyse sanguine peuvent en réalité signifier des changements profonds dans le fonctionnement de l'organisme.

## Une signalisation qui pulse et qui se renouvelle

Autre dimension qu'on néglige souvent, les hormones ne sont pas sécrétées en continu, et elles ne restent pas longtemps dans le sang. Chaque hormone a une demi-vie propre, c'est-à-dire un temps au bout duquel sa concentration est divisée par deux. Cette demi-vie est très courte pour les hormones peptidiques, de l'ordre de quelques minutes pour l'insuline ou la ghréline, mais elle peut atteindre plusieurs heures pour certaines hormones stéroïdes, et jusqu'à plusieurs jours pour la thyroxine T4. Et surtout, la plupart des grandes hormones ne sont pas sécrétées de manière continue, mais par pulses, c'est-à-dire par bouffées rythmiques séparées par des silences.

L'hormone de croissance est sécrétée par pulses majeurs pendant le sommeil profond, principalement en première partie de nuit. La LH, qui pilote les gonades, est sécrétée

toutes les quatre-vingt-dix minutes environ pendant la journée. Le cortisol suit un rythme circadien marqué, avec un pic au réveil puis une décroissance progressive jusqu'au coucher. Cette pulsativité a une conséquence pratique très concrète, qu'on oublie souvent quand on traite les troubles hormonaux. Quand on administre une hormone synthétique en continu, à dose constante, on supprime cette pulsativité, ce qui peut produire des effets très différents de ceux de l'hormone naturelle. Le rythme est lui-même un message. C'est aussi ce qui explique qu'à l'inverse, quand on dérègle ne serait-ce qu'une hormone, on dérègle de proche en proche tout le système, parce que toutes les hormones sont interconnectées, et qu'aucune n'agit jamais seule. Ce que je trouve frappant quand on prend la mesure de cette sophistication, c'est qu'on comprend immédiatement pourquoi les approches qui consistent à intervenir sur une seule hormone, par exemple en prescrivant une hormone synthétique en supplémentation chronique, peinent à produire des résultats à long terme, parce qu'elles ignorent la dimension réticulée, intégrée, conversationnelle de ce système, et parce qu'elles ignorent aussi la pulsativité naturelle de la sécrétion. Une hormone qui descend, c'est tout le concert qui se déplace.

# 02

## L'**architecture** du système hormonal.

**M**aintenant qu'on a en tête la nature d'une hormone, il faut poser l'architecture générale du système hormonal humain, parce que c'est cette architecture qui permet de comprendre comment tout cela tient ensemble.

Le système endocrinien humain comprend huit glandes principales, qui sont la glande pinéale dans le cerveau profond, l'hypothalamus au-dessus du tronc cérébral, l'hypophyse juste en dessous de l'hypothalamus, la thyroïde dans le cou, les parathyroïdes derrière la thyroïde, les surrénales au-dessus des reins, le pancréas dans l'abdomen, et les gonades, c'est-à-dire les ovaires ou les testicules selon le sexe.

## Les organes endocrines qu'on n'attendait pas

À ces glandes principales, il faut ajouter une série d'organes qui n'ont longtemps pas été considérés comme endocrines, mais qui en sont à part entière, et dont la découverte progressive a totalement changé notre compréhension du système.

Le tissu adipeux d'abord, qu'on a longtemps considéré comme un simple stock énergétique passif, et qui s'est révélé dans les années 1990 être l'une des plus importantes glandes endocrines du corps. Il produit la leptine, l'adiponectine, et bien d'autres adipokines qui dialoguent avec tous les organes. Un adipocyte n'est pas une cellule de stockage, c'est une cellule endocrine extrêmement active.

Le tube digestif ensuite, qui produit plus de quarante hormones identifiées à ce jour, ce qui en fait l'un des plus grands organes endocrines du corps en masse. C'est là que sont produites la ghréline par l'estomac, la cholécystokinine et la sécrétine par le duodénum, le GLP-1 et le PYY par l'iléon, et beaucoup d'autres incrétines et entérohormones que la recherche découvre encore régulièrement.

Le cœur, qu'on ne soupçonne pas, produit le peptide natriurétique auriculaire en réponse à l'étirement de ses parois, et joue ainsi un rôle dans la régulation de la pression artérielle. Les reins eux-mêmes sont des organes endocrines, qui produisent l'érythropoïétine en réponse à la baisse d'oxygène, et qui participent activement à la production de la forme active de la vitamine D. Le foie produit l'IGF-1, l'hepcidine qui régule le fer, le FGF21 qui module le métabolisme énergétique, et des dizaines d'autres facteurs hormonaux. Et la peau, enfin, qui synthétise la vitamine D à partir du cholestérol sous l'effet des UVB, ce qui en fait là encore un organe endocrine de plein droit.

Cette première carte, même enrichie de tous ces organes, ne suffit pas à comprendre le système, parce qu'elle pourrait laisser croire que ces glandes fonctionnent indépendamment les unes des autres, ce qui n'est pas le cas. La réalité, c'est que ces glandes sont organisées selon une hiérarchie précise, qui ressemble à un orchestre.

## L'orchestre à trois étages

Au sommet de cette hiérarchie, il y a l'hypothalamus, qui occupe la fonction de chef d'orchestre. C'est une petite structure de la taille d'une amande, située à la base du

cerveau, qui pèse à peine quatre grammes, et qui pourtant pilote l'ensemble du système. L'hypothalamus reçoit en permanence des informations sur l'état interne du corps, sur la lumière, sur la température, sur l'état nutritionnel, sur le stress, sur le sommeil, et il intègre toutes ces informations pour produire ce qu'on appelle des neuro-hormones de libération, qui vont aller transmettre ses ordres à l'étage inférieur.

Ces neuro-hormones, il en existe environ six grandes. La TRH, qui pilote en aval la fonction thyroïdienne. La CRH, qui pilote la sécrétion de cortisol par les surrénales. La GnRH, qui pilote la fonction des ovaires ou des testicules. La GHRH, qui pilote la libération de l'hormone de croissance. Et à côté de ces stimulateurs, il y a aussi des freins, comme la somatostatine et la dopamine.

L'étage inférieur, c'est l'hypophyse, une petite glande de la taille d'un pois, suspendue sous l'hypothalamus, qui fait office de régisseur de l'orchestre. Et la connexion entre l'hypothalamus et l'hypophyse a quelque chose de particulier, qui mérite qu'on s'y arrête. Cette connexion s'appelle le système porte hypothalamo-hypophysaire. C'est un réseau de petits vaisseaux sanguins, unique dans l'organisme, qui descend directement de l'hypothalamus vers la partie antérieure de l'hypophyse, sans passer par la circulation générale. Cette particularité permet aux neuro-hormones, qui sont produites en quantités infimes, d'atteindre l'hypophyse à des concentrations efficaces. Le système porte permet une communication rapide et précise, en quelques secondes seulement.

L'hypophyse reçoit ces neuro-hormones, et elle les traduit en hormones de stimulation, qui partent dans la circulation sanguine et qui vont atteindre les glandes périphériques. C'est l'hypophyse, par exemple, qui produit la TSH qui pilote la thyroïde, ou l'ACTH qui pilote les surrénales, ou la FSH et la LH qui pilotent les gonades.

Et puis, à l'étage de base de l'orchestre, on trouve les glandes périphériques, qui sont la thyroïde, les surrénales, les gonades, et indirectement le pancréas et le tissu adipeux, qui produisent les hormones effectrices proprement dites, celles qui vont agir directement sur les tissus cibles du corps, comme la T3 et la T4 pour la thyroïde, le cortisol pour les surrénales, les œstrogènes et la testostérone pour les gonades.

## **Les grands axes hormonaux**

Cette organisation à trois étages se décline en plusieurs grands axes hormonaux, qui sont autant de circuits régulés indépendamment mais en interaction permanente. On parle de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, ou HPT, qui pilote la thyroïde. De l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou HPA, qui pilote le cortisol et la réponse au stress. De l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ou HPG, qui pilote la reproduction et les hormones sexuelles. De l'axe hypothalamo-hypophyso-somatique, qui pilote la croissance. Et de l'axe métabolique qui régule notamment l'insuline, la leptine, la ghréline, autour du pancréas et du tissu adipeux.

## L'horloge maîtresse et les horloges périphériques

À ce dispositif, il faut ajouter une dimension centrale, et qui reste rarement explicitée, à savoir le fait que tout ce système est synchronisé par une horloge maîtresse, située elle aussi dans l'hypothalamus, qu'on appelle le noyau suprachiasmatique.

Ce noyau suprachiasmatique est un petit groupe d'environ vingt mille neurones, situé juste au-dessus du chiasma optique, qui reçoit directement, par une voie nerveuse spécialisée venant de la rétine, l'information lumineuse extérieure. Cette voie passe par une catégorie particulière de cellules de la rétine qu'on appelle les ipRGC, c'est-à-dire les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles. Ces cellules ont été identifiées en 2002 par David Berson, et elles ne servent pas à la vision proprement dite, mais à mesurer la luminosité ambiante. Elles contiennent un pigment particulier, la mélanopsine, qui est spécifiquement sensible à la lumière bleue.

Cette information lumineuse synchronise l'horloge maîtresse, qui à son tour distribue le temps à toutes les glandes du corps. Et ce qui est remarquable, c'est qu'on a découvert dans les années 2000 que chaque cellule de l'organisme possède sa propre horloge moléculaire, pilotée par un petit groupe de gènes qu'on appelle les gènes d'horloge. Ces horloges périphériques sont présentes dans le foie, dans le tissu adipeux, dans les muscles, dans le pancréas, et elles régulent rythmiquement l'activité de chacun de ces organes au cours de vingt-quatre heures.

Le noyau suprachiasmatique est le chef d'orchestre de toutes ces horloges périphériques. Tant qu'il est correctement synchronisé par la lumière du matin, il maintient l'ensemble des horloges du corps en cohérence les unes avec les autres. Mais quand il est dérégulé, par exemple par un décalage horaire, par le travail de nuit, ou par une exposition incohérente à la lumière artificielle, les horloges périphériques se désynchronisent, et chaque organe se met à fonctionner sur son propre rythme, indépendamment des autres. Cette désynchronisation interne, qu'on appelle aussi chronodisruption, est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque indépendant pour l'obésité, le diabète de type 2 et plusieurs cancers.

Ce qui me semble particulièrement marquant dans cette architecture, c'est qu'elle révèle que le système hormonal humain n'est pas un système séparé du monde extérieur, isolé dans le corps, qui suivrait sa propre logique interne indépendante des circonstances. C'est au contraire un système intégrateur, qui passe son temps à lire ce qui se passe dehors, à mesurer la lumière, la température, la nourriture qui arrive, l'effort qui est fourni, le stress qui est subi, et qui ajuste en permanence sa production hormonale pour adapter l'organisme à ces conditions.

*Ce qu'on appelle notre santé hormonale n'est pas une donnée fixe, c'est une calibration permanente.*

C'est cette lecture permanente de l'environnement par le système hormonal qui constitue le cœur du propos de ce document, parce qu'elle ouvre une perspective qu'on ne voit presque jamais formulée clairement, à savoir que ce qu'on appelle notre santé hormonale n'est pas une donnée fixe, héritée, à laquelle on serait condamné, mais une calibration permanente, qui dépend essentiellement de ce qu'on offre au système comme signaux.

# 03

Aucune **hormone** n'agit  
jamais seule.

**A**vant d'entrer dans l'exemple de la régulation du poids, il y a une dernière notion à poser, qui est importante pour la suite, et qui est celle de la boucle de rétroaction.

Le système hormonal fonctionne entièrement sur le principe de la boucle de rétroaction négative, qu'on retrouve dans tous les systèmes auto-régulés, comme par exemple le thermostat domestique. Quand vous réglez le thermostat de votre maison sur vingt degrés et que la température descend en dessous, le thermostat enclenche le chauffage jusqu'à ce que la température cible soit atteinte, puis il s'arrête. Quand la température devient trop élevée, il enclenche au contraire la climatisation, ou simplement coupe le chauffage. C'est la rétroaction négative qui permet la stabilité du système autour de son point de consigne.

Toutes les hormones du corps fonctionnent selon ce principe. Quand une hormone est en quantité suffisante dans le sang, elle envoie un signal en retour à l'hypothalamus et à l'hypophyse, qui réduisent ou arrêtent leur stimulation. Quand elle vient à manquer, le signal s'allume à nouveau, et la production reprend. Cette rétroaction négative permet au système de maintenir chaque hormone autour d'une valeur cible, qu'on appelle son point de consigne, ou sa valeur de référence.

Mais ce qu'il faut bien comprendre, et c'est là que les choses deviennent intéressantes, c'est que ces boucles de rétroaction ne sont pas isolées les unes des autres. Toutes les hormones du corps sont en conversation permanente, et la variation d'une seule d'entre elles déplace de proche en proche la position de toutes les autres. C'est ce qui fait que le système hormonal forme véritablement un réseau, et non pas une collection de circuits parallèles.

Pour donner un exemple concret de cette interconnexion, prenons le cortisol, qui est l'hormone principale du stress. Quand le cortisol monte de manière chronique, il modifie immédiatement la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui fait monter l'insuline. L'insuline qui monte modifie à son tour la production de leptine par le tissu adipeux. La leptine qui monte de manière chronique conduit à une résistance hypothalamique à la leptine, ce qui modifie l'appétit et le métabolisme de base. Le métabolisme de base qui ralentit modifie la production des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Et ainsi de suite, dans une chaîne de répercussions qui finit par toucher toutes les hormones du corps.

## **L'enzymologie locale, ou comment chaque tissu fabrique son propre signal**

Et il y a une dimension qui change beaucoup la façon de comprendre les hormones, et qu'on évoque rarement dans les approches conventionnelles. Quand une hormone arrive dans un tissu cible, elle ne se contente pas de se fixer telle quelle sur ses récepteurs. Chaque tissu possède son propre équipement enzymatique, qui peut transformer l'hormone localement, l'activer, la désactiver, ou même la transformer en une autre hormone, avant qu'elle n'agisse sur les récepteurs.

L'exemple le plus parlant est celui de la testostérone, qui circule dans le sang à un certain taux, mais qui peut être transformée localement dans certains tissus. Dans la prostate ou dans les follicules pileux, une enzyme appelée la cinq-alpha-réductase transforme la testostérone en dihydrotestostérone, qui est cinq fois plus active. Dans le tissu adipeux ou dans le cerveau, c'est une autre enzyme, l'aromatase, qui transforme la testostérone en œstradiol. Autrement dit, à partir d'une même hormone qui circule à concentration constante, deux tissus voisins peuvent recevoir des signaux totalement différents, parce qu'ils ne disposent pas du même équipement enzymatique.

Le cas le plus important pour notre sujet, c'est celui d'une enzyme appelée la onze-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, qu'on note  $11\beta$ -HSD1. Cette enzyme est particulièrement abondante dans le tissu adipeux viscéral et dans le foie, et son rôle est de réactiver localement la cortisone, qui est la forme inactive du cortisol, en la transformant en cortisol actif. Concrètement, cela signifie que le tissu adipeux viscéral peut fabriquer du cortisol actif sur place, indépendamment du taux de cortisol sanguin. Une équipe britannique dirigée par Iwona Bujalska a démontré en 1997 dans le Lancet que l'activité de cette enzyme est considérablement accrue dans le tissu adipeux viscéral des personnes en surpoids abdominal.

***Votre graisse abdominale fabrique son propre cortisol, en quantités suffisantes pour entretenir un déséquilibre métabolique local, même si votre cortisol sanguin est normal.***

Cette donnée change complètement la lecture qu'on peut faire de l'obésité abdominale, parce qu'elle explique pourquoi cette graisse-là est si difficile à mobiliser. Ce n'est pas simplement un dépôt de stockage, c'est un tissu qui entretient son propre déséquilibre hormonal local. Et cette compréhension, qu'on doit aux travaux de Bujalska et de toute une école britannique, n'est presque jamais évoquée dans les approches conventionnelles de la perte de poids.

Cette interconnexion explique pourquoi il est presque impossible de comprendre une hormone en l'isolant des autres, et pourquoi les interventions médicales qui ne ciblent qu'une hormone à la fois, sans tenir compte du réseau dans lequel elle s'inscrit, peinent à produire des résultats durables. Et c'est cette logique de réseau que la régulation du poids va nous permettre de rendre concrète.

# 04

La régulation du **poids**,  
fenêtre privilégiée.

**J** ai choisi la régulation du poids comme exemple central pour ce document, parce qu'elle constitue probablement la fenêtre la plus parlante qu'on puisse trouver pour observer comment le système hormonal fonctionne dans sa globalité. C'est aussi la raison pour laquelle j'ai choisi de consacrer le tout nouveau parcours de rgnr.tv précisément à cette question de la régulation pondérale, parce qu'en travaillant cette dimension, on travaille en réalité l'ensemble du système hormonal, et que les bénéfices qu'on en retire dépassent largement la question du poids lui-même.

La régulation pondérale a longtemps été présentée par la médecine classique comme une simple question d'arithmétique calorique, où il s'agirait d'ajuster les apports et les dépenses d'énergie pour maintenir le poids stable. Cette vision, qui paraît de bon sens, est en réalité physiologiquement intenable, parce qu'elle ignore complètement la dimension hormonale qui pilote effectivement le poids corporel.

## **L'expérience de Sims, ou pourquoi le calcul calorique ne suffit pas**

Pour bien comprendre à quel point cette vision arithmétique est insuffisante, il faut connaître une expérience devenue classique dans l'histoire de l'endocrinologie, qu'on appelle l'expérience de Sims, ou expérience de la prison de Vermont. Entre 1967 et 1973, Ethan Sims, médecin à l'Université du Vermont, a recruté des détenus volontaires à qui il a proposé un protocole simple. Il s'agissait de suralimenter délibérément ces volontaires, pendant six mois, pour mesurer combien de poids ils prenaient. Les rations dépassaient huit mille à dix mille kilocalories par jour, soit deux à trois fois leur besoin normal, et les volontaires devaient en plus rester sédentaires.

Le résultat a complètement bousculé la vision calorique. Certains volontaires ont effectivement pris vingt ou vingt-cinq pour cent de leur poids initial. Mais d'autres, malgré le même excès calorique massif, ne prenaient presque pas de poids, parfois cinq ou six pour cent à peine. Et surtout, à la fin de l'expérience, quand on les ramenait à une alimentation normale, presque tous les volontaires revenaient spontanément vers leur poids initial, sans régime, sans effort de volonté. Le corps semblait avoir une mémoire de son poids antérieur, qu'il défendait activement.

Cette expérience, qu'aucun comité d'éthique n'autoriserait aujourd'hui, a marqué un tournant dans la compréhension du poids. Elle a montré qu'il existe une régulation pondérale active, et que cette régulation varie d'un individu à l'autre. C'est elle qui a posé les bases du concept de Body Set Weight, ou poids de consigne.

Pour saisir encore mieux l'ampleur du problème, il suffit de faire un petit calcul, qui est éclairant. Une personne adulte qui maintient son poids stable autour de soixante-dix kilogrammes pendant trente ans ingère environ trente millions de calories sur cette période, et en dépense exactement la même quantité, à quelques pour cent près. Si l'arithmétique calorique consciente était le mécanisme principal de régulation, cette précision serait impossible à obtenir, parce qu'une erreur de comptage d'un pour cent

sur trente ans correspondrait à un écart de trois cent mille calories, soit environ trente kilogrammes de masse grasse en plus ou en moins. Or la plupart des gens, dans des conditions de vie ordinaires, ne dévient pas de trente kilogrammes par décennie. Ce qui veut dire qu'il existe un mécanisme régulateur précis, qui n'a rien à voir avec la conscience ni avec le comptage volontaire, et qui maintient le poids autour d'une valeur de consigne.

Ce mécanisme, les chercheurs anglo-saxons l'ont nommé Body Set Weight, ou poids de consigne, et c'est lui qui constitue le véritable thermostat pondéral du corps. Ce poids de consigne n'est pas une valeur génétiquement fixée une fois pour toutes, mais une valeur qui résulte de l'intégration, sur plusieurs mois ou plusieurs années, des signaux hormonaux qui parviennent au cerveau. Ces signaux hormonaux sont eux-mêmes le reflet, comme on va le voir, du mode de vie sur cette période.

## **1. La leptine, et le piège de sa résistance**

Pour comprendre comment ce thermostat fonctionne, il faut identifier les hormones principales qui le constituent. La première et la plus importante de ces hormones, c'est la leptine, qui a été découverte en 1994 par l'équipe de Jeffrey Friedman à l'Université Rockefeller. L'histoire de cette découverte est intéressante, parce qu'elle s'est faite par génétique. Friedman étudiait depuis des années une souche de souris obèses qu'on appelait les souris ob, qui mangeaient sans arrêt et qui devenaient massivement obèses. En 1994, son équipe a réussi à identifier le gène défectueux et le messenger chimique qu'il code, qu'on a nommé leptine, du grec leptos qui signifie mince. Quand on injectait de la leptine à ces souris ob, elles arrêtaient de manger et perdaient leur graisse en quelques semaines.

À l'époque, beaucoup ont cru qu'on avait trouvé le remède miracle à l'obésité humaine. Sauf que quand on a essayé d'injecter de la leptine à des humains obèses, l'effet a été quasiment nul. La raison, qu'on a comprise progressivement, c'est que les humains obèses ne manquent pas de leptine. Au contraire, ils en ont beaucoup, parfois cinq ou dix fois plus qu'une personne mince, parce que leur tissu adipeux en produit en proportion de sa masse. Mais leur hypothalamus est devenu sourd à ce signal. C'est ce qu'on appelle la résistance à la leptine.

Cette résistance à la leptine est un mécanisme qu'on commence à bien connaître. Elle est entretenue par une inflammation chronique de bas grade dans l'hypothalamus lui-même, qu'on appelle parfois l'hypothalamite, et qui est aujourd'hui considérée comme l'un des mécanismes centraux de l'obésité commune. Cette inflammation hypothalamique est elle-même alimentée par certains acides gras saturés en excès, par les variations brutales de glycémie, et par la consommation chronique d'aliments ultra-transformés. Tout se tient.

La leptine est une hormone produite par les cellules graisseuses elles-mêmes, dont la concentration sanguine est directement proportionnelle à la masse grasse totale de l'organisme. Cette leptine se rend au cerveau, où elle informe l'hypothalamus de l'état

des réserves énergétiques. Quand la leptine est en quantité suffisante, l'hypothalamus comprend que les réserves sont pleines, ce qui réduit l'appétit et stimule la dépense énergétique. Quand la leptine baisse, l'hypothalamus comprend que les réserves diminuent, ce qui augmente l'appétit et économise l'énergie. C'est cette boucle qui est responsable, dans des conditions normales, du maintien spontané du poids autour d'une valeur stable.

## 2. L'insuline, hormone du stockage

La seconde hormone centrale, c'est l'insuline, qu'on connaît tous dans le contexte du diabète, mais dont le rôle dépasse largement la régulation de la glycémie. L'insuline est en réalité l'hormone du stockage énergétique de tout l'organisme. Tant que l'insuline est haute, le corps stocke et ne déstocke pas. Elle ouvre les cellules au glucose, elle favorise le stockage des graisses dans les adipocytes, et elle inhibe la mobilisation des graisses stockées.

*Toute stratégie de régulation pondérale efficace passe nécessairement par une réduction des sollicitations insuliniques.*

Toute stratégie de régulation pondérale efficace passe nécessairement par une réduction des sollicitations insuliniques, c'est-à-dire par une diminution de la fréquence et de l'intensité des montées d'insuline au cours de la journée.

## 3. La ghréline et les autres acteurs hormonaux

La troisième hormone, c'est la ghréline, hormone produite principalement par l'estomac, qui constitue le signal de la faim. Les niveaux de ghréline montent avant les repas, dans une logique circadienne calée sur les heures habituelles d'alimentation, puis redescendent après les repas. Quand la ghréline est dérégulée, par exemple par une privation chronique de sommeil, elle reste élevée plus longtemps qu'elle ne le devrait, ce qui amplifie la sensation de faim et conduit à des prises alimentaires excessives.

À ces trois hormones principales s'ajoutent plusieurs autres acteurs hormonaux essentiels du thermostat pondéral. Le cortisol, qui est l'hormone du stress chronique, et qui dans la durée favorise spécifiquement le stockage de la graisse abdominale viscérale. Les hormones incrélines, et notamment le GLP-1 produit par les cellules L de l'intestin, qui amplifient la réponse insulinique et qui modulent la satiété. Les hormones thyroïdiennes T3 et T4, qui règlent le métabolisme de base et qui, si elles sont insuffisantes, ralentissent fortement la dépense énergétique. Et un certain nombre d'autres hormones plus discrètes, comme l'irisine produite par le muscle pendant l'effort, ou l'adiponectine produite par le tissu adipeux sain, ou le peptide YY produit par l'intestin distal.

## La descente adaptative du métabolisme

Il y a une dernière notion à introduire, qui est probablement la plus importante pour comprendre pourquoi les régimes hypocaloriques échouent presque tous à long terme. C'est ce qu'on appelle l'adaptation métabolique. Quand vous perdez du poids par restriction calorique, votre corps ne se contente pas de mobiliser ses réserves, il diminue activement sa dépense énergétique de base, pour défendre son poids de consigne. Cette baisse n'est pas proportionnelle à la perte de masse, elle est supérieure, et elle persiste très longtemps après la fin du régime.

Une étude devenue célèbre, conduite par Michael Rosenbaum à l'Université Columbia, a montré que des personnes ayant perdu dix pour cent de leur poids initial voient leur dépense énergétique au repos baisser de quinze à vingt pour cent, et que cette baisse persiste plusieurs années après la stabilisation. Plus frappant encore, l'étude de Kevin Hall sur les participants à l'émission de télé-réalité *The Biggest Loser* a montré que six ans après leur perte de poids massive, leur métabolisme de base était toujours abaissé d'environ cinq cents kilocalories par jour, ce qui rendait extrêmement difficile le maintien de leur nouveau poids.

Ce phénomène explique l'immense majorité des échecs à long terme des régimes restrictifs. Le corps a perçu la restriction comme une menace, et il a défendu son poids de consigne en abaissant durablement sa dépense. C'est ce qui montre que la régulation pondérale ne peut pas se faire contre la physiologie, elle ne peut se faire qu'avec elle, en agissant directement sur les signaux qui déterminent ce point de consigne.

## 4. Le thermostat fonctionne autour de sa consigne

Toutes ces hormones fonctionnent ensemble en boucle de rétroaction négative pour maintenir le poids autour de sa valeur de consigne. Quand vous mangez davantage, l'insuline monte, le stockage augmente, la leptine monte avec la masse grasse, l'appétit diminue, et le corps revient progressivement vers son poids cible. Quand vous mangez moins, l'insuline baisse, le déstockage augmente, la leptine baisse avec la masse grasse, l'appétit augmente, et le corps revient également vers son poids cible. Le thermostat fonctionne, autour de sa valeur de référence, comme un dispositif automatique qui n'a besoin d'aucun comptage conscient pour faire son travail.

*Le problème de l'obésité moderne, ce n'est pas que le thermostat ne fonctionne pas, c'est qu'il fonctionne autour d'une valeur de consigne qui s'est déplacée vers le haut.*

Le problème de l'obésité moderne, qui est un point essentiel, ce n'est pas que ce thermostat ne fonctionne pas. C'est qu'il fonctionne parfaitement, autour d'une valeur de consigne qui s'est progressivement déplacée vers le haut, sous l'effet précisément des signaux que notre mode de vie envoie aux glandes endocrines depuis des décennies. La

régulation pondérale ne se joue donc pas au niveau du compteur calorique, mais au niveau de la valeur de consigne du thermostat lui-même, et cette valeur dépend, comme on va le voir maintenant, des entrées de mode de vie qu'on offre au système.

# 05

Le **mode de vie** comme  
calibrateur permanent.

**N**ous arrivons maintenant au cœur du propos de ce document, avec une question simple à poser. Si le système hormonal humain est ce dispositif sophistiqué et intégré qu'on vient de décrire, qu'est-ce qui détermine concrètement, jour après jour, son état de fonctionnement. La réponse, et c'est elle qui constitue probablement la compréhension la plus libératrice qu'on puisse acquérir sur sa santé, c'est que le système hormonal est calibré en permanence par sept grandes entrées de mode de vie, qu'il lit comme autant de signaux informationnels et auxquels il ajuste sa production hormonale.

Je vais reprendre ces sept entrées une par une, en montrant à chaque fois comment l'entrée en question agit concrètement sur des hormones précises, et en utilisant l'exemple du thermostat pondéral pour rendre les choses concrètes.

## **1. La lumière et l'obscurité**

La première entrée du système, celle qui détermine en grande partie la temporalité de tout le reste, c'est l'alternance entre la lumière et l'obscurité dans la journée et la nuit. Cette entrée est lue par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, par l'intermédiaire des cellules ipRGC dont on a parlé, qui contiennent la mélanopsine et qui sont sensibles spécifiquement à la lumière bleue autour de quatre cent quatre-vingts nanomètres.

Ce qui est important à savoir, c'est que la sensibilité de ces cellules est très différente de celle des bâtonnets et des cônes de la vision classique. Pour activer correctement le noyau suprachiasmatique le matin, il faut une intensité lumineuse d'au moins mille lux pendant une dizaine de minutes. La lumière intérieure d'une maison bien éclairée délivre en moyenne deux cents à cinq cents lux. La lumière naturelle d'extérieur, même par temps couvert, dépasse facilement les dix mille lux, et atteint cent mille lux en plein soleil. Cette différence d'un facteur dix à cent explique pourquoi rester en intérieur le matin, même devant une fenêtre, ne suffit pas à synchroniser correctement l'horloge biologique.

La lumière du matin, captée à l'extérieur pendant les premières heures qui suivent le réveil, donne au noyau suprachiasmatique le signal qu'il fait jour, ce qui déclenche immédiatement une cascade hormonale précise. Le cortisol monte fortement dans les trente à quarante-cinq minutes qui suivent, et ce pic matinal, qu'on appelle le Cortisol Awakening Response, est essentiel à la mise en route de la journée. La mélatonine, qui était dominante pendant la nuit, s'effondre. Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 commencent leur ascension. L'organisme passe en mode actif.

L'obscurité du soir, à l'inverse, donne au noyau suprachiasmatique le signal qu'il fait nuit, ce qui déclenche la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale, qui prépare l'organisme au sommeil. Le cortisol redescend, l'insuline baisse, le métabolisme se met au ralenti. Cette sécrétion de mélatonine peut être totalement supprimée par une exposition à seulement cent lux de lumière bleue. Autrement dit, regarder son smartphone ou sa télévision le soir, même brièvement, suffit à bloquer la sécrétion de

mélatonine et à décaler tout le système. Une étude conduite par Cheung en 2016 a montré que l'exposition à la lumière bleue d'un écran pendant deux heures avant le coucher réduit la sécrétion de mélatonine de plus de cinquante pour cent.

Dans nos vies modernes, cette entrée fondamentale est largement dérégulée. La plupart d'entre nous ne reçoivent pas de lumière naturelle directe le matin, parce que nous nous habillons en intérieur, nous prenons la voiture ou les transports en commun avant que le soleil ait vraiment percé, et nous passons la journée derrière des fenêtres qui filtrent une grande partie du spectre lumineux. À l'inverse, nous nous exposons à une lumière artificielle intense le soir, et à des écrans qui émettent justement la lumière bleue à laquelle le noyau suprachiasmatique est le plus sensible, jusque tard dans la nuit. Le résultat, c'est un noyau suprachiasmatique qui ne sait plus très bien si on est le matin ou le soir, et qui désynchronise progressivement l'ensemble du système hormonal.

Cette désynchronisation se répercute directement sur le thermostat pondéral. Plusieurs études ont montré que les personnes exposées à de la lumière intense le soir présentent une élévation du cortisol nocturne, une diminution de la sécrétion de mélatonine, une perturbation du sommeil, et à terme une élévation de l'insuline à jeun et une dérégulation de la leptine. Tout cela conduit à une élévation du poids de consigne, et à une prise de poids progressive qui ne s'explique par aucune modification de l'alimentation ou de l'activité physique.

## **2. La nature des aliments**

La deuxième entrée du système, c'est évidemment l'alimentation, mais pas au sens calorique du terme. Au sens hormonal du terme, c'est-à-dire au sens des signaux que les aliments envoient aux glandes endocrines.

Chaque aliment qui passe dans votre intestin déclenche une cascade hormonale spécifique, et c'est cette cascade qui compte, pas la valeur calorique de l'aliment. Les glucides raffinés font monter rapidement la glycémie, qui déclenche une montée d'insuline brutale par le pancréas. Les protéines, et notamment certaines protéines lactières riches en leucine, déclenchent une montée d'insuline qui peut être très importante, indépendamment de la glycémie. C'est ce qu'on appelle l'index insulinique, qui a été développé par la chercheuse australienne Susanne Holt en 1997, et qui révèle des surprises, comme le fait que certains produits laitiers, comme le yaourt nature, ont un index insulinique comparable à celui du pain blanc, alors que leur index glycémique est très bas.

Les graisses, elles, provoquent une libération de cholécystokinine, qui ralentit la vidange gastrique et qui module la satiété. Les fibres alimentaires, qui transitent jusqu'au côlon, y nourrissent un microbiote qui produit en retour des acides gras à chaîne courte, qui stimulent à leur tour la sécrétion de GLP-1 et de PYY, les hormones de la satiété, par les cellules entéro-endocrines de l'intestin distal. Cette communication entre microbiote et hormones, qu'on appelle l'axe microbiote-intestin-cerveau, est aujourd'hui considérée

comme l'une des grandes découvertes de la dernière décennie en physiologie de l'obésité.

Toutes ces réponses hormonales sont parfaitement orchestrées dans le cas d'une alimentation traditionnelle riche en aliments bruts, peu transformés, qui ont accompagné l'évolution humaine pendant des centaines de milliers d'années. Elles sont en revanche profondément perturbées par l'alimentation moderne riche en aliments ultra-transformés, dont la classification NOVA développée par le chercheur brésilien Carlos Monteiro a permis de mesurer l'ampleur.

Une étude conduite par Kevin Hall au NIH en 2019 a montré quelque chose de troublant. Deux groupes de volontaires ont été placés en métabolisme contrôlé pendant deux semaines, avec accès libre à la nourriture. Le premier groupe recevait des repas composés d'aliments ultra-transformés, le second des repas d'aliments bruts, mais les deux régimes avaient été ajustés pour avoir exactement le même nombre de calories, le même apport en macronutriments, le même apport en fibres et en sucres. Résultat, les volontaires du groupe ultra-transformé ont consommé spontanément cinq cents calories de plus par jour, et ont pris en moyenne presque un kilogramme en deux semaines, alors que le groupe alimentation brute a perdu un kilogramme. Pour des aliments en théorie équivalents sur le papier. La différence venait du signal hormonal envoyé à la satiété, pas du compte calorique. Quand plus de la moitié des calories quotidiennes proviennent d'aliments ultra-transformés, ce qui est désormais le cas dans la plupart des pays occidentaux, le signal hormonal de l'alimentation devient un bruit chaotique qui dérègle progressivement toutes les boucles de rétroaction du thermostat pondéral.

### **3. Le rythme alimentaire**

La troisième entrée, qui est probablement la plus négligée par les approches diététiques classiques, c'est le rythme des prises alimentaires au cours de la journée.

Le système hormonal a évolué dans un contexte où les humains alternaient des périodes de prise alimentaire et des périodes de jeûne assez longues, qui pouvaient durer plusieurs heures ou plusieurs jours selon les circonstances. Cette alternance est physiologiquement nécessaire, parce que c'est précisément pendant les périodes de jeûne que l'insuline redescend à sa valeur basale, que la lipolyse se réactive, et que des processus cellulaires essentiels comme l'autophagie peuvent se mettre en route.

L'autophagie, qui a valu le prix Nobel de médecine au chercheur japonais Yoshinori Ohsumi en 2016, est ce processus par lequel les cellules dégradent leurs composants vieillissants ou défectueux pour les remplacer. Le mot vient du grec *autos*, soi-même, et *phagein*, manger, littéralement « se manger soi-même ». Concrètement, des structures intracellulaires encerclent les protéines mal repliées, les mitochondries défectueuses et les agrégats toxiques, puis les digèrent et les recyclent. C'est une véritable maintenance interne, sans laquelle les cellules s'encombrent progressivement et perdent leur fonction.

Cette autophagie est puissamment activée par les périodes de jeûne. On sait aujourd'hui qu'elle commence à être stimulée significativement après environ douze à seize heures sans apport alimentaire, et qu'elle atteint son maximum après vingt-quatre à quarante-huit heures. Elle est régulée par deux capteurs nutritionnels centraux, mTOR qui la bloque quand on est en abondance alimentaire, et AMPK qui la stimule quand on est en privation énergétique. Ce qui veut dire que les fenêtres de jeûne ne sont pas une simple modalité diététique, ce sont des moments où le corps fait sa maintenance cellulaire profonde.

Et il faut connaître les travaux d'une équipe importante dans ce domaine, celle de Satchidananda Panda, au Salk Institute en Californie. Panda a montré que ce n'est pas seulement la durée du jeûne qui compte, mais aussi le moment où l'on mange. Son équipe a démontré, d'abord chez la souris puis chez l'humain, que le simple fait de concentrer toutes ses prises alimentaires sur une fenêtre de huit à dix heures par jour, sans changer la nature ni la quantité des aliments, suffit à améliorer significativement la sensibilité à l'insuline, à abaisser la pression artérielle, à améliorer le profil lipidique, et à amorcer une perte de poids modérée mais durable. C'est ce qu'on appelle aujourd'hui le *time-restricted eating*, ou alimentation à fenêtre restreinte.

Or l'alimentation moderne occidentale a complètement aboli cette alternance ancestrale, en généralisant le grignotage permanent, c'est-à-dire la prise quasi continue de petites quantités d'aliments entre les trois repas principaux. La conséquence hormonale en est nette. L'insuline reste élevée en permanence, le tissu adipeux est en mode stockage en continu, l'autophagie cellulaire est inhibée, et le thermostat pondéral se déplace progressivement vers le haut.

C'est cette compréhension qui fonde l'intérêt physiologique de l'alimentation à fenêtre restreinte, qu'on appelle aussi jeûne intermittent, et qui n'est pas une restriction calorique mais une restructuration du rythme. Plusieurs études récentes, dont notamment celle de Wilkinson en 2020 publiée dans *Cell Metabolism*, et celle de Sutton publiée en 2018 dans la même revue, ont confirmé chez l'humain ce que les travaux de Panda avaient montré chez l'animal. Et il faut souligner que ces effets sont obtenus sans aucune restriction calorique, simplement en restructurant le rythme.

## 4. Le sommeil

La quatrième entrée du système, qui est probablement la plus dégradée dans nos sociétés contemporaines, c'est le sommeil.

La durée moyenne de sommeil dans les sociétés occidentales est passée d'environ neuf heures par nuit au début du vingtième siècle à environ six heures et demie à sept heures aujourd'hui, et plus de trente pour cent des adultes dorment désormais moins de six heures par nuit, ce qui correspond à une privation chronique de sommeil au sens médical du terme. Cette évolution, qui s'est faite progressivement sur un siècle, a transformé en profondeur le contexte hormonal de la vie quotidienne.

Pour bien comprendre l'importance du sommeil sur le plan hormonal, il faut savoir que le sommeil n'est pas un état uniforme. Il est composé de cycles d'environ quatre-vingt-dix minutes, qui alternent du sommeil lent léger, du sommeil lent profond, et du sommeil paradoxal. Et ces différentes phases ne se distribuent pas équitablement dans la nuit. Le sommeil lent profond, qui est la phase la plus réparatrice, est concentré en première partie de nuit, principalement entre vingt-deux heures et trois heures du matin. C'est pendant ces phases de sommeil lent profond que se produit la sécrétion massive d'hormone de croissance, dont les pulses peuvent multiplier par dix les niveaux sanguins de cette hormone.

Or l'hormone de croissance n'est pas seulement, comme son nom le suggère, l'hormone de la croissance pendant l'enfance. Chez l'adulte, elle est l'une des grandes hormones de la réparation tissulaire, de la mobilisation des graisses, et du maintien de la masse musculaire. Quand on se couche tard, ou quand le sommeil est fragmenté, on rate ces pulses nocturnes d'hormone de croissance, ce qui se traduit progressivement par une fonte musculaire, une accumulation de graisse abdominale, et une moins bonne récupération tissulaire.

La privation chronique de sommeil produit en effet des effets hormonaux importants et bien documentés. Une étude pionnière conduite par Eve Van Cauter et son équipe à l'Université de Chicago, publiée dans le Lancet en 1999, a montré qu'une réduction du sommeil à quatre heures par nuit pendant seulement six nuits suffit à produire une dégradation de la tolérance au glucose comparable à celle d'un patient prédiabétique. Une autre étude de la même équipe, publiée en 2004, a documenté qu'une seule nuit de quatre heures de sommeil suffit à faire baisser la leptine de dix-huit pour cent et à faire monter la ghréline de vingt-huit pour cent dès le lendemain. Le résultat est une augmentation immédiate et marquée de l'appétit, et particulièrement de l'envie d'aliments riches en glucides et en graisses.

Une méta-analyse de Cappuccio publiée en 2008 sur plus de six cent mille participants a confirmé que la privation chronique de sommeil augmente le risque d'obésité de cinquante-cinq pour cent chez l'adulte, et de quatre-vingt-neuf pour cent chez l'enfant. Les mécanismes en jeu impliquent une élévation du cortisol nocturne, une baisse de la leptine, une élévation de la ghréline, une dégradation de la sensibilité à l'insuline, et une perturbation de la sécrétion d'hormone de croissance. Tout cela conduit, là encore, à un déplacement du poids de consigne vers le haut, indépendamment de toute autre considération.

## **5. Le mouvement**

La cinquième entrée, c'est le mouvement, mais là encore pas au sens calorique du terme. Au sens hormonal du terme, c'est-à-dire au sens des signaux que le mouvement envoie aux glandes endocrines.

Il y a une chose qu'on a comprise progressivement à partir des années 2000, et qui change complètement la lecture qu'on peut faire de l'exercice. Le muscle qui se

contracte n'est pas simplement un consommateur d'énergie, c'est aussi un organe endocrine à part entière. Pendant l'effort, les fibres musculaires libèrent dans la circulation des dizaines de molécules de signalisation qu'on appelle des myokines, dont la plus connue est l'irisine, identifiée en 2012 par l'équipe de Bruce Spiegelman à Harvard. L'irisine agit notamment sur le tissu adipeux blanc en y déclenchant une transformation partielle en tissu adipeux brun, qui est métaboliquement actif et qui brûle des calories sans frissons par le mécanisme de la thermogenèse non frissonnante.

Mais l'irisine n'est qu'une myokine parmi beaucoup d'autres. Pendant un effort prolongé, le muscle libère aussi de l'interleukine-6, qui a un rôle anti-inflammatoire systémique et qui améliore la sensibilité à l'insuline. Il libère du BDNF, le Brain-Derived Neurotrophic Factor, qui agit directement sur le cerveau pour favoriser la neurogenèse et la plasticité synaptique, ce qui explique les effets cognitifs bien documentés de l'exercice physique sur la mémoire et l'humeur. Il libère du FGF21, qui module le métabolisme énergétique. Au total, on compte aujourd'hui plus de six cents myokines identifiées, ce qui fait du muscle l'un des plus grands organes endocrines du corps.

Au-delà des myokines, le mouvement modifie en profondeur la sensibilité à l'insuline. Une seule séance d'endurance modérée améliore la sensibilité à l'insuline pendant plus de vingt-quatre à quarante-huit heures, par un mécanisme qu'on connaît bien, et qui implique la translocation à la membrane des transporteurs GLUT4, ces transporteurs spécifiques du glucose qui permettent au muscle de capter le glucose sans passer par l'insuline. Autrement dit, un muscle qui vient de bouger absorbe le glucose tout seul, ce qui décharge le pancréas de son travail. Un entraînement régulier installe cette amélioration dans la durée.

Il faut aussi mentionner une notion importante développée par James Levine à la Mayo Clinic, le NEAT, ou Non-Exercise Activity Thermogenesis, qu'on peut traduire par dépense énergétique de l'activité non sportive. Le NEAT représente toutes les calories dépensées en dehors des séances de sport, dans la posture debout, dans les déplacements ordinaires, dans les petits mouvements inconscients comme bouger sur sa chaise. Et les travaux de Levine ont montré que la différence de NEAT entre deux individus peut atteindre deux mille kilocalories par jour, ce qui est colossal. Quelqu'un qui se lève souvent, qui marche, qui ne reste pas immobile, dépense spontanément beaucoup plus que quelqu'un qui reste assis huit heures par jour, même si ces deux personnes font la même quantité de sport. Ce qui veut dire que le mode de vie de fond compte au moins autant, peut-être plus, que les séances ponctuelles d'exercice intense.

Le mouvement modifie aussi la production des hormones sexuelles, augmente la production d'hormones thyroïdiennes, module l'axe HPA et améliore la régulation autonome du système cardiaque.

L'inactivité chronique, à laquelle nous sommes largement exposés dans nos modes de vie sédentaires, est à l'inverse un signal informationnel constant pour le système hormonal, qui interprète cette inactivité comme une absence de besoin métabolique élevé, et qui ajuste sa production hormonale en conséquence, en réduisant la sensibilité

à l'insuline, en abaissant la production d'irisine et de toutes les myokines protectrices, et en facilitant le déplacement du poids de consigne vers le haut.

## 6. Le froid

La sixième entrée du système, qui est probablement la plus ignorée et la plus inattendue, c'est l'exposition au froid.

L'évolution humaine s'est faite dans un contexte où la variation thermique quotidienne et saisonnière était permanente, et où l'organisme devait régulièrement faire face à des températures inférieures à sa zone de confort. Cette exposition régulière au froid active une stratégie thermogénique majeure, qui est la thermogénèse non frissonante, et qui se déploie principalement dans le tissu adipeux brun et beige.

Le mécanisme moléculaire est remarquable, et il vaut la peine d'être détaillé. Dans les mitochondries des cellules adipeuses brunes, il existe une protéine particulière appelée UCP1, qu'on appelle aussi thermogénine. Le fonctionnement normal d'une mitochondrie consiste à utiliser les nutriments pour fabriquer de l'ATP, c'est-à-dire de l'énergie utilisable par la cellule. Mais en présence d'UCP1, la mitochondrie fonctionne en court-circuit. L'énergie qui aurait dû devenir de l'ATP est directement dissipée sous forme de chaleur. Autrement dit, l'UCP1 transforme la mitochondrie en radiateur. C'est un mécanisme spécifique de l'adipocyte brun, qui n'existe pas dans les autres cellules du corps.

On a longtemps cru que le tissu adipeux brun était présent uniquement chez les nourrissons et qu'il disparaissait à l'âge adulte. C'est en 2009 que cette idée a été définitivement renversée. Trois équipes indépendantes, dont celle de Wouter van Marken Lichtenbelt aux Pays-Bas, ont publié simultanément dans le *New England Journal of Medicine* la démonstration que les adultes possèdent eux aussi du tissu adipeux brun, principalement au niveau du cou, des clavicules, et le long de la colonne vertébrale, et que ce tissu peut être activé par une exposition au froid modéré.

L'équipe de Takeshi Yoneshiro, à l'Université de Hokkaido, a publié en 2013 dans le *Journal of Clinical Investigation* des résultats encore plus remarquables. Une exposition au froid à dix-sept degrés pendant deux heures par jour, six semaines de suite, suffit chez des sujets humains adultes à augmenter de cinquante pour cent l'activité du tissu adipeux brun, et à augmenter la dépense énergétique au repos de cent à deux cents kilocalories par jour. Cette activation augmente significativement la dépense énergétique de base, et elle améliore la sensibilité à l'insuline indépendamment de toute autre modification.

À l'inverse, le confort thermique permanent dans lequel nous vivons, avec un chauffage maintenu à vingt-deux degrés en hiver et une climatisation maintenue à vingt-deux degrés en été, prive complètement notre tissu adipeux brun de stimulation, et le laisse progressivement s'atrophier. Plusieurs chercheurs parlent désormais de confort

thermique obésogène pour désigner cette dimension méconnue mais importante de l'épidémie pondérale moderne.

## 7. Le stress et le lien social

La septième et dernière entrée du système, qui est probablement la plus difficile à objectiver mais qui reste centrale, c'est la qualité du stress chronique et du tissu social dans lequel on vit.

Cette entrée agit principalement par l'intermédiaire de l'axe HPA, qui pilote la sécrétion de cortisol. Quand cet axe est activé de manière chronique, par exemple par un environnement professionnel persécuteur, par un conflit familial qui s'éternise, par une situation d'isolement social, ou par un sentiment permanent d'insécurité, le cortisol reste élevé en permanence, ce qui produit des effets cumulatifs sur tout le système hormonal, ce que le neurophysiologiste américain Bruce McEwen a appelé la charge allostatique.

Le concept de charge allostatique, développé par McEwen à l'Université Rockefeller dans les années 1990, est important. L'idée est la suivante. L'homéostasie, c'est la capacité de l'organisme à maintenir ses paramètres stables. L'allostasie, c'est la capacité à modifier activement ces paramètres pour s'adapter à une demande nouvelle. C'est l'allostasie qui nous permet de répondre à un stress aigu en activant l'axe HPA, en mobilisant l'énergie, en augmentant le rythme cardiaque. Le problème, c'est que cette mobilisation a un coût, et que sa répétition chronique, sans phases de récupération, finit par épuiser et déséquilibrer le système. C'est cette usure cumulée qu'on appelle la charge allostatique.

Les travaux du neuroendocrinologue Robert Sapolsky sur les babouins du Kenya ont apporté une dimension écologique à cette compréhension. Sapolsky a passé plus de trente ans à étudier une population de babouins sauvages, et il a documenté que les individus dominants soumis à un stress hiérarchique chronique présentaient des niveaux de cortisol bien plus élevés, une fonction immunitaire diminuée, une accumulation de graisse abdominale, et une espérance de vie réduite. À l'inverse, les individus intégrés dans un tissu social riche, avec des liens d'affiliation forts, présentaient un profil hormonal et métabolique nettement meilleur, même quand leur statut hiérarchique était faible. Le tissu social agit donc directement, par l'intermédiaire du cortisol, sur la régulation métabolique.

Le cortisol chronique élève l'insuline indirectement, favorise spécifiquement le stockage abdominal viscéral par l'intermédiaire de la  $11\beta$ -HSD1 dont on a parlé, et perturbe la sensibilité de l'hypothalamus à la leptine. À nouveau, le résultat est un déplacement du poids de consigne vers le haut, et une difficulté à perdre du poids même quand l'alimentation est correcte.

Et il faut mentionner une découverte plus récente, celle d'Elissa Epel à San Francisco, qui a montré en 2004 que le stress chronique accélère le raccourcissement des télomères, ces petites séquences répétitives à l'extrémité de nos chromosomes qui se

raccourcissent à chaque division cellulaire et qui servent d'horloge biologique. Les femmes soumises à un stress chronique d'aidant familial présentaient des télomères dix ans plus courts en moyenne que les femmes du même âge sans stress chronique. Le stress, littéralement, fait vieillir plus vite, et il le fait passer par l'axe HPA.

À l'inverse, plusieurs pratiques ont été démontrées comme efficaces pour calmer cet axe HPA, dont la cohérence cardiaque étudiée notamment par Paul Lehrer dès l'année 2000, qui consiste à respirer à six cycles par minute pour maximiser la variabilité de la fréquence cardiaque et stimuler le nerf vague. L'exposition à la nature dont l'effet a été documenté par les recherches japonaises sur le shinrin-yoku, ou bain de forêt, conduites par Qing Li et son équipe à partir de 2010, et qui montrent qu'une promenade en forêt de quelques heures abaisse le cortisol de quinze à vingt pour cent, abaisse la pression artérielle, et augmente l'activité des cellules NK du système immunitaire pendant plusieurs jours. Et plus simplement la qualité du lien social, dont les effets physiologiques sont importants.

## La signature hormonale individuelle

Voilà donc les sept grandes entrées par lesquelles le système hormonal humain est calibré en permanence par le mode de vie. La lumière et l'obscurité, la nature des aliments, le rythme alimentaire, le sommeil, le mouvement, le froid, le stress et le lien social. À chacune de ces entrées correspondent des hormones précises, qu'on connaît et qu'on peut mesurer, et chacune contribue à dessiner ce que je propose d'appeler votre signature hormonale, c'est-à-dire l'état d'équilibre global de votre système endocrinien à un moment donné.

*Votre signature hormonale est le résultat de plusieurs semaines ou plusieurs mois d'agrégation des signaux que vous envoyez à votre système. Et c'est précisément pour cela qu'on peut la modifier.*

Cette signature hormonale n'est pas figée, elle n'est pas génétiquement déterminée, elle est le résultat de plusieurs semaines ou de plusieurs mois d'agrégation des signaux que vous envoyez à votre système, et c'est précisément pour cela qu'on peut la modifier en agissant sur ces entrées.

# 06

Ce que cette  
**compréhension** change.

**S**i vous avez suivi le raisonnement jusqu'ici, vous avez probablement saisi pourquoi cette compréhension est libératrice.

Elle est libératrice pour trois raisons essentielles. D'abord parce qu'elle déplace le centre de gravité de la santé hormonale, qui n'est plus le destin génétique ou la pharmacopée, mais le mode de vie qu'on offre quotidiennement à son corps. Cela ne veut pas dire que la génétique ne joue aucun rôle, parce qu'il existe évidemment des prédispositions et des vulnérabilités individuelles. Mais cela veut dire que la marge de manœuvre quotidienne, sur les sept entrées qu'on vient de décrire, est considérable, et qu'elle est largement sous-utilisée par la plupart d'entre nous.

Ensuite parce qu'elle indique précisément sur quoi travailler. Si le poids de consigne, l'énergie, le sommeil, la thermogenèse, l'humeur, la digestion sont autant de manifestations d'une orchestration hormonale qui dépend de ces sept entrées, alors travailler sur ces sept entrées, c'est travailler simultanément sur l'ensemble des manifestations cliniques. Ce n'est pas un travail glande par glande, hormone par hormone, symptôme par symptôme, c'est un travail systémique qui agit sur toutes les dimensions à la fois.

Et enfin parce qu'elle redonne sa place à l'expérience clinique des praticiens qui travaillent depuis longtemps sur la modification du mode de vie. Toutes les pratiques fondamentales que nous explorons à Regenere depuis quinze ans, à savoir l'alimentation vivante et peu transformée, le repos digestif et le jeûne, l'exposition au soleil du matin, le mouvement quotidien, l'exposition au froid modéré, la pratique de la cohérence cardiaque et la qualité du sommeil, ne sont pas des modes ou des préférences personnelles, ce sont des leviers de calibration hormonale dont l'effet est aujourd'hui validé par la recherche internationale.

# Le parcours **obésité et perte de poids**.

## Le parcours « Obésité et perte de poids » sur rgnr.tv

**S**i la lecture de ce document vous a parlé, si vous vous reconnaissez dans l'une des sept entrées dérégulées, et si vous souhaitez aller jusqu'au travail concret de modification de votre signature hormonale par le mode de vie, c'est précisément ce que propose le parcours en dix étapes que je viens de mettre à disposition sur rgnr.tv.

Étape par étape, il développe le mythe calorique et la régulation hormonale, le rôle central de l'insuline et la démonstration clinique de son implication causale, le timing alimentaire et le repos digestif, la qualité réelle des aliments et leur signal hormonal, le stress chronique et le sommeil, les hormones incrétones, le soutien du métabolisme par le mouvement et l'exposition au froid, puis une synthèse pratique qui consolide l'ensemble dans la durée. Chaque étape s'accompagne d'un atelier d'observation chez soi, d'une grille d'auto-positionnement reprise d'étape en étape, d'un glossaire et d'une bibliographie. C'est, à ce jour, ce que j'ai produit de plus dense et de plus complet sur la question.

Deux modalités d'accès vous sont proposées

### FORMULE 1 · ABONNEMENT · OFFRE LANCEMENT

#### Abonnement mensuel à rgnr.tv

**20 €** au lieu de 35 € / mois

Accès à l'intégralité de rgnr.tv : l'ensemble des parcours actuels et à venir, dont « Obésité et perte de poids » en intégralité, l'espace membre, les sessions live et la communauté Regenere.

### FORMULE 2 · ACHAT UNIQUE

#### Achat direct du parcours seul

**90 €** en une fois

Accès au seul parcours « Obésité et perte de poids », dans son intégralité et sans limite de durée, sans les autres contenus ni les lives. Pour travailler ce sujet précis sans s'engager dans l'abonnement complet.

→ rgnr.tv

Vous trouvez les deux modalités d'accès, ainsi que les conditions précises et les modalités de paiement, sur rgnr.tv. Si vous hésitez entre les deux formules, sachez que l'abonnement mensuel inclut l'accès complet au parcours et reste résiliable à tout moment, tandis que l'achat direct constitue un investissement unique sans

renouvellement. L'offre promotionnelle sur l'abonnement, à 20 € au lieu de 35 €, est valable pour une période limitée à l'occasion de la sortie du parcours.

Merci de votre lecture, et à très bientôt sur rgnr.tv pour aller plus loin ensemble.

Thierry Casasnovas Regenere