

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

LE JEÛNE THERAPEUTIQUE, UNE NOUVELLE THERAPIE ?

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 12/09/2018

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Pauline Kizilian

Née le 01/01/1989 à Lyon 1er

Sous la direction de Monsieur le Professeur Jean-loup MOUYSSET

KIZILIAN PAULINE

LE JEÛNE THERAPEUTIQUE, UNE NOUVELLE THERAPIE ?

RESUME :

Introduction : La pratique du jeûne est connue et utilisée depuis des décennies dans le monde notamment en Russie, aux Etats-Unis et en Allemagne. En France cette méthode est peu connue et non pratiquée par le corps médical, ce dernier étant de plus en plus amené à s'intéresser et à s'interroger aux potentiels bienfaits du jeûne devant un nombre grandissant de patients demandeurs d'informations. Des modèles animaux ont montré que les méthodes de jeûne améliorent la longévité et diminuent le risque de maladies cardiovasculaires à long terme. Trois phases de jeûne ont été mis en évidence dans le règne animal et les études à l'échelle humaine ont commencé et méritent d'être poursuivies et approfondies quant aux bienfaits du jeûne dans certaines thérapies.

Objectif : L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux de la recherche scientifique afin d'étudier les effets bénéfiques et les contre-indications du jeûne en se basant sur ce qui a été mis en évidence dans le règne animal et d'ouvrir des perspectives d'études chez l'homme pour confirmer les résultats trouvés et permettre l'élaboration future de recommandations, voire d'un véritable guide thérapeutique pour les médecins, toutes spécialités confondues.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une revue de la littérature. La recherche bibliographie a débuté en hiver 2016 et s'est achevée le 01 juin 2018. L'étude du jeûne à visée politique, religieux et pré-thérapeutique a été exclue de la recherche bibliographique.

Résultats : Les trois phases du jeûne ont été mis en évidence dans le règne animal mais cela n'a pas été complètement étudié chez l'homme. Les résultats montrent une épargne protéique pendant la phase 2 du jeûne grâce à un mécanisme d'adaptation métabolique du corps et convergent vers une diminution des marqueurs de risques cardiovasculaires, notamment chez des patients obèses, que ce soit pour le jeûne intermittent ou prolongé. Par ailleurs, un effet synergique du jeûne et de la chimiothérapie montre une amélioration de la survie des animaux, la diminution des effets indésirables et une réduction de la masse tumorale.

Conclusion : Le bénéfice le plus pertinent du jeûne prolongé apparaît être la réduction du risque cardiovasculaire. Il a été montré sur des modèles animaux une épargne protéique proportionnelle aux réserves lipidiques. On la retrouve chez l'homme. Un meilleur suivi de la composition corporelle est particulièrement important pour évaluer l'intérêt potentiel de l'effet thérapeutique adjuvant du jeûne en association avec les thérapies existantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, ou en prévention après les traitements anticancéreux comme le jeûne nocturne, ainsi que son intérêt potentiel pour réduire leurs effets indésirables, plus particulièrement chez ces patients à risque de cachexie. Une des priorités scientifiques est de poursuivre les recherches visant à déterminer dans quelle mesure le jeûne pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules saines au cours d'une chimiothérapie. Enfin, les médecins doivent mettre en garde les patients contre les risques que le jeûne fait encourir en cas de cachexie.

MOTS CLES

Glucose metabolism, starvation, alternate day fasting, obesity treatment, lipid metabolism, energy expenditure,

JURY

Président : Madame le Professeur Anne-marie SCHOTT-PETHELAZ

Membres : Monsieur le Professeur Jean-loup MOUYSSET
Madame le Professeur Chantal SIMON
Monsieur le Professeur Gilles FREYER
Monsieur le Docteur Yvon Le Maho

DATE DE SOUTENANCE : LE 12/09/2018

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR :

59 cours vitton.

69006 LYON

VOTRE EMAIL

pkizilian@gmail.com

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président

Frédéric FLEURY

Président du Comité de

Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services

Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est

Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud-
Mérieux

Doyen : Carole BURILLON Charles

Institut des Sciences Pharmaceutiques
Biologiques (ISPB)

Directrice : Christine VINCIGUERRA Et

UFR d'Odontologie
des Sciences et Techniques
De Réadaptation (ISTR)

Directeur : Denis BOURGEOIS Institut

Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine

Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies
Sciences et Techniques des
Physiques et Sportives (STAPS)
Polytech Lyon

Directeur : Fabien de MARCHI UFR de

Directeur : Yannick VANPOULLE Activités

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T.

Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières
Assurances (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE Et

Observatoire de Lyon

Directrice : Isabelle DANIEL Ecole

Supérieure du Professorat
l'Education (ESPE)

Directeur : Alain MOUGNIOTTE Et de

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2017/2018

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticien Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie

Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie

Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Frachon		
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale

Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Cordier	Jean-François	
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé

Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Mauguière	François	Neurologie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchabib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire

Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de thèse, Madame le Professeur Schott-Pethelaz,

Merci de m'avoir l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. J'apprécie que le sujet vous intéresse et espère que vous avez pris plaisir à la lire.

A Monsieur le Docteur Yvon Le Maho et Madame le Professeur Chantal Simon,

Merci de m'avoir permis de participer à l'étude scientifique sur le jeûne chez des patients de la Clinique BUCHINGER en Allemagne à Uberlingen à vos côtés. Ce fut un réel plaisir et un enrichissement personnel autant pour mes connaissances médicales que d'un point de vue humain. J'espère pouvoir faire encore d'autres études aussi intéressantes à vos côtés.

Merci à Yvon Le Maho pour m'avoir soutenue et encouragée depuis 2016 quant à ce sujet pour le peu original et d'avoir été présent à chaque fois que j'en ai eu besoin pour m'aider dans cette recherche qui m'intéresse tout particulièrement.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean-loup Mouysset,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour votre disponibilité et vos conseils quant à l'écriture de ma thèse. Merci pour l'enrichissement de mes connaissances (limitées) en ce qui concerne l'oncologie médicale. Merci pour avoir fait ce long chemin pour assister à ma thèse, c'est un honneur de vous compter dans mon jury.

A Monsieur le Professeur Gilles Freyer,

Merci d'avoir accepté de prendre du temps pour faire partie de mon jury et assister à ma thèse. C'est également un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

A Madame le Docteur Françoise Wilhelmi De Toledo,

Merci de m'avoir permis de participer à l'étude scientifique dans votre clinique, pour m'y avoir accueillie avec gentillesse et simplicité. Merci de m'avoir offert énormément de temps pour discuter, pour me faire partager votre vision unique du jeûne et me faire découvrir ce que vous proposez tous les jours à vos patients.

A Monsieur le Docteur Stéphane Blanc,

Merci de m'avoir permis de participer à l'étude scientifique que vous dirigiez avec Chantal Simon à la Clinique de Jeûne BUCHINGER en Allemagne. Je suis honorée d'avoir fait votre connaissance. J'ai vraiment apprécié participer à tous les tests scientifiques effectués tous les jours, comprendre comment se déroule une étude scientifique et tout le travail qui en découle par la suite.

A ma famille,

Laure, ma petite soeur, ma moitié. Merci de me soutenir tous les jours dans tous mes projets et tout simplement d'être là dans n'importe quelles circonstances.

Emmanuel, mon frère. Merci de revenir plus souvent voir tes soeurs sur Lyon !

Claire, ma maman. Merci de me soutenir également dans tout ce que j'entreprends et d'avoir passé de très longues heures à lire des articles avec moi dans un vocabulaire qui ne t'es pas familier. Merci de croire en moi depuis toujours.

Robert, mon papa. Merci d'avoir été un de mes premiers cobayes.. Tu es l'un des seuls à pouvoir raconter ton expérience. Merci de me soutenir pour cette thèse et pour tous mes autres projets. Et merci pour le concert que tu m'a préparé ce soir pour fêter ma thèse... !!

A mes amis,

Merci d'être présent et de me soutenir pour cette dernière épreuve et de m'encourager tel que vous l'avez tous fait sans exception jusqu'à présent. Merci de vous être intéressés à un sujet peu connu et d'avoir cru en cette recherche.

Merci de faire partie de ma vie depuis si longtemps et pour tous ces moments inoubliables que l'on passe ensemble.

Un merci particulier à Carole, Fiona, Charlène, Flo, Jo : ne changez rien je vous aime.

A Arnaud Rochette,

Merci pour m'avoir soutenue dans cette recherche, pour m'avoir aidé à chaque fois que tu le pouvais, pour avoir supporté mon stress. Merci pour ton intérêt particulier à ce travail. Et merci d'avoir jeûné ;-)

A mon équipe médical et paramédical de la Clinique du Tonkin,

Merci pour cette belle collaboration et l'entente qui règne au sein de l'équipe.

A mon équipe médical et paramédical du Centre Hospitalier Pierre Oudot,

Merci également pour cette entente, cette bonne humeur et les bons moments passés ensembles.

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	19
MATERIELS ET METHODE	22
1 – STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	22
1-1) <u>Initiation à la recherche concernant la physiologie de la nutrition</u>	22
1-2) <u>Initiation à la recherche concernant le jeûne alterné</u>	23
1-3) <u>Initiation à la recherche concernant le jeûne prolongé</u>	23
2 – CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES	24
2-1) <u>Critères d'inclusion</u>	24
2-2) <u>Critères d'exclusion</u>	24
RESULTATS	25
I – <u>LE METABOLISME ENERGETIQUE</u>	25
1 – LES SUBSTRATS ENERGETIQUES	26
1-1) <u>Les glucides</u>	26
a) Définition	26
b) Le glycogène	26
c) La néoglucogénèse	27
d) La glycolyse	29
e) La régulation hormonale	30
1-2) <u>Les lipides</u>	31
a) Définition	31
b) La lipolyse	31
c) La cétogénèse	32

d) La régulation hormonale	33
1-3) <u>Les protéines</u>	34
a) Définition	34
b) La synthèse protéique	34
c) La protéolyse	35
d) La régulation hormonale	35
2 – MATERIEL DE MESURE DU METABOLISME ENERGETIQUE	35
2-1) <u>Le métabolisme de base</u>	35
2-2) <u>Facteurs de variation de la dépense énergétique de repos</u>	36
2-3) <u>Mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie indirecte</u>	36
2-4) <u>Variations interindividuelles de la dépense énergétique de repos</u>	36
<u>II – LE JEÛNE</u>	37
1- LES MODELES ANIMAUX	37
1-1) <u>Le modèle des manchots empereurs</u>	37
a) Phase 1 du jeûne	38
b) Phase 2 du jeûne	38
c) Phase 3 du jeûne	38
1-2) <u>Modèles animaux et cancer</u>	44
a) Physiologie des cancers	44
b) Jeûne et cancer	44
c) Données biocellulaires	50

2- A L'ECHELLE DES ÊTRES HUMAINS	53
2-1) <u>La phase post-absorptive</u>	53
2-2) <u>La phase 1 du jeûne</u>	54
a) Diminution de la glycémie et de l'insulinémie	54
b) Activation de la glycogénolyse	54
c) Diminution de la glycolyse	54
d) Activation du métabolisme lipidique : la lipolyse	54
e) Augmentation de la dépense énergétique	55
f) Activation de la cétogénèse	56
g) Activation de la protéolyse	56
2-3) <u>La phase 2 du jeûne</u>	56
a) Glycémie et insulinémie	56
b) Augmentation de la cétogénèse	57
c) Diminution de la protéolyse	57
d) Diminution de la glycolyse	58
e) Activation de la néoglucogénèse	58
2-4) <u>La phase 3 du jeûne</u>	58
<u>III – JEÛNE ET THERAPIES</u>	59
1- LE POIDS	60
2- LES MARQUEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	60
3- L'OBESITE	62
4- LA COMPOSITION CORPORELLE	64
5- ASTHME	65
DISCUSSION	66
1- RESULTATS PRINCIPAUX	66
1-1) Risque de maladies cardiovasculaires	66
1-2) Le comportement alimentaire	68
1-3) L'épargne protéique chez les modèles animaux	68
1-4) Jeûne et cancer	69

2- PREVENTION PRIMAIRE	70
3- INTERETS ET LIMITES	70
3-1) Intérêts	70
3-2) Limites	71
CONCLUSION	72
REFERENCES	73
ANNEXES	79

Liste des abréviations

AGNE : Acides Gras Non Estérifiés

GH : Growth Hormone

TG : Triglycérides

AG : Acides Gras

HMB : Bêta-Hydroxy-Methyl-Butyrate

KIC : alpha-KetoIsocaproate

LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol

HDLc : How Density Lipoportein cholesterol

CRP : Protéine C Réactive

Liste des figures

Figure 1 : La Néoglucogénèse	28
Figure 2 : La Glycolyse	30
Figure 3 : La Lipolyse	32
Figure 4 : La Cétogénèse	33
Figure 5 : Modification métabolique de l'uricémie chez le manchot royal au cours du jeûne	39
Figure 6 : Modification métabolique de la concentration des corps cétoniques chez le manchot royal au cours du jeûne	40
Figure 7 : Modifications endocriniennes de la concentration en hormones thyroïdiennes chez le manchot royal au cours du jeûne	42
Figure 8 : Modifications endocriniennes chez le manchot royal au cours du jeûne	43
Figure 9 : Modification endocriniennes concernant les glucocorticoïdes chez le manchot royal au cours du jeûne	44
Figure 10 : Contribution des protéines pour fournir de l'énergie en fonction de l'adiposité initiale au cours du jeûne prolongé	58

Liste des schémas

Schéma 1 : Variations de survie cellulaire des différentes espèces en fonction de la dose de chimiothérapie injectée, en situation de jeûne et de non-jeûne	46
Schéma 2 : Variations de survie cellulaire des différentes espèces en présence de chimiothérapie, en situation de jeûne et de non-jeûne	48
Schéma 3 : Variations du volume tumoral en fonction du temps après chimiothérapie par Temozolomide seul, en association avec le jeûne, ou avec le jeûne seul	49
Schéma 4 : Variations de la survie des cellules saines en fonction du temps après chimiothérapie par Temozolomide seul, en association avec le jeûne, ou avec le jeûne seul.....	50
Schéma 5 : Mécanisme de résistance au stress dans une cellule saine	52
Schéma 6 : Mécanisme de résistance différentiel au stress	53
Schéma 7 : Localisation de la graisse viscérale en imagerie par résonance magnétique	64
Schéma 8 : Courbe de survie Kaplan-Meier en fonction des sous-groupes de taille hypertriglycéridémiant chez les hommes	65

INTRODUCTION

On assiste depuis la fin du XXe siècle et le début du XXIe siècle à un mouvement profond de changement de mentalité dans les pays occidentaux fortement médicalisés, qui est de revenir à des modes de vie plus simples, moins dépendants des médicaments. A ce titre, on a vu se développer de nombreux centres de remise en forme où le jeûne joue un rôle encore limité mais croissant. On répertorie plus de 50 organisateurs labellisés et agréés via le réseau officiel « La Fédération Francophone de Jeûne et Randonnée » en France, proposant une centaine de lieux, encadrés par des naturopathes ou hygiénistes, non médicalisés.

Grâce à des études sur des modèles animaux, on sait que la restriction calorique et les méthodes de jeûne améliorent la longévité, diminuent le risque de maladies cardiovasculaires à long terme, comme cela apparaît dans la Revue de la littérature de Horne et al (1). Mais les arguments en faveur d'un réel avantage pour la santé humaine sont discutés par une partie du corps médical. (1)

La question du jeûne est aujourd'hui au centre des préoccupations d'un nombre grandissant de patients, demandeurs d'information, qui viennent interpeller et interroger les médecins sur la possibilité et l'intérêt de jeûner pour favoriser l'efficacité de certaines thérapies, comme on l'a vu lors de la tenue de *La 29^e Journée de Nutrition Clinique et Diétothérapie* le 23 mars 2017 à Genève. Les praticiens sont donc de plus en plus amenés à s'intéresser et à s'interroger sur de possibles bienfaits de cette thérapie adjuvante afin d'en clarifier l'éventuel intérêt. L'objet de cette thèse est précisément de contribuer à cette clarification.

Le jeûne a été décrit dans la littérature médicale depuis le XIXe siècle aux Etats-Unis. En URSS, dans les années 1970, le Dr Youri Nikolaev a fait jeûner près de 7000 patients à l'Institut Psychiatrique de Moscou dans les années 1970, pour diverses pathologies d'origine psychiatriques (2). Un premier bilan scientifique a pu ainsi être établi (3). Aux Etats-Unis, en 1877, le Dr Demey fit jeûner son fils, pour la première fois pour soigner la diphtérie (4). A cette époque, la médecine orthodoxe n'était cependant pas en adéquation avec l'utilisation du jeûne comme méthode de cure, qui décrivait beaucoup de guérisons miraculeuses sans preuves scientifiques fiables. L'arrivée des neuroleptiques dans les années 1950 freina les recherches scientifiques sur le jeûne du fait de leur efficacité et la rapidité de leur mise en place pour traiter les maladies psychiatriques. L'intérêt potentiel du jeûne dans les maladies

somatiques ne faisait d'ailleurs pas l'objet d'investigations scientifiques, jusqu'à ce que dans les années 1970, le Dr Nikolaev décide de demander aux autorités soviétiques de lancer un programme d'étude des effets du jeûne sur ce type de maladies dans les années 1970. (5) Ce programme fut alors accepté et mis en place dans de nombreuses villes, notamment à Leningrad par le Dr Alexandre Kosokov, directeur de l'Institut de Pneumologie pour le traitement de l'asthme bronchique. Les résultats étant encourageants pour un grand nombre de patients asthmatiques, les études se multiplièrent en Union Soviétique pour d'autres affections somatiques, telles que l'Hypertension Artérielle, les rhumatismes articulaires, les maladies dermatologiques, l'obésité et le Diabète. Des recommandations furent même publiées par le Ministère de la Santé en 1988 pour l'utilisation pratique de la méthode. L'éclatement de l'Union Soviétique en 1991 et la fin de son système de santé gratuit mirent fin au financement des recherches sur le Jeûne (5).

Parallèlement, le jeûne prolongé a été largement étudié dans le règne animal par le Dr Y Le Maho et ses collaborateurs, chez le manchot (6), les oiseaux migrateurs, les rats (7,8), chez lesquels ont été décrites 3 phases de jeûne avec leurs adaptations métaboliques respectives. Ces nombreuses études scientifiques sur les animaux ont permis de mettre en évidence le rôle de chaque ressource d'énergie corporelle lors des diverses phases d'un jeûne et de montrer l'adaptation du corps au jeûne prolongé qui consiste à réduire le catabolisme des protéines. Les manchots entreprenant spontanément de longues périodes de jeûne, comme de nombreuses autres espèces animales, ces travaux permirent également de mettre en évidence les mécanismes induisant les animaux à se réalimenter avant qu'il ne soit trop tard (6,7,8,9).

Le jeûne a également été étudié dans le règne animal chez des souris en situation de cancer, par l'équipe de Valter Longo, qui a montré qu'il pourrait améliorer l'efficacité des chimiothérapies et permettre une meilleure protection des cellules saines face à la toxicité de ces thérapies souvent très agressives (10,11).

Cependant, nous manquons encore d'études scientifiques chez l'homme concernant le jeûne prolongé pouvant permettre de conclure à de potentiels bienfaits thérapeutiques, en traitement adjuvant ou en traitement seul.

Les effets métaboliques du jeûne chez l'homme ont par contre été étudiés dans beaucoup d'études sur un jeûne alterné court. Les résultats concordent entre les études, montrant une diminution des marqueurs de risques cardiovasculaires, sanguins ou non, tels que le cholestérol total, les triglycérides, la CRP, l'insulinorésistance, le poids, la tension artérielle, ce qui laisse à penser que le jeûne participe à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires.

Le but de cette revue de la littérature est donc de faire un état des lieux de la recherche scientifique afin d'étudier les effets bénéfiques et les contre-indications du jeûne en se basant sur ce qui a été mis en évidence dans le règne animal et d'ouvrir des perspectives d'études chez l'homme pour confirmer les résultats trouvés et permettre l'élaboration future de recommandations, voire d'un véritable guide thérapeutique pour les médecins, toutes spécialités confondues.

MATERIELS ET METHODES

L'initiation à la recherche bibliographique a débuté en hiver 2016, après avoir participé à l'étude « Les effets du Jeûne thérapeutique Buchinger Wilhelmi sur le métabolisme énergétique et la fonction musculaire chez les êtres humains », à Überlingen en Allemagne, au sein de la Clinique Buchinger. Cette recherche bibliographie s'est terminée le 01 juin 2018.

1 – Stratégie de recherche documentaire

Trois axes de recherche.

1-1) Initiation à la recherche concernant la physiologie de la nutrition

Via le moteur de recherche GOOGLE en utilisant les mots-clés suivants :

- Métabolisme lipidique
- Métabolisme glucidique
- Métabolisme protéique
- Métabolisme de base
- Nutrition clinique

Via la consultation des traités de Nutrition clinique disponibles à la Bibliothèque universitaire Rockefeller :

- Traité de nutrition clinique de l'adulte – SFNEP – Edition 2016.
- Traité de nutrition artificielle de l'adulte 3^e édition
- Collège des enseignants de nutrition – ELSEVIER MASSON

Via le site de recherche d'articles PUBMED, en utilisant les mots-clés suivants :

- Fat metabolism
- Fat oxidation, muscle
- Abdul Dulloo
- Glucose metabolism, glucose oxidation
- Energy expenditure
- Protein metabolism

1-2) Initiation à la recherche concernant le Jeûne alterné

Via le site de recherche d'articles PUBMED, en utilisant les mots-clés suivants :

- Intermittent fasting
- Alternate fasting
- Energy restriction, fast
- Métabolic effects, fast

Complément d'aide via le site internet BU Lyon 1, donnant accès aux articles indisponibles via pubmed.

1-3) Initiation à la recherche concernant le Jeûne prolongé

Via le site de recherche d'articles PUBMED, en utilisant les mots-clés suivants :

- Total fast
- Starvation
- Metabolic effects of starvation
- Obesity treatment, weight loss
- Jeûne thérapeutique
- A.G Dulloo
- George F Cahill
- Yvon Le Maho

Complément d'aide à la recherche en assistant à la 29^{ème} Journée de Nutrition Clinique et Diétothérapie, à Genève le 23/03/2017.

Complément d'aide humaine, par le Dr SIMON Chantal, le Dr BLANC Stéphane, Le Dr Le Maho Yvon, m'ayant apporté une aide précieuse en me donnant accès à certaines bibliographies.

2 - Critères de sélection des articles :

2-1) Critères d'inclusion :

Articles parlant du jeûne alterné ou prolongé.

Modèles animaux.

Chez des êtres humains obèses ou non.

A l'échelle mondiale.

Toutes comorbidités confondues y compris les cancers.

2-2) Critères d'exclusion :

Articles sur le jeûne religieux.

Jeûne politique

Jeûne non médicalisé chez les êtres humains

Jeûne comprenant des solides et dépassant 200 kcal/jour.

Le jeûne chez les enfants et les nourrissons.

Le jeûne avant un examen d'imagerie, un examen endoscopique, une analyse biologique ou encore à visée thérapeutique suite à des vomissements itératifs ou des hémorragies digestives.

RESULTATS

I – Le métabolisme énergétique

Les animaux tirent leur énergie de leur alimentation en transformant l'énergie chimique contenue dans les nutriments en AdénosineTriPhosphate (ATP). N'ayant pas de transporteur spécifique, l'ATP ne peut traverser la membrane cellulaire, en conséquence, chaque cellule de l'organisme doit synthétiser son propre ATP afin d'assurer sa survie et son bon fonctionnement (13).

Les nutriments, à savoir les glucides, les lipides et les protéines, doivent entrer dans la cellule pour synthétiser cette énergie ce que l'on appelle le métabolisme énergétique, et cela, à l'aide de transporteurs.

S'ils ne sont pas utilisés immédiatement à des fins énergétiques après leur entrée dans la cellule, ils sont stockés, sous forme de glycogène pour le glucose et sous forme de triglycérides pour les lipides (14).

Le métabolisme énergétique consiste à synthétiser de l'ATP à partir des différents substrats énergétiques venant de l'alimentation, ce qui se définit par l'extraction du maximum d'hydrogène, les atomes restants à savoir le carbone, l'oxygène et l'azote, sont éliminés sous la forme de gaz carbonique (CO₂), d'ammoniac (NH₃) et d'urée (CH₄N₂O). L'hydrogène et l'oxygène sont utilisés pour la synthèse d'ATP par une réaction simple : $4H+O_2 \rightarrow 2H_2O$ (13). Cette libération d'hydrogène qui va servir à la synthèse de l'ATP se fait au cours de quatre processus : **la glycolyse, la synthèse d'acétylCoA, la désamination des acides aminés et le cycle de Krebs (13).**

Le Tissu Adipeux représente la plus grande réserve énergétique de l'organisme, sous forme de Triglycérides (TG) stockés dans les cellules adipocytaires (12), avec une densité énergétique beaucoup plus élevée que celle du glycogène (*Beaufrère et Leverve*), mais un rendement beaucoup plus faible. Les glucides quant à eux représentent la première source d'énergie de l'organisme à l'état nourri, mais leur réserve est épuisée après seulement 24h de jeûne. Ils constituent donc une réserve d'urgence, mobilisable très rapidement mais vite épuisée (14).

1- Les substrats énergétiques

Ainsi, les glucides, les lipides et les protéines sont les trois substrats énergétiques utilisables par les êtres vivants. Leur oxydation aboutit à la formation d'Adénosine Tri Phosphate (ATP), support de l'énergie utilisable pour les différentes réactions du métabolisme cellulaire.

1-1) Les glucides

a) Définition

Les glucides représentent la première source d'énergie de l'organisme. Le glucose, qui représente la principale forme de transport des glucides dans la circulation, est le seul substrat que toutes les cellules de l'organisme sont capables d'utiliser pour assurer leurs besoins énergétiques. Certaines cellules comme les neurones cérébraux et les hématies ont un besoin permanent en glucose, ils ne sont pas insulino-dépendants et sont incapables d'oxyder les acides gras en Acétyl-coA, c'est à dire à utiliser le métabolisme lipidique en réponse à des apports insuffisants en glucose pour synthétiser leur énergie. En revanche, ils peuvent utiliser les corps cétoniques pour fabriquer leur énergie (13,15).

Le glucose, après avoir été apporté par l'alimentation, est transformé dans le foie en glucose-6-phosphate par la glucokinase, puis orienté vers la synthèse de glycogène pour son stockage, la glycolyse pour son oxydation, la voie des pentoses phosphates ou la lipogénèse (13,15). A savoir que la lipogénèse de novo est quasiment nulle en conditions physiologiques (15).

b) Le glycogène

Le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le muscle et le foie lorsqu'il est apporté en excès des besoins énergétiques en post-prandial. Les réserves en glycogène de l'organisme sont en fait très limitées. C'est la forme énergétique la plus rapidement mobilisable lors du jeûne, de l'activité physique et de l'agression aiguë. (14) Le glycogène a un fort rendement énergétique mais une faible valeur énergétique (4.2 kJ/g2). C'est aussi le seul substrat qui permette de fournir de façon immédiate et transitoire de l'énergie sans échanges respiratoires, par glycolyse anaérobie (13). Le glycogène permet une production endogène de

glucose pour maintenir la glycémie à un niveau normal et suffisant à l'utilisation constante de celui-ci par les tissus tels que le cerveau et les hématies.

C'est le foie qui assure la quasi-totalité de la production endogène de glucose par la glycogénolyse à partir de son stock de glycogène et par la néoglucogénèse à partir des substrats d'origine glucidiques (lactate par la glycolyse anaérobie), d'origine lipidique (glycérol provenant de la lipolyse des triglycérides) et d'origine protéique (acides aminés glucoformateurs) (13). Les autres tissus glucoformateurs sont les reins et les intestins.

Les stocks de glycogène étant épuisés en 24h, la production de glucose destiné aux neurones et hématies se poursuit par la néoglucogénèse.

c) La Néoglucogénèse

La Néoglucogénèse est la voie métabolique qui permet à l'organisme de synthétiser le glucose à partir d'**acides aminés glucoformateurs** provenant de la protéolyse, notamment à partir de l'alanine, et de **glycérol** provenant de la lipolyse (Cf Figure 1).

En post-prandial, la Néoglucogénèse est inhibée par l'insuline qui va plutôt favoriser le stockage du glucose apporté par l'alimentation. L'insuline inhibe également la lipolyse dans ces conditions car le produit de la lipolyse va permettre la synthèse de glucose par néoglucogénèse à partir du glycérol (15).

La Néoglucogénèse est active dès l'état post-absorptif et son utilisation à partir des acides aminés diminuent progressivement dès les premières 48h de jeûne. La réduction de cette dégradation protéique, appelée « épargne protéique » est le mécanisme majeur de l'adaptation au jeûne prolongé. Elle est rendue possible par l'utilisation des corps cétoniques à la place du glucose, notamment par les cellules neuronales.

NEOGLUCOGENESE

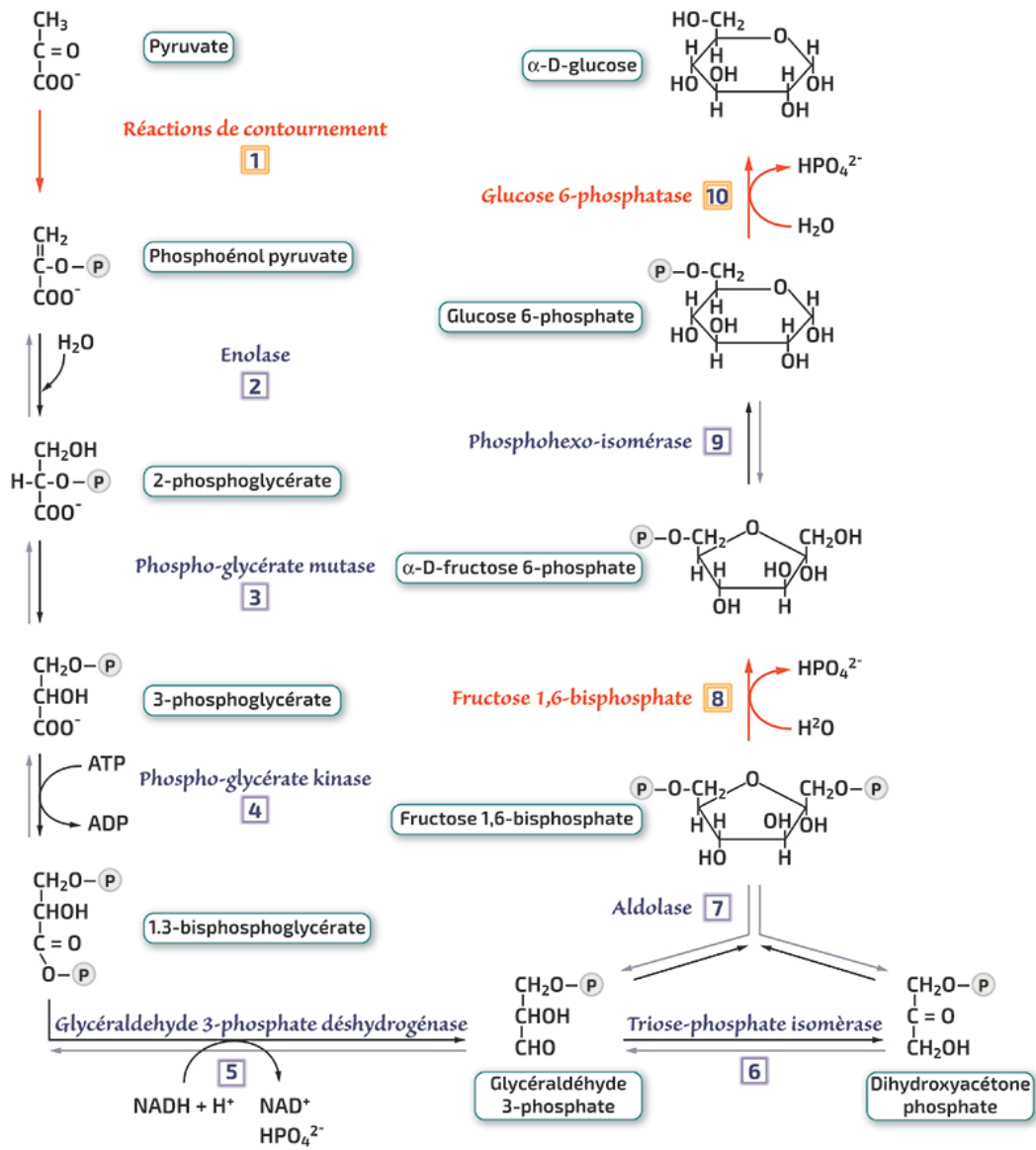


Figure 1 : La Néoglucogénèse

d) La glycolyse

La glycolyse est l'ensemble des réactions qui transforment le glucose en **pyruvate**. Au niveau du foie, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate grâce à l'hexokinase, qui est une enzyme présente exclusivement dans le foie, puis par différentes réactions enzymatiques que nous ne détailleront pas ici, abouti à la formation de pyruvate à l'aide de la pyruvate kinase et à la formation de 2 ATP. (14,15) (Cf figure 2). La glycolyse est limitée dans le foie à l'état physiologique, l'énergie étant principalement fournie par les AGNE et les acides aminés. Elle est stimulée en revanche dans les tissus insulino-dépendants, à savoir le muscle et le tissu adipeux, tout comme la synthèse de glycogène pour son stockage (15).

Le pyruvate ainsi formé est orienté vers 2 voies différentes chez les êtres vivants : soit **la fermentation lactique** en milieu anaérobie (dépourvu d'oxygène) comme dans le muscle en contraction où il y a alors accumulation de lactate, soit **la décarboxylation oxydative** au sein du cycle de Krebs en milieu aérobie (pourvu d'oxygène) qui forme du gaz carbonique (CO₂). Ces deux voies métaboliques permettent de régénérer le NAD, indispensable pour que la glycolyse continue.

DEGRADATION DU GLUCOSE OU GLYCOLYSE (voie d'Embden-Meyerhof)

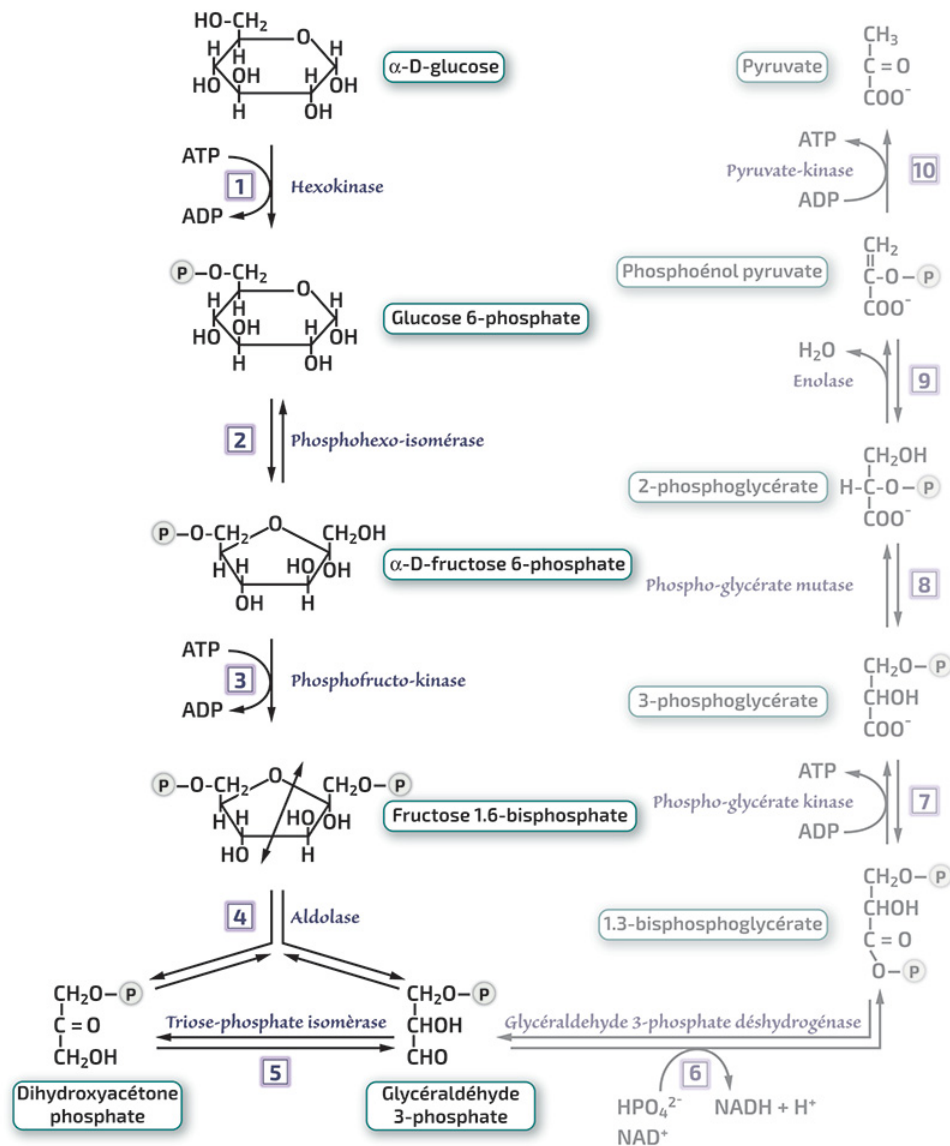


Figure 2 : La glycolyse

e) La régulation hormonale

Les adaptations métaboliques à partir des différents substrats énergétiques nécessitent une régulation hormonale puissante, assurée par l'**insuline**. L'arrivée du glucose exogène d'origine alimentaire entraîne rapidement une élévation de la glycémie. En réponse à cette hyperglycémie, les cellules bêta-pancréatiques sécrètent alors l'insuline qui stimule le captage du glucose dans la cellule dans les tissus insulino-dépendants : muscles et tissu adipeux. Elle va

ensuite stimuler son utilisation pour, soit fournir de l'énergie par la glycolyse, soit favoriser son stockage par la glycogénogénèse et freiner la production endogène de glucose à savoir la glycogénolyse et la néoglucogénèse (13,14,15). Ceci limite donc l'hyperglycémie post-prandiale.

1-2) Les lipides

a) Définition

Les lipides représentent la principale source de stockage énergétique chez les êtres humains sous forme de triglycérides (TG) dans le Tissu Adipeux. Les TG sont constitués d'une molécule de glycérol sur laquelle trois acides gras sont estérifiés. La majeure partie des TG proviennent des chylomicrons et des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) (12), par hydrolyse effectuée par la **Lipoprotéine lipase** provenant des adipocytes et des cellules musculaires. L'hydrolyse de ceux-ci va donner des AG non estérifiés qui sont réestérifiés dans la cellule adipocytaire pour reformer des TG qui sont alors utilisés pour la Lipolyse.

b) La lipolyse

La lipolyse représente la voie d'oxydation des graisses à partir des TG du tissu adipeux, visant à mobiliser les AG pour contribuer à l'équilibre des besoins énergétiques de l'organisme. Bien qu'ils soient les plus stockés dans l'organisme, ils représentent des substrats énergétiques secondaires comparés aux glucides, étant donné qu'il n'existe pas de tissus dépendant exclusivement des substrats lipidiques (13,15).

Trois lipases majeures permettent la lipolyse à partir des TG du tissu adipeux, l'Adipose Triglycéride Lipase (ATGL), la Lipase Hormono Sensible (HSL) et la Monoglycéride Lipase (MGL). Elles permettent l'hydrolyse du TG en Acide Gras Non Estérifiés (AGNE) et en Glycérol, ce dernier étant un substrat de la néoglucogénèse (12). Ces AGNE constituent un substrat oxydatif privilégié pour le muscle squelettique, le foie, le cœur et le rein. Ils ne sont pas solubles dans le plasma et nécessitent donc des mécanismes de transport pour être délivrés aux tissus.

Les AGNE issus de la lipolyse sont libérés dans le plasma et transportés vers les tissus cibles par l'albumine puis oxydés pour former de l'acétylCoA et fournir l'ATP nécessaire.

L'insuline inhibe la lipolyse en stimulant la phosphodiésterase3B, qui inhibe l'action des différentes lipases intervenant dans la lipolyse (LHS, Périlippines) (12). Après le dernier repas de la journée, les apports en glucose exogène diminuent, ce qui fait baisser l'insulinémie, qui va activer la sécrétion de GH par le biais du système nerveux sympathique, qui active à son tour la lipolyse dans le tissu adipeux (12).

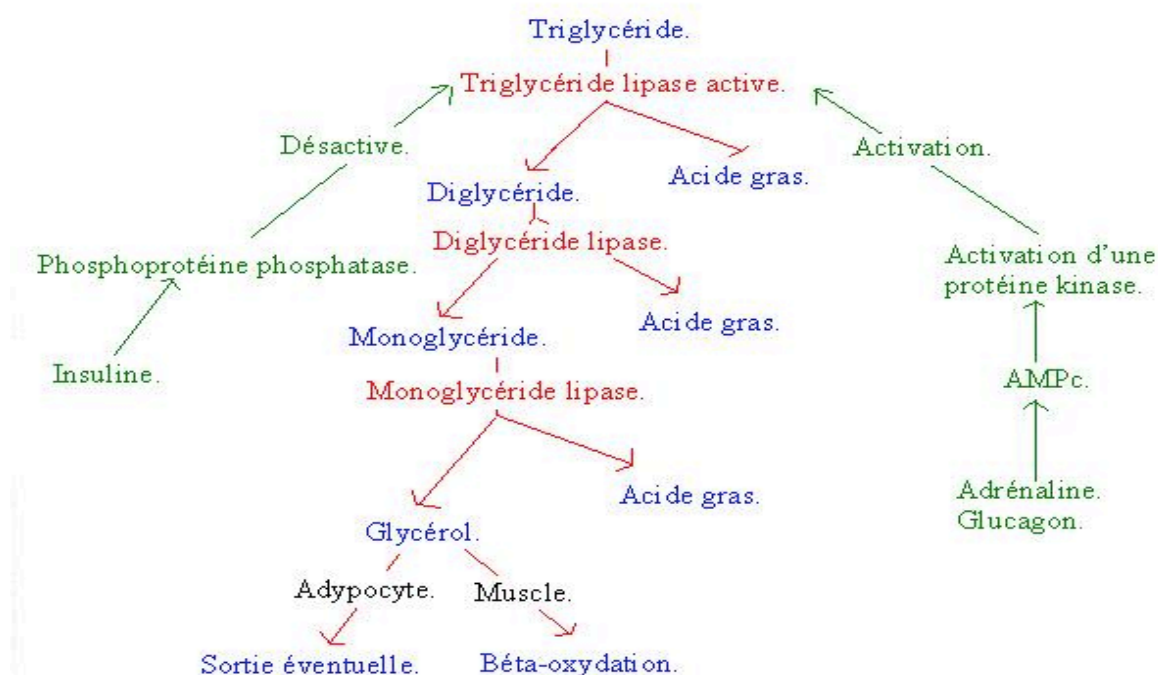


Figure 3 : La lipolyse

c) La cétogénèse

Dans le foie, les AGNE se lient à la Fatty Acid Binding Protein (FABP) et sont activés sous forme d'acyl-CoA. Ils sont ensuite oxydés dans la mitochondrie en acétylCoA, c'est la bêta-oxydation ou Cycle de Krebs. En situation de jeûne, l'essentiel des AGNE est transformé en corps cétoniques car la production d'acétylCoA dépasse les capacités d'utilisation par le cycle de Krebs. Les corps cétoniques produits sont l'acétoacétate et le bêta-hydroxybutyrate (15). C'est la cétogénèse. Les corps cétoniques peuvent être utilisés par les tissus, notamment le cerveau,

comme substrats essentiels à la synthèse d'énergie en le retransformant en acétyl-CoA et peuvent permettre une épargne en besoins néoglucogéniques à partir du catabolisme protéique musculaire.

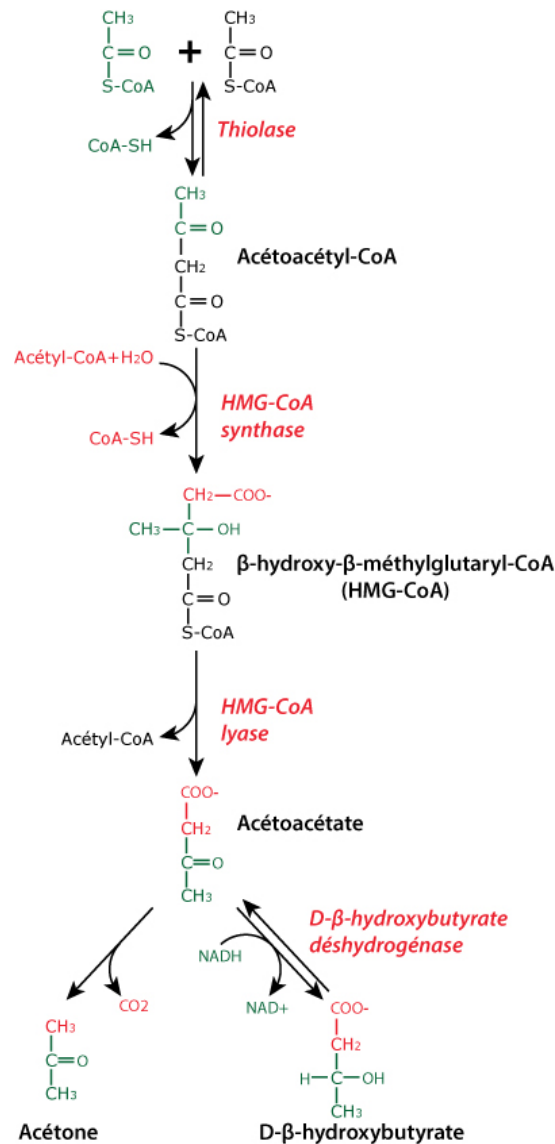


Figure 4 : La cétogénèse

Donc à l'état nourri, et sous l'action de l'insuline, les acides gras sont captés par la cellule du tissu adipeux, où ils sont réestérifiés et stockés sous forme de triglycérides.

d) La régulation hormonale

A l'état nourri, l'insuline favorise le stockage des lipides et inhibe la lipolyse, en réponse à une augmentation de la glycémie.

1-3) Les protéines

Les protéines de l'organisme constituent 15% de la masse corporelle, ou près de 100 fois la masse du glycogène, mais un peu moins que les réserves de lipides (15). Elles sont en renouvellement constant et l'état des réserves protéiques conditionne souvent la morbidité et la mortalité au cours de la dénutrition par exemple, ou lors des maladies aiguës sévères (15).

a) Définition

Les protéines sont définies par un enchainement d'acides aminés. Cette séquence d'acides aminés définit leur structure primaire, puis par différentes modifications les structures secondaires et tertiaires selon la fonction propre de la protéine.

Les acides aminés sont apportés par l'alimentation et sont renouvelés par la dégradation des protéines, sauf pour les acides aminés que l'on appelle « essentiels » qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme et qui doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Il en résulte ce que l'on appelle un pool d'acides aminés largement majoritaire à l'intérieur des cellules plutôt qu'à l'extérieur qui représente la réserve d'acides aminés qui permet la synthèse des protéines et son renouvellement constant dans le temps.

b) La synthèse protéique

Elle s'effectue à l'intérieur de la cellule à l'aide de messages génétiques qui orientent la formation de l'enchainement des acides aminés pour la structure primaire de la protéine, puis la molécule produite prend une forme spécifique dans l'espace qui traduit sa structure secondaire, puis d'autres modifications diverses de certains acides aminés qui traduisent la structure tertiaire si besoin (13,15).

La synthèse protéique est possible grâce au pool d'acides aminés représentant une réserve constante permettant la synthèse et le renouvellement continus des protéines.

Cette synthèse protéique à un coût énergétique élevé, de l'ordre de 15-20% de la dépense énergétique totale (15).

c) La protéolyse

Il existe plusieurs systèmes de dégradation des protéines qui diffèrent selon l'organe et la protéine. Le système jouant un rôle fondamental dans la protéolyse est le système ubiquitine-protéasome où le protéasome dégrade les protéines par son activité protéolytique et l'ubiquitine servant de marqueur des protéines destinées à être dégradées (15).

d) Régulation hormonale

L'insuline est une hormone anabolisante, qui stimule la synthèse protéique. A l'état post-absorptif, l'oxydation des acides aminés dans le muscle et dans le foie augmente en réponse à l'hyperinsulinémie, qui se mesure par une augmentation de l'excrétion d'azote urinaire (13). Les catécholamines et l'hormone de croissance (GH) sont également des hormones anabolisantes qui stimulent la synthèse protéique et réduisent la protéolyse.

Au total, les nutriments énergétiques, glucose, acides gras non estérifiés (AGNE), acides aminés, convergent vers une voie finale commune : la fourniture de l'ATP.

2 – Matériel de mesure du métabolisme énergétique

2-1) Le métabolisme de base

Le métabolisme de base correspond à la dépense énergétique obligatoire et minimale nécessaire aux activités métaboliques et mécaniques de l'ensemble des organes lorsque l'homme est placé en décubitus, dans des conditions d'inaptitude physique totale, de neutralité thermique et en phase postabsorptive (13). La dépense énergétique totale sur 24h est divisée en trois composantes : la dépense énergétique de repos qui comprend le métabolisme de base et la thermogénèse alimentaire et la dépense énergétique liée à l'activité physique (13,15).

Le cerveau et le foie contribuent à 20% au métabolisme de base.

Chez un individu dont le poids est stable, les besoins énergétiques sont égaux aux dépenses énergétiques.

2-2) Facteurs de variation de la dépense énergétique de repos

Le poids, la taille, l'âge et le sexe représentent les facteurs de variation principaux qui expliquent près de 80% des différences interindividuelles de la dépense énergétique de repos. La dépense énergétique de repos diminue d'environ 5% pendant le sommeil en raison d'une chute du tonus musculaire et de l'activité cérébrale (13,15).

Elle augmente de façon proportionnelle à l'importance de la masse maigre (13).

2-3) Mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie indirecte

La dépense énergétique de repos est mesurée le matin, à jeun, chez un sujet allongé en décubitus dorsal, au repos mais éveillé, respirant normalement dans une pièce en neutralité thermique (22-24°C) (13,15). Elle permet d'estimer la production d'énergie et l'utilisation des substrats énergétiques à partir des échanges gazeux respiratoires : la consommation d'oxygène (VO_2) et la production de gaz carbonique (VCO_2).

Le rapport du gaz carbonique produit sur l'oxygène consommé (VCO_2/VO_2) définit le quotient respiratoire (QR). Il est égal à 1 quand seuls les glucides sont oxydés et proche de 0.7 quand les lipides sont la principale source d'énergie. (15). Il donne une bonne indication de la proportion de glucides oxydés/lipides oxydés. Chez un sujet sain dont le poids est normal et stable, le quotient respiratoire le matin à jeun est proche de 0.84.

2-4) Variations interindividuelles de la dépense énergétique de repos

Les variations interindividuelles de la dépense énergétique de repos liées au poids, à la taille, au sexe et à l'âge sont en fait principalement dues aux variations de la masse maigre. La formule de Harris et Benedict (1919) est la plus utilisée :

Pour les femmes : $DER (kcal/j) = 655.1 + (9.6 \times \text{poids}) + (1.8 \times \text{taille}) - (4.7 \times \text{âge})$

Pour les hommes : $DER (kcal/j) = 66.5 + (13.7 \times \text{poids}) + (5 \times \text{taille}) - (6.8 \times \text{âge})$

Chez le sujet normal, la DER par unité de masse maigre est estimée à 30 ± 3.5 kcal/kg de masse maigre (15).

DER = $370 + (21.6 \times \text{masse maigre en kg})$. La mesure de la DER devrait donc être mesurée parallèlement à la mesure de la composition corporelle, qui peut être évaluée grâce à la technique de l'impédancemétrie bioélectrique (16).

II – Le jeûne

Pour comprendre le fonctionnement du jeûne et ses potentielles applications, il est particulièrement intéressant et instructif de se référer aux études qui ont été faites initialement sur des modèles animaux tels que le manchot empereur et le manchot royal, les souris, les oiseaux et les levures. Nous exposerons ici les conclusions des études établies sur les manchots empereurs pour comprendre l'adaptation du corps face au jeûne, et sur les souris de laboratoire mises en situation de cancer pour comprendre les réactions du corps face à la maladie et au traitement, avec jeûne et sans jeûne.

1 – Les modèles animaux

Plusieurs études animales ont recherché les bénéfices du jeûne, après en avoir étudié le fonctionnement physiologique comme par exemple chez le manchot empereur il y a déjà des dizaines d'années, ainsi que dans des situations pathologiques, notamment chez des animaux porteurs de cancer, avec le jeûne comme traitement adjuvant des différentes thérapies.

Nous parlerons d'abord des résultats mis en évidence dans un état d'adaptation naturelle physiologique au jeûne pour discuter ensuite des travaux effectués sur des modèles de souris ainsi que sur des modèles de cultures cellulaires chez des animaux porteurs de tumeur.

1-1) Le modèle des manchots

Les animaux jeûnent naturellement, mais ne le font que parce qu'ils ont des réserves suffisantes. S'ils ne les ont pas, ils vont naturellement se nourrir d'une alimentation riche en protéines et en lipides. Yvon Le Maho et son équipe, ont mis en évidence trois phases de jeûne chez le manchot royal lors de leur reproduction, dont Jean Prévost avait décrit le cycle reproducteur (6).

Les manchots royaux vivent dans la glace de mer et se nourrissent exclusivement de poissons dans les zones d'eau libres et crevasses, et viennent se reproduire sur une banquise compacte bien ancrée entre le continent antarctique et des îles. La femelle

produit un œuf tout en jeûnant puis le pond 6 semaines plus tard. Après ces six semaines de jeûne, elle retourne naturellement à la mer pour reconstituer ses réserves et confie l'œuf au mâle qui va alors le couvrir et le protéger pendant encore soixante-cinq jours avant l'éclosion. La femelle revient pour s'occuper du poussin et permettre au mâle de retourner à la mer reconstituer ses réserves. Si la femelle arrive après l'éclosion, le mâle est capable de nourrir le poussin grâce à un « lait » sécrété par son estomac. Si elle revient trop tard, c'est à dire lorsque le mâle a atteint un stade critique dans ses réserves corporelles, il abandonne son poussin avant qu'elle ne revienne et il retourne en mer pour assurer sa survie (6).

A l'aide d'outils technologiques de pointe, les scientifiques ont pu mesurer plusieurs paramètres pour comprendre comment l'organisme du manchot s'adapte naturellement à un jeûne prolongé.

Comme vu précédemment, le principal substrat énergétique du cerveau est le **glucose**. (14) L'adaptation physiologique du corps au jeûne implique un passage du métabolisme glucidique au métabolisme lipidique et l'activation de la voie des corps cétoniques. Une grande partie du glucose est remplacée par les corps cétoniques comme substrats énergétiques utilisés par le cerveau.

Les trois phases mises en évidence : (6)

- a) Phase 1 du jeûne : Décroissance de la masse corporelle qui dure 2 jours.
- b) Phase 2 du jeûne : Ralentissement de la perte de la masse corporelle, qui reste quasi constante, montrant une **phase d'épargne protéique**. Cette phase dépend de la masse corporelle initiale. Elle peut durer jusqu'à 120 jours pour un manchot empereur d'une quarantaine de kg.
- c) Phase 3 du jeûne : Accélération de la perte de la masse corporelle qui dure environ 15 jours.

L'évolution de la perte de masse corporelle reflète celle du catabolisme protéique, dont les concentrations plasmatiques d'urée (chez les mammifères) et d'acide urique (chez les oiseaux) constituent des indicateurs de l'intensité (6). Elle reste à un taux constant par unité de masse corporelle pendant la phase 2 puis augmente fortement en phase 3. L'urée, produit terminal du catabolisme protéique, est synthétisée par le foie à partir de l'ammoniac.

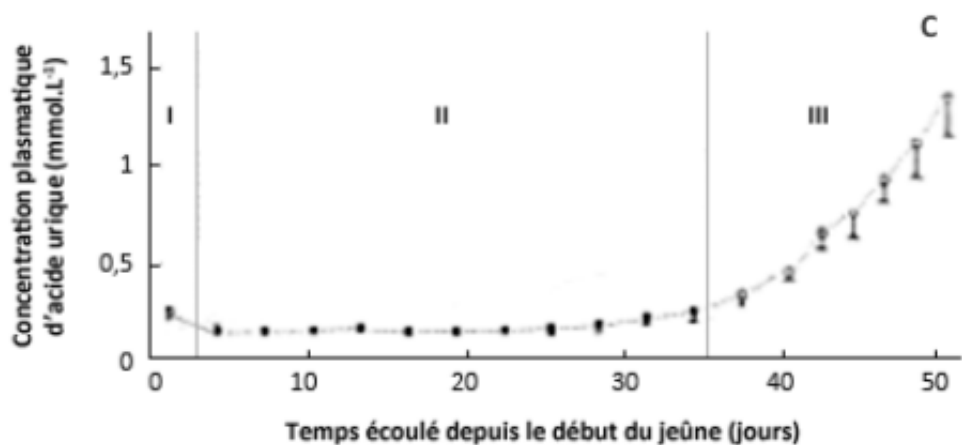


Figure 5 : Modification métabolique de l'uricémie chez le manchot royal au cours du jeûne

Adaptée de Cherel et al, 1988.

La longueur du jeûne dépend presque exclusivement de la phase 2, et la faculté à épargner les protéines pendant cette phase, dépend de l'adiposité initiale (9). Plus l'adiposité initiale est élevée, moins le catabolisme protéique est élevé et plus le jeûne peut durer, justement grâce à cette épargne protéique. Cette relation entre le taux d'adiposité initiale et la capacité à épargner les protéines pourrait être un facteur déterminant pour la survie car c'est ce qui permettrait aux individus de ralentir la dégradation de leurs protéines corporelles lors d'un jeûne prolongé.

Les **acides gras libres et le glycérol**, produits du métabolisme lipidique (lipolyse) augmentent progressivement pendant toute la durée du jeûne, reflétant une utilisation accrue des lipides pour fournir l'énergie nécessaire à l'organisme. (6)

L'élévation de la concentration plasmatique de **beta hydroxy butyrate** traduit l'activation de la voie des corps cétoniques (cétogénèse) pendant la phase 2.

Par conséquent, l'adaptation de l'organisme au jeûne prolongé résulte essentiellement à l'utilisation de la voie métabolique lipidique et la production des corps cétoniques (beta hydroxy butyrate, acétoacétate et acétone) (6).

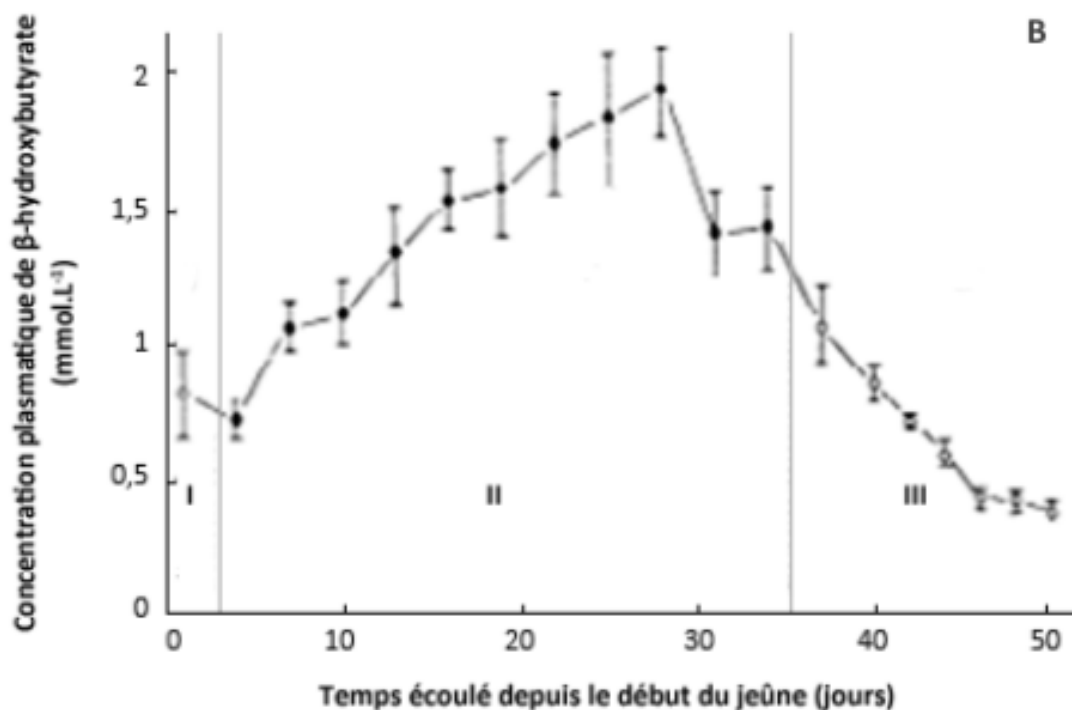


Figure 6 : Modification métabolique de la concentration des corps cétoniques chez le manchot royal au cours du jeûne

Adaptée de Cherel et al, 1988.

La phase 3 a été exclusivement étudiée chez les animaux, et la mesure des paramètres a montré, par l'augmentation brutale de l'urée ou de l'acide urique dans le sang, une

accélération de la perte protéique. Elle a montré aussi, par la décroissance brutale de la cétonémie et de la concentration des corps cétoniques dans le sang, la diminution de l'utilisation de la voie métabolique lipidique et de la voie des corps cétoniques (cétogénèse), ainsi que la reprise de la voie du métabolisme protéique pour synthétiser l'énergie nécessaire à l'organisme. (6)

Parallèlement, des marqueurs hormonaux ont également été mesurés pendant les 3 phases du jeûne chez le manchot empereur. La T4 chute jusqu'au premier quart de la phase 2, continue à diminuer *a minima* jusqu'à la fin de la phase 2, puis commence à augmenter au début de la phase 3. En revanche la T3 augmente fortement pendant la phase 1 puis diminue progressivement à partir de la phase 2 jusqu'à la fin de la phase 3 (6).

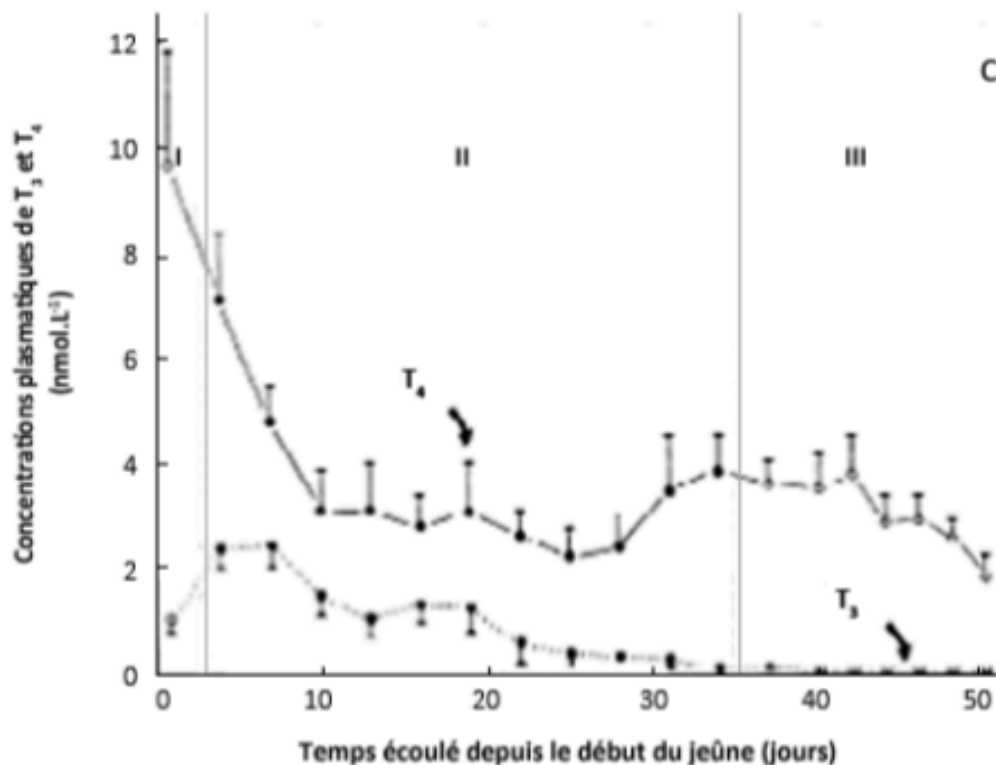


Figure 7 : Modifications endocriniennes de la concentration en hormones thyroïdiennes chez le manchot royal au cours du jeûne

Adaptée de Cherel et al, 1988.

L'insulinémie ne varie pas significativement pendant le jeûne, alors que le glucagon a augmenté progressivement pendant toute l'expérience, plus fortement en fin de jeûne (phase 3) (6).

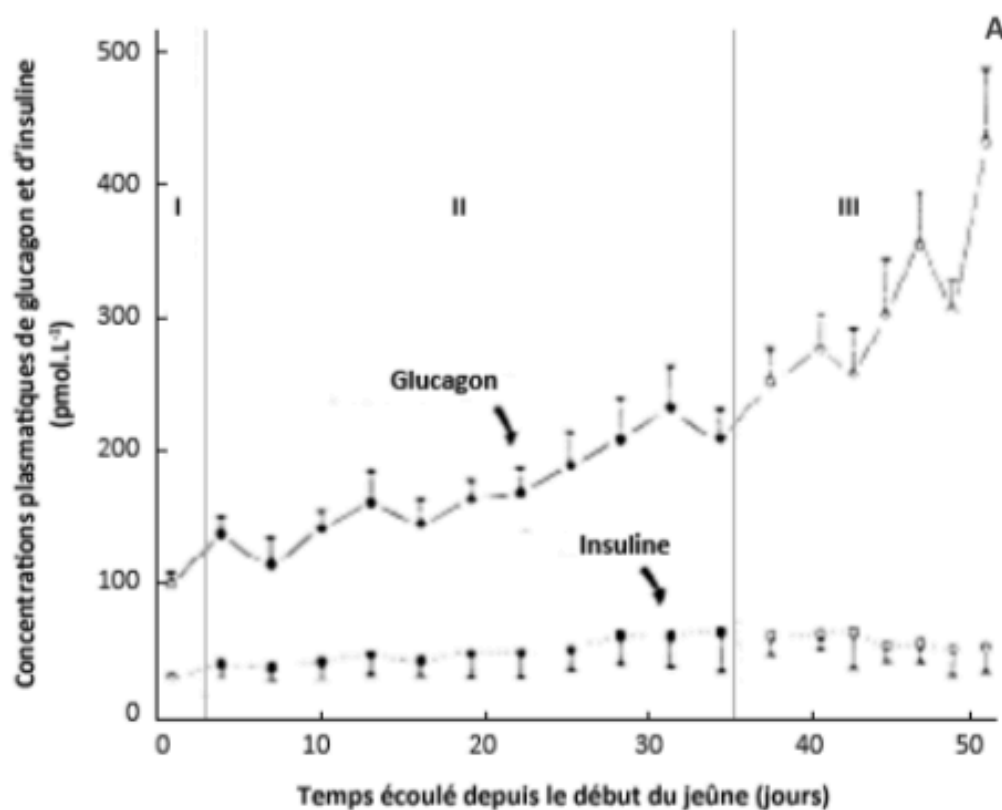


Figure 8 : Modifications endocriniennes chez le manchot royal au cours du jeûne

Adaptée de Cherel et al, 1988.

La corticostérone chute en phase 1, puis reste constante pendant la phase 2, puis augmente fortement en phase 3, alors que l'aldostérone augmente continuellement pendant toute la durée du jeûne (6).

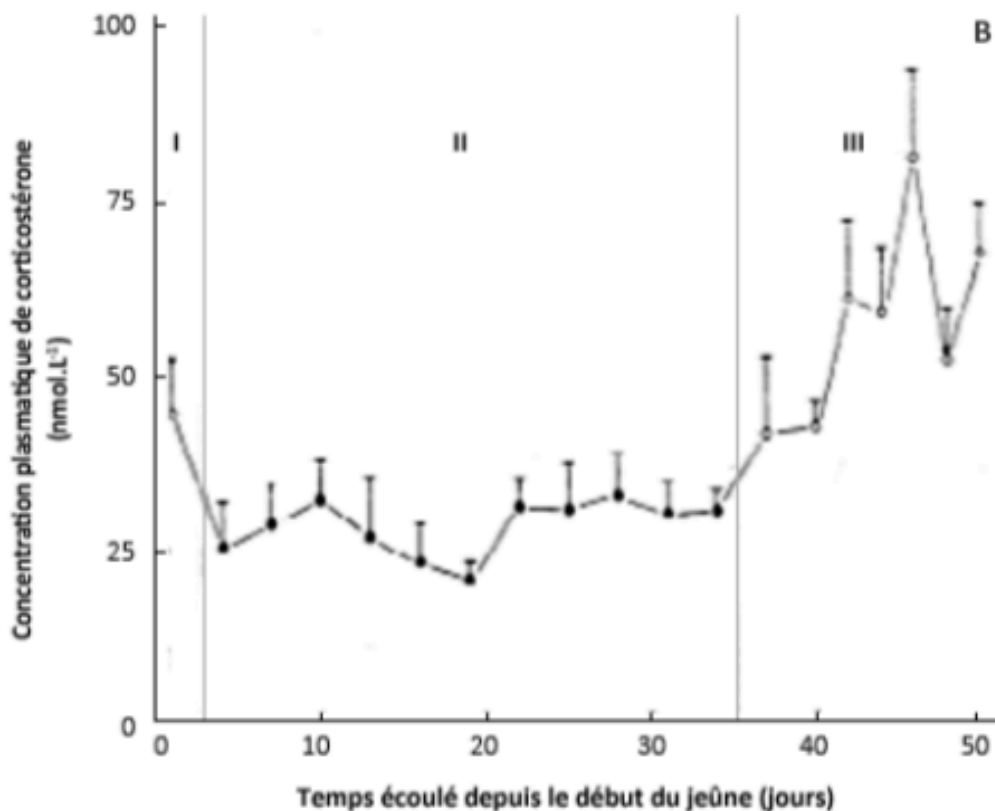


Figure 9 : Modification endocrinienne concernant les glucocorticoïdes chez le manchot royal au cours du jeûne

Adaptée de Cherel et al, 1988.

Ces modèles animaux nous permettent de comprendre que lors d'un jeûne prolongé, il y a une adaptation du corps qui consiste à réduire le catabolisme des protéines et à utiliser en majorité les lipides par le biais d'une régulation hormonale.

1-2) Modèles animaux et cancer

On sait que les cellules utilisent le glucose comme principale source d'énergie, en particulier les cellules à haute capacité de prolifération comme les cellules cancéreuses, notamment dans les tumeurs gliales. (10) Un taux élevé de sucre représente donc un facteur de risque majeur de développement des cancers.

a) Physiologie des cancers

La majorité des cellules saines sont incapables de se développer en l'absence de facteurs de croissance tandis que les cellules cancéreuses expriment ce que l'on appelle des oncogènes, qui peuvent mimer l'effet des facteurs de croissance même en leur absence (17).

Le processus tumoral fait intervenir de multiples voies de signalisation cellulaire, met en jeu des mutations génétiques multifactorielles complexes que nous ne pourrions détailler dans ce travail et que nous allons simplement évoquer dans les grandes lignes.

Certains facteurs surexprimés par les cellules cancéreuses comprennent IgF1, PDGF et VEGF (17). Cette capacité des cellules cancéreuses à se développer de manière indépendante vient pour la majorité des cas d'altérations d'expression de certains gènes au sein de certaines voies de signalisation comme par exemple la voie Ras (17). Une altération de cette voie pouvant rendre les cellules cancéreuses indifférentes aux signaux extra-cellulaires dont le rôle doit être d'inhiber la prolifération cellulaire, est retrouvée dans un quart des cancers (18), notamment la moitié des cancers du colon (19).

Donc, la plupart des tumeurs naissent d'une inactivation ou de mutations de certains gènes de différentes voies de signalisation dont le rôle est suppresseur de tumeur.

b) Jeûne et cancer

Plusieurs travaux effectués sur des souris de laboratoire ont montré certains effets bénéfiques du jeûne prolongé qui met les cellules saines en état de protection contre les dommages oxydatifs provoqués par de fortes doses de chimiothérapie, mais cette protection est inopérante sur les cellules cancéreuses ou très peu opérante (10,11,20). C'est ce que les scientifiques appellent le Differential Stress Resistance (DSR).

Les cellules saines seraient capables de s'adapter au milieu appauvri en glucose et de déplacer l'énergie pour se concentrer sur la protection de leurs macromolécules et leur survie (11,21). Elles peuvent utiliser d'autres substrats énergétiques que le glucose et l'oxydation de ces autres substrats induirait une meilleure protection contre le stress oxydatif (22). C'est l'hypothèse qui conduit à penser que la cellule saine va être protégée lors du jeûne contrairement aux cellules cancéreuses, ce qui est évoqué dans les travaux de l'équipe de Valter Longo. Ces mécanismes de protection cellulaire complexes mis en jeu sont nommés *autophagie* par les scientifiques (20,22).

Une expérience a été faite sur des cultures cellulaires de différentes espèces de souris et également sur des cellules humaines in vitro. Ces cellules sont mises en milieu soit pauvre en glucose ce qui correspond à l'état de jeûne, soit avec un taux de glucose normal ou riche (20).

Les résultats ont montré que lors du jeûne, c'est-à-dire en milieu pauvre en glucose, les cellules gliales saines résistent à la Cyclophosphamide, même à une dose élevée de 12mg/mL tandis que seulement 20% de ces cellules survivent avec un taux normal de glucose. Par ailleurs, les cellules cancéreuses qui n'ont pas été protégées par le jeûne meurent à partir d'une dose de 6 mg/mL de cyclophosphamide, phénomène observé notamment pour les cellules humaines (20).

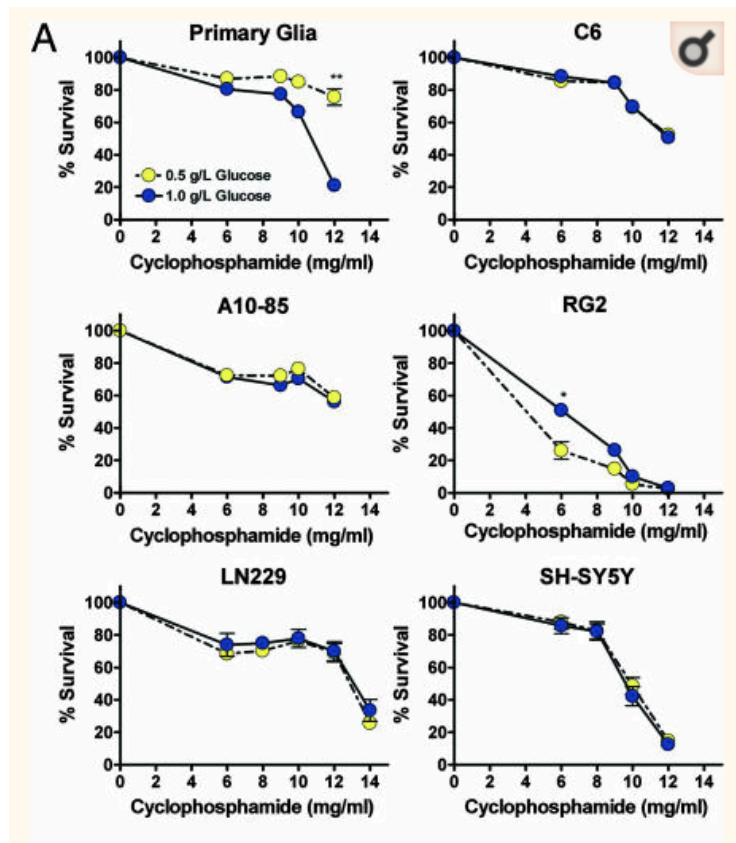


Schéma 1 : Variations de survie cellulaire des différentes espèces en fonction de la dose de chimiothérapie injectée, en situation de jeûne et de non-jeûne

Adaptée de Raffaghello et al., 2008

La même étude a ensuite porté sur des souris à qui l'on a injecté des cellules cancéreuses, et que l'on a fait jeûner 48 à 60h avant l'injection d'etoposide à une dose de 80mg/kg, ce qui représente un jeûne prolongé chez la souris. Un tiers de cette dose chez l'homme est la dose maximale de chimiothérapie. Les résultats ont montré que, chez des souris non cancéreuses, 43% d'entre elles n'ayant pas jeûné sont mortes à J10 avec une dose de 80mg/kg d'etoposide alors que parmi celles qui ont jeûné 48h avant l'injection, une seule est morte (20). La même étude a également étudié les variations de poids des souris. Les souris ayant jeûné ont perdu 20% de leur poids mais les ont regagnés 4 jours après la fin de la chimiothérapie. Les souris n'ayant pas jeûné ont montré une asthénie intense, la perte de poil, une réduction de la mobilité tandis que les souris ayant jeûné n'ont montré aucun signe de faiblesse ni de douleurs. Les mêmes résultats ont été retrouvés avec un jeûne de 60h et une dose de 110mg/kg d'etoposide. (20)

Enfin, chez les souris à qui l'on a injecté des cellules cancéreuses de neuroblastome métastatique, les résultats ont montré que 50% des cellules cancéreuses meurent très rapidement de la toxicité de l'etoposide chez les souris ne jeûnant pas, mais pour les 50% restantes, elles survivent jusqu'à 80 à 140 jours. En revanche, chez les souris qui jeûnent, les cellules cancéreuses sont protégées partiellement jusqu'au jour 30, mais meurent en totalité au jour 60. Le jeûne sans chimiothérapie n'a pas donné de résultats bénéfiques dans la destruction des cellules cancéreuses ni dans la protection des cellules saines. (20)

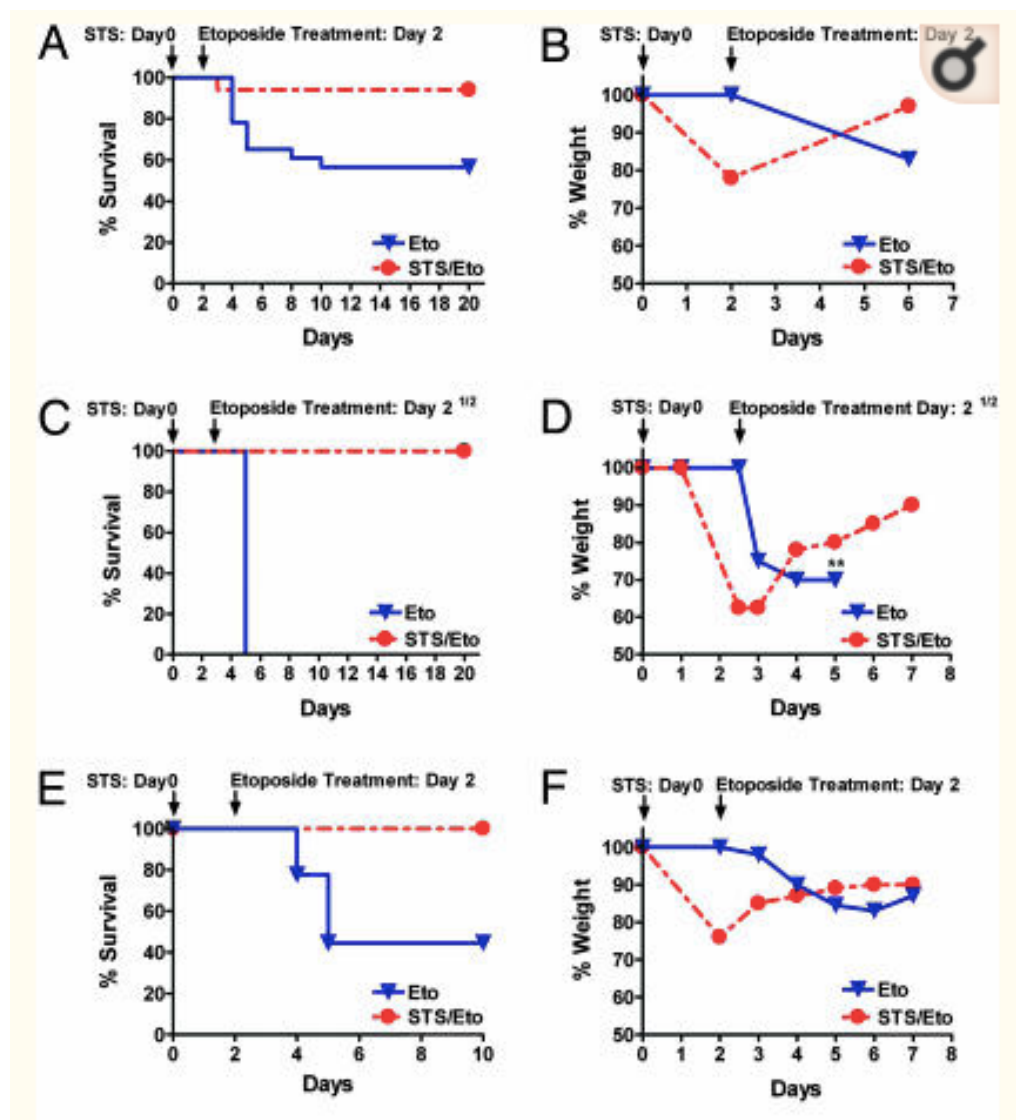


Schéma 2 : Variations de survie cellulaire des différentes espèces en présence de chimiothérapie, en situation de jeûne et de non-jeûne

Adaptée de Raffaghello et al., 2008

Une autre étude utilisant le même modèle sur des souris a montré une baisse significative du volume tumoral dans l'association jeûne/chimiothérapie par Témzolomide ainsi que l'absence de symptômes d'inconfort. (10)

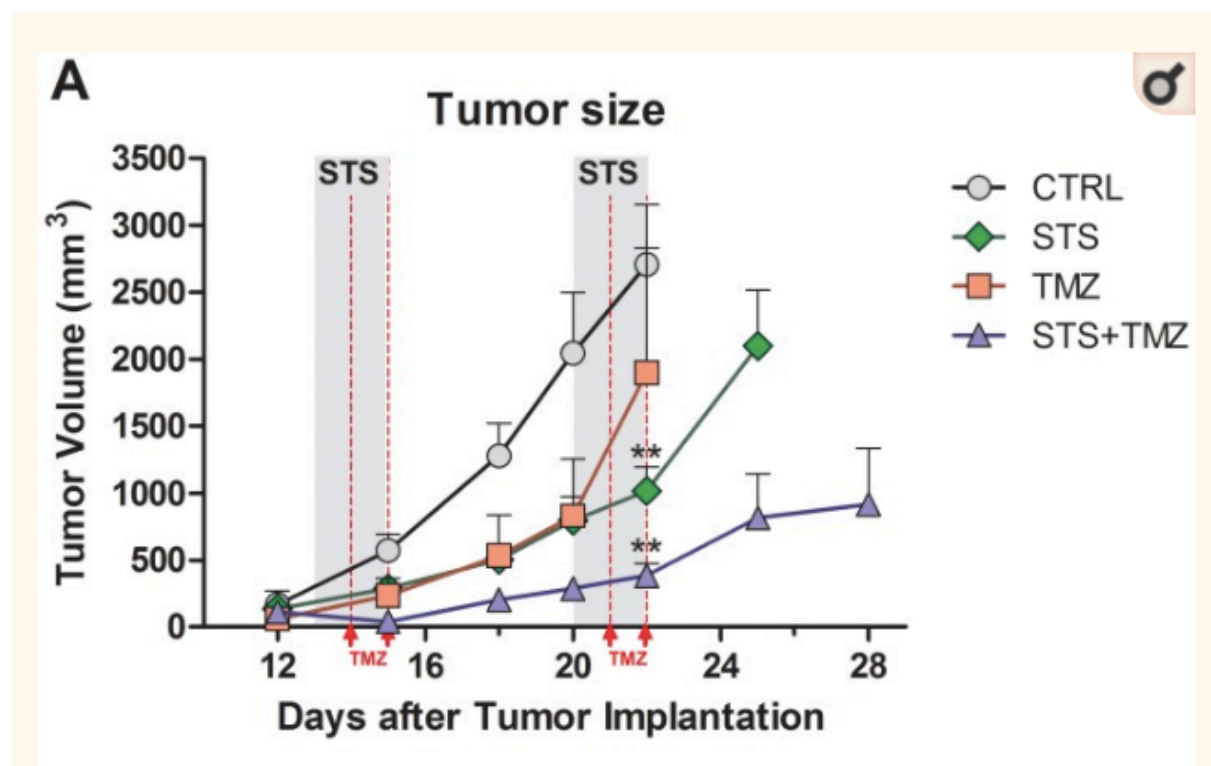


Schéma 3 : Variations du volume tumoral en fonction du temps après chimiothérapie par Témzolomide seul, en association avec le jeûne, ou avec le jeûne seul

Adaptée de Fernando et al., 2012

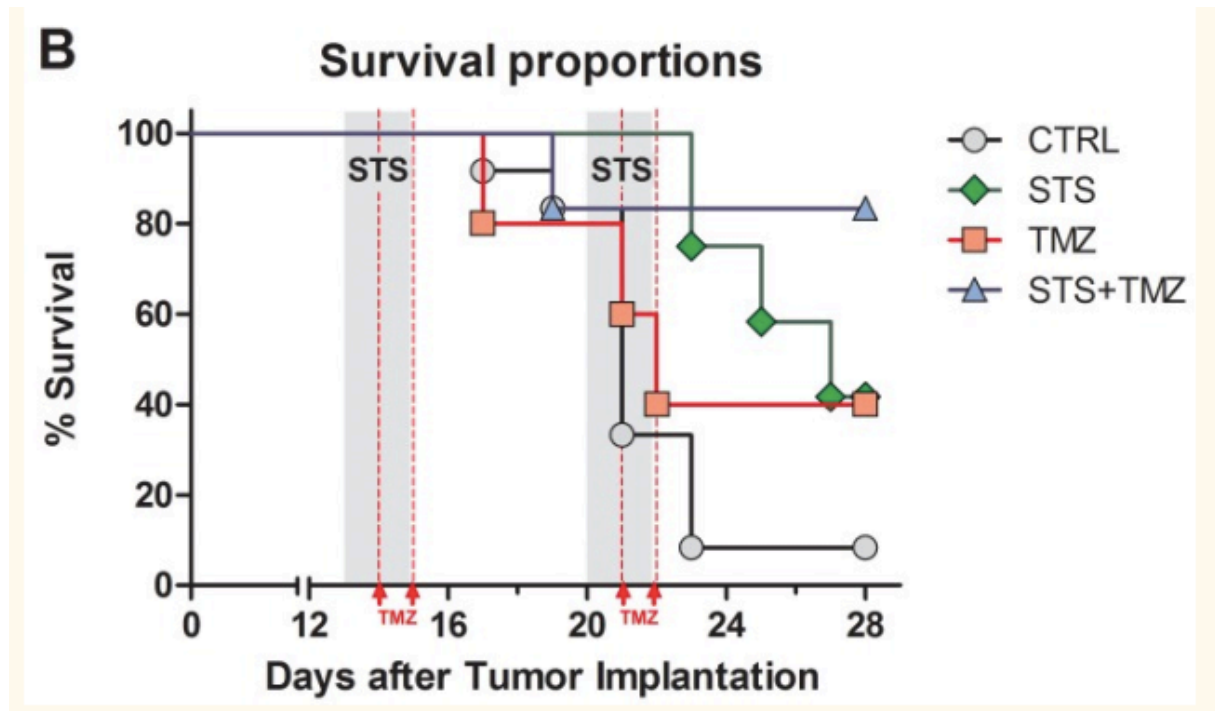


Schéma 4 : Variations de la survie des cellules saines en fonction du temps après chimiothérapie par Temozolomide seul, en association avec le jeûne, ou avec le jeûne seul

Adaptée de Fernando et al., 2012

Les mêmes résultats ont été mis en évidence avec la radiothérapie, à savoir un ralentissement significatif du développement de la tumeur (10)

D'autres études animales, dans un modèle de souris porteuses d'une tumeur prostatique, n'ont montré aucune efficacité du jeûne en association à la chimiothérapie par doxorubicine (23,24).

Une autre étude récente a montré un ralentissement de la croissance tumorale chez des souris porteuses d'une tumeur de type bronchique lors d'une restriction calorique centrée sur les protéines (25).

c) Données biocellulaires

Réponse au stress dans une cellule saine

La voie cellulaire la plus affectée par une carence d'apport calorique est la voie IGF1/Akt/mTor (26). Lorsque l'on diminue la disponibilité en glucose dans l'environnement cellulaire, on inhibe la voie mTOR, via l'inhibition de l'Akt, ceux-ci étant connus comme signaux intracellulaires anti-apoptotiques et pro-angiogéniques, favorisant la prolifération et la croissance tumorale lorsqu'ils sont produits en excès. Le taux d'IGF1, connu pour être un facteur de croissance tumorale, est diminué en condition de jeûne, et des protéines inhibitrices de l'IGF-1 sont augmentées (IGF-BPs) (21,22).

La restriction calorique ou glucidique active également la voie AMP-activated protein kinase (AMPK) dont on sait qu'elle joue un rôle important dans la mort cellulaire tumorale, cette voie étant elle aussi régulée par mTOR. Cette voie AMPK est surtout activée lorsque les glucides de l'alimentation sont totalement remplacés par des lipides (21,27).

Deux mécanismes sont donc mis en jeu lors du jeûne prolongé chez les cellules normales. L'inhibition de voies de signalisation dépendantes des nutriments et l'activation des voies de résistance au stress (28). Le mécanisme de résistance au stress, appelé, autophagie, est activé par des gènes suppresseurs de tumeurs et inhibé par les voies mTOR, Akt et AMPK. Il permet à la cellule normale de dégrader une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites cellulaires) pour fonctionner à moindre coût énergétique et de le recycler en substrats énergétiques (21).

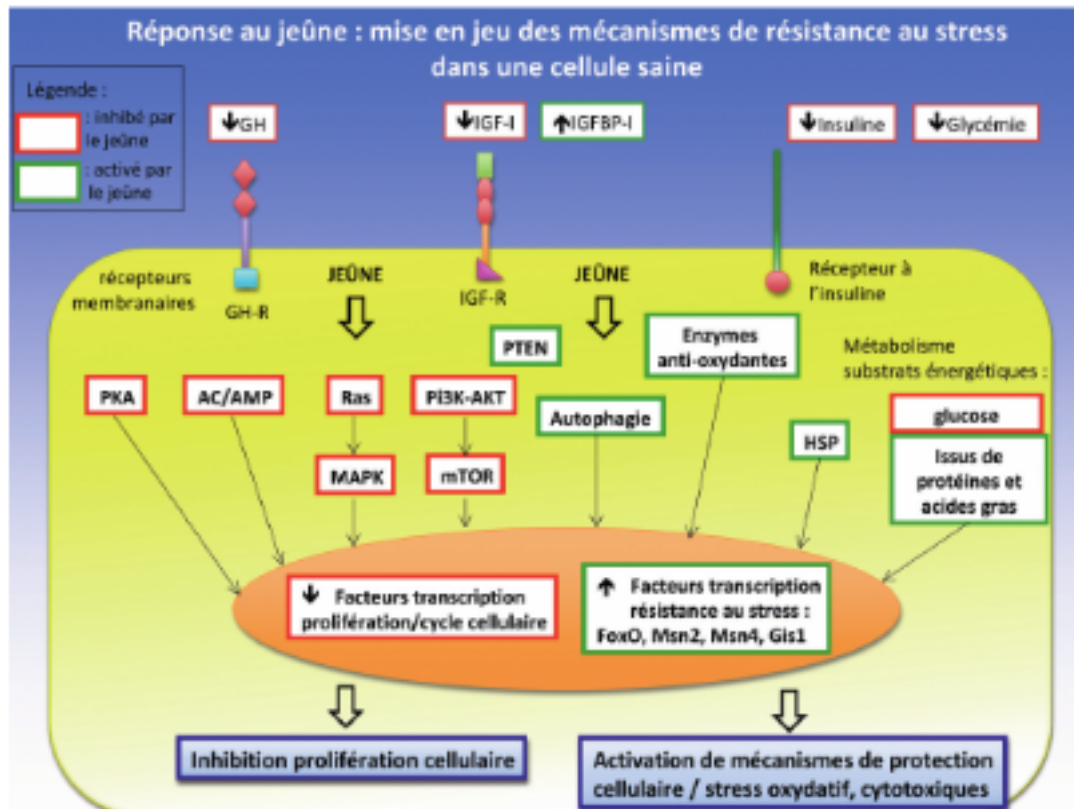


Schéma 5 : Mécanisme de résistance au stress dans une cellule saine

Adaptée de Longo V et al., 2008

Réponse au stress chez la cellule cancéreuse

Comme indiqué précédemment, les cellules cancéreuses sont sous la dépendance d'oncogènes et ne répondent pas aux signaux anti-prolifératifs. Lors du jeûne prolongé, les cellules cancéreuses ne répondent pas aux signaux de stress par rapport aux cellules saines, que l'on appelle la différence de résistance au stress (10,11,20).

Elles utilisent principalement le glucose comme substrat énergétique et la glycolyse anaérobie comme cité précédemment, et sont incapables de moduler leur métabolisme énergétique en milieu appauvri en glucose (20).

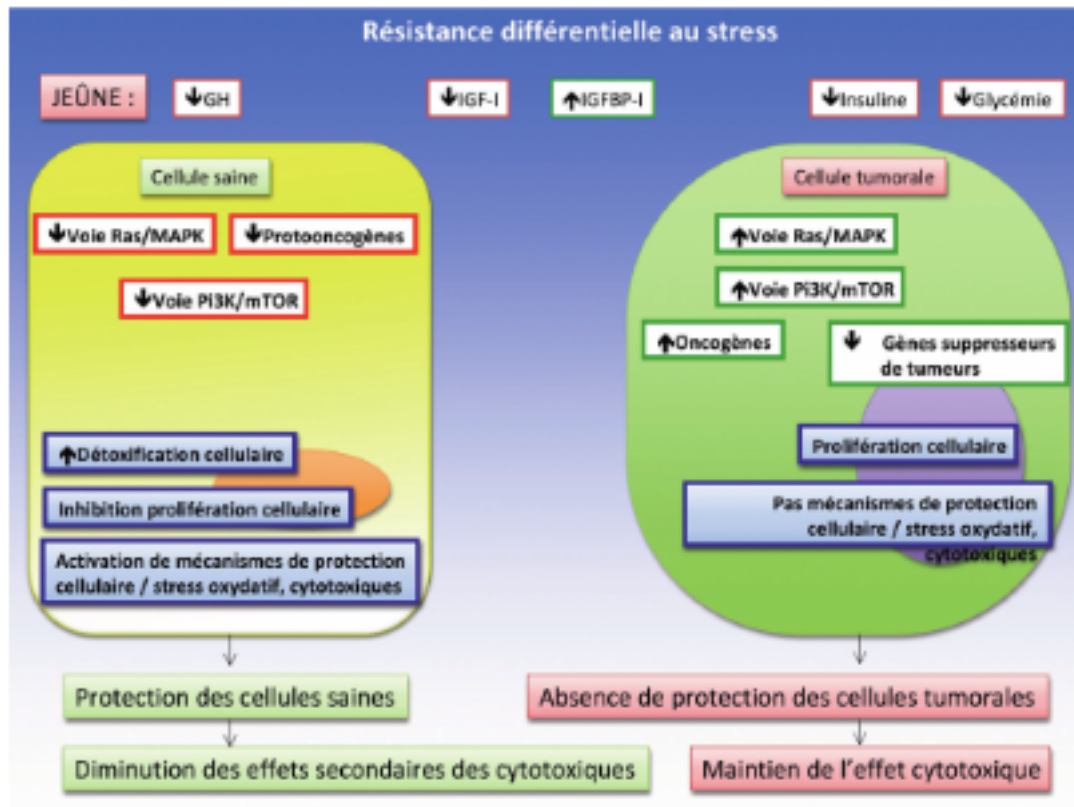


Schéma 6 : Mécanisme de résistance différentiel au stress

Adaptée de Longo V et al., 2008

En conclusion, d'après ces travaux sur des modèles animaux, on peut émettre l'hypothèse qu'il existe un effet synergique du jeûne et de la chimiothérapie avec une amélioration de la survie des animaux et une meilleure réduction de la masse tumorale (10,11,20), mais nous ne disposons pas aujourd'hui d'études scientifiquement puissantes pour confirmer ces résultats chez l'homme.

2- A l'échelle des êtres humains

Les mécanismes d'adaptation métabolique au jeûne ne sont pas bien connus chez l'homme. Il n'existe que trois essais cliniques randomisés sur le jeûne chez l'homme (1). Les stocks de glucose sous forme de glycogène fournissent une petite partie de l'énergie dont le corps a besoin pendant les premiers jours de jeûne mais ils sont vite épuisés, ce sont alors les protéines et les lipides qui vont prendre le relai comme principales sources d'énergie (29,30).

Les lipides représentent alors la principale source énergétique car ils ont une forte capacité énergétique comparés aux protéines qui ont une moins forte capacité énergétique parce que leurs réserves ne peuvent être que modérément épuisées du fait de leurs fonctions enzymatiques vitales, mécaniques et structurales (30).

Or, le système nerveux central est dépendant du glucose et ne peut utiliser les lipides comme substrats énergétiques. Le glucose doit être synthétisé par un autre moyen durant le jeûne compte-tenu du fait qu'il n'est plus apporté par l'alimentation de façon exogène.

Plusieurs études ont essayé de quantifier la perte protéique durant le jeûne, l'important étant de mettre une barrière au jeûne pour les dénutris.

2-1) La phase post-absorptive

Cette phase représente l'état post-prandial, après le dernier repas de la journée. Le glucose de l'alimentation est utilisé pour fournir l'énergie nécessaire à l'organisme grâce à la stimulation par l'insuline qui permet son oxydation (glycolyse) ou son stockage sous forme de glycogène dans le muscle (glycogénogénèse). Le glucose va également être synthétisé en moindre quantité à partir des acides aminés de l'alimentation et à partir du glycérol issu des lipides de l'alimentation (lipolyse), par néoglucogénèse (14,15).

Les lipides venant de l'alimentation vont être stockés en TG à partir des chylomicrons dans le tissu adipeux qui représente le plus gros réservoir énergétique du corps. (12)

2-2) La phase 1 du jeûne

La phase 1 du jeûne correspond au 2^e jour jusqu'au 5^e jour environ chez l'homme.

a) Diminution de la glycémie et de l'insulinémie

L'utilisation du glucose alimentaire dans les cellules fait diminuer le taux de glucose dans le sang ce qui entraîne une diminution de l'insulinémie (31,32).

b) Activation de la glycogénolyse

Le glucose est synthétisé en vidant le stock de glycogène musculaire et hépatique, épuisé en 24h pour subvenir aux besoins de l'organisme pendant le temps que les mécanismes d'adaptation du métabolisme glucidique vers le métabolisme lipidique se mettent en place (14,15,31).

c) Diminution de la glycolyse

On note une diminution de la glycolyse les premiers jours de jeûne (32,33,34). En comparant les métabolismes glucidiques et lipidiques il a été retrouvé une corrélation inverse entre l'oxydation du glucose (glycolyse) et la concentration en corps cétoniques dans le sang pendant 16h de jeûne (32).

d) Activation du métabolisme lipidique : la lipolyse

La lipolyse commence alors à être active, ce qui a été mis en évidence dans plusieurs études par l'augmentation de la concentration plasmatique en **acides gras non estérifiés et en glycérol**, produits de la lipolyse en moins de 24h de jeûne (29,32,34,35,36), et jusqu'au troisième jour de jeûne (31,36). Le ratio entre la lipolyse du tissu adipeux et la réestérification des AG module la disponibilité du glycérol pour la formation de glucose et l'oxydation des AG (37). La lipolyse dépasse de loin l'oxydation des AG (cycle de krebs) donc la réestérification des AG est préférée au stockage en TG, en tant qu'intermédiaires lipidiques bioactifs pour

améliorer la biodisponibilité du substrat énergétique qui augmente ou diminue selon les besoins (37).

La lipolyse semble être activée parce-que l'insulinémie est basse du fait d'une diminution de la glycémie, il en ressort donc une levée de l'inhibition qu'elle exerçait sur la lipolyse (33).

Cette adaptation du métabolisme glucidique au métabolisme lipidique est encore en cours d'étude, notamment en ce qui concerne le rôle des catécholamines dans l'état post-absorptif. Leur sécrétion est stimulée par une baisse de la glycémie qui active leur sécrétion par la glande médullosurrénale (38), et elles stimulent la néoglucogénèse hépatique (39), ainsi que la lipolyse (40).

Les mécanismes d'adaptation métabolique au jeûne découlent-ils d'une diminution de l'inhibition de la lipolyse par l'insuline ou d'une augmentation de la stimulation adrénergique par les catécholamines ?

Il semblerait que ce soit la norépinéphrine plus que l'épinéphrine qui stimulerait la lipolyse au cours du jeûne (31,35,41,42), avec une insulinémie qui ne diminue pas de façon significative (29,31).

D'autres études ont discuté également le rôle de l'hormone de croissance dans l'activation de la lipolyse. Sa sécrétion serait améliorée durant le jeûne. Cela a été mis en évidence devant une suppression de la lipolyse lors du blocage du récepteur à la GH pendant 36h lors du jeûne (42). Une autre étude a montré une augmentation de la lipolyse tout en conservant le taux de nitrogène d'urée, en substituant la GH de manière continue pendant 40h de jeûne chez des patients déficients en GH (43).

e) Augmentation de la dépense énergétique

Il a été mis en évidence une augmentation de la dépense énergétique pendant les trois premiers jours de jeûne, associée à une augmentation de la concentration en norépinéphrine (31).

f) Activation de la cétogénèse

On a constaté pendant le jeûne prolongé et intermittent, une augmentation du taux d'hydroxybutyrate et d'acétoacétate, corps cétoniques, produits de la cétogénèse (29,31,32,34,44,45,46). Les AGNE vont former de l'acyl-coA pour être oxydés dans le cycle de krebs, mais cette voie métabolique peut être saturée s'il arrive des AGNE en trop grande quantité par rapport aux besoins énergétiques. Ils sont alors déviés vers la voie métabolique de formation des corps cétoniques (27). Les corps cétoniques peuvent être utilisés comme substrats énergétiques par les tissus périphériques et notamment le cerveau (29). Ceci diminue alors les besoins de néoglucogénèse.

g) Activation de la protéolyse

La protéolyse va augmenter initialement jusqu'au cinquième jour, mise en évidence par l'augmentation de la quantité d'azote urinaire (29,31,47).

Les acides aminés générés par la protéolyse permettent de débiter la néoglucogénèse hépatique à savoir en majorité l'alanine et la glutamine (13).

2-3) Phase 2 du jeûne

Il n'existe que peu d'essais cliniques étudiant la phase 2 du jeûne à l'échelle humaine (1).

La durée du jeûne dépend presque exclusivement de la phase 2 du jeûne qui représente la phase où les adaptations métaboliques entre les glucides et les lipides sont en place et où l'épargne protéique peut être effectuée (6). Cette épargne protéique semble donc être liée à l'adiposité initiale de l'individu (48).

a) Glycémie et insulinémie

La glycémie et l'insulinémie restent à un taux bas et se maintiennent pendant toute la durée de la phase 2 (29).

b) Augmentation de la cétogénèse

Les concentrations plasmatiques des corps cétoniques hydroxybutyrate et acéto-acétate, augmentent de manière constante tout le long de la phase 2 du jeûne (6,29). Les acides gras non estérifiés provenant de la lipolyse vont arriver en trop grande quantité pour être oxydés dans le cycle de krebs, qui est une voie métabolique qui peut être saturée. Ils vont être déviés de manière très importante vers la voie de la cétogénèse, d'où la production accrue de corps cétoniques qui permettent d'être les nouveaux substrats énergétiques de l'organisme (29).

c) Diminution de la protéolyse

La protéolyse est mesurée par la concentration d'azote urinaire. L'azote urinaire augmente progressivement jusqu'au jour 5 puis chute (29). La perte journalière de protéines reste constante par la suite, et est liée à l'adiposité initiale de l'individu (6,33,48).

Comme chez l'animal, la perte quotidienne de protéines durant la phase 2 est inversement proportionnelle à l'adiposité initiale, ce qui signifie que plus le taux de lipides dans le compartiment métabolique est élevé, plus l'épargne protéique est forte. Cf Figure 10).

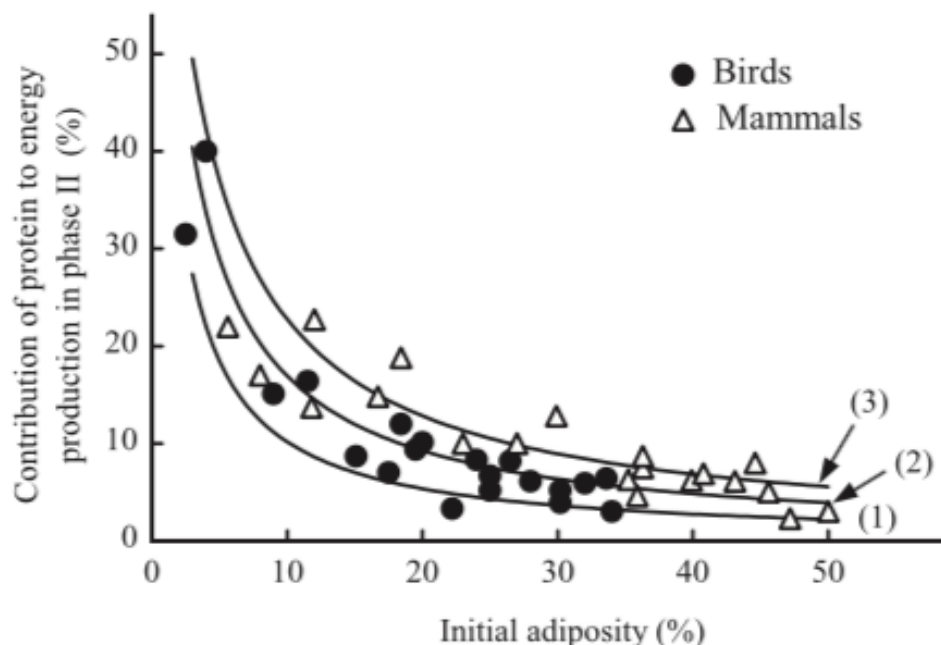


Figure 10 : Contribution des protéines pour fournir de l'énergie en fonction de l'adiposité initiale au cours du jeûne prolongé

Adaptée de Caloin M et al., 2004

Cependant, chez l'homme comme l'animal, l'épargne protéique n'est pas totale. Il existe donc une part incompréhensible de la dépense énergétique (environ 4%) qui résulte de la dégradation des protéines. La seule exception est l'ours en hibernation.

Après une stimulation pendant 24h, il a été montré des effets réducteurs significatifs du HMB et du KIC sur la dégradation des protéines dans le muscle squelettique et que le taux de réduction était plus important pour le HMB que la leucine et le CIK ($P < 0.05$) (20). Ceci suggère que lorsque la voie de la cétogénèse est activée, le produit de cette voie métabolique, à savoir le β -hydroxybutyrate, a un effet inhibiteur très important sur la protéolyse.

d) Diminution de la glycolyse (33)

Il a été montré une diminution de la glycolyse au cours de la phase 2 du jeûne prolongé.

e) Activation de la néoglucogénèse (33)

Comme vu précédemment, la voie de la néoglucogénèse permettant de fabriquer du glucose endogène est utilisée à partir du métabolisme lipidique, à savoir le glycérol produit de la lipolyse et les corps cétoniques, produits de la cétogénèse pour fournir l'énergie nécessaire. Les substrats glucoformateurs provenant des acides aminés sont remplacés par ceux issus du métabolisme lipidique.

2-4) Phase 3 du jeûne

Pour des raisons éthiques évidentes, cette phase n'a jamais été étudiée hormis chez l'animal. A la fin de la phase 2 du jeûne, l'utilisation des protéines augmente brutalement, reflétée par l'augmentation de l'excrétion d'azote dans les urines (6,10,11). Cette étape représente l'entrée en phase 3 qui est brève étant donné la perte quotidienne importante de protéines, qui conduirait rapidement à la mort des individus (30). L'étude faite sur le manchot montre que lors de la phase 3 du jeûne, 56% de la dépense énergétique est fournie par les protéines, et cette phase survient alors qu'il existe encore des réserves lipidiques (6). Le seuil de viabilité a été déterminé pour une perte protéique totale associée au jeûne supérieure à 50% et/ou un épuisement total des réserves lipidiques (9). Cependant, il a été montré en conditions de

laboratoire chez le rat qu'une réalimentation en phase 3 permet la reconstitution des réserves énergétiques et la survie de l'individu (48).

Une autre étude sur des rats a montré que lorsque le stock de lipides est épuisé à 80%, il y a une production d'un neurotransmetteur, le neuropeptide Y, dont on sait qu'il stimule la prise alimentaire.

III- Jeûne et thérapies

Nous ne possédons à ce jour que peu d'études scientifiques récentes sur les effets thérapeutiques du jeûne intermittent ou prolongé chez l'homme. Néanmoins, les données actuelles ont tendance à converger vers les mêmes résultats malgré la faible puissance des études, sur certains paramètres comme les marqueurs de risque cardio-vasculaire biologiques ou non, tels que les lipides, la CRP, la tension artérielle et le poids, les marqueurs de cardioprotection et les marqueurs de stress oxydatif.

Il a été démontré qu'une diminution de l'apport énergétique au moyen d'une restriction alimentaire réduit le risque de coronaropathie dans les populations obèses (49). La forme la plus courante de restriction alimentaire mise en œuvre est la restriction calorique quotidienne, qui exige des individus de diminuer leur consommation d'énergie de 15 à 40% des besoins de base chaque jour (50). Une autre forme de restriction alimentaire utilisée, bien que beaucoup moins communément, est le jeûne intermittent que nous allons développer ci-après.

1- Poids

Les études scientifiques sur le jeûne intermittent chez l'homme ont mis en évidence une perte de 5 à 6% du poids du corps en moyenne dans le groupe de restriction calorique sévère, comparé aux patients ne jeûnant pas (44,45,51,52), certaines de ces études étant randomisées. La perte de poids a concerné autant les patients en surpoids que les patients de poids normal (53). Une étude contrôlée sur des patients obèses a montré une réduction de 5,8% du poids du corps après 8 semaines de jeûne intermittent, ce taux de perte de poids étant resté similaire pendant la phase de prise alimentaire contrôlée, que pendant la phase de prise alimentaire auto-sélectionnée par le patient, combiné à un conseil diététique. (54)

Cependant, les mesures ont été effectuées à 3, 4 ou 6 mois mais il n'y a pas de données à long terme, hormis une étude avec une visite de contrôle à 18 mois montrant que tous les patients avaient repris le poids perdu. (51)

Une revue de la littérature reprenant trois essais cliniques randomisés publiés dans 5 articles a mis en évidence une diminution significative du poids chez les patients ayant pratiqué le jeûné intermittent, comparé à ceux qui ne jeûnaient pas. (1)

2- Marqueurs de risques cardiovasculaires

Le jeûne intermittent périodique pratiqué par certaines populations tout au long de leur vie a été étudié et associé à un risque plus faible de coronaropathie et de diabète. (55,56) Une étude randomisée avec une correction pour de multiples comparaisons a également montré une augmentation du taux de GH (57), connue pour inhiber les effets de l'insuline et stimuler la lipolyse (58,59), une augmentation du cholestérol total, du HDLc, du LDLc, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, et une diminution des triglycérides, de la CRP, de la TA et du poids (45,57). Les résultats des autres études randomisées exposées dans la revue de la littérature de *Horne et al*, convergent et sont donc associés à une amélioration des marqueurs de risques cardiovasculaires (1).

Dans une autre étude contrôlée chez des patients obèses, le jeûne intermittent a montré des résultats similaires sur les marqueurs de risque de maladies cardiovasculaires tels qu'une

diminution du LDLc et des triglycérides à 8 semaines, sans modification du taux d'HDLc (54), ce qui va dans le même sens que les résultats de l'étude de *Jonhson et al* (52).

Un autre marqueur de risque cardiovasculaire intéressant et dont nous allons parler est l'insulinorésistance. L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas et a comme rôle principal l'absorption du glucose dans la cellule. Lorsque les cellules deviennent insulinorésistantes, elles commencent à avoir des difficultés pour capter le glucose dans la cellule, qui devient alors trop élevé en dehors de la cellule et favorise la survenue de Diabète. Donc plus l'insulinorésistance est élevée, plus le risque de diabète est élevé. (13)

La technique d'évaluation de l'insulinorésistance la plus fiable et la plus utilisée aujourd'hui est le Clamp Test Euglycémique Hyperinsulinémique qui consiste en une injection d'insuline pendant 2 à 3h, puis le calcul de la dose de glucose à perfuser pour maintenir une glycémie constante. A partir de cette technique, on calcule l'index de HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance).

Index de HOMA = (INSULINEMIE x GLYCEMIE)/22,5.

Si l'index de HOMA est supérieur à 3, il existe une insulinorésistance. (13)

Il a été montré une diminution significative de l'index de HOMA à 3 mois de jeûne intermittent avec restriction calorique sévère comparé au groupe de patients avec une restriction calorique moindre (44,45), notamment chez des patients obèses insulinorésistants où il est noté une amélioration de l'index de HOMA (60).

Un autre marqueur intéressant de risque cardiovasculaire est la mesure de l'Adiponectine, qui joue un rôle pivot dans la sensibilité à l'insuline, le développement des maladies cardiaques et du diabète. Les études randomisées ont mis en évidence après 3 mois et 6 mois une augmentation de l'Adiponectine chez les patients faisant un jeûne intermittent avec des restrictions caloriques sévères, ce par rapport à des patients jeûnant à un moindre niveau de restriction calorique, à 3 mois et à 6 mois du jeûne intermittent (45). Une autre étude a montré une augmentation de l'Adiponectine quasi constante jusqu'à 48h de jeûne, plus marquée chez les sujets minces que chez les sujets obèses (34).

3- Obésité

3-1) Pré-requis

L'obésité est un facteur de risque majeur de développement de maladies cardiovasculaires, de Diabète et de maladies coronariennes. Il a été émis l'hypothèse que l'IMC, bien que ce soit un critère légitime pour juger du risque cardiovasculaire, serait moins précis que la mesure du tour de taille et du taux plasmatique de triglycérides dans le dépistage de l'obésité viscérale à risque (61). En effet, grâce à une IRM sur une coupe abdominale, un groupe de médecins chercheurs à Osaka a montré que des individus du même âge, de poids identique, présentant la même masse corporelle et le même IMC, se révèlent très différents quant à l'accumulation de la graisse intra-abdominale, appelée « graisse viscérale ».

En effectuant une coupe abdominale, il est en effet très facile d'identifier la graisse localisée dans la cavité abdominale, sous l'enveloppe musculaire.

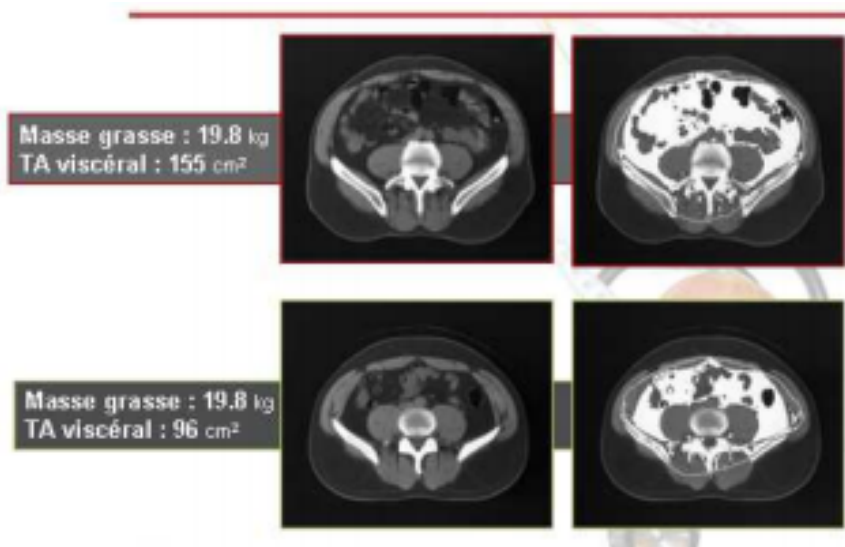


Schéma 7 : Localisation de la graisse viscérale en imagerie par résonance magnétique

Une étude à Cambridge sur 22000 individus pendant 8 ans a montré que la probabilité de demeurer exempts de maladie cardiaque est plus réduite pour les hommes présentant à la fois un tour de taille élevé (seuil de 90cm chez l'homme et 85 cm chez la femme) et un taux élevé de triglycérides.

Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction des sous-groupes de taille hypertriglycéridémiantes chez les hommes (1993-2003)

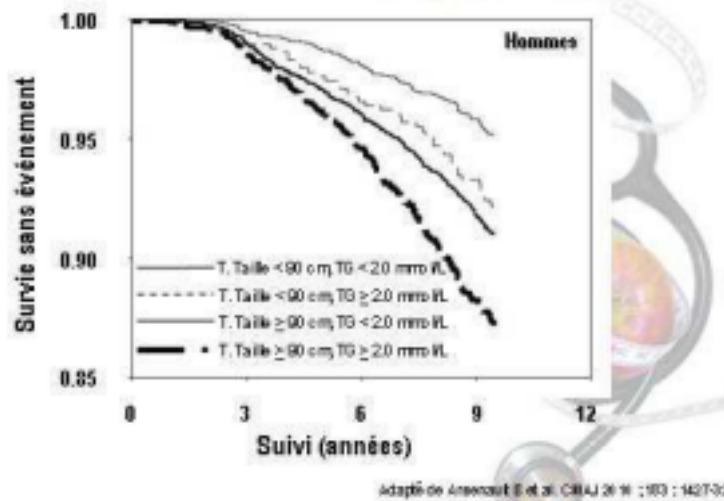


Schéma 8 : Courbe de survie Kaplan-Meier en fonction des sous-groupes de taille hypertriglycéridémiantes chez les hommes

Une autre étude auprès de 150 volontaires avec obésité viscérale sur 3 ans a montré qu'en ciblant la pratique d'une activité sportive, les bonnes habitudes alimentaires plus que le poids, l'adiposité viscérale s'était améliorée en un an. Les patients présentaient toujours le même IMC de 31 mais demeuraient donc moins à risque.

3-2) Résultats lors du jeûne

Une augmentation plus importante de la concentration plasmatiques des corps cétoniques et des acides gras non estérifiés a été mise en évidence chez les sujets minces par rapport aux sujets obèses lors d'un jeûne durant 48h (34).

On note une amélioration de l'index de HOMA chez des patients obèses pratiquant le jeûne intermittent (34), et ce jusqu'à 11 semaines (60). Par spectroscopie par résonance magnétique, il a également été montré une diminution du contenu intra hépatique en triglycérides lors du jeûne intermittent sur une courte période (48h). Beaucoup plus importante lors d'une restriction calorique pauvre en glucides, elle reflète une accélération de la lipolyse hépatique (60). Il apparaît que cette augmentation de la lipolyse est parallèle à la perte de poids, ce qui n'est pas surprenant (60).

On observe aussi qu'une amélioration de l'activation des voies de signalisation à l'insuline ne se produit qu'à partir d'une perte de 7% du poids du corps (60). Donc la perte de poids est nécessaire à l'activation des voies de signalisation de l'insuline pour améliorer sa sensibilité.

Une autre étude a montré une meilleure inhibition de la lipolyse par l'insuline chez les patients minces, par rapport aux patients obèses, ce qui est reflété par une diminution de la concentration plasmatique des acides gras non estérifiés à 12h de jeûne, avec une augmentation progressive jusqu'à 48h de jeûne, plus marquée chez les sujets obèses que chez les sujets minces (34). Ces résultats suggèrent une insulino-résistance plus prononcée chez les sujets obèses par rapport aux sujets minces.

4- Composition corporelle

Il existe différentes méthodes plus ou moins sophistiquées et précises pour mesurer la masse grasse et la masse maigre :

- Plis cutanés
- Impédancemétrie
- Méthode de résonance magnétique nucléaire
- Absorptiométrie à rayons X ou DEXA
- Densitométrie
- Marquage au potassium 40
- Dilution d'isotopes
- Activation neutronique

Le résumé des différences entre ces techniques se trouve dans le tableau.

La technique la plus utilisée car la moins coûteuse et la moins contraignante est l'impédancemétrie.

Une étude sur des patients obèses insulino-résistants a montré une diminution significative de la masse grasse et du volume de graisse intra-abdominal, mais une diminution bien moindre de la masse maigre, dans le jeûne intermittent à 11 semaines, sans qu'il y ait de différences entre la restriction calorique pauvre ou riche en carbohydrates (60). Dans cette étude, la mesure de la composition corporelle a été faite par résonance magnétique.

Une autre étude randomisée sur des patientes obèses a mis en évidence une diminution significative de la masse grasse dans le groupe pratiquant le jeûne intermittent avec des restrictions caloriques sévères, comparé au groupe pratiquant une restriction calorique moindre, à 3 mois, mesuré ici par impédancemétrie (44). Il a été mis en évidence une légère diminution de la masse maigre, surtout chez les patientes pratiquant le jeûne avec une restriction calorique non sévère (44). Une autre étude contrôlée chez des patients obèses pratiquant le jeûne intermittent sur 10 semaines a également montré une diminution de la masse grasse de 45%, cette diminution se poursuivant pendant la période de jeûne non contrôlé (54).

D'autres études randomisées chez des sujets diabétiques et obèses ont mis en évidence une diminution de la masse grasse mesurée par absorptiométrie aux rayons X sur 12 semaines ou impédancemétrie, mais sans qu'il y ait de différences entre la restriction calorique sévère ou non (45,51).

Il est possible également de mesurer le contenu intra-hépatique en TG (IHTG) par spectroscopie et résonance magnétique. La même étude vue précédemment sur des patients obèses insulino-résistants, a mis en évidence une diminution rapide de l'IHTG d'environ 20% lors du jeûne intermittent pendant les périodes de restriction calorique sévère sur une courte période de 48h avec une perte de poids de 2% du poids du corps, beaucoup plus importante lorsque cette restriction calorique est associée à un très faible apport en carbohydrate (60). De plus, lorsque le jeûne intermittent se poursuit sur une longue période de 11 semaines par exemple, avec une perte de poids de 7% du poids du corps, on note une diminution encore plus importante de l'IHTG sans qu'il y ait de diminution supérieure de la production de glucose par le foie, mais une amélioration de la sensibilité dans le **muscle**, alors qu'elle n'est pas améliorée davantage dans le foie. (60)

5- Asthme

Une étude lors de 8 semaines du jeûne intermittent sur des patients asthmatiques en surpoids a montré une augmentation de la force expiratoire, ce qui suggère une meilleure réponse bronchique (52). Une diminution significative des marqueurs de stress oxydatif, à savoir la Carbonyle, le 8 Isoprostane, l'Histidine, la Nitrotyrosine et l'Hydroxyrenal a été mis en

évidence, associée à une augmentation de la concentration plasmatiques d'acide urique, qui est un puissant anti-oxydant (52). Une amélioration des symptômes et de la qualité de vie à l'aide d'échelles reconnues a également été mis en évidence. On note une diminution du TNF α et de la leptine lors de 4 semaines de jeûne intermittent. Ces marqueurs d'inflammation restent abaissés après 8 semaines.

Cette étude suggère que le jeûne intermittent pourrait réduire la production de radicaux libre, réduire la concentration de protéines oxydées, réduire la production des produits de peroxydation lipidiques et augmenter la résistance au stress oxydatif en régulant l'expression d'antioxydants (52).

DISCUSSION

Il existe un intérêt grandissant pour les recherches scientifiques dans le domaine du jeûne aujourd'hui, toutes spécialités confondues, que ce soit dans le domaine de la nutrition et de l'endocrinologie ou dans le domaine de la cancérologie. Les adaptations métaboliques physiologiques du corps au jeûne prolongé ont suffisamment été étudiées sur des modèles animaux pour pouvoir tirer des conclusions intéressantes et se tourner maintenant vers des études à l'échelle humaine. De nombreuses études ont démontré à ce jour un bénéfice potentiel du jeûne intermittent sur des modèles animaux et chez l'homme dans la diminution des marqueurs de risques cardiovasculaires mais il n'existe actuellement que très peu d'essais cliniques randomisés contrôlés permettant d'en confirmer les réels bénéfices, notamment concernant le jeûne prolongé, pour pouvoir le recommander à des fins de santé.

1- Résultats principaux

1-1) Risque de maladies cardiovasculaires

La restriction calorique et les méthodes de jeûne étudiés sur des modèles animaux ont montré qu'ils améliorent la longévité, réduisent les risques d'athérosclérose, de dérèglements métaboliques et de dysfonction cognitive (1). Les études à l'échelle humaine concernent majoritairement le jeûne intermittent et les résultats convergent vers une diminution des marqueurs de risques cardiovasculaires à savoir une diminution du cholestérol total, des

triglycérides, du LDLc, de la CRP, sans modifications du HDLc, ainsi qu'une diminution du poids et de la tension artérielle (1,44,45,51,52), notamment chez des patients obèses (54,60), la restriction calorique étant tout aussi efficace sur la perte de poids (51). La masse grasse diminue plus que la masse maigre dans certaines études sur le jeûne intermittent chez l'homme (44,54), alors que d'autres études ne montrent pas de différence significative entre les patients pratiquant le jeûne et ceux pratiquant la restriction calorique (45,51,60,62). Il n'y a donc pas suffisamment de preuves scientifiques à ce jour permettant de conclure à une supériorité du jeûne intermittent sur la perte de masse grasse et intra abdominale, qui représente un des marqueurs de risque majeur des maladies cardiovasculaires. D'autre part, les techniques de mesure de la composition corporelle utilisées varient selon les études et ne sont pas toutes de la même qualité, ce qui représente un des biais de mesure à prendre en compte.

Il a été montré également une amélioration de la sensibilité à l'insuline pendant les périodes de jeûne comparé aux patients ne pratiquant pas de restriction calorique sévère, avec une amélioration de l'index de HOMA sur deux études randomisées chez des patients obèses (44,45), notamment chez des patients insulino-résistants (60). Dans cette même étude, il a été montré une activation de protéines jouant un rôle dans les voies de signalisation et d'activation de l'insuline (IRS-1 tyrosine, Akt/PkB sérine), cette activation mise en évidence seulement après un taux de perte de poids de 7%, ce qui laisse à penser que le jeûne prolongé avec une perte de poids importante joue un rôle dans l'activation des voies de signalisation cellulaire de l'insuline pour améliorer sa sensibilité (60). Une hypothèse serait la régulation du JNK, associé au Diabète de type 2 et à l'obésité, qui inhiberait l'IRS-1 sérine et qui pourrait être normalisé lors de la perte de poids (60). A noter que la sensibilité à l'insuline est d'abord améliorée au niveau du foie au bout de 48h de jeûne alors qu'au niveau du muscle squelettique, cela est mis en évidence lorsque le jeûne se prolonge jusqu'à une perte de poids de 7% du poids du corps, donc lorsque les voies de signalisation à l'insuline sont activées. (60)

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline est associée à une augmentation de l'adiponectine, qui joue un rôle pivot dans la sensibilité à l'insuline, le développement des maladies cardiaques et du diabète, tout comme la diminution de la leptine et du ratio leptine/adiponectine. (44,45,52,60), sans qu'il y ait de différence retrouvée entre une

restriction calorique riche ou pauvre en carbohydrates (60). A noter qu'une de ces études randomisées chez des patients obèses n'a pas montré de différence significative sur l'augmentation de l'adiponectine entre les patients pratiquant le jeûne intermittent comparé à ceux pratiquant la restriction calorique (44).

Une étude récente randomisée sur plus long terme, avec un suivi d'un an de patients obèses, n'a montré aucune différence significative sur la perte de poids et la diminution des marqueurs de risque de maladies cardiovasculaires entre les patients pratiquant le jeûne intermittent par rapport à ceux pratiquant la restriction calorique (62).

1-2) Le comportement alimentaire

Il a été montré en général une bonne compliance au jeûne intermittent (44,51,52,53), mais d'autres études ont montré une moins bonne adhérence et des effets indésirables plus importants lors d'un jeûne intermittent que lors d'une restriction calorique (45,62). La bonne adhérence au jeûne intermittent pourrait être liée à un régime plus riche en lipides (44). Il semblerait donc que le jeûne intermittent ne soit pas si facile à adhérer sur le long terme alors qu'il est beaucoup plus acceptable et envisageable sur le court ou moyen terme. D'autre part, la plupart des études ne sont pas contrôlées, on ne peut donc pas réellement juger de la compliance des patients au régime de restriction à domicile. Il a tout de même été mis en évidence par des questionnaires l'absence d'effets secondaires inconfortables consécutifs aux périodes de restriction calorique sévère ainsi que l'absence d'hyperphagie suivant ces mêmes périodes, en majorité (1,51,53). Les changements dans le comportement alimentaire des patients portent principalement sur le premier repas (petit-déjeuner) suivant les jours de restriction calorique sévère, avec une légère augmentation des apports en graisses (63)

1-3) L'épargne protéique chez des modèles animaux

Les scientifiques ont pu mettre en évidence sur des modèles animaux une épargne protéique lors du jeûne prolongé, associée à une utilisation accrue de la voie de métabolisme lipidique et des corps cétoniques à l'aide de mesures de certains paramètres comme l'azote urinaire, le taux d'acides gras non estérifiés, le contenu intra-hépatique en triglycérides, le taux

d'acétoacétate et bétahydroxybutyrate (6). Des études chez l'homme ont montré les mêmes résultats à court terme pendant 3,5 jours de jeûne (31) et à plus long terme sur 7,5 jours de jeûne (29), mais ces études n'ont pas été randomisées ni contrôlées et on manque d'études récentes. Il est donc nécessaire d'ouvrir les études sur le jeûne prolongé chez l'homme, qu'elles soient randomisées et contrôlées avant de pouvoir en tirer des conclusions scientifiquement pertinentes.

1-4) Jeûne et cancer

Les travaux sur des modèles animaux suggèrent que grâce au jeûne se met en place un état de protection cellulaire des cellules saines face à une forte agression, telle que la chimiothérapie. Un effet synergique du jeûne et de la chimiothérapie se traduit par l'amélioration de la survie des animaux, la diminution des effets indésirables et une réduction de la masse tumorale (10,11,20). Nous disposons de quelques études chez l'homme sur les effets du jeûne en traitement adjuvant des thérapies sans que nous puissions aujourd'hui en tirer de réelles conclusions scientifiquement et cliniquement pertinents compte-tenu de la faible puissance de ces études, du manque de groupes comparables, du manque de randomisation et d'absence d'étude contrôlée (64). Seuls l'état général et la fatigue étaient améliorés par le jeûne dans ces études de cas (64). Une autre étude prospective récente chez des femmes atteintes de cancer du sein a montré qu'un jeûne nocturne de moins de 13 heures par nuit est associé à une augmentation du risque de récurrence du cancer du sein par rapport à un jeûne de 13 heures ou plus par nuit, associé une diminution du taux d'hémoglobine glyquée parallèlement à la durée du jeûne nocturne (65). Mais il n'a pas été montré d'augmentation de la mortalité par cancer du sein, ni de la mortalité toutes causes confondues pour un jeûne nocturne inférieur à 13h (65). Par conséquent, prolonger la durée de l'intervalle de jeûne nocturne peut être une stratégie non pharmacologique simple pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein. Les améliorations de la glucorégulation et du sommeil peuvent être des mécanismes liant le jeûne nocturne au pronostic du cancer du sein (65).

Des études contrôlées randomisées sont actuellement en cours à l'échelle mondiale, notamment aux Etats-Unis et en Allemagne (22). (Cf annexe 1)

2- Prévention primaire

Il serait intéressant d'utiliser le jeûne alterné ou prolongé comme prévention primaire de développement de maladies cardiovasculaires et non pas de le proposer seulement aux sujets à risque. Des études prospectives chez des sujets sains en bonne santé pourrait être intéressantes pour réduire la prévalence à terme des maladies cardiovasculaires et diminuer l'utilisation de traitements pharmacologiques.

Cette prévention primaire ne concerne évidemment pas que les apports caloriques. Elle est le complément d'une activité physique régulière pour lutter contre la sédentarité, ainsi que de bonnes habitudes alimentaires.

3- Intérêts et limites.

3-1) Intérêts

Cette revue de la littérature a permis de faire le point sur les recherches déjà effectuées concernant le jeûne intermittent comparé à la restriction calorique, ainsi que sur le jeûne prolongé. Il apparaît un réel intérêt à poursuivre ces recherches au vu des résultats existants, notamment sur les modèles animaux, pour mettre en évidence de manière pertinente les effets du jeûne chez l'homme sur la prévention primaire et secondaire du risque de maladies cardiovasculaires mais aussi en tant que traitement adjuvant des chimiothérapies et radiothérapies dans les cancers.

Nous manquons aujourd'hui d'études randomisées contrôlées et puissantes chez l'homme sur le long terme pour conclure à une amélioration de la perte de poids par le jeûne, intermittent ou prolongé. Il est indispensable de bien différencier la masse grasse de la masse maigre et de pouvoir quantifier les pertes de manière précise pour pallier au risque de dénutrition, notamment chez les patients cancéreux.

Une étude randomisée contrôlée chez l'homme non cancéreux, en Allemagne à Uberlingen a été effectuée en 2015. On attend leur publication.

Au vu des améliorations induites par le jeûne sur les effets nocifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour les modèles animaux, et peut-être chez l'homme, il faut développer les recherches sur le jeûne comme traitement adjuvant de ces thérapies. L'enjeu est évidemment une amélioration des conditions de vie quotidiennes chez ces patients cancéreux.

3-2) Limites

Nous ne disposons encore d'aucune étude à long terme sur l'évolution pondérale pour juger de l'efficacité et de la supériorité du jeûne intermittent par rapport à la restriction calorique dans le traitement de l'obésité, dans la perte de poids qui perdure dans le temps. La seule étude ayant consisté à un contrôle pondéral à 18 mois sans que les patients ne soient au courant, a montré une reprise de poids chez la majorité des patients. La question de la reprise des mauvaises habitudes alimentaires est évidemment posée, avec la nécessité d'une étude contrôlée à long terme et d'un suivi diététique rapproché.

Nous ne disposons d'aucun essai clinique randomisé contrôlé chez l'homme sur le jeûne prolongé, hormis l'étude en cours en Allemagne dont nous n'avons pas encore les résultats.

CONCLUSION

Le bénéfice le plus pertinent du jeûne prolongé apparaît être la réduction du risque cardiovasculaire, démontré sur des modèles animaux et étayé par des études sur l'homme, ce qui ouvre des perspectives pour transposer cette utilisation chez l'homme. Un protocole de prévention primaire sur ce sujet serait intéressant à mettre en place dans le cadre de l'activité du médecin généraliste, en organisant un encadrement médical régulier des patients jeûnant.

Il a été montré sur des modèles animaux une épargne protéique proportionnelle aux réserves lipidiques. On la retrouve chez l'homme. Un enjeu majeur est cependant celui d'un meilleur suivi de la composition corporelle, que ce soit chez le sujet obèse ou maigre, ou encore chez les patients cancéreux, à risque important de cachexie.

Un meilleur suivi de la composition corporelle, ce qui signifie le développement des méthodes d'imagerie appropriées, est particulièrement important pour évaluer l'intérêt potentiel de l'effet thérapeutique adjuvant du jeûne en association avec les thérapies existantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, ou en prévention après les traitements anticancéreux comme le jeûne nocturne.

En sus de l'efficacité des thérapies, un point majeur à considérer pour les médecins et les patients est l'intérêt potentiel du jeûne pour réduire leurs effets indésirables. Dans ce contexte, une priorité scientifique est de poursuivre les recherches visant à déterminer dans quelle mesure le jeûne pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules saines au cours d'une chimiothérapie.

Parallèlement à ce besoin urgent de recherche, face à la demande croissante des patients pour les méthodes dites naturelles, dont le jeûne, les médecins doivent les mettre en garde contre les risques qu'il fait encourir en cas de cachexie. Enfin, dans le traitement du cancer, le jeûne ne peut rester la seule réponse. Un changement dans les comportements, dont celui des habitudes alimentaires, doit être sérieusement considéré.

REFERENCES

1. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting : hormesis or harm ? A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015 Aug ; 102(2) :464-70.
2. Murray Seeger et al. « Soviet cure-all : eat nothing for 30 days ». *Los Angeles Times.* 3 avril 1972.
3. Youri S Nikolaev, et al. Clinique du jeûne. Anokhin et al. Neurophysiologie de la faim et de la satiété. N.A Fedorov. Physiologie du jeûne. A.A Pokbovsky. Biochimie du jeûne. Questions du jeûne thérapeutique. Moscou, 1969.
4. Edward H, Demey et al. The no-breakfast plan and the fasting cure. Meadville, 1900.
5. Thierry de Lestrade et al. Le jeûne, une nouvelle thérapie ? 2013
6. Cherel Y, Robin JP, Walch O, Karmann H, Netchitailo P, Le Maho Y. Fasting in king penguin. I. Hormonal and metabolic changes during breeding. *Am J Physiol.* 1998 Feb ;254(2 Pt 2) : R170-7.
7. Goodman MN, Larsen PR, Kaplan MM, Aoki TT, Young VR, Ruderman NB. Starvation in the rat. II. Effect of age and obesity on protein sparing and fuel metabolism. *Am J Physiol.* 1980 Oct ;239(4) :E277-E286.
8. Goodman MN, McElaney MA, Ruderman NB. Adaptation to prolonged starvation in the rat : curtailment of skeletal muscle proteolysis. *Am J Physiol.* 1981 Oct ;241(4) :E321-7.
9. Cherel Y, Robin JP, Heitz A, Calgari C, Le Maho Y. Relationships between lipid availability and proteil-utilization during prolonged fasting. *J Comp Physiol B.* 1992 ;162(4) :305-13.
10. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, Conti PS, Chen TC, Longo VD. Fasting enhances the response of glioma to chemo and radiotherapy. *PLoS One.* 2012 ;7(9) :e44603.
11. Lee C, Raffaghello L, Longo VD. *Drug Resist Updat.* 2012 Feb-Apr ;15(1-2) :114-22.
12. Lafontan M, Langin D et al. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res.* 2009 Sep ;48(5) :275-97.
13. Avignon A et al. Collège des Enseignants de Nutrition – Elsevier Masson. 2014. Chap 1 p7-12 ;Chap 3 p 45-54 ;Chap4-5-6-7-8 p57-116.
14. Leverve et al. Traité de Nutrition artificielle de l'adulte – 2^e Edition. 2001. Chap 4-5-6 p39-89

15. Basdevant et al. Traité de Nutrition clinique de l'adulte – Flammarion – 2001. Chap 6-7-8 p45-70.
16. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure : a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr.* 1991 Dec ;54(6) :963-9.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7 ;100(1) :57-70
18. Medema RH, Bos JL. The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling. *Crit Rev Oncog.* 1993 ;4(6) :615-61.
19. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 1996 Oct 18 ;87(2) :159-70.
20. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. Starvation-dependant differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Jun 17 ;105(24) :8215-20.
21. Wei M, Fabrizio P, Hu J, Ge H, Cheng C, Li L, Longo VD. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor and Sch9. *PLoS Genet.* 2008 Jan ;4(1) :e13.
22. Raynard B et al. Therapeutic fasting in cancer patients : myth or reality ?. *Nut Clin Met.* 2015 ;132-135.
23. Buschemeyer WC 3rd, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD, Cohen P, Hwang D, Johnson TL, Freedland SJ. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate.* 2010 Jul 1 ;70(10) :1037-43.
24. Thomas JA 2nd, Antonelli Jan Lloyd JC, Masko EM, Poulton SH, Philips TE, Pollak M, Freedland SJ. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Dec ;13(4) :350-5.
25. Luigi Fontana, Remi M. Adelaïye, Antonella L. Rastelli, Kiersten Marie Miles, Eric Ciamporzero, Valter D. Longo, Holly Nguyen, Robert Vessella, Roberto Pili. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models of prostate and breast cancer. *Oncotarget.* 2013 Dec ;4(12) :2451-2461.
26. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, Simone NL. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation : methods and clinical implications. *Future Oncol* 2013 Jul ;9(7) :959-76.
27. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment : from model organisms to patients. *Oncogene.* 2011 Jul 28 ;30(30) :3305-16.

28. E. Curtit, L. Mansi, S. Kim, C. Borg. Jeûne et Cancer. Ref Gynecol Obstet 15 :1-1.
29. GF Cahill, Jr, MG Herrera, AP Morgan, JS Soeldner, J Steinke, PL Levy, GA Reichard, DM Kipnis. Hormone-fuel interrelationships during fasting. J Clin Invest. 1996 Nov ;45(11) :1751-1769.
30. Caloin M. Modeling of lipid and protein depletion during total starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Oct ;287(4) :E790-8.
31. Zauner C, Schneeweiss B, Kranz A, Madl C, Ratheiser K, Kramer L, Roth E, Schneider B, Lenz K. Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. Am J Clin Nutr. 2000 Jun ;71(6) :1511-5.
32. Romijn JA, Godfried MH, Hommes MJ, Endert E, Sauerwein HP. Decreased glucose oxidation during short-term starvation. Metabolism. 1990 May ;39(5) :525-30.
33. Cahill et al. Starvation in man. Clinics in Endocrinology and Metabolism. 1976 July Vol. 5, No.
34. Bergman BC, Cornier MA, Horton TJ, Bessesen DH. Effects of fasting on insulin action and glucose kinetics in lean and obese men and women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Oct ;293(4):E1103-11.
35. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Romijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012 Dec 15 ;303(12) :E1397-407.
36. Klein S, Sakurai Y, Romijn JA, Carroll RM. Progressive alterations in lipid and glucose metabolism during short-term fasting in young adult men. Am J Physiol. 1993 Nov ;265(5 Pt 1) :E801-6.
37. Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ. Fuel and energy metabolism in fasting humans. Am J Clin Nutr. 1994 Jul ;60(1) :29-36.
38. Nijijima A. Nervous regulation of metabolism. Prog Neurobiol. 1989 ;33(2) :135-47.
39. Rosen SG, Clutter WE, Shah SD, Miller JP, Bier DM, Cryer PE. Direct alpha-adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. Am J Physiol. 1983 Dec ;245(6) :E616-26.
40. Klein S, Peters EJ, Holland OB, Wolfe RR. Effect of short- and long-term beta -adrenergic blockade on lipolysis during fasting in humans. Am J Physiol. 1989 Jul ;257(1 Pt 1) :E65-73.
41. Jensen MD, Haymond MW, Gerich JE, Cryer PE, Miles JM. Lipolysis during fasting. Decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine. J Clin Invest. 1987 Jan ;79(1) :207-13.

42. Moller L, Norrelund H, Jessen N, Flyvbjerg A, Pedersen SB, Gaylinn BD, Liu J, Thorner MO, Moller N, Lunde Jorgensen JO. Impact of growth hormone receptor blockade on substrate metabolism during fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov ;94(11) :4524-32.
43. Norrelund H, Moller N, Nair KS, Christiansen JS, Jorgensen JO. Continuation of growth hormone (GH) substitution during fasting in GH-deficient patients decreases urea excretion and conserves protein synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul ;86(7) :3120-9.
44. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, Cutler RG, Evans G, Whiteside S, Maudsley S, Camandola S, Wang R, Carlson OD, Egan JM, Mattson MP, Howell A. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction vs daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013 Oct ;110(8) :1534-47.
45. Michelle N. Harvie, Mary Pegington, Mark P, Mattson, Jan Frystyk et al. The effect of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers : a randomised trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2011 May ;35(5) :714-727.
46. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest.* 2004 Jun ;125(6) :2046-52.
47. Jean-Hervé Lignot, Yvon LeMaho. A history of modern research into fasting, starvation, and inanition. *Comparative Physiology of Fasting, Starvation, and Food Limitation.* 2012 May. Pp 7-23.
48. Cherel Y, Le Maho Y. Refeeding after the late increase in nitrogen excretion during prolonged fasting in the rat. *Physiol Behav.* 1991 Aug ;50(2) :345-9.
49. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance : a review. *J Cardiovasc Nurs.* 2009 Jan-Feb ;24(1) :58-80.
50. Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Feb ;15(1) :3-9.
51. Ash S, Reeves MM, Yeo S, Morrisson G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes : a randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Jul ;27(7) :797-802.
52. Johnson JB, Summer W, Cutler RG et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007 Mar 1 ;42(5) :665-74.

53. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, Hoddy KK, Calvo Y. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects : a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013 Nov 12 ;12(1) :146.
54. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting : a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov ;90(5) :1138-43.
55. Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008 Oct 1 ;102(7) :814-819.
56. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Lappé DL et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 1 ;109(11) :1558-62.
57. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF et al. Randomized cross-over of short-term water-only fasting : metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Nov ;23(11) :1050-7.
58. Norrelund H, Nielsen S, Christiansen JS, Jorgensen JO, Moller N. Modulation of basal glucose metabolism and insulin sensitivity by growth hormone and free fatty acids during short-term fasting. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jun ;150(6) :779-87.
59. Norrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res.* 2005 Apr ;15(2) :95-122.
60. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology.* 2009 May ;136(5) :1552-60.
61. Jean-Pierre DESPRES, et al. Sport et Santé. L'obésité comme enjeu de politique publique. *Club Parlementaire Sport Economie Cité.* 2013 13 janvier ; p9-10
62. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S et al. Effect of Alternate-Day Fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults : a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017 Jul 1 ;177(7) :930-938.
63. Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Golden BE, Stubbs RJ. Effect of an acute fast on energy compensation and feeding behaviour in lean men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Dec ;26(12) :1623-8.
64. Fernando M, Safdie, Tanya Dorff, David Quinn et al. Fasting and cancer treatment in humans : a case series report. *Aging.* 2009 Dec ;1(12) :988-1007.

65. Catherine R, Marinac BA, Sandahl H, Nelson MS et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. JAMA Oncol. 2016 Aug 1 ;2(8) :1049-1055.

ANNEXES

Tableau 2
Liste des essais en cours concernant les régimes de restriction énergétique au cours des traitements des cancers.

Protocole	Pays	Type de cancer	Type d'étude Nombre de patients	Méthodologie	Critère de jugement principal
NCT00757094	Arabie Saoudite	Tous types	Observationnelle 12 patientes	Mois du ramadan	Faisabilité et tolérance
NCT01304251	Pays-Bas	Sein avec IMC > 19	Contrôlée randomisée 40 patientes	Jeûne J-1 à J+1 vs alimentation normale en cours de chimiothérapie	Taux de neutropénie
NCT01175837	États-Unis	Lymphomes avec IMC > 21 et perte de poids < 5 %	Non contrôlée 12 patients	Jeûne 24, 36 et 48 h avant chimiothérapie	Jeûne 24, 36 et 48 h avant chimiothérapie
NCT00936364	États-Unis	Tous types traités par platine avec IMC > 18,5	Contrôlée randomisée 70 patients	Jeûne 24 vs 48 vs 72 h vs restriction calorique 48 h	Faisabilité, tolérance et toxicité des platines
NCT01819233	États-Unis	Sein avec IMC $\geq$ 21	Non contrôlée 40 patientes	Restriction calorique de 25 % avant et pendant radiothérapie post-mastectomie	Faisabilité et évolution composition corporelle
NCT01535911	États-Unis	Glioblastome	Non contrôlée 12 patients	Régime cétogène 6 à 12 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT01092247	Israël	Glioblastome	Contrôlée randomisée 40 patients	Régime cétogène pendant 1 an	Progression tumorale et survie globale
NCT01419587	États-Unis	Poumon	Non contrôlée 10 patients	Régime cétogène 6 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT01716468	États-Unis	Tous types métastatiques et en progression	Non contrôlée 20 patients	Régime cétogène 12 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT00575146	Allemagne	Glioblastome	Non contrôlée 20 patients	Régime cétogène pendant 1 an	Faisabilité et tolérance
NCT01954836	Allemagne	Ovaire et sein avec IMC > 21	Contrôlée randomisée en <i>cross-over</i> 30 patientes	Restriction calorique à 400 kcal/jour pendant 36–48 h avant chimiothérapie et 24 h après, pendant la première moitié des cycles vs pendant la seconde moitié des cycles	Qualité de vie



KIZILIAN PAULINE

CONCLUSIONS

Le bénéfice le plus pertinent du jeûne prolongé apparaît être la réduction du risque cardiovasculaire, démontré sur des modèles animaux et étayé par des études sur l'homme, ce qui ouvre des perspectives pour transposer cette utilisation chez l'homme. Un protocole de prévention primaire sur ce sujet serait intéressant à mettre en place dans le cadre de l'activité du médecin généraliste, en organisant un encadrement médical régulier des patients jeûnant.

Il a été montré sur des modèles animaux une épargne protéique proportionnelle aux réserves lipidiques. On la retrouve chez l'homme. Un enjeu majeur est cependant celui d'un meilleur suivi de la composition corporelle, que ce soit chez le sujet obèse ou maigre, ou encore chez les patients cancéreux, à risque important de cachexie.

Un meilleur suivi de la composition corporelle, ce qui signifie le développement des méthodes d'imagerie appropriées, est particulièrement important pour évaluer l'intérêt potentiel de l'effet thérapeutique adjuvant du jeûne en association avec les thérapies existantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, ou en prévention après les traitements anticancéreux comme le jeûne nocturne.

En sus de l'efficacité des thérapies, un point majeur à considérer pour les médecins et les patients est l'intérêt potentiel du jeûne pour réduire leurs effets indésirables. Dans ce contexte, une priorité scientifique est de poursuivre les recherches visant à déterminer dans quelle mesure le jeûne pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules saines au cours d'une chimiothérapie.



Faculté de Médecine
Lyon Est



Parallèlement à ce besoin urgent de recherche, face à la demande croissante des patients pour les méthodes dites naturelles, dont le jeûne, les médecins doivent les mettre en garde contre les risques qu'il fait encourir en cas de cachexie. Enfin, dans le traitement du cancer, le jeûne ne peut rester la seule réponse. Un changement dans les comportements, dont celui des habitudes alimentaires, doit être sérieusement considéré.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

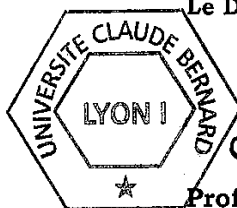
Signature

AM SCHOTT

Vu :

Pour Le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **03 JUL. 2018**

RESUME

Introduction : La pratique du jeûne est connue et utilisée depuis des décennies dans le monde notamment en Russie, aux Etats-Unis et en Allemagne. En France cette méthode est peu connue et non pratiquée par le corps médical, ce dernier étant de plus en plus amené à s'intéresser et à s'interroger aux potentiels bienfaits du jeûne devant un nombre grandissant de patients demandeurs d'informations. Des modèles animaux ont montré que les méthodes de jeûne améliorent la longévité et diminuent le risque de maladies cardiovasculaires à long terme. Trois phases de jeûne ont été mis en évidence dans le règne animal et les études à l'échelle humaine ont commencé et méritent d'être poursuivies et approfondies quant aux bienfaits du jeûne dans certaines thérapies.

Objectif : L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux de la recherche scientifique afin d'étudier les effets bénéfiques et les contre-indications du jeûne en se basant sur ce qui a été mis en évidence dans le règne animal et d'ouvrir des perspectives d'études chez l'homme pour confirmer les résultats trouvés et permettre l'élaboration future de recommandations, voire d'un véritable guide thérapeutique pour les médecins, toutes spécialités confondues.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une revue de la littérature. La recherche bibliographique a débuté en hiver 2016 et s'est achevée le 01 juin 2018. L'étude du jeûne à visée politique, religieux et pré-thérapeutique a été exclue de la recherche bibliographique.

Résultats : Les trois phases du jeûne ont été mis en évidence dans le règne animal mais cela n'a pas été complètement étudié chez l'homme. Les résultats montrent une épargne protéique pendant la phase 2 du jeûne grâce à un mécanisme d'adaptation métabolique du corps et convergent vers une diminution des marqueurs de risques cardiovasculaires, notamment chez des patients obèses, que ce soit pour le jeûne intermittent ou prolongé. Par ailleurs, un effet synergique du jeûne et de la chimiothérapie montre une amélioration de la survie des animaux, la diminution des effets indésirables et une réduction de la masse tumorale.

Conclusion : Le bénéfice le plus pertinent du jeûne prolongé apparaît être la réduction du risque cardiovasculaire. Il a été montré sur des modèles animaux une épargne protéique proportionnelle aux réserves lipidiques. On la retrouve chez l'homme. Un meilleur suivi de la composition corporelle est particulièrement important pour évaluer l'intérêt potentiel de l'effet thérapeutique adjuvant du jeûne en association avec les thérapies existantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, ou en prévention après les traitements anticancéreux comme le jeûne nocturne, ainsi que son intérêt potentiel pour réduire leurs effets indésirables, plus particulièrement chez ces patients à risque de cachexie. Une des priorités scientifiques est de poursuivre les recherches visant à déterminer dans quelle mesure le jeûne pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules saines au cours d'une chimiothérapie. Enfin, les médecins doivent mettre en garde les patients contre les risques que le jeûne fait encourir en cas de cachexie.

MOTS CLES

Glucose metabolism, starvation, alternate day fasting, obesity treatment, lipid metabolism, energy expenditure,

