



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

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>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2016 par

Mme CHAMBOUVET Pauline

Née le 9 février 1991

A Firminy (42)

**LE JEÛNE THERAPEUTIQUE :
CONSEQUENCES METABOLIQUES, PRATIQUES,
INTERÊTS ET LIMITES EN SANTE**

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme BLOND Emilie, Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier

Mme DENIS-COLLOMB Hélène, Docteur en Pharmacie

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2016 par

Mme CHAMBOUVET Pauline

Née le 9 février 1991

A Firminy (42)

**LE JEÛNE THERAPEUTIQUE :
CONSEQUENCES METABOLIQUES, PRATIQUES,
INTERÊTS ET LIMITES EN SANTE**

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme BLOND Emilie, Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier

Mme DENIS-COLLOMB Hélène, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Germain GILLET
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES(85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Joëlle GOUDABLE,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Madame Emilie BLOND,

Merci de m'avoir encadrée pour ce projet.
Merci pour vos conseils, votre disponibilité et vos encouragements.

A Madame Hélène DENIS-COLLOMB,

Merci de m'avoir accueilli dans votre officine.
Merci de m'avoir transmis votre savoir et surtout l'amour de notre métier.
Merci à vous, Véronique et Sylvie pour les six mois enrichissants passé avec à vos côtés.

A mes proches,

A mes parents

Merci de m'avoir inculqué vos valeurs et votre sens du travail.

Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces études.

A Denis,

Merci d'être un petit frère en or.

A mon oncle,

Merci pour ces belles années de collocation.

A ma famille,

Merci pour vos encouragements.

A mes plus belles rencontres étudiantes,

Noémie, Anne Sophie, Lauriane, Alexandre, Manon

Merci pour ces six années que vous avez rendues inoubliables.

A Audrey,

Merci d'être toujours là.

A Laurent,

Merci d'être à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIERES.....	9
TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
TABLE DES FIGURES.....	16
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE DU JEÛNE.....	19
1. Définition du jeûne.....	19
2. Répercussion de la pratique du jeûne sur la balance énergétique.....	20
2.1. Dépenses énergétiques.....	20
2.2. Réserves énergétiques.....	23
2.2.1. Les glucides.....	25
2.2.1.1. Utilisation et stockage du glucose en période post prandiale.....	25
2.2.1.1.1. Utilisation du glucose : rôle de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative.....	25
2.2.1.1.2. Stockage de glucose sous forme de glycogène : rôle de la glycogénèse.....	28
2.2.1.1.3. Stockage du glucose sous forme de lipides : rôle de la lipogénèse.....	29
2.2.1.2. Mobilisation des réserves de glucose lors du jeûne et resynthèse de glucose.....	29
2.2.1.2.1. Utilisation du glycogène.....	30
2.2.1.2.2. Néoglucogénèse : voie pourvoyeuse de glucose.....	30
2.2.2. Les lipides : forme de stockage et source d'énergie secondaire.....	31
2.2.2.1. Stockage des lipides en période post-prandiale.....	32
2.2.2.2. Mobilisation des réserves lipidiques.....	33
2.2.3. Les corps cétoniques : substrats énergétiques du jeûne.....	34
2.2.4. Les protéines : une autre source énergétique.....	35
2.2.5. Les vitamines et minéraux : essentiels au fonctionnement des grandes voies métaboliques.....	36
3. Les différentes étapes du jeûne et leurs répercussions métaboliques.....	37
3.1. Le jeûne immédiat ou phase glucidique.....	37
3.2. Le jeûne à court terme ou phase protéique.....	37
3.2.1. Prédominance de la néoglucogénèse.....	37
3.2.2. Un mécanisme sous régulation hormonale.....	39
3.3. Le jeûne prolongé ou phase cétonique.....	40
3.4. Phase terminale.....	41

PARTIE 2 : PRATIQUE DU JEÛNE.....	42
1. Dimension spirituelle du jeûne : place de la religion.....	42
1.1. Judaïsme.....	42
1.2. Christianisme.....	43
1.3. Islam.....	44
1.4. Les autres religions.....	45
1.4.1. Bouddhisme.....	45
1.4.2. Hindouisme.....	45
1.4.3. Jainisme.....	45
1.5. Position du professionnel de santé.....	46
2. Grève de la faim, le jeûne politique.....	47
2.1. Définition.....	47
2.2. Le jeûne politique dans l'histoire.....	48
2.2.1. Du Moyen-Age au XIXème siècle : un mode d'action marginal.....	48
2.2.1.1. En milieu carcéral.....	48
2.2.1.2. Hors milieu carcéral.....	48
2.2.2. Début du XXème siècle : le renouveau.....	49
2.2.2.1. En milieu carcéral.....	49
2.2.2.2. Gandhi.....	50
2.2.3. Du milieu du XXème siècle à nos jours : la banalisation.....	50
2.2.3.1. En milieu carcéral.....	50
2.2.3.2. Hors milieu carcéral.....	51
2.3. Position du professionnel de santé.....	52
2.3.1. Aspect éthique.....	52
2.3.2. Aspect légal.....	53
3. Des débuts du jeûne thérapeutique aux pratiques d'aujourd'hui.....	54
3.1. L'hygiénisme aux Etats-Unis.....	54
3.2. La méthode Buchinger en Allemagne.....	56
3.3. Jeûne et psychiatrie en Russie.....	57
3.4. Le jeûne thérapeutique japonais.....	59
3.5. Le jeûne préventif en France.....	60
PARTIE 3 : PLACE DU JEÛNE EN THERAPEUTIQUE	61
1. Intérêts du jeûne thérapeutique dans diverses pathologies.....	61
1.1. Jeûne thérapeutique en cancérologie.....	63
1.1.1. Définition et épidémiologie des cancers.....	63
1.1.2. Rôle de la nutrition dans les cancers.....	64
1.1.2.1. Facteurs de risques du cancer.....	64
1.1.2.2. Prévention du cancer : le poids de l'alimentation et des modes de vie.....	64
1.1.3. Intérêt du jeûne dans les cancers.....	66

1.2. Jeûne thérapeutique et maladies inflammatoires.....	73
1.2.1. Jeûne thérapeutique et polyarthrite rhumatoïde.....	73
1.2.1.1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde	73
1.2.1.2. Rôle de la nutrition dans la polyarthrite rhumatoïde	74
1.2.1.3. Intérêt du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde.....	75
1.2.1.3.1. Efficacité du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde.....	75
1.2.1.3.2. Mécanismes d'actions du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde.....	78
1.2.1.3.2.1. Actions sur le système immunitaire.....	78
1.2.1.3.2.2. Modifications de la flore intestinale.....	81
1.2.1.3.3. Méta-analyse.....	82
1.2.2. Jeûne thérapeutique et syndrome de l'intestin irritable.....	85
1.2.2.1. Définition du syndrome de l'intestin irritable.....	85
1.2.2.2. Rôle de la nutrition dans le syndrome de l'intestin irritable.....	85
1.2.2.3. Intérêt du jeûne dans le syndrome de l'intestin irritable.....	86
1.2.3. Jeûne thérapeutique et douleurs chroniques.....	88
1.2.3.1. Définition des douleurs chroniques.....	88
1.2.3.2. Intérêt du jeûne dans les douleurs chroniques.....	89
1.3. Jeûne thérapeutique et réduction du risque cardiovasculaire.....	90
1.3.1. Jeûne thérapeutique et hypertension artérielle.....	90
1.3.1.1. Définition de l'hypertension artérielle.....	90
1.3.1.2. Rôle de la nutrition dans l'hypertension artérielle.....	91
1.3.1.3. Intérêt du jeûne dans l'hypertension artérielle.....	91
1.3.2. Jeûne thérapeutique et amélioration des marqueurs d'hémostase.....	94
1.3.3. Jeûne thérapeutique et impact sur la qualité et la durée du sommeil.....	95
1.3.4. Jeûne thérapeutique et obésité.....	97
1.3.4.1. Généralités.....	97
1.3.4.2. Intérêt du jeûne dans l'obésité.....	98
2. Dangers et contre-indications du jeûne thérapeutique.....	102
2.1. Dénutrition.....	102
2.1.1. Définition de la dénutrition.....	102
2.1.2. Dépister la dénutrition.....	102
2.1.2.1. Données anthropométriques.....	102
2.1.2.2. Marqueurs biologiques.....	103
2.1.3. Conséquences de la dénutrition.....	104
2.1.4. Pratique du jeûne et dénutrition.....	104

2.2. Syndrome de renutrition inappropriée.....	104
2.2.1. Définition.....	104
2.2.2. Physiopathologie.....	105
2.2.2.1. Hypophosphorémie.....	105
2.2.2.2. Hypokaliémie.....	105
2.2.2.3. Hypomagnésémie.....	106
2.2.3. Manifestations cliniques.....	106
2.2.3.1. Atteintes cardiaques.....	106
2.2.3.2. Atteintes musculaires.....	106
2.2.3.3. Atteintes nerveuses.....	106
2.2.3.4. Troubles hématologiques.....	107
2.2.4. Prévention.....	107
2.2.5. Pratique du jeûne et risque de syndrome de renutrition inappropriée...	107
2.3. Dérives sectaires.....	108
2.3.1. Définition.....	108
2.3.2. Jeûne et dérive sectaire.....	109
2.3.3. Cas du respirianisme.....	109
2.3.4. Jeûne et dérive sectaire pour l'éviter : réagir.....	109
CONCLUSION.....	111
ANNEXES.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	120

TABLE DES ABREVIATIONS

A : Age

AC/AMP : Adénylyl Cyclase/ Adénosine MonoPhosphate

AcétylCoA : Acétyl-coenzyme A

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

Akt : Protéine kinase B

Anaes : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARN : Acide RiboNucléique

ALAT : ALanine AminoTransférase

AOA : Acide OxaloAcétique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : Adénosine TriPhosphate

CIM : Classification Internationale des Maladies

CO2 : Dioxyde de carbone

CRP : Protéine C réactive

DAS : Disease Activity Score

DER : Dépense Energétique de Repos

DHEAS : DéhydroépiAndrostérone

ECG : Electrocardiogramme

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EPIDIAR : Epidemiology of diabetes and Ramadan

FADH2 : Flavine aAénine Dinucléotide

Fox : Forkhead box

G6P : Glucose-6-Phosphate

GH : Growth Hormone

GLUT : Glucose Transporter

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2

HSP : Heat Shock Proteins

HTA : HyperTension Artérielle

HRQOL : Health Related Quality of Life

IRA : Irish Republican Army

IAHP : International Association of Hygienic Physicians

IC : Indice de Confiance

Ig : Immunoglobuline

IGF : Insulin-like Growth Factor

IGF BP : Insulin-like Growth Factor Binding Protein

IGF-R : Insulin-like Growth Factor Receptor

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle
Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LCD : Low Calorie Diet
LDL : Low Density Lipoproteins
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MalonylCoA : Malonyl-coenzyme A
MB : Métabolisme de Base
MDR : Multi Drugs Resistance
Miviludes : Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérites Sec-taires
Msn : Moesin
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
NADH : Nicotinamide Adénine Dinucleotide
Nrf2 : Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P : Poids
p : prévalence
PA : Pression Artérielle
PAd : Pression Artérielle diastolique
PAs : Pression Artérielle systolique
Pi3k : Phosphoinositide 3-kinase
PKA : Phosphokinase A
PNCVAT : Pratiques Non Conventiionnelles A Visée Thérapeutique
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PTEN : Phosphatase and tensin homolog
Raf : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
S6K : S6 kinase
SCORAD : Scoring Atopic Dermatis index
SDS : Self-Directed Search
SF-36 : The Short Form 36 Health Survey
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
SRI : Syndrome de Renutrition Inappropriée
T : Taille
TCA : Temps de Céphaline Activée
TP : Taux de Prothrombine
UDP : Uridine DiPhosphate
VLCD : Very Low Calorie Diet
VS : Vitesse de Sédimentation
WCRF : World Cancer Research Fund International

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg	24
Tableau 2 : Bilan des essais cliniques en cours sur le jeûne thérapeutique en oncologie	71
Tableau 3 : Synthèse de l'étude sur le jeûne thérapeutique chez dix patients cancéreux	73
Tableau 4 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	83
Tableau 5 : Effets du jeûne sur les troubles fonctionnels intestinaux.....	87
Tableau 6 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable.....	88
Tableau 7 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur les douleurs chroniques.....	90
Tableau 8 : Effet du jeûne au long court sur la pression artérielle systolique et diastolique.....	92
Tableau 9 : Effet du jeûne à court terme sur la pression artérielle systolique et diastolique.....	93
Tableau 10 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.....	93
Tableau 11 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur les marqueurs de l'hémostase	95
Tableau 12 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur le sommeil	96
Tableau 13 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité	101
Tableau 14 : Critères d'interprétation des marqueurs et index cliniques de dénutrition.....	103

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Devenir du glucose-6-phosphate.....	25
Figure 2 : La glycolyse	26
Figure 3 : Le cycle de Krebs.....	27
Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale	27
Figure 5 : La néoglucogenèse	31
Figure 6 : Métabolisme post-prandial des lipides.....	32
Figure 7 : Transport du radical Acétyl de la matrice dans le cytosol par le citrate	33
Figure 8 : La céto-genèse.....	34
Figure 9 : Oxydation des corps cétoniques.....	35
Figure 10 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne de courte durée	38
Figure 11 : Les mécanismes de l'adaptation au jeûne	39
Figure 12 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne de longue durée	41
Figure 13 : Réponse au jeûne : mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine.....	67
Figure 14 : Réponse au jeûne : modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine	68
Figure 15 : Résistance différentielle au stress	69
Figure 16 : Modification des paramètres cliniques lors de la pratique d'un jeûne chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	77
Figure 17 : Modification des paramètres biologiques lors de la pratique d'un jeûne chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	77

INTRODUCTION

Le jeûne à visée thérapeutique est un sujet très médiatisé ces dernières années. On peut notamment citer le documentaire « Le Jeûne, une nouvelle thérapie ? » de Thierry de Lestrade diffusé en 2011 sur Arte qui m'a inspiré pour ce travail (1). La presse écrite, la télévision ou encore internet se sont intéressés au jeûne. Cette médiatisation est en grande partie due aux travaux du chercheur américain Valter Longo sur le jeûne en cancérologie qui ont remis le jeûne thérapeutique sur le devant de la scène face aux résultats spectaculaires obtenus chez le rat affecté par le cancer.

L'intérêt du grand public pour cette « nouvelle thérapie » inquiète cependant le corps médical français qui y est plutôt réticent. On retrouve ainsi sur le Portail Cancer Environnement du Centre Léon Bérard la phrase suivante : « *Il est fortement recommandé aux patients atteints de cancer, pendant la maladie et ses traitements, de maintenir un poids optimal grâce à l'activité physique et à une alimentation diversifiée* »(2). Bien que les autorités médicales françaises ne soient pas favorables au jeûne thérapeutique, elles ne peuvent ignorer cette pratique qui fait maintenant parler d'elle au sein de la patientèle. L'Inserm a par exemple publié en janvier 2014 un rapport sur le jeûne : « Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique » au sein duquel le corps médical français restait prudent face à la pratique préventive ou thérapeutique du jeûne. Mais cette position n'est pas défendue dans tous les pays (3).

Le jeûne thérapeutique est en effet pratiqué et ce depuis longtemps dans plusieurs pays. L'Allemagne est souvent citée en exemple quand on parle du jeûne thérapeutique. C'est en effet un pays où le jeûne thérapeutique fait partie du paysage médical. Ainsi lors de sa diffusion en Allemagne, le documentaire de Thierry de Lestrade a été intitulé « Fasten und Heilen – Altes Wissen und neueste Forschung », ce qui signifie en français : « le jeûne, savoir ancestral et dernières recherches ». Ce titre résume les trois parties du travail qui sera réalisé dans cette thèse. Ainsi le mot « jeûne », nous permettra d'évoquer dans la première partie les différents mécanismes qui se mettent en place lors d'un jeûne pour pouvoir appréhender son impact en thérapeutique.

Ensuite le terme « savoir ancestral », nous permettra d'expliquer dans une seconde partie la pratique du jeûne qu'il soit religieux, politique ou thérapeutique à travers différentes époques et différents pays pour comprendre la pratique actuelle du jeûne. Et enfin les « dernières recherches », constitueront la dernière partie de cette thèse où nous nous intéresserons aux bénéfices et aux dangers du jeûne dans différentes pathologies en nous basant sur une synthèse des dernières études scientifiques publiées sur ce sujet (1).

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE DU JEUNE

1. Définition du jeûne

Le jeûne correspond à une privation de nourriture. On utilise ce terme pour définir différentes pratiques.

On distingue ainsi le jeûne total ou complet du jeûne partiel. Le jeûne complet se définit comme une abstention de consommation de tout aliment liquide ou solide à l'exception de l'eau. En cas d'arrêt des apports hydriques, on parle de jeûne sec. L'apport calorique est donc nul dans le cas d'un jeûne complet. Par opposition, le jeûne partiel comprend un apport calorique modeste en général de 250 à 300 kcal par jour. On peut citer en exemple le jeûne de type Buchinger pratiqué principalement en Allemagne, qui autorise l'ingestion de bouillons de légumes, de jus de fruit et d'un peu de miel pour un apport calorique ne dépassant pas 300 kcal par jour (3).

La durée de la privation de nourriture permet également de distinguer le jeûne continu du jeûne intermittent. Le jeûne continu correspond ainsi à une période de jeûne sans interruption. Il peut être précédé ou non d'une phase préparatoire et suivi ou non d'une phase de réalimentation progressive. Sa durée peut être variable. Le jeûne intermittent est quant à lui entrecoupé par des périodes d'alimentation normale. La durée et la fréquence du jeûne intermittent sont variables. Le ramadan est un exemple de jeûne intermittent (3).

Les conditions du jeûne peuvent elles aussi être variables. Ainsi le jeûne peut se faire avec ou sans suivi médical. Il peut être accompagné d'un repos complet entraînant la perte de masse grasse et de masse maigre ou bien d'une activité physique qui aura principalement pour but de maintenir la masse maigre et d'induire une perte de masse grasse. Le jeûneur peut être une personne en bonne santé ou une personne malade. On parlera alors soit de jeûne préventif soit de jeûne thérapeutique (3).

Derrière le mot jeûne se cache donc une multitude de pratiques. Il ne faut cependant pas confondre jeûne et anorexie qui correspond à une perte d'appétit pathologique basée sur un refus de prise alimentaire dans un but d'amaigrissement suite à une perception erronée de son image en cas d'anorexie primaire ou d'une diminution de la prise alimentaire sans sensation de faim souvent en lien avec un phénomène inflammatoire et/ou un stress émotionnel dans le cas des anorexies secondaires (4). On distinguera également le jeûne de la restriction calorique qui correspond à une diminution des apports caloriques de l'ordre de 20 à 40% pour ne se focaliser dans ce travail que sur le jeûne complet ou partiel pratiqué en continu ou en intermittence chez l'individu sain ou malade (5).

2. Répercussion de la pratique du jeûne sur la balance énergétique

La balance énergétique d'un individu correspond à la différence entre ses dépenses et ses apports énergétiques. Quand les dépenses et les apports sont égaux, la balance énergétique est dite équilibrée. Si les apports sont supérieurs aux dépenses, on aura une balance énergétique positive et donc une prise de poids. Alors que si les dépenses sont supérieures aux apports, on aura une balance énergétique négative et donc une perte de poids. Lors du jeûne, les apports énergétiques sont nuls, on aura donc logiquement une balance énergétique négative. Les dépenses et les réserves de l'organisme vont donc être deux composantes essentielles pour faire perdurer le jeûne (6).

2.1. Les dépenses énergétiques

La dépense énergétique des 24 heures, correspond à l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme en toute circonstance. Elle permet de satisfaire quatre grands types de dépenses chez l'adulte : le métabolisme de base, l'énergie dépensée pour l'activité physique, la thermogénèse alimentaire et la thermorégulation (7).

Le métabolisme de base ou dépense énergétique de repos (DER) correspond à l'énergie dépensée par un individu au repos, à jeun depuis au moins 8 heures et dans un environnement thermiquement neutre. Cette dépense énergétique de repos correspond à l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'ensemble des mécanismes cellulaires essentiels au maintien de la vie. Le métabolisme de base représente environ 50 à 70% de la dépense énergétique totale (7).

Il est de 1320 kcal chez la femme et de 1510 kcal chez l'homme (8). Plusieurs paramètres peuvent faire varier le métabolisme de base tels que le poids, le pourcentage de masse maigre, l'âge, le sexe ou la température. On sait en effet que le poids est proportionnel à la dépense énergétique ; ou plus précisément, il est fonction de la composition corporelle et dépend à la fois de la composition en masse maigre et en masse grasse. La masse grasse correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes et la masse maigre correspond aux os et aux organes. Il est important de noter que la masse maigre est responsable d'une dépense énergétique plus importante que la masse grasse (9). Toutefois, le poids au-delà de la composition corporelle est utilisé dans différentes équations pour estimer le métabolisme de base, tels que les équations de Harris et Benedict ou de Black qui se basent sur le poids, la taille et l'âge en fonction du sexe pour estimer la dépense énergétique de repos. Ces équations sont présentées ci-après (10,11).

Equations de Harris et Benedict (10) :

$$\text{Femmes MB} = 2,741 + 0,0402 P + 0,711 T - 0,0197 A$$

$$\text{Hommes MB} = 0,276 + 0,0573 P + 2,073 T - 0,0285 A$$

Equations de Black (11) :

$$\text{Femmes MB} = 0,963 * P^{0,48} * T^{0,50} * A^{-0,13}$$

$$\text{Hommes MB} = 1,083 * P^{0,48} * T^{0,50} * A^{-0,13}$$

avec MB en MJ.j-1, P = poids en kg, T = taille en m et A = âge en années

Ces équations sont fonction des modèles au sein desquels elles ont été construites. Ainsi ces équations ne peuvent être transposées à toute la population. Les équations de Harris et Benedict sont ainsi plus utilisées chez l'adulte alors que les équations de Black sont plus utilisées chez la personne âgée. Mais ces équations ne tiennent pas compte de la composition corporelle, pouvant induire des sous-estimations ou surestimations des besoins. Le métabolisme de base peut donc être calculé par calorimétrie, tenant ainsi compte de la composition corporelle (10,11).

La calorimétrie peut être directe ou indirecte. La calorimétrie directe considère que chez un individu, la dépense énergétique est égale à la production de chaleur. Elle mesure alors la perte de chaleur émanant du corps eu sein d'une enceinte hermétique ou d'une combinaison calorimétrique. Cependant cette méthode est peu utilisée car elle nécessite des locaux spéciaux, coûteux et adaptés (9).

On lui préfère la calorimétrie indirecte plus facile à réaliser même si l'appareillage qu'elle nécessite est onéreux. La calorimétrie indirecte repose sur la mesure d'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone qui résulte de l'énergie utilisée pour oxyder les nutriments. Ainsi la consommation globale d'oxygène pour cette oxydation et la production de dioxyde de carbone qui en résulte sont le reflet de la dépense énergétique. Il suffit alors de mesurer les échanges gazeux respiratoires pour calculer cette dépense énergétique. La calorimétrie directe ou indirecte permet le calcul du métabolisme de base si l'individu est au repos, à jeun et dans un milieu thermiquement neutre. Sinon, les résultats obtenus permettront de calculer approximativement le métabolisme énergétique total (12).

Pour déterminer la dépense énergétique totale, il faut majorer ce métabolisme de base par l'activité physique, la thermogénèse alimentaire et la thermorégulation.

Ainsi, l'énergie dépensée pour l'activité physique correspond à toute dépense énergétique qui s'ajoute au métabolisme de base à cause du mouvement. C'est la dépense énergétique la plus variable d'un individu à l'autre. Elle varie selon l'intensité de l'activité physique (activité de la vie quotidienne ou activité sportive) et le temps consacré à cette activité physique. L'énergie liée à l'activité physique représente de 15 à 30% de la dépense énergétique totale (12).

L'effet thermique des aliments ou thermogénèse alimentaire correspond à l'énergie dépensée pour digérer, métaboliser et stocker l'énergie contenue dans les aliments. Il varie en fonction du type d'aliment ingéré. On estime la dépense liée à la thermogénèse alimentaire entre 5 et 10% de la valeur calorique ingérée sous forme de glucides, de 20 à 30% de la valeur calorique ingérée sous forme de protéines et entre 0 et 2% de la valeur calorique ingérée sous forme de lipides. La thermogénèse alimentaire représente ainsi entre 10 et 15% de la dépense énergétique totale (12).

La thermorégulation permet le maintien d'une température corporelle entre 37 et 37.5°C et constitue également une des parties de la dépense énergétique totale. Quand le corps est exposé au froid, les mécanismes de thermorégulation limitent les pertes de chaleur. Si l'individu pratique une activité physique, la chaleur produite par le travail musculaire permet le maintien de la température. Mais si l'individu est au repos, les mécanismes de thermorégulation peuvent être insuffisants. On aura alors une baisse de la température centrale entraînant des frissons. Ce processus augmente les dépenses énergétiques.

La plupart des personnes sont protégées de manière adéquate contre le froid que ce soit par l'habillement ou le chauffage. La thermorégulation joue donc un rôle mineur dans la dépense énergétique totale (7).

A ces quatre principaux types de dépenses, on ajoutera des dépenses énergétiques « inhabituelles » pour obtenir la dépense énergétique totale. Les dépenses énergétiques « inhabituelles » sont par exemple liées à la croissance, à la cicatrisation des tissus, aux réactions inflammatoires ou encore aux réactions de défense contre l'infection. Dans certaines circonstances, les dépenses énergétiques « inhabituelles » peuvent représenter une part non négligeable des dépenses énergétiques totales, c'est le cas lors de cancer ou de brûlures étendues (9).

2.2. Les réserves énergétiques

Comme nous venons de le voir, l'organisme a des besoins constants pour maintenir ses fonctions vitales. Cependant, les apports en énergie pour combler ces besoins via l'alimentation sont discontinus. L'organisme a alors développé des processus permettant le stockage de l'énergie au moment des repas et sa libération pendant les périodes de jeûne pour permettre de maintenir la composition corporelle et répondre aux besoins énergétiques (13).

Les substrats énergétiques apportés par l'alimentation sont de trois types (13):

- les glucides qui apportent 4 kcal par gramme ;
- les lipides qui apportent 9 kcal par gramme ;
- et les protéines qui apportent 4 kcal par gramme.

Les substrats énergétiques seront utilisés en post-prandial :

- pour satisfaire les besoins immédiats en énergie sous forme d'Adénosine Tri Phosphate (ATP) via leur oxydation dans le cycle de Krebs en condition aérobie et la chaîne de phosphorylation oxydative ;
- pour reconstituer les réserves de glycogène et de protéines ;
- ou ils seront stockés sous forme de triglycérides.

Les principales réserves énergétiques d'un individu de 70 kg sont récapitulées dans le tableau ci-après, même si en fonction de la composition corporelle de la personne et notamment de son niveau de masse grasse, le niveau des réserves énergétiques varie.

Substrats énergétiques	Tissus de stockage	Énergie (Kcal)	Poids (g)
Glucose	Liquides circulants	80	20
Glycogène	Foie	200	70
	Muscles	400	120
Triglycérides	Tissu adipeux blanc	108 000	2 000
Protéines	Muscles	25 000	6 000

Tableau 1 : Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg (d'après : Collège des enseignants de nutrition (13))

Ainsi les triglycérides dans les tissus adipeux blancs représentent la majorité des réserves énergétiques, soit 108 000 kcal pour un sujet de 70 kg. Si on estime les dépenses énergétiques d'un homme de 70 kg à 2 450 kcal/24h et sachant que les dépenses énergétiques diminuent au cours du jeûne, le tissu adipeux permet de fournir de l'énergie pour plus de 80 jours de jeûne (14). Les protéines représentent également une réserve énergétique importante, avec 25 000 kcal pour un sujet de 70 kg. Cependant, comme nous le verrons par la suite, leur utilisation massive n'est pas viable ; les protéines étant entre autre utilisées pour lutter contre les infections, assurer le renouvellement cellulaire et ainsi maintenir l'organisme en vie (15). Les autres réserves énergétiques sont représentées par le glucose circulant et le glycogène. Concernant les réserves en glucose circulant, elles sont presque nulles, de l'ordre de 80 kcal pour un sujet de 70 kg. Et pour les réserves en glycogène, elles sont restreintes, avec 200 kcal de glycogène hépatique et 400 kcal de glycogène musculaire pour un sujet de 70 kg. Ces réserves seront donc épuisées en moins de 24 heures pour le glycogène hépatique et en quelques jours pour le glycogène musculaire (13).

Mais quels sont les mécanismes de constitution et de mobilisation de ces réserves énergétiques ? En effet toute l'énergie apportée par l'alimentation n'est pas dépensée pour fournir de l'ATP via le cycle de Krebs et de la chaîne de phosphorylation oxydative mais une partie de cette énergie sera stockée pour être utilisée plus tard.

2.2.1. Les glucides

2.2.1.1. Utilisation et stockage du glucose en période post-prandiale

Le glucose apporté par l'alimentation arrive dans le système porte après digestion. Une partie de ce glucose est captée par le foie tandis que le reste passe dans la circulation générale pour être distribué aux tissus périphériques. Nous allons développer le métabolisme du glucose au niveau hépatique et au niveau périphérique (14).

Au niveau du foie, le glucose est capté par le transporteur GLUT2. Une fois dans l'hépatocyte, le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (G6P) par la glucokinase, activée par les fortes concentrations en glucose circulant. Cette enzyme est spécifique des hépatocytes et des cellules pancréatiques et son activité dépend ainsi de la glycémie. Le glucose-6-phosphate ainsi obtenu permet de s'orienter vers différentes voies : la synthèse de glycogène, la glycolyse, la voie des pentoses ou la lipogenèse comme le montre le schéma suivant (14).

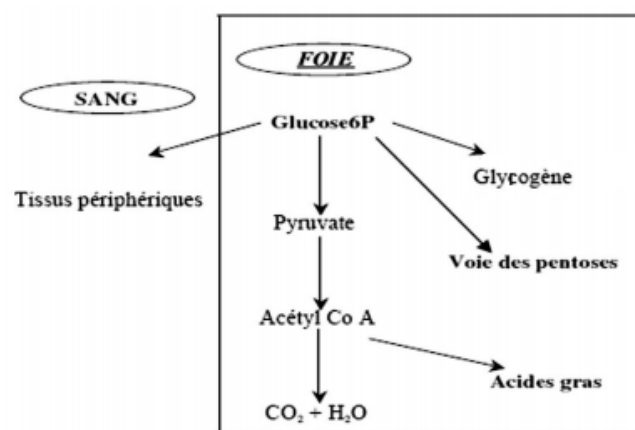


Figure 1 : Devenir du glucose-6-phosphate (d'après Laville (14))

2.2.1.1.1. Utilisation du glucose : rôle de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative

L'alimentation comme nous l'avons énoncé permet de reconstituer les réserves mais permet avant tout de fournir de l'énergie via l'utilisation du glucose au cours de la glycolyse aérobie et de son utilisation dans le cycle de Krebs et la chaîne de phosphorylation oxydative. Le cycle de Krebs se déroule dans la matrice mitochondriale et permet la formation d'ATP, de CO₂ et de transporteurs d'hydrogène réduits (NADH, H⁺ et FADH₂) à partir d'acétylCoA issu des différents métabolismes : glucidique, lipidique et protéique (16).

- Origine glucidique de l'acétylCoA

Les glucides après avoir été oxydés dans le cytoplasme par la glycolyse sous l'action de l'insuline, hormone anabolisante synthétisée au regard de l'élévation de la glycémie suite à un repas, donnent du pyruvate comme l'illustre le schéma suivant.

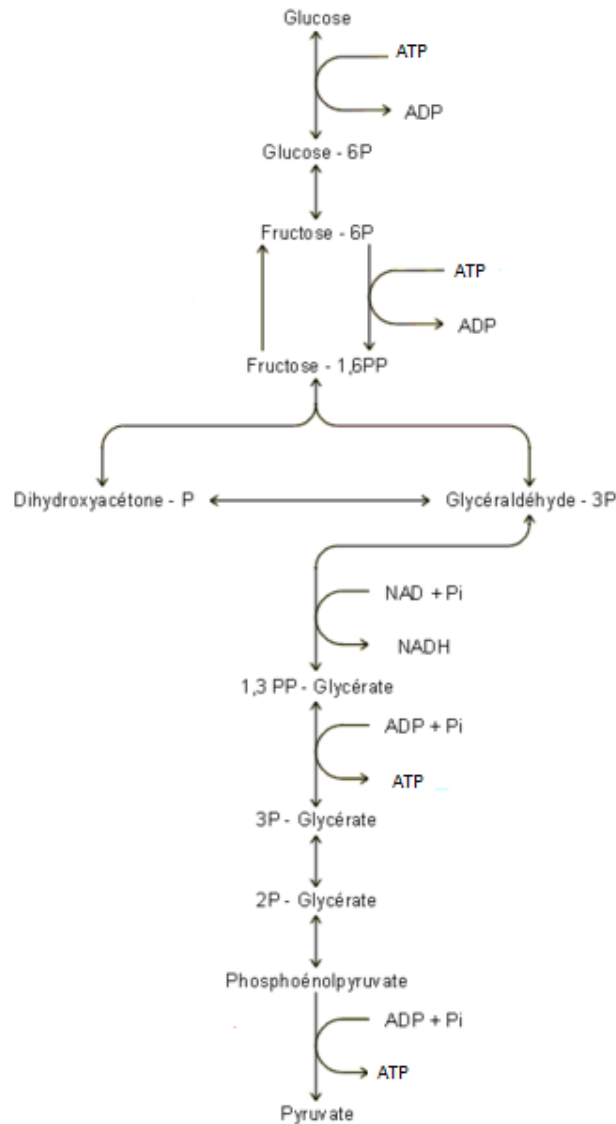


Figure 2 : La glycolyse (d'après Feirreira et al. (16))

En condition aérobie, l'acide pyruvique entre dans la matrice mitochondriale où il subit une décarboxylation oxydative grâce au complexe de la pyruvate déshydrogénase, ce qui donne de l'acétylCoA. Les capacités d'oxydation du glucose seront saturables. Ainsi, si la quantité de glucose dépasse les 4 g/kg/h, les capacités d'oxydation du glucose seront saturées et le pyruvate transformé en acétylCoA sera redirigé vers la synthèse de lipides lors de la lipogenèse (16).

- Origine lipidique de l'acétylCoA

Les acides gras après activation sont dégradés dans la voie de la β -oxydation qui forme un grand nombre d'acétylCoA. Cependant il est important de noter que cette β -oxydation est inhibée après un repas par synthèse d'insuline et surproduction de malonylCoA lors de la lipogenèse, elle-même activée par l'insuline. L'acétylCoA en post-prandial sera donc majoritairement issu de la glycolyse et de la transformation du pyruvate (16).

- Origine protéique de l'acétylCoA

L'acétylCoA peut être formé de deux façons à partir des protéines et plus particulièrement des acides aminés :

- soit via la dégradation des acides aminés glucoformateurs qui forme de l'acide pyruvique et donc potentiellement de l'acétylCoA ;
- soit via la dégradation des acides aminés cétoformateurs qui forme directement de l'acétylCoA.

Ce mécanisme n'a lieu que lors du jeûne et est inhibé en post-prandial (16).

L'acétylCoA, quelle que soit son origine, peut grâce à la présence d'une enzyme, la citrate synthase se condenser à de l'acide oxaloacétique (AOA), issu de la carboxylation du pyruvate en acide oxaloacétique. Il s'agit du point d'entrée dans le cycle de Krebs qui comprend huit réactions et aboutit à la formation d'une molécule d'ATP et de nombreux cofacteurs enzymatiques qui seront utilisés dans la chaîne respiratoire mitochondriale pour fournir de l'ATP comme le récapitule le schéma ci-après (16).

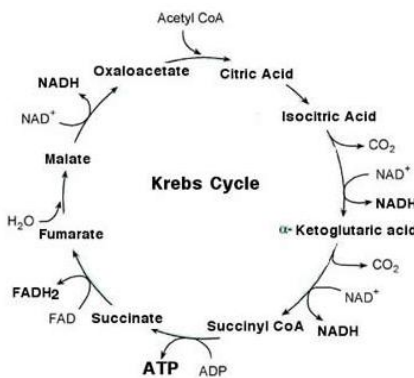


Figure 3 : Le cycle de Krebs
(Ferreira *et al.* (16))

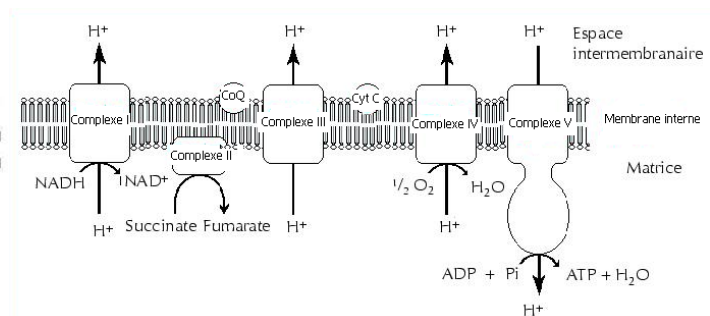


Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale
(d'après Lagoutte D *et al.*)

Comme indiqué sur ce schéma, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative permettent ainsi de subvenir aux besoins immédiats en énergie par métabolisation du glucose en pyruvate, production de cofacteurs induits et d'ATP. Les mécanismes permettant la constitution des réserves à partir de l'acétylCoA issu du pyruvate seront développés ci-après.

2.2.1.1.2. Stockage de glucose sous forme de glycogène : rôle de la glycogénèse

Au niveau hépatique, suite à l'ingestion d'un repas, l'insuline qui a augmentée suite à l'augmentation de la glycémie, favorise le stockage du glucose en inhibant la glycogénolyse et en favorisant la glycogénèse hépatique. En périphérie, l'élévation d'insuline en réponse à l'élévation de la glycémie va également favoriser le captage du glucose par les tissus périphériques insulindépendants en stimulant un transporteur du glucose, GLUT4 présent en l'occurrence sur les tissus musculaires. La stimulation de GLUT4 par l'insuline permettra l'entrée de glucose dans les cellules et sont stockage par l'insuline qui stimulera également le stockage du glucose dans les muscles en activant la glycogène synthétase qui permettra en retour la synthèse de glycogène musculaire et inhibera sa dégradation (14).

Ainsi, le stockage de glucose peut s'effectuer sous forme de glycogène qui représente la principale forme de stockage du glucose dans les conditions physiologiques. Comme nous l'avons vu précédemment, le glycogène est stocké dans le foie et dans le muscle et ces réserves sont limitées (70 g dans le foie, 120 g dans le muscle). La synthèse du glycogène peut être réalisée selon la voie directe : Glucose – G6P – Glucose-1-phosphate – Uridine diphosphate glucose – Glycogène. Elle peut également s'effectuer selon la voie indirecte : Glucose – Lactate/Pyruvate – G6P – Glycogène. La voie indirecte serait particulièrement importante lors de la phase de réalimentation après une période de jeûne (14).

Le métabolisme du glycogène est contrôlé par deux enzymes : la glycogène-phosphorylase et le glycogène synthétase. L'état de phosphorylation de ces deux enzymes détermine leur activité et est fonction du contexte hormonal. La glycogène phosphorylase est active sous forme phosphorylée alors que la glycogène synthétase est active sous forme déphosphorylée.

La phosphorylation et la déphosphorylation de ces deux enzymes sont contrôlées par des protéines kinases et phosphorylases, elles même contrôlées par le contexte hormonal et la présence d'insuline en particulier (14).

Au niveau hépatique, le glucose et l'insuline sont les principaux éléments régulateurs. Le glucose induit la synthèse de glycogène en inhibant la phosphorylase-a. La phosphorylase-a a un effet inhibiteur sur la synthase phosphatase, cette dernière est donc activée. La synthase phosphatase est également activée par le glucose-6-phosphate et la présence de substrat néoglucogéniques (14).

Par ailleurs, l'insuline stimule également la synthèse du glycogène en activant la glycogène synthétase par déphosphorylation de kinase responsable de sa phosphorylation. Cette action de l'insuline est ici indépendante de la présence du glucose (14).

2.2.1.1.3. Stockage du glucose sous forme de lipides : rôle de la lipogenèse

Le stockage du glucose peut également s'effectuer sous forme d'acides gras via la lipogenèse. La lipogenèse qui a lieu dans le foie et les tissus adipeux est une alternative à la glycogénèse pour le stockage du glucose. Elle permet la formation d'acides gras à partir d'acétylCoA. Dans les conditions physiologiques, elle est relativement minime. Elle est essentiellement observée en cas d'alimentation très riche en glucides lors de la saturation des capacités d'oxydation hépatique de glucose et d'hyperinsulinisme lors de phénomènes de résistance à l'insuline (14).

2.2.1.2. Mobilisation des réserves de glucose lors du jeûne et resynthèse de glucose

Les glucides sont les substrats énergétiques indispensables pour certains organes dont le glucose est l'unique source d'énergie pour leur métabolisme énergétique. C'est le cas par exemple du cerveau, de la rétine ou des éléments figurés du sang tels que les globules rouges. Il est ainsi primordial que le cerveau est un apport énergétique permanent en glucose pour assurer son fonctionnement. L'organisme utilisera alors différents substrats pour maintenir préférentiellement l'utilisation du glucose par le cerveau en fonction du temps qui le sépare de la dernière prise alimentaire pour satisfaire ce besoin.

On utilisera dans l'ordre comme source de glucose, le glycogène hépatique, le glucose dérivé des acides aminés glucoformateurs et du glycérol. Les corps cétoniques dérivés des acides gras seront utilisés en dernier recours en lieu et place du glucose par ces structures pour épargner les protéines source d'acides aminés néoglucoformateurs et favoriser la reprise de la néoglucogenèse en permettant à l'acide oxaloacétique de se reformer (17).

2.2.1.2.1. Utilisation du glycogène

Le glycogène est la forme de réserve des glucides. Il libère du glucose via la glycogénolyse hépatique, rénale et intestinale car les autres organes ne possèdent pas de glucose-6-phosphatase essentiel à la production de glucose à partir du glycogène. Le glycogène est stocké, comme nous l'avons vu précédemment au niveau musculaire et hépatique. Cependant le stock de glycogène hépatique et le stock de glycogène musculaire n'ont pas la même utilisation. En effet, seul le glycogène hépatique peut être dégradé en glucose. Les cellules musculaires ne possèdent pas la glucose 6 phosphatase qui permet d'hydrolyser le glucose-6-phosphate issu de la glycogénolyse en glucose. Le glycogène musculaire est donc dégradé en glucose-6-phosphate qui est ensuite utilisé par la cellule musculaire pour fabriquer de l'ATP via la glycolyse. Les réserves de glycogène musculaire sont donc utilisables uniquement par les muscles. Les réserves de glycogène hépatiques étant relativement faibles, il faut trouver un autre moyen de synthétiser du glucose. La néoglucogenèse se met alors en place (14).

2.2.1.2.2. Néoglucogenèse : voie pourvoyeuse de glucose

La néoglucogenèse permet la création *de novo* de glucose. Les substrats de la néoglucogenèse sont le lactate issu de la glycolyse, les acides aminés glucoformateurs (principalement l'alanine) issus de la protéolyse et le glycérol issu de la lipolyse. L'acide lactique et l'alanine sont transformés en acide pyruvique, alors que le glycérol est transformé en dihydroxyacétone phosphate. Le glycérol n'entre donc pas dans la néoglucogenèse à son origine mais en cours de chaîne comme le schématise la figure ci-dessous (14, 16).

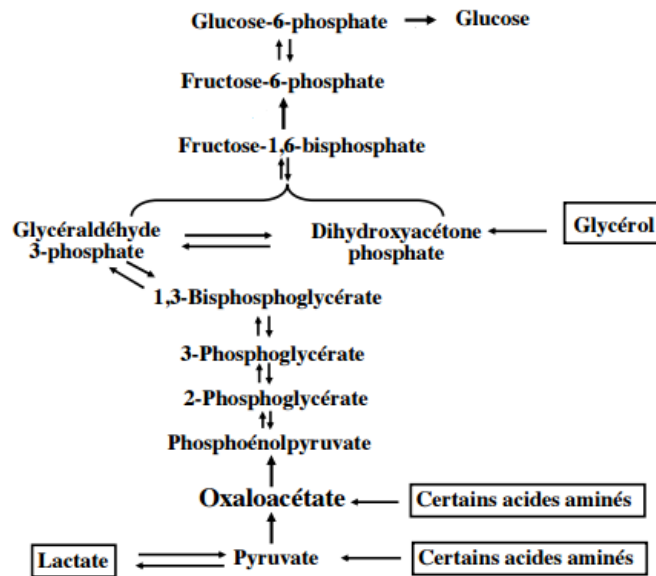


Figure 5 : La néoglucogénèse (d'après Ferreira *et al.* (16))

La néoglucogénèse permet donc la synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques. Elle puise dans les réserves en lipides et en protéines. Cependant elle est dépendante de la quantité d'acide oxaloacétique disponible et ne pourra donc pas fonctionner en continu (16). Elle ne sera activée qu'en début de jeûne jusqu'à production de corps cétoniques qui permettront de laisser le temps à la resynthèse de l'acide oxaloacétique nécessaire à la synthèse de glucose lors de la néoglucogénèse. Ces corps cétoniques seront produits par les acides aminés cétoformateurs et les lipides (14).

2.2.2. Les lipides : forme de stockage et source d'énergie secondaire

Les lipides, stockés dans le tissu adipeux blanc représentent la plus grande partie des réserves énergétiques. Bien que les lipides soient les substrats énergétiques les plus abondants en termes de stock, ils sont des substrats énergétiques secondaires. En effet, il n'existe pas de tissus dépendants exclusivement des lipides. Cependant, ils représentent une excellente forme de stockage d'énergie. En effet le rapport poids/densité énergétique représenté par les lipides est très intéressant. Les triglycérides sont totalement hydrophobes et les vacuoles lipidiques du tissu adipeux ne contiennent presque pas d'eau à la différence du glycogène qui immobilise près de trois fois son poids en eau. De plus l'oxydation des lipides libère 9 kcal par gramme contre 4 kcal par gramme pour les glucides (17).

2.2.2.1. Stockage des lipides en période post-prandiale

Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans la lumière intestinale puis absorbés par les entérocytes par micellisation. Ils sont ensuite réestérifiés et assemblés à différentes lipoprotéines pour former les chylomicrons. Les chylomicrons arrivent dans la circulation par le canal thoracique et non par le système porte. Sous l'action de la lipoprotéine lipase, les chylomicrons libèrent des acides gras. Suite à cette hydrolyse et à l'ajout d'une apoprotéine E, le chylomicron se transforme en remnant qui est capté par le foie. La lipoprotéine lipase est l'enzyme qui est synthétisée par les tissus adipeux et les tissus périphériques. En fonction de l'état nutritionnel, la répartition de son activité entre les tissus adipeux et les tissus périphériques varie. A l'état post-prandial, l'insuline augmente l'expression de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et diminue celle des tissus périphériques. Ainsi en période post prandiale, les acides gras sont orientés vers le tissu adipeux où ils seront réestérifiés et stockés sous forme de triglycérides comme le schématise la figure ci-contre (13, 14).

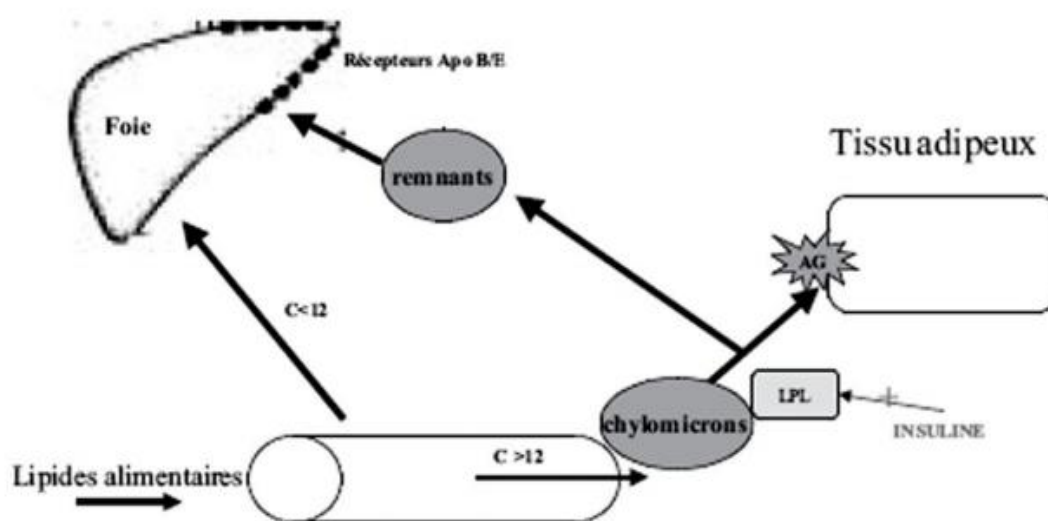


Figure 6 : Métabolisme post-prandial des lipides (d'après Collège des enseignants en nutrition (13))

2.2.2.2. Mobilisation des réserves lipidiques

La lipolyse permet la libération de l'énergie stockée dans les triglycérides sous la forme d'acides gras et de glycérol. Pour une molécule de triglycéride sont libérés trois acides gras et un glycérol. Le glycérol est un substrat de la néoglucogenèse, il peut donc permettre la formation de glucose. Les acides gras vont être utilisés par les tissus non glucodépendants comme le cœur. L'utilisation des acides gras nécessite leur β -oxydation. Les acides gras sont tout d'abord activés sous la forme d'acylCoA. L'acylCoA traverse ensuite la membrane mitochondriale grâce la navette carnitine. Puis elle est dégradée en acétylCoA par une série de quatre réactions, c'est la β -oxydation. L'acétylCoA pourra alors rentrer dans le cycle de Krebs participant ainsi au métabolisme énergétique en étant pourvoyeur d'ATP (14).

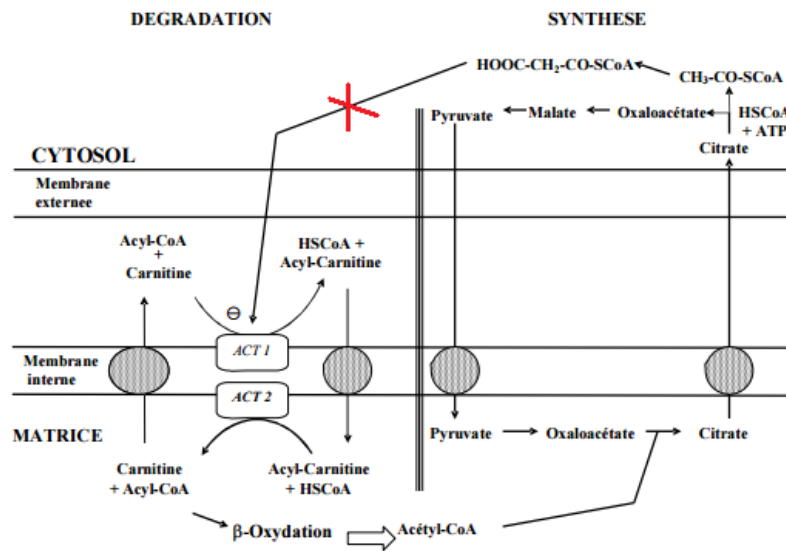


Figure 7 : Transport du radical Acétyl de la matrice dans le cytosol par le citrate (d'après Zinsou)

Comme le montre le schéma ci-dessus, cette navette carnitine est sous la dépendance du malonylCoA c'est-à-dire qu'elle est active uniquement en absence de malonylCoA. Le malonylCoA est produit à partir de l'acétylCoA grâce à l'action de l'acétylCoA carboxylase. Lors du jeûne l'insulinémie est basse, ce qui inactive l'acétylCoA carboxylase. On a donc un faible niveau de malonylCoA et par conséquent la navette carnitine est active. L'acylCoA peut donc traverser la membrane mitochondriale. On aura ensuite comme dans les autres tissus la β -oxydation donnant de l'acétylCoA (14).

On observe toutefois quelques différences au niveau hépatique. L'acétylCoA aura deux devenirs au niveau hépatique : entrer dans le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie et/ou dans la cétogenèse pour fournir des corps cétoniques. Au cours du jeûne, la production d'acétylCoA dépasse les capacités d'utilisation du cycle de Krebs par absence ou diminution des concentrations en acide oxaloacétique. La cétogenèse va alors se mettre en place (14).

2.2.3. Les corps cétoniques : substrats énergétiques du jeûne

Les corps cétoniques sont produits dans la matrice mitochondriale hépatique à partir des acides gras et des acides aminés cétogènes. La cétogenèse se déclenche lorsqu'il y a accumulation d'acétylCoA ; notamment par saturation du cycle de Krebs comme nous venons de le voir suite à la diminution de synthèse de l'acide oxaloacétique. Le premier corps cétonique formé à partir de l'acétylCoA est l'acétoacétate, via une série de trois réactions. Une partie de l'acétoacétate est décarboxylé en acétone. L'acétone est éliminée par voie respiratoire, donnant l'odeur acétonique de l'haleine en cas de jeûne. Une autre partie de l'acétoacétate est réduite en β -hydroxybutyrate qui pourra circuler dans le sang librement comme le montre le schéma ci-contre (16).

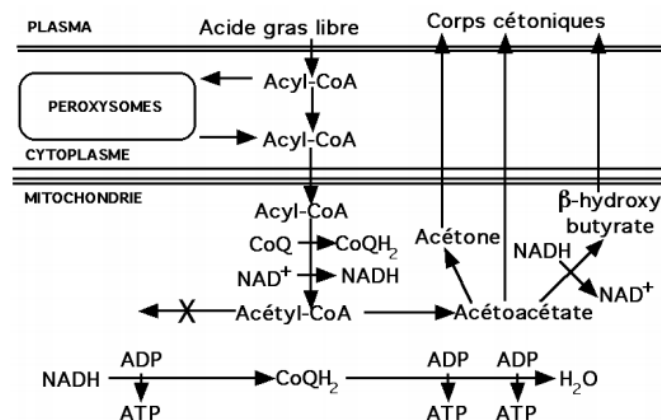


Figure 8 : La cétogenèse (d'après Raisonier)

Une fois formé, les corps cétoniques passent dans le sang où ils sont solubles et n'ont pas besoins de transporteurs. Ils sont utilisés pour fournir de l'énergie aux tissus périphériques (muscle squelettique, muscle cardiaque et cortex rénal) en cas de jeûne prolongé via la cétolyse. Les tissus dégradent les corps cétoniques pour obtenir de l'acétylCoA utilisée dans le cycle de Krebs à des fins énergétiques comme indiqué sur le schéma ci-après (16).

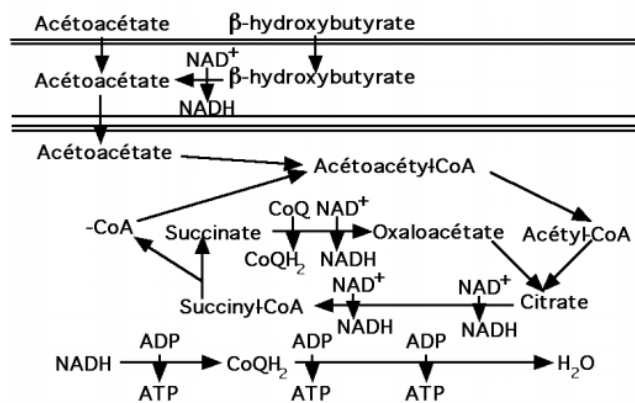


Figure 9 : Oxydation des corps cétoniques (d'après Raisonier)

En cas de jeûne, les corps cétoniques sont utilisés à la place du glucose par les tissus glucodépendants comme le cerveau. Après trois jours de jeûne, un tiers de l'énergie nécessaire au cerveau est apportée par les corps cétoniques pour permettre d'épargner les protéines lors de la néoglucogenèse et permettre à nouveau la synthèse d'acide oxaloacétique pour la néoglucogenèse. Après quarante jours de jeûne, les corps cétoniques sont la principale source d'énergie pour le cerveau (70%) (14).

2.2.4. Les protéines : une autre source énergétique

Les acides aminés qui arrivent au foie après absorption par le tube digestif peuvent être utilisés *in situ* pour la synthèse des protéines hépatiques ou passer dans le sang pour être captés par les tissus périphériques et être utilisé pour la synthèse de protéines. Mais elles peuvent aussi être dégradées en pyruvate qui est soit oxydé soit repris dans la voie de la néoglucogenèse. Ceci montre que les protéines ne sont pas une forme de stockage au sens strict du terme comme le glycogène ou les triglycérides c'est-à-dire une forme biochimique qui n'a pas d'autres fonctions que d'être utilisable en cas de besoins. En effet, les protéines ne sont pas stockées. Ainsi, si on ingère des protéines en excès elles ne seront pas stockées comme les lipides mais elles seront oxydées afin de maintenir une balance azotée nulle. La balance azotée correspond à la différence entre les apports azotés via les protéines alimentaires et les pertes azotées dans les urines et les selles. Cette balance azotée est normalement nulle chez l'adulte. Elle peut être positive avec la pratique d'une activité physique et si les apports en protéines sont suffisants. Lors du jeûne, la balance azotée devient négative ; les protéines musculaires représentant étant utilisées comme forme de réserve importante d'acides aminés néoformateurs et cétoformateurs dans le cas d'un jeûne prolongé ou d'augmentation des besoins.

On a donc une révision des priorités en cas de nécessités métaboliques plus urgentes. Les protéines musculaires indispensables à la mobilité se transforment alors en réservoir d'énergie en cas de jeûne prolongé. La protéolyse musculaire libère les vingt acides aminés qui constituent les protéines. Mais l'alanine et la glutamine représentent 80% des acides aminés libérés par le muscle. Ces acides aminés vont permettre la formation de glucose via la néoglucogenèse. Pour se faire, par exemple, l'alanine est transformée en acide pyruvique par transamination grâce à l'ALAT (14,17).

Toutefois, on ne peut pas utiliser plus de 50% des réserves protéiques pour l'oxydation. Au-delà, on observera un décès de la personne par défaillance cardiorespiratoire associé à des processus infectieux. Ceci est le résultat de la perte des protéines assurant des fonctions vitales comme la lutte contre les infections exercée par les protéines de l'immunité ou la mobilité exercée par les protéines musculaires. Les réserves protéiques doivent être préservées le plus longtemps possible pour se défendre contre les infections et favoriser la locomotion afin de permettre de se mouvoir et aller chercher la nourriture essentielle à la survie (15).

2.2.5. Les vitamines et minéraux : essentiels au fonctionnement des grandes voies métaboliques

Comme nous l'avons évoqué, le jeûne prive l'organisme de substrats énergétiques comme les macronutriments mais pas uniquement. En effet, l'alimentation apporte également des vitamines et des minéraux. Aucune étude n'a été menée sur les conséquences de la privation en micronutriments pendant le jeûne. Cependant, il est important de rappeler le rôle des nutriments dans le fonctionnement des voies métaboliques. Certaines vitamines et minéraux sont des cofacteurs des enzymes impliquées dans les grandes voies métaboliques. A titre d'exemple, la vitamine B8 ou biotine joue le rôle de coenzyme dans la synthèse des acides gras. En effet, l'acétylCoA carboxylase, enzyme qui catalyse la synthèse du malonylCoA par fixation d'un dioxyde de carbone sur un acétylCoA utilise la vitamine B8 ou biotine comme coenzyme (18).

3. Les différentes étapes du jeûne et leurs répercussions métaboliques

On distingue différentes phases en fonction de la durée du jeûne et du temps qui sépare la dernière prise alimentaire. On distingue du jeûne, la période post prandiale dans les huit heures qui suivent la dernière prise alimentaire, puis la période post absorptive entre la huitième et la seizième heure après la dernière prise alimentaire et enfin au-delà de la seizième heure après la dernière prise alimentaire, le jeûne. Le jeûne se partage lui-même en différentes phases que nous allons développer ci-dessous (13).

3.1. Jeûne immédiat ou phase glucidique

Le jeûne immédiat correspond à la période entre la seizième et la vingt-quatrième heure après la dernière prise alimentaire. Le corps mobilise pendant cette phase pour fournir de l'énergie à l'organisme, en premier, les ressources de glycogène via la glycogénolyse. En vingt-quatre heures de jeûne, les réserves de glycogène hépatique et musculaire sont épuisées. La glycémie diminue. Il va alors y avoir une sécrétion d'hormones catabolisantes pour maintenir la glycémie, mettant en jeu la mise en place de nouvelles voies métaboliques favorisant le déstockage des réserves (17).

3.2. Jeûne à court terme ou phase protéique

3.2.1. Prédominance de la néoglucogénèse

Le jeûne à court terme correspond à un jeûne de 1 à 3 voire 5 jours chez l'Homme. Au cours du jeûne court, les réserves de glycogène hépatique sont épuisées. Cependant l'organisme devra absolument fournir du glucose au cerveau. Pour cela, il va synthétiser *de novo* du glucose via la voie de la néoglucogénèse. Elle permet la synthèse de glucose à partir des acides aminés musculaires et du glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides (17).

Une partie du glucose pourra être recyclée. En effet, seul le glucose qui aura été oxydé en eau et dioxyde de carbone devra être remplacé par du glucose synthétisé *de novo*. Le reste du glucose pourra être recyclé soit par le cycle lactate-glucose de Cori, soit par le cycle alanine-glucose de Felig. Dans ce cas, l'énergie qui alimente les cycles proviendra de l'oxydation des lipides (17).

Le schéma ci-dessous représente le flux des substrats énergétiques après 24 heures de jeûne. On voit que le glucose est fourni aux tissus glucodépendants à partir du glycogène hépatique via la glycogénolyse et à partir de la néoglucogenèse hépatique. La néoglucogenèse utilise différents substrats : le glycérol issu de la lipolyse, les acides aminés glucoformateurs issus de la protéolyse et le pyruvate issu de la glycolyse. Les tissus non glucodépendants utilisent majoritairement l'énergie issue des acides gras. Les corps cétoniques, obtenus après cétogenèse à partir des acides gras fournissent également de l'énergie aux tissus non glucodépendants (19).

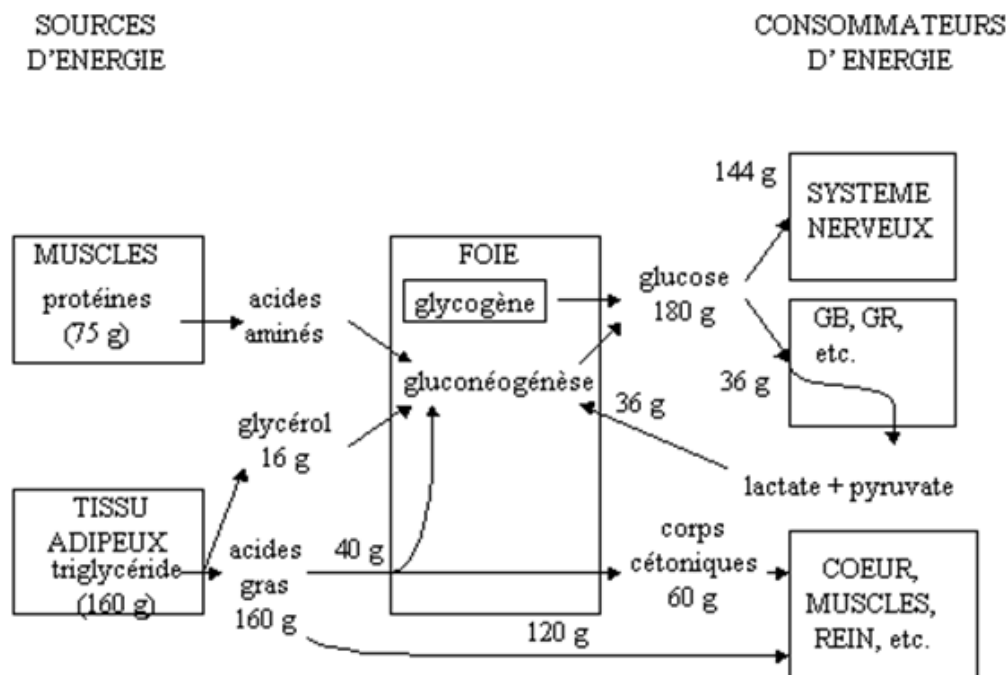


Figure 10 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne de courte durée (d'après Cahill (19))

Nous avons cité ci-dessus, trois sources de glucose : les acides aminés, le glycérol et le lactate. Elles ne sont pas réparties en parts égales. Les acides aminés fournissent 45% du glucose, alors que le lactate produit 30% du glucose et le glycérol 25%. Parmi les acides aminés, l'alanine est le principal précurseur de glucose. Il représente entre 30% et 40% des acides aminés libérés alors qu'il ne représente que 7% des acides aminés musculaire. La libération d'alanine par les muscles augmente grâce au catabolisme dans les muscles des autres acides aminés (valine, leucine et isoleucine). Ce mécanisme favorise l'utilisation de l'alanine par rapport aux autres acides aminés car il donne plus facilement du glucose que les autres acides aminés. En effet, l'alanine est directement transformée en pyruvate par une enzyme : la glutamo-pyruvate transaminase (20).

3.2.2. Un mécanisme sous régulation hormonale

Durant cette période, on a une chute de la glycémie qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique d'insuline, hormone anabolisante et une augmentation de la concentration plasmatique du glucagon, de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'hormone de croissance, hormones catabolisantes (20).

La diminution de l'insulinémie va entraîner une augmentation de la lipolyse et de la protéolyse, qui libère respectivement du glycérol et des acides aminés néoglucoformateurs, précurseurs de la néoglucoogénèse alors que l'augmentation des acides gras libres issus de la lipolyse des triglycérides et la protéolyse qui pourra aussi libérer des acides aminés cétoformateurs augmentent la cétoogénèse (20).

L'augmentation du taux de glucagon dans le sang augmente la lipolyse et stimule la néoglucoogénèse et la cétoogénèse. L'hormone de croissance quant à elle, accélère la mobilisation des acides gras. C'est ce que récapitule le schéma suivant (20).

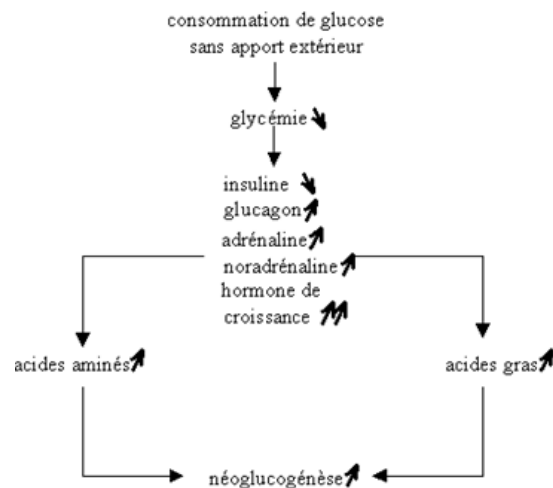


Figure 11 : Les mécanismes de l'adaptation au jeûne (d'après Deshusses Epelly S (20))

Cependant, il faut garder à l'esprit qu'à cet instant du jeûne, les acides aminés sont la principale source de glucose. La diminution de l'insulinémie va entraîner une augmentation de cette protéolyse au niveau musculaire mais également dans la plupart des tissus comme par exemple au niveau hépatique ou au niveau du tube digestif. Le jeûne à court terme correspond à un mécanisme d'adaptation rapide permettant de fournir du glucose aux organes glucodépendants comme le cerveau. Mais il ne peut pas durer très longtemps car la perte protéique est trop importante. En effet pour obtenir 120 grammes de glucose, il faut 200 grammes de protéines. Il va alors y avoir une transition vers une autre phase afin d'épargner les protéines : la phase cétonique (13).

3.3. Jeûne prolongé ou phase cétonique

Le jeûne prolongé démarre vers le cinquième jour et peut durer plusieurs semaines. Cette prolongation du jeûne sur une si longue durée est permise grâce à l'utilisation de substrats énergétiques principalement issus de la lipolyse, les acides gras qui permettent une épargne de protéines (17).

Les acides gras peuvent ainsi être oxydés directement pour fournir de l'énergie ou bien transformés en corps cétoniques qui fourniront de l'énergie aux organes. Les corps cétoniques pourront être utilisés par les organes glucodépendants dont le cerveau. Les besoins en glucose sont ainsi réduits permettant d'épargner les acides aminés glucoformateurs et de réinduire la néoglucogenèse. Les acides gras et les corps cétoniques deviennent les principaux substrats énergétiques, réduisant ainsi le catabolisme protéique musculaire (17).

Lors de la phase de jeûne prolongé, le corps s'est adapté en maintenant la glycémie et le catabolisme protéique à un niveau faible et en augmentant la concentration en acides gras et en corps cétoniques circulants. Mais il arrive un moment où les limites de l'adaptation au jeûne sont atteintes (17).

A ce moment, les réserves lipidiques sont épuisées ; on entre alors dans la phase terminale où l'on consomme les dernières réserves protéiques. Les sujets meurent alors de dénutrition par incapacité de se défendre contre les infections. On pourrait penser que cette phase diffère chez le sujet obèse qui possède des réserves lipidiques plus importantes. On pourrait donc supposer qu'il puisse jeûner plus longtemps. Cependant, la durée du jeûne chez ces sujets n'est pas limitée par les réserves lipidiques mais par les réserves protéiques qui seront épuisées avant les réserves lipidiques, la masse maigre étant souvent très faible par rapport à un individu de poids normal. Le sujet obèse va vraisemblablement mourir de dénutrition par majoration du risque infectieux en entrant en phase terminale (17).

Le schéma ci-dessous résume le métabolisme mis en place lors d'un jeûne prolongé.

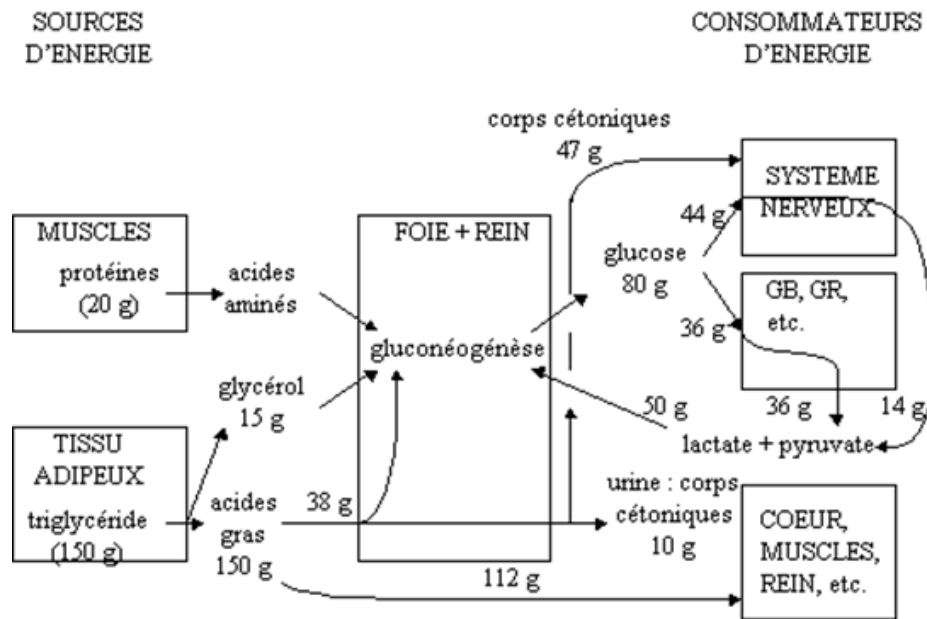


Figure 12 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne de longue durée (d'après Cahill (19))

Le glycogène hépatique est épuisé. Seule la néoglucogenèse permet d'obtenir du glucose. Mais le glucose n'est plus la seule source d'énergie des organes glucodépendants, les corps cétoniques sont également utilisés.

3.4. Phase terminale

La phase terminale a été étudiée uniquement chez les animaux. On observe une augmentation de la glycémie et du catabolisme protéique et une diminution des acides gras et des corps cétoniques. On pourrait penser que le stock lipidique est épuisé. L'organisme serait ainsi obligé d'utiliser les dernières réserves protéiques pour synthétiser le glucose indispensable. Mais des observations chez le manchot empereur montrent que ces modifications métaboliques commencent alors que le stock lipidique est encore de 20%. Ce stock de lipides est maintenu pour permettre une ultime activité motrice musculaire en fournissant l'énergie nécessaire par oxydation des acides gras permettant ainsi au manchot de pouvoir aller chercher de la nourriture (21).

PARTIE 2 : PRATIQUE DU JEUNE

1. Dimension spirituelle du jeûne : place de la religion

Le jeûne est pratiqué depuis longtemps dans la religion. On retrouve par exemple cette pratique chez les prophètes de différentes religions tel que Moïse, Jésus, Mouhammad ou encore Daoud. Les religions ont toutes leur période de jeûne : Yom Kippour, Carême, Ramadan... Ces jeûnes sont différents de part leur durée et leurs modalités. Mais dans toutes les religions, le jeûne est étroitement lié à la spiritualité, à la prière, au partage et à l'aumône (22).

1.1. Judaïsme (22)

On retrouve de nombreuses références au jeûne dans les livres bibliques. Le jeûne pouvait être mené par un individu comme ce fut le cas pour le prophète Moïse qui jeûna pendant quarante jours et quarante nuits au mont Sinaï pour recevoir les Tables de la loi. Le jeûne pouvait aussi être collectif pour demander la compassion et le pardon de Dieu face à une crise nationale comme la menace d'être envahi par exemple.

Aujourd'hui dans la religion juive, il y a sept jours de jeûne collectif. On distingue deux types de jeûnes, les jeûnes majeurs et les jeûnes mineurs. Les jeûnes majeurs qui sont au nombre de deux, commencent au coucher du soleil jusqu'au coucher du soleil suivant. Durant cette période, il est interdit de manger mais également de boire ou encore de prendre un bain, de s'enduire de parfum, de porter des chaussures de cuir ou d'avoir des relations sexuelles. Tandis que les jeûnes mineurs consistent à une abstinence de nourriture et de boissons du lever au coucher du soleil.

Les jeûnes majeurs sont le Yom Kippour, jour du grand pardon ou shabbat des shabbats et le Tisha Be Av, jour de commémoration de deuils et de calamités. Le premier qui se déroule entre mi-septembre et mi-octobre est considéré comme la fête juive la plus importante. Le jeûne de Kippour est le plus suivi y compris par les non pratiquants. Le Tisha Be Av qui a lieu entre mi-juillet et début août est également très suivi. Il est considéré comme le jour le plus triste de l'année juive.

Les jeûnes mineurs sont le 17 Tammouz, le jeûne de Guedalia, le 10 Tevet qui commémorent des sièges de Jérusalem, le jeûne des Premiers-Nés la veille de la Pâques juive qui commémore la dixième plaie d'Égypte et le jeûne d'Ester la veille de la fête de Pourim qui célèbre la victoire des juifs exilés sur leur ennemi Aman, ministre du roi des Perses.

En plus des jeûnes collectifs, il existe aussi des jeûnes particuliers. Il est par exemple assez courant de jeûner pour l'anniversaire de la mort de sa mère ou de son père. Les couples pratiquent le jeûne le matin de leur mariage jusqu'à la cérémonie. Lorsqu'un Sefer Torah, qui est une Torah manuscrite tombe à terre, la communauté devra jeûner jusqu'à la tombée de la nuit. Le jeûne peut également accompagner une prière pour la renforcer.

Certaines personnes sont exemptées de jeûne. Les malades, les personnes âgées, les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les mineurs ne sont ainsi pas tenus de jeûner. On entend ici par mineur les garçons de moins de treize ans et les filles de moins de douze ans, la bar mitsva marquant la majorité religieuse. Si le jeûne n'a pu être pratiqué à la date prévue, il ne sera pas rattrapé.

Dans le cas du judaïsme, le but du jeûne n'est pas de souffrir mais plutôt d'intensifier l'expérience religieuse que ce soit par l'expiation des péchés, la commémoration des tragédies nationales ou l'accompagnement d'une prière.

1.2. Christianisme (22)

Dans le christianisme, la pratique du jeûne a commencé avec le prophète Jésus. Suite à son baptême, Jésus a effectué un jeûne de quarante jours dans le désert. Cet épisode de l'évangile « la tentation du Christ » rappelle le jeûne de Moïse au mont Sinaï. Mais ses disciples ne jeûnaient pas de son vivant.

Les premiers chrétiens respectaient une diète les mercredis et vendredis et une semaine avant Pâques. Au IV^{ème} siècle, la période avant Pâques fut allongée à quarante jours en rappelle du jeûne de Jésus. Il s'agit du Carême, une période de prière, d'abstinence et de partage. Au fil du temps, la pratique a évolué. Aujourd'hui, l'Église catholique demande un jeûne le mercredi des cendres (premier jour du carême) et le vendredi saint (jour de

la mort du Christ). L'Eglise orthodoxe a deux carêmes : le petit Carême avant Noël et le grand Carême avant Pâques.

Les chrétiens pratiquent également le jeûne eucharistique. Il s'agit du jeûne avant de recevoir la communion. Il fut réduit au fil du temps jusqu'à avoir pratiquement disparu.

1.3. Islam (22)

Dans la religion musulmane, le jeûne tient une position importante. En effet, le jeûne du mois du Ramadan est le quatrième des cinq piliers de l'Islam. D'après la tradition musulmane, le jeûne du mois du Ramadan fut prescrit par le prophète en l'an 2 de l'hégire pendant le mois de Cha'bân. Ce mois, qui est le neuvième du calendrier lunaire, correspond au mois pendant lequel le Coran fut révélé au prophète.

Le jeûne du Ramadan consiste à s'abstenir de manger, de boire, de fumer, d'avoir des relations sexuelles et de permettre à quoi que ce soit y compris des médicaments de pénétrer dans l'organisme du lever au coucher du soleil. Comme le calendrier musulman est lunaire, le Ramadan commence chaque année dix jours plus tôt. Ceci n'a pas d'incidence en Arabie mais en Europe le jeûne dure entre dix et dix-neuf heures. Le jeûne est précédé d'un dernier repas à l'aube, le suhur et est rompu le soir par un repas nommé l'iftar. Le jeûne du mois du Ramadan dure entre 29 et 30 jours et s'achève par la fête de l'Aïd el-fitr.

Tout musulman pubère en possession de ses moyens physiques et mentaux doit jeûner. Quelque fois, les enfants commencent progressivement soit en décalant l'heure des repas soit en jeûnant quelques jours. Il existe des dérogations à l'obligation de jeûner pour les femmes pendant leurs règles ou les lochies (sang perdu après l'accouchement), les femmes enceintes et allaitantes, les malades, les personnes en voyage, les infirmes et les vieillards si le jeûne constitue un danger pour leur santé. Les personnes qui n'ont pu jeûner pour des raisons conjoncturelles (voyage, grossesse...) pendant tout ou partie du mois du Ramadan sont tenues de rattraper les jours non jeûnés. Il s'agit de la compensation des jours manqués, kada ou kaffârah. Celles et ceux qui n'en ont pas la capacité physique doivent faire un don d'argent ou un don en nature aux pauvres s'ils en ont les moyens.

Le jeûne du Ramadan est respecté par la majorité des musulmans y compris les non pratiquants. Ceci est certainement dû au fait qu'il s'agit autant d'une fête que de restrictions. Il n'est cependant pas le seul jeûne dans la religion musulmane. Il existe d'autres jeûnes qui sont eux volontaires. Mais le jeûne est également interdit certains jours notamment pour les grandes fêtes religieuses de l'Islam.

1.4. Les autres religions

1.4.1. Bouddhisme

Le bouddhisme prône la voie du milieu. Il se méfie des extrêmes et recherche un équilibre entre le plaisir et l'ascétisme. On est donc plutôt pour un non attachement à la nourriture et pour la discipline de la modération que pour la pratique du jeûne. D'autant plus que selon la tradition, Siddharta Gautama et Saint Milarepa atteignirent l'illumination de la voie du milieu en se réalimentant après une ascèse drastique. Néanmoins, l'abstention de nourriture solide après le repas du midi est une prescription très en usage dans les monastères bouddhiques (22).

1.4.2. Hindouisme

Dans l'hindouisme, le fait de manger est un acte sacré. Le jeûne est donc employé uniquement dans l'expression de la vie religieuse ou comme marque de dévotion et de sacrifice à une divinité. Cependant, une grande partie des hindous souffrant de sous-nutrition, le jeûne n'est pas très prisé (22).

1.4.3. Jäinisme

Dans le jänisme, le jeûne peut être poussé à l'extrême. L'ascète qui s'y soumet réduit de manière progressive et ordonnée sa nourriture solide et liquide jusqu'à ce que mort s'ensuive, comme aboutissement du développement spirituel (22).

1.5. Position du professionnel de santé

Le jeûne est comme nous venons de le voir présent dans toutes les religions. Nous allons nous pencher sur l'attitude des professionnels de santé face au jeûne religieux à travers l'exemple du Ramadan chez les patients diabétiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, le jeûne du ramadan exclut la prise de nourriture, de boisson et de médicaments du lever au coucher du soleil. Cette pratique peut s'avérer dangereuse chez les patients diabétiques. En 2001, une étude (étude EPIDIAR) a été menée sur plus de 1200 patients diabétiques dans treize pays musulmans, et a pu mettre en évidence une augmentation des hypoglycémies et des hyperglycémies sévères (conduisant à une hospitalisation) pendant la période du Ramadan à cause des modifications de traitement ou de rythme de vie. Cette étude a également démontré que la pratique du Ramadan exposait le patient diabétique à un risque important de déshydratation. Cette pratique de jeûne lors du Ramadan peut donc s'avérer dangereuse pour la santé du patient diabétique (23).

Il a été précisé dans la partie sur la pratique du jeûne dans l'islam que les personnes malades pouvaient être dispensées de jeûner. Malgré cette dérogation, la pratique du Ramadan est très répandue chez les patients diabétiques musulmans. D'après l'étude EPIDIAR, 43% des musulmans diabétiques de type 1 ont jeûné pendant au moins quinze jours durant le Ramadan ainsi que 79 % des musulmans diabétiques de type 2 (23).

Les patients diabétiques qui envisagent de jeûner devraient consulter leur médecin généraliste ou leur diabétologue afin d'évaluer leur niveau de risque face à la pratique de ce jeûne sur leur santé. L'American Diabetes Association a classé les patients en quatre catégories de niveaux de risque (annexe 1). Il est déconseillé de jeûner pour les patients des catégories 1 ou 2. Par contre, il est possible de jeûner pour les patients des catégories 3 ou 4. La décision de jeûner ou non appartient au patient. Il s'agit ici d'éclairer le patient sur la balance bénéfice risque apportée par la pratique du jeûne afin qu'il prenne sa décision en accord avec ses croyances religieuses, tout en tenant compte des risques potentiels encourus pour sa santé (24).

Si le patient décide de jeûner pendant la période du Ramadan, le professionnel de santé sera là pour l'accompagner dans les adaptations à mettre en place. Ces adaptations se feront au cas par cas, adaptation des contrôles glycémiques, adaptation de l'alimentation, adaptation des activités physiques, adaptation des stratégies et/ou des schémas thérapeutiques (25).

Comme nous venons de le voir, à travers l'évocation des différentes religions, le jeûne a une dimension spirituelle. Il peut également prendre une dimension politique. Ce fut le cas par exemple suite aux attentats de Paris en janvier 2015. Un prêtre, un rabbin, un musulman et un moine bouddhiste ont appelé à un jeûne interreligieux pour protester contre la violence (26).

2. Grève de la faim, le jeûne politique

2.1. Définition

Le jeûne politique, également appelé jeûne de protestation ou grève de la faim est un refus volontaire de s'alimenter voire de boire pour une durée indéterminée d'un individu sain de corps et d'esprit pour une cause. Ici, nous nous intéresserons uniquement à la privation de nourriture qui est la plus courante et permet une grève de la faim prolongée (27).

Il ressort de cette définition que la personne doit être mentalement compétente. Il ne s'agit donc en aucun cas d'une maladie psychiatrique à la différence de l'anorexie. Mais le jeûne peut être à l'origine de désordres psychiques comme nous l'avons vu dans la première partie (27).

Le jeûne politique est un moyen de protestation non violent. Il permet la couverture médiatique d'idées et la pression sur un pouvoir. La pression se fera sur le pouvoir directement mais également via l'opinion publique. L'opinion publique exercera alors une pression sur le pouvoir (27).

Le jeûneur défend une cause qui est primordiale pour lui au point de mettre sa vie en danger. Le jeûne de protestation est souvent le dernier recours du gréviste pour obtenir gain de cause, une fois que tous les autres moyens tentés ont échoué (27).

2.2. Le jeûne politique dans l'histoire

2.2.1. Du Moyen-Age au XIXème siècle : un mode d'action marginal

2.2.1.1. En milieu carcéral

En prison, l'individu est privé de liberté. Les méthodes de protestation qui pourront être utilisées sont par conséquent limitées. La manifestation dans la rue par exemple ne pourra pas être utilisée par les prisonniers pour protester. La grève de la faim fait donc partie des méthodes de désapprobation qui peuvent être utilisées par les prisonniers. Elle prend une place différente et plus marquée en milieu carcéral (28).

On retrouve des références à la grève de la faim en milieu carcéral dès le Moyen-Age où elle était pratiquée notamment dans la Tour de Londres. A la fin du XIXème siècle, la grève de la faim en prison prend un caractère plus militant. Elle est utilisée par plusieurs prisonniers politiques tels que Léon Trotski en 1898 en Russie ou le leader socialiste paysan de Nomin no Fukuin au Japon en 1912 qui est décédé en prison (28).

2.2.1.2. Hors milieu carcéral

Le jeûne de remontrance était la forme de grève de la faim la plus courante hors du milieu carcéral. Il a surtout été utilisé en Inde et en Irlande. En Inde, le jeûne de remontrance ou dharna était utilisé par les créanciers dans l'impossibilité de se faire rembourser par un débiteur de statut social supérieur. En Irlande, le jeûne de protestation ou trosead opposait également deux personnes de statuts sociaux différents afin d'obtenir réparation ou la faveur d'un puissant ou encore le malheur d'un autre. Dans les deux cas, le jeûneur recherchait à infliger une honte publique à son opposant (28).

Du Moyen-Age jusqu'à l'époque moderne, on recense très peu de jeûnes de protestation hors du milieu carcéral si on omet les jeûnes de remontrance. Les rares cas que l'on trouve touchent en général la sphère privée. Par exemple au Moyen-Age, le jeûne était utilisé par les jeunes filles qui se laissaient mourir pour protester contre le mariage forcé (28).

Puis au moment de la guerre d'indépendance américaine, les jeûnes collectifs se sont développés. On peut citer par exemple le jeûne de Virginie en 1774 où les jeûneurs protestèrent contre le blocus du port de Boston par les britanniques (28).

2.2.2. Début du XXème siècle : le renouveau

2.2.2.1. En milieu carcéral

Le jeûne de protestation en milieu carcéral prend une véritable dimension politique au XXème siècle. Les suffragettes britanniques et les républicains en sont deux parfaits exemples (28).

Les suffragettes étaient des féministes qui réclamaient le droit de vote pour les femmes. En 1909, la suffragette Marion Wallace Dunlop fut condamnée à un mois de prison. Elle refusa de s'alimenter si elle n'obtenait pas le statut de prisonnière politique. Elle fut relâchée au bout de trois jours. Par la suite, toutes les détenues de sa formation politique, « Women's Social and Political Union » firent de même. Une quarantaine de jeûneuses furent ainsi relâchées. L'administration décida alors de nourrir de force les jeûneuses. Cette méthode fut probablement à l'origine de plusieurs décès dont celui de Mary Clark par reprise inappropriée de l'alimentation en trop grande quantité ce que nous verrons plus loin sous la forme du syndrome de renutrition inapproprié (SRI). Suite à ces événements, en 1913, la loi surnommée « Cat and Mouse Act » fut votée. Elle permettait de relâcher les prisonniers en mauvaise santé s'ils respectaient la loi. Ce qui conduisit à un véritable jeu du chat et de la souris. Des féministes américaines emprisonnées en 1917 employèrent la même méthode (28).

Les républicains irlandais, tout comme les suffragettes, sont associés à la popularisation de ce mode de protestation. En 1913, James Connolly entama une grève de la faim illimitée à la prison de Mountjoy. Il fut libéré au bout d'une semaine. Dans la même prison en 1917, Thomas Ashe mourut au bout de six jours de grève suite à une erreur d'introduction du tube de gavage lors d'une séance de réalimentation. En 1920, Terence Mac Swiney mourut après soixante-quatorze jours de grève de la faim et avoir résisté à toutes les tentatives de réalimentation forcée. Une vingtaine de détenus suivirent son exemple et devinrent des martyrs du mouvement républicain. Le recours à la grève de la faim déclina puis connut un renouveau à la fin des années soixante.

Il y eut de nombreuses grèves de la faim dans les prisons irlandaises jusqu'en 1981 et la mort de dix prisonniers de l'IRA (Irish Republican Army) dont Bobby Sands qui réclamaient le statut de prisonniers politiques (28).

Outre ces exemples qui ont marqué l'histoire, les jeûnes de protestation étaient présents dans de nombreuses prisons dans le monde à la même époque. Des goulags russes aux prisons américaines en passant par les geôles chinoises, des conflits ouvriers aux détenus communistes, l'usage de la grève de la faim en prison était de plus en plus répandu pour induire une pression sur les geôliers (28).

2.2.2.2. Gandhi

On ne peut parler du jeûne de protestation sans parler de Gandhi. Il effectua une quinzaine de jeûnes allant de cinq jours à trois semaines. Un grand nombre d'entre eux n'avaient pas un but revendicatif. Ils étaient avant tout un acte de repentir suite à une faute commise par ses propres partisans. Mais certains de ses jeûnes étaient plus revendicatifs. On peut citer par exemple le jeûne que Gandhi mena en 1932 contre le régime électoral spécifique des intouchables. Il obtenu gain de cause au bout de six jours. Gandhi tout comme les suffragettes britanniques et les républicains irlandais a inspiré de nombreuses personnes conduisant ainsi à un renouveau du jeûne de protestation (28).

2.2.3. Du milieu du XXème siècle à nos jours : la banalisation

2.2.3.1. En milieu carcéral

Le recours à la grève de la faim est plus fréquent en prison pour les raisons que nous avons vues précédemment. Les revendications des grévistes sont souvent sur les conditions de détention. Quand il y a un conflit, les demandes pour la reconnaissance du statut de prisonnier politique sont également récurrentes. Ce fut le cas par exemple pendant la guerre d'Algérie (28). De nos jours, les grèves de la faim en prison sont courantes. On a recensé 953 grèves de la faim de plus de 7 jours dans les prisons françaises en 1998 (29).

2.2.3.2. Hors milieu carcéral

Nous allons faire un point rapide sur le jeûne de protestation hors milieu carcéral du milieu du XX^{ème} siècle à nos jours. Nous commencerons par le cas français où nous allons classer les jeûnes de protestation en deux catégories : les jeûnes individuels et les jeûnes collectifs. Puis, nous verrons rapidement ce qu'il en est à l'étranger dans les pays démocratiques et non démocratiques (28).

Parmi les jeûneurs individuels en France, certains se sont inspirés de Gandhi et se réclament de la non-violence. C'est le cas par exemple de Lanza del Vasto ou de Louis Lecoin. D'autres profitent de leur statut pour que leur grève de la faim soit plus médiatisée que celle d'une personne lambda. C'est le cas par exemple du député Jean Lassale ou encore de José Bové qui exploitèrent leur statut d'élu. On recense également un grand nombre de jeûnes individuels qui touchent le milieu professionnel. On peut citer en exemple le cas du conseiller principal d'éducation Roland Veillet qui jeûna contre une « mutation sanction ». Contrairement au jeûne individuel en France, les jeûnes collectifs sont principalement le fait de personnes sans-papiers qui réclament une régularisation (28).

A l'étranger, tout comme en France, on relève un grand nombre de jeûnes qu'ils soient individuels ou collectifs. Mais on peut se demander si la grève de la faim est un moyen employé dans les pays non démocratiques. En effet, on peut se demander si dans un régime qui n'accorde que très peu d'importance à l'opinion publique la grève de la faim est un moyen de protestation appropriée. On relève des exemples dans des régimes non démocratiques comme en Ukraine dans les années 1960 ou en Bolivie chez les mineurs en 1977 ou encore des mères de prisonniers politiques au Kenya en 1992 qui prouvent que la grève de la faim peut avoir un impact sur le régime politique car toutes ont permis de satisfaire aux revendications invoquées (28).

En France, comme à l'étranger, on note une banalisation du recours à la grève de la faim, même si elle reste un moyen de protestation à part. Cette place particulière dans le panel des techniques de protestations est due aux conséquences graves que peut avoir cette méthode (28).

2.3. Position du professionnel de santé

Quel doit être l'attitude des professionnels de santé face à une personne qui décide d'entamer une grève de la faim ? La grève de la faim pose des problèmes à la fois sur le plan éthique et juridique. Le corps médical et les institutions ont donc réfléchi pour tenter de résoudre ces problèmes et apporter des solutions.

2.3.1. Aspect éthique

Le corps médical a abordé pour la première fois au niveau international l'attitude à adopter face à des grévistes de la faim en 1975, lors de la déclaration de Tokyo de l'Assemblée Médicale Mondiale (30). Il faudra attendre 1991 et la déclaration de Malte de l'Assemblée Médicale Mondiale pour que le corps médical s'exprime clairement sur la conduite à tenir face à un gréviste de la faim (31).

Un point est primordial dans l'attitude du médecin face au patient gréviste. Il doit adopter une position de neutralité c'est-à-dire que le médecin ne doit pas juger la légitimité de la cause défendue par le gréviste. Il ne doit subir aucune pression et ne doit pas intervenir, ni pour faire céder le jeûneur, ni pour influencer les autorités sur lesquelles le gréviste exerce une pression. Le médecin doit ainsi rester indépendant et objectif (32).

Quand le médecin rencontre le gréviste pour la première fois, il doit s'assurer qu'il est en pleine possession de ses capacités mentales. Si ce n'est pas le cas, le médecin soignera les troubles mentaux et interrompra le jeûne. Il doit également s'assurer que le jeûneur ne subit aucune pression qui l'obligerait à jeûner. Une fois ces deux cas de figure écartés, le médecin informera le gréviste des conséquences que pourrait avoir sur sa santé la poursuite de la grève de la faim (33).

Si malgré une information éclairée, le patient s'obstine à poursuivre son jeûne, le médecin doit respecter sa volonté. Il ne doit cependant pas laisser le gréviste seul. Il est important de maintenir le dialogue avec le gréviste et d'effectuer un suivi et ou des soins si le patient les accepte. Une confiance doit s'instaurer entre le médecin et son patient (33).

Un dilemme se pose quand le jeûneur arrive à un stade où sa vie est mise en péril à court terme. Deux alternatives s'offrent alors au médecin. Soit il peut mettre en place un traitement sous contrainte avec le gavage par sonde gastrique, soit il accompagne le jeûneur en respectant ses volontés. Ici deux notions s'opposent, la volonté de bienfaisance du soignant et l'autonomie du patient (33).

Ce dilemme est d'autant plus important qu'à ce moment-là, le gréviste peut avoir perdu connaissance ou ne plus être en pleine possession de ces moyens. Le recueil des instructions à suivre souhaitées par le gréviste quand il est en pleine possession de ses moyens peut être une solution. Mais ce n'est pas la solution parfaite. Elle peut être remise en cause notamment si la situation a changé. On peut alors se tourner vers les textes de loi pour essayer de trouver une solution (33).

2.3.2. Aspect légal

Quand on se réfère aux textes de loi, on ne trouve aucune évocation directe au cas de la grève de la faim. On peut toutefois essayer d'appliquer les textes généraux à la situation particulière du jeûne de protestation.

Si l'on se réfère à l'article R. 4127-9 du Code de la santé publique : « *Tout médecin qui se trouve en présence d'un malade ou d'un blessé en péril ou, informé qu'un malade ou un blessé est en péril, doit lui porter assistance ou s'assurer qu'il reçoit les soins nécessaires.* ». Il semblerait que si le médecin n'intervient pas, il soit accusé de non-assistance à personne en danger (34).

Cependant d'après l'article R. 4127-36 du même Code de la santé publique : « *Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou les traitements proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade des conséquences. Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité* ». Si on applique cet article au cas de la grève de la faim, il semble peu probable que l'on puisse poursuivre pour non-assistance à personne en danger un médecin qui aurait fourni au patient toutes les informations sur les conséquences sur sa santé de la poursuite du jeûne (35).

Le consentement du patient est également mis en avant dans l'article L. 1111-4 du Code de santé publique et dans l'article 16-3 du Code civil. Le refus des soins apparaît donc comme une liberté fondamentale (36, 37).

Cette liberté peut être compromise par le médecin. En effet, si le médecin décide d'intervenir quand le pronostic vital du gréviste est compromis alors que ce dernier avait préalablement refusé les soins, il ne respecte pas le principe fondamental du refus des soins. Que risque alors le médecin ? Il a certes ignoré le refus du patient mais pour lui sauver la vie. Condamner quelqu'un pour avoir empêché la mort de quelqu'un semble inimaginable. Si l'on recherche dans la jurisprudence, le Conseil d'Etat s'est prononcé sur le droit au refus de soins dans l'affaire Valérie Feuillatey. Il s'agit d'une patiente témoin de Jéhovah ayant reçu une transfusion sanguine. Le Conseil d'Etat avait estimé qu'il n'y avait pas de violation du droit de refus de soins car le médecin avait accompli « un acte indispensable à sa survie et proportionné à son état ». Donc dans le cas de la grève de la faim, le médecin n'enfreint pas le droit au refus aux soins s'il effectue un acte indispensable à sa survie et proportionné à son état (38, 39).

3. Des débuts du jeûne thérapeutique aux pratiques d'aujourd'hui

Le jeûne est utilisé dans un but thérapeutique depuis longtemps dans différents pays. L'utilisation du jeûne à des fins médicales est basée sur des connaissances empiriques. Nous allons revenir sur les débuts du jeûne thérapeutique dans quatre pays : les Etats-Unis, l'Allemagne, la Russie et le Japon avant de parler de la pratique du jeûne en France.

3.1. L'hygiénisme aux Etats-Unis

Le docteur I. Jennings est l'un des premiers médecins américains à préconiser le jeûne. En 1822, il prescrit uniquement de l'eau et du repos à une patiente atteinte de typhus qu'il pensait condamnée. Mais cette dernière guérit. Suite à cet épisode, il renonça à l'usage des médicaments pour prôner des méthodes basées sur des principes naturels dont le jeûne. C'est ce qu'on appellera par la suite le système hygiénique ou l'hygiène naturelle (40).

D'autres médecins se tournèrent vers l'hygiène naturelle. Il s'agissait souvent de médecins incapables de guérir leurs patients grâce à la médecine conventionnelle. On peut citer l'exemple du docteur C.H. Dewey qui ne donna pas les traitements habituels (quinine et solution de fer) à son fils atteint de diphtérie qui ne pouvait pas s'alimenter. Le garçon pris uniquement de l'eau et il guérit (40).

Le jeûne semblait donc apporter des résultats. Le docteur H. Tanner voulu attirer l'attention sur les vertus du jeûne sur la santé. En 1880, il réalisa un jeûne public de quarante jours sous la surveillance de plusieurs médecins. Cette performance divertie le public mais ne fut pas prise au sérieux par le milieu médical. L'expérience de Tanner avait deux buts, montrer que l'on pouvait jeûner sans risque pour la santé et attirer l'attention sur les vertus thérapeutiques du jeûne. Mais elle fut rabaisée au rang de numéro de cirque par ses confrères médecins de l'époque (40).

Par la suite H. Shelton, un naturopathe fit la synthèse des recherches de ses prédécesseurs. Il publia notamment un ouvrage « Le jeûne ». Shelton y prôna un mode de vie sain avec une alimentation crudivore et végétarienne. Il conseilla le jeûne pour commencer un changement de mode de vie et favoriser la désintoxication du corps. Selon lui, le jeûne devait être complet, sans lavement et accompagné de repos. Sa durée variait, le jeûne devait être rompu quand la sensation de faim revenait. Il supervisa 60 000 jeûnes. Mais il fut emprisonné de nombreuses fois pour exercice illégal de la médecine et la mort d'une patiente atteinte de colite ulcéraire mit fin à sa carrière (40).

L'hygiénisme était apparu au début du XIX^{ème} siècle aux Etats-Unis. Il a réussi à traverser les siècles. En 1979 a été fondée « The International Association of Hygienic Physicians » ou IAHP, une association qui regroupe des médecins spécialisés dans la supervision des jeûnes. Les médecins membres doivent remplir un certain nombre de critères pour être certifié par l'association. On retrouve des médecins certifiés par l'IAHP essentiellement aux Etats-Unis mais également dans différents pays tels que l'Australie, l'Angleterre, le Liban, le Kenya ou encore la France permettant la pratique hygiéniste du jeûne dans différents pays (41).

3.2. La méthode Buchinger en Allemagne

La méthode Buchinger apparut, quant à elle, en Allemagne au début du XX^{ème} siècle. C'est un médecin de la marine allemande, le docteur O. Buchinger qui développa cette méthode suite à une expérience personnelle. En 1917, il fut atteint d'un rhumatisme articulaire aigu qui le conduisit à quitter son poste. En 1919, il entama un jeûne de dix-neuf jours sous la supervision du docteur Riedling. Le jeûne le soulagea. Suite aux résultats obtenus après son jeûne, le docteur O. Buchinger écrivit un ouvrage « Le jeûne thérapeutique » en 1935. En 1953, il fonda une clinique dédiée au jeûne à Überlingen (42).

La méthode mise au point par le docteur O. Buchinger est un jeûne modifié. Ce jeûne permet la prise de jus de fruits, de bouillons de légumes et d'un peu de miel sans dépasser 300kcal par jour. L'eau et les tisanes peuvent être prises à volonté. Grâce à cette méthode, on a un apport de vitamines et de minéraux et on limite la perte protéique par l'apport de glucides (42).

Le jeûne est de durée variable, en moyenne entre dix jours et quatre semaines. Il est précédé d'une phase préparatoire d'environ une semaine où l'on diminue la consommation de viande, de café et d'alcool avec une journée de transition consistant en une monodiète (fruits, riz, pommes de terre ou avoine). Et, il est suivi d'une phase de réalimentation progressive avec un régime de type ovolactovégétarien (42).

La méthode Buchinger ne se limite pas au seul jeûne. Le patient est pris en charge dans sa globalité, tant sur le plan physique, psychologique que spirituel. On a donc une approche multidisciplinaire associant : exercice physique, médecine conventionnelle et traditionnelle, psychothérapie, relaxation, éducation nutritionnelle (42).

Les indications du jeûne thérapeutique de type Buchinger étaient principalement les pathologies digestives et les maladies chroniques et inflammatoires. Puis, l'éventail des pathologies traitées, grâce à la méthode Buchinger, s'est étendu. Une liste a été établie par l'*Association médicale jeûne et nutrition* (en annexe 2). Les contre-indications au jeûne étaient au départ la tuberculose, le cancer et l'hyperthyroïdie. La liste a également été étoffée par l'*Association médicale jeûne et nutrition* (en annexe 3) (43).

La méthode Buchinger perdure encore aujourd'hui grâce aux descendants du docteur O. Buchinger. En effet, la clinique fondée par le docteur O. Buchinger en 1953 est toujours en activité. La famille Buchinger/Wilhelmi a même créé une deuxième clinique dédiée à la méthode Buchinger à Marbella en Espagne (42).

De nos jours, le jeûne de type Buchinger est pratiqué dans une dizaine de cliniques en Allemagne. Ce jeûne est d'ailleurs remboursé par certaines assurances privées. Toutes les cliniques utilisent la méthode Buchinger. De nos jours, cette méthode a dépassé les frontières de l'Allemagne. Les cliniques de la famille Buchinger accueillent ainsi chaque année cinq mille patients de diverses nationalités. Le jeûne de type Buchinger est donc pratiqué dans plusieurs pays. En Allemagne, « L'Association médicale jeûne et nutrition » propose une formation et certifie les médecins qui désirent superviser des jeûnes de type Buchinger dans différents pays du monde (44).

3.3. Jeûne et psychiatrie en Russie

Le docteur Y. Nikolaev est un psychiatre russe. Dans les années 1940, il fut un pionnier de l'utilisation du jeûne en psychiatrie. Le docteur Y. Nikolaev laissa jeûner un patient schizophrène prostré qui refusait de s'alimenter. Il constata une nette amélioration. Il continua à expérimenter le jeûne sur plus de 8 000 patients atteints de pathologies psychiatriques diverses : schizophrénie, dépression, syndromes obsessionnels, phobies (40).

Le jeûne tel qu'il est mené par le docteur Y. Nikolaev et ses équipes dure en moyenne entre vingt et trente jours. Il est précédé d'un régime végétarien pendant trois à cinq jours et est suivi d'une période de réalimentation d'une durée équivalente au jeûne ou d'au moins une période équivalente à deux tiers de la durée du jeûne. Il est accompagné de lavements quotidiens, de marche et de l'arrêt du tabac. Ce jeûne est divisé par les médecins russes en six étapes (45) :

- Phase 1, la phase de privation totale de nourriture : correspond aux deux, trois premiers jours de jeûne. Durant cette période, le patient souffre couramment de céphalées et de douleurs intestinales. La sensation de faim est augmentée, toute allusion à la nourriture (vue, odeur, discussion) peut provoquer des réflexes salivaires et des

crampes d'estomac. La perte de poids est importante (1 à 2 kg par jour). D'un point de vue psychiatrique, on peut observer une amplification des symptômes (45).

- Phase 2, la phase d'acidose : au cours de cette phase, entre le troisième et le cinquième jour de jeûne, on voit la sensation de faim diminuer jusqu'à disparaître. La langue se charge et l'haleine est mauvaise car riche en acétone. Il n'est pas rare que le patient souffre de maux de tête, de nausées et de vertiges durant cette période. Cet état est causé par l'augmentation de l'acidité sanguine liée à l'augmentation des corps cétoniques. Les médecins russes préconisent de boire beaucoup et de faire de l'exercice pour passer plus facilement cette étape. La perte de poids diminue et est alors estimée entre 300 à 700 grammes par jour (45).

- Phase 3, la phase de compensation et d'équilibre : elle correspond aux quinze à vingt jours qui succèdent le pic d'acidose induit par la production de corps cétoniques. La sensation de faiblesse disparaît, le moral s'améliore, la langue retrouve sa couleur rose et la perte de poids se stabilise à environ 200 grammes par jour. D'un point de vue psychiatrique, on peut commencer à voir une amélioration des symptômes. Quand la sensation de faim revient et que la langue est propre, il est temps de rompre le jeûne (45).

- Phase 4, la rupture du jeûne : c'est une étape délicate du traitement qui doit être bien menée. Elle se fait par réintroduction de 200 ml de jus de fruit. Le patient est vite rassasié mais la sensation de faim revient rapidement (15 à 30 minutes). Le patient est souvent irritable et le poids continue de diminuer (45).

- Phase 5, la phase d'excitation : on a une augmentation de l'appétit et de la satiété. Le patient fait alors trois à quatre repas par jour. Durant cette phase, l'humeur du patient s'améliore et il commence à reprendre du poids (45).

- Phase 6, la phase de normalisation : elle peut durer jusqu'à quatre mois. Le poids se stabilise, l'humeur est plate et l'appétit est modéré. On observe souvent des changements d'habitudes. Si la cure a fonctionné, les troubles psychiatriques ont disparu (45).

En 1973, sous l'impulsion de Nikolaev, est lancé un programme d'études des effets du jeûne sur les maladies somatiques. Les résultats ne sont pas traduits du russe, de ce fait nous ne les présenterons pas.

En Russie, le jeûne a été étudié dans d'autres domaines que la psychiatrie. De nos jours, le jeûne est peu utilisé en Russie occidentale mais on trouve encore quelques médecins qui l'emploient. On peut citer par exemple le pneumologue A. Kokosov à Saint Pétersbourg. Si on part plus à l'est en république de Bouriatie, on trouve deux cliniques qui pratiquent le jeûne hydrique à Arshan et Goryachinsk. C'est dans cette même région que se déroule un congrès sur le jeûne thérapeutique nommé « Baikal Readings. Fasting therapy and traditional medicine » dont la quatrième édition s'est déroulée en 2010 (40).

3.4. Le jeûne thérapeutique japonais

Le jeûne thérapeutique japonais est né dans les années 1960 suite à l'observation de Kushima et Hasegawa. Ils remarquèrent qu'un jeûne complet entraînait l'amélioration des symptômes physiques et psychiques chez 90% des patients atteints de maladies psychosomatiques (46).

Le jeûne fut ensuite modifié avec l'ajout d'une perfusion de soluté sucré (500 à 1 000 ml par jour soit environ 100 à 200 kcal par jour) associé à la perfusion de vitamines et d'acides aminés essentiels. Cette modification fut apportée pour prévenir la déshydratation et par peur d'éventuels troubles hépatiques. Les auteurs avaient constatés une augmentation des enzymes hépatiques et l'excrétion biliaire de bromosulfoptaléine lors du jeûne sans perfusion mais pas lors du jeûne avec la perfusion (46).

Ce jeûne se déroule sur dix jours avec une réalimentation progressive sur cinq jours. Pendant la durée du jeûne, le patient est coupé du monde extérieur. Il ne reçoit pas de visites, à l'exception du personnel soignant et n'a accès à aucun média ou autre moyen de communication. En ce sens le jeûne thérapeutique japonais a aussi un aspect « psychologique ». Actuellement, je n'ai trouvé que peu de données sur sa pratique au Japon et dans les autres pays du monde (46).

Après avoir décrite les pratiques du jeûne dans différents pays, il nous semblait important de développer ce en quoi consistaient les pratiques du jeûne en France de nos jours.

3.5. Le jeûne préventif en France

Actuellement en France, le jeûne suscite un réel engouement comme en témoigne les nombreux livres et documentaires sur le sujet. Cependant, le jeûne thérapeutique n'est pas autorisé en France. Seul est autorisé en France, le jeûne préventif c'est-à-dire chez des sujets sains. On distingue deux types de pratique du jeûne préventif en France. Le jeûne supervisé par un médecin et le jeûne sans supervision médicale (3).

Il n'existe à ce jour aucune structure médicale pratiquant le jeûne sous surveillance médicale en France. Cependant, certaines associations proposent des stages de jeûne encadrés par des médecins. On peut citer par exemple l'association Kousmine et ses stages « la Santé par le jeûne » supervisés par un médecin formé à la méthode Kousmine ; ou encore l'association Terre du Ciel et ses stages « Joie du Jeûne » qui associent jeûne et yoga et sont encadrés par un médecin formé à la méthode Buchinger (3).

D'autres stages de jeûne sont proposés sans supervision médicale. Ils peuvent être associés à d'autres activités comme la randonnée ou le yoga. Les stages « jeûne et randonnée » en sont un exemple. Il s'agit d'une diète à base de bouillon de légumes et de jus de fruits inspirée de la méthode Buchinger. Ces stages apparus en France en 1990 connaissent un succès grandissant avec près de 5 000 personnes qui y participent chaque année (3).

Comme nous venons de le voir à travers différents exemples, le jeûne thérapeutique est pratiqué dans différents pays. Il est aussi un sujet de recherche à l'international. Les principaux pays qui publient sur le sujet sont les Etats-Unis, l'Allemagne, les pays scandinaves et le Japon. Nous allons essayer de faire une synthèse des publications scientifiques sur le sujet pour voir quelles peuvent être les indications et les dangers de la pratique du jeûne thérapeutique.

PARTIE 3 : PLACE DU JEUNE EN THERAPEUTIQUE

1. Intérêts du jeûne thérapeutique dans diverses pathologies

Au cours du jeûne, l'organisme se trouve dans une situation de stress. Le corps s'adapte comme nous l'avons vu dans la première partie de ce mémoire pour fournir de l'énergie et répondre aux besoins énergétiques en absence de prise alimentaire et de mise à disposition de substrats énergétiques. Le jeûne induit des changements qui touchent l'ensemble du corps en particulier une adaptation des voies métaboliques vers un déstockage induisant une perte de poids et une revue des priorités en termes d'utilisation des substrats. De ce fait, en modulant la fonctionnalité de l'organisme, le jeûne pourrait constituer une thérapeutique qui pourrait potentiellement avoir de multiples indications dans de nombreux domaines de la médecine. Les études menées sur le jeûne thérapeutique sont multiples. Certaines, bien que présentant des résultats encourageant, n'apportent que peu de preuves scientifiques sur l'intérêt du jeûne thérapeutique. C'est le cas par exemple des deux études de cas s'intéressant à la fatigue chronique et à la dermatite atopique présenté et résumé ci-après.

La première étude de cas s'intéressait à la fatigue chronique d'un patient de 25 ans souffrant d'un syndrome de fatigue chronique suite à une infection par le cytomégalovirus présentant également dans ces antécédents familiaux un neveu décédé à l'âge de 5 mois suite à une infection par le cytomégalovirus qui lui faisait craindre une aggravation de ses symptômes (47).

Dans cette étude, le patient était traité dans un premier temps par thérapie cognitivo-comportementale permettant d'améliorer les symptômes mais le patient rechutait rapidement. Un jeûne de 10 jours était alors entrepris ; seule l'eau était autorisée et la perfusion de solution isotonique réalisée quand la cétonurie commençait.

Pendant cette période de jeûne, les troubles mentaux mesurés grâce au Cornell Medical Index s'aggravaient momentanément pendant les 10 premiers jours de jeûne, puis s'amélioraient sans que le patient ne rechute un an plus tard laissant penser que le jeûne pouvait réduire la fatigue (47).

La deuxième étude de cas s'intéressait à la dermatite atopique chez une patiente de 23 ans atteinte de dermatite atopique depuis l'âge de 3ans. La patiente présentait une exacerbation des symptômes l'été. Les traitements par corticoïdes topiques étaient un échec. Il était proposé à la patiente de pratiquer un jeûne partiel une fois par semaine sur une période de 20 semaines de mai à septembre. Le jeûne partiel apportait 200 kcal par la consommation de deux soupes par jour, de thé et d'eau à volonté. Les symptômes cliniques de la pathologie évalués grâce à l'index de SCORAD (scoring atopic dermatitis index) qui évalue à la fois l'extension et l'intensité des lésions et les symptômes subjectifs (prurit et troubles du sommeil) avant/après chaque séance de jeûne mettait en évidence une amélioration après 16 séances, une stabilisation après 2 séances et une aggravation après 2 séances. L'index de SCORAD était de 48,3 au début de l'étude et de 33,8 à la fin de l'étude faisait passer la patiente d'une dermatite atopique de gravité sévère à modérée alors qu'habituellement sa dermatite atopique s'aggravait pendant la période estivale. Ces résultats semblent encourageants mais ne permettent pas de tirer de conclusion. Il faudrait réalisée des études contrôlées randomisées sur un plus grand effectif (48).

En laissant de côté ces deux études de cas suggérant un éventuel rôle bénéfique du jeûne en thérapeutique, nous avons souhaité dans la suite de ce travail, comprendre l'impact que pouvait avoir le jeûne dans différentes pathologies en développant des études qui présentent un plus haut niveau de preuve scientifique.

Nous nous intéresserons bien sûr au jeûne thérapeutique en cancérologie avec les études de Valter Longo longuement reprises par la presse santé et les quotidiens mais également au jeûne dans les pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome du côlon irritable. Et enfin nous finirons par l'étude de l'impact du jeûne thérapeutique sur les facteurs de risques cardiovasculaire notamment de l'obésité sans omettre d'aborder les risques inhérents à la pratique du jeûne.

1.1. Jeûne thérapeutique en oncologie

1.1.1. Définition et épidémiologie des cancers

On regroupe sous le nom de cancer des maladies très différentes de par leur localisation, leur évolution et leurs conséquences. On peut donc parler des cancers au pluriel. On les rassemble à cause de leur mode de développement commun (49).

Le cancer est en effet le résultat de la prolifération anarchique de cellules anormales. Les cellules anormales sont toutes issues d'une même cellule. Au fil des mutations génétiques successives, les cellules anormales développent des caractères leur permettant de proliférer à l'infini, d'échapper aux mécanismes de régulation, de réparation et de mort cellulaire, d'induire la formation de nouveaux vaisseaux ou encore d'obtenir un pouvoir invasif. La cancérisation est un processus long qui peut durer des dizaines d'années. Les cellules cancéreuses vont se multiplier de façon incontrôlée formant une tumeur maligne. Certaines cellules peuvent migrer vers d'autres tissus et former des métastases (49,50).

Durant l'année 2012, on a dénombré en France 355 354 nouveaux cas de cancer, 200 350 cas chez les hommes et 155 004 cas chez les femmes (51). Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme (56 841) avant le cancer du poumon (28 211) et le cancer colorectal (23 226). Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent (48 763) avant le cancer colorectal (18 926) et le cancer du poumon (11 284) (51).

Sur l'année 2012, le nombre de décès par cancer en France est estimé à 148 378, dont 85 255 cas chez les hommes et 63 123 cas chez les femmes. Sur la période 2005-2009, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme après les maladies cardiovasculaires. Chez l'homme, le cancer du poumon est à l'origine du plus grand nombre de décès devant le cancer colorectal et de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein est au premier rang devant le cancer colorectal et du poumon même si ce dernier est en nette progression chez la femme (51).

Au cours de l'année 2008, on a dénombré au niveau mondial, 12 millions de nouveaux cas de cancer, 7,6 millions de décès par cancer et 25 millions de personnes atteintes d'un cancer. Le cancer est donc un problème mondial, un véritable enjeu de santé publique (51).

1.1.2. Rôle de la nutrition dans les cancers

1.1.2.1. Facteurs de risques du cancer

Les cancers sont des maladies qui ont des causes multiples. Ils peuvent être favorisés par une prédisposition génétique à certains cancers ou à des agressions externes liées à l'environnement (rayonnements du soleil, radons...) ou à une exposition sur le lieu de travail (amiante, rayons ionisants...) ou encore au mode vie (tabac, nutrition...)

On estime à moins de 10%, les cancers liés à la transmission d'une mutation génétique prédisposant au cancer alors qu'on estime à 40% la part des cancers liés à des facteurs de risque évitables tel que la nutrition. Ces chiffres montrent l'importance de la prévention (52).

1.1.2.2. Prévention du cancer : le poids de l'alimentation et des modes de vie

En 2001, le premier Programme National Nutrition Santé PNNS 1 (2001-2005) est lancé. Il a pour but de mettre la nutrition au centre de l'amélioration de l'état de santé de la population. En 2003, le rapport Alimentation, nutrition et cancer : vérités, hypothèses et idées fausses permet de faire le bilan des connaissances scientifiques entre alimentation et cancer et d'émettre des recommandations nutritionnelles (53).

Le PNNS 2 (2006-2010) a suivi le PNNS 1 pour amplifier les actions mises en œuvre. Dans le cadre du PNNS 2, une brochure a été éditée en 2009, « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations ». Cette brochure est basée sur le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF, 2007) de l'American Institute for Cancer Research (54).

Ainsi sur la base de ces rapports, un certain nombre de facteurs nutritionnels ont pu démontrer qu'ils avaient un impact convaincant ou probable sur la survenue des cancers. Ces facteurs ont pu être divisés en deux catégories, les facteurs de risque qui augmentent le risque de cancers et les facteurs protecteurs qui diminuent le risque de cancers (53,54).

On considère comme facteurs de risque (53,54) :

- les boissons alcoolisées pour les cancers des voies aérodigestives, du colon-rectum, du foie et du sein ;
- le surpoids et l'obésité pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du colon-rectum, du sein (après la ménopause), de l'endomètre, de l'ovaire, du rein, de la vésicule biliaire, du foie, de la prostate au stade avancé et des lignées hématopoïétiques ;
- les viandes rouges et charcuteries pour le cancer du côlon-rectum ;
- le sel et les aliments salés pour le cancer de l'estomac ;
- les compléments alimentaires à base de bêta-carotène à forte dose (> 20 mg /jour) pour les cancers du poumon et de l'estomac en particulier chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante.

On considère comme facteurs protecteurs (53,54) :

- l'activité physique pour les cancers du côlon, du poumon, du sein et de l'endomètre ;
- les fruits et légumes pour les cancers des voies aérodigestives et de l'estomac et les fruits pour le cancer du poumon ;
- les fibres alimentaires pour le cancer du côlon-rectum et du sein ;
- les produits laitiers pour le cancer colorectal ;
- l'allaitement pour le cancer du sein.

Des recommandations pour la prévention des cancers ont été tirées de ces faits scientifiques.

Il est ainsi recommandé de (52):

- limiter sa consommation d'alcool ;
- surveiller son poids ;
- réduire sa consommation de viandes rouges et de charcuteries (moins de 500g de viande rouge et moins de 50g de charcuterie par semaine) ;
- limiter sa consommation de sel (pas plus de 6g par jour) ;
- manger 5 fruits et légumes par jour ;
- pratiquer une activité physique (au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée par jour) ;
- privilégier les aliments riches en fibres ;
- consommer 3 produits laitiers par jour ;
- favoriser l'allaitement.

1.1.3. Intérêt du jeûne dans les cancers

Le jeûne est considéré comme un stress pour la cellule. Il va entraîner des modifications au niveau moléculaire. On observe ainsi une baisse de la glycémie, du taux d'insulin-like growth factor-1 (IGF-I), de l'hormone de croissance (GH) et du taux d'insuline et augmentation de la sensibilité à l'insuline, des corticostéroïdes et des Insuline-like Growth Facteur Binding Proteins (IGF-BPs) qui vont être captés par les récepteurs cellulaires et moduler des voies de signalisation. On aura alors une inhibition des voies de signalisation dépendantes des nutriments et une activation des voies de résistance au stress, dans un but de survie de la cellule (55).

Au niveau intra-cellulaire, cela se traduit par (Figure 13) :

- l'inhibition des voies de prolifération cellulaires (de la voie Pi3K-Akt-mTOR-S6K, de la voie Ras-MAP Kinases, de la Phosphokinase A (PKA) et de la voie de l'Adénylyl Cyclase/AMP (AC/AMP)), l'inhibition des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la division cellulaire et une augmentation des facteurs de transcription impliqués dans la résistance au stress (FoxO, Msn 2, Msn 4, Gis 1) (56).
- l'augmentation des enzymes anti-oxydantes et la synthèse de Heat Shock Proteins (HSP) responsables de la réponse cellulaire au stress et de la survie en condition de stress cellulaire (57).
- un changement du métabolisme cellulaire (régulé en partie par la voie Pi3K-Akt), ce qui permet à la cellule d'utiliser d'autres sources énergétiques que le glucose (58).
- une activation du processus d'autophagie. L'autophagie permet à la cellule de dégrader une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites cellulaires) pour fonctionner à moindre coût énergétique et de le recycler en substrats énergétiques. L'autophagie est activée par des gènes suppresseurs de tumeurs comme PTEN et inhibée par les voies Pi3K-Akt-mTOR, MAP Kinases (59).

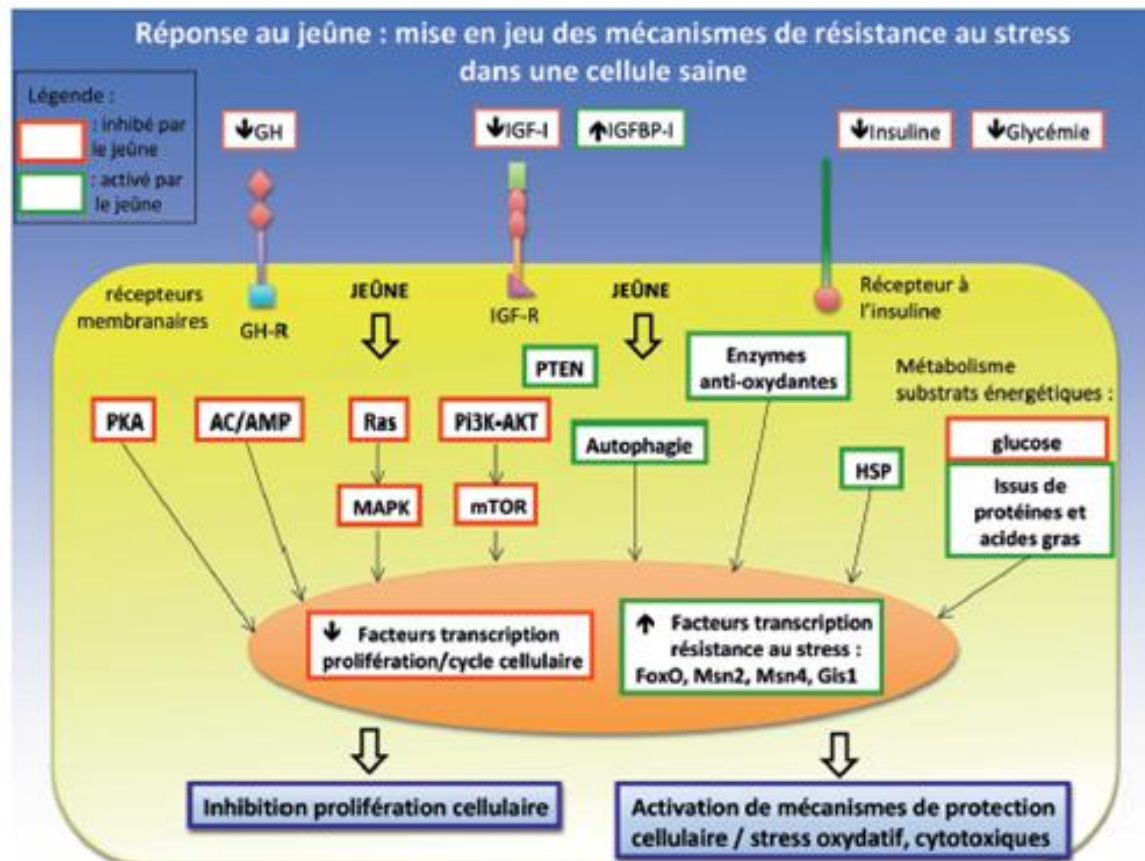


Figure 13 : Réponse au jeûne : mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine (d'après Curtit)

Les cellules saines soumises à un stress cellulaire survivent ainsi dans un état quiescent avec peu ou pas de divisions cellulaires, un métabolisme issu du métabolisme des acides gras et de l'autophagie et de la mise en place de système de défense intra-cellulaires qui passent par la synthèse de HSP et d'enzymes anti-oxydant. L'ensemble de ces adaptations induites par le jeûne permettent la survie des cellules dans des conditions qui peuvent être extrêmes comme l'exposition à de fortes doses de chimiothérapie. Ainsi, le jeûne protège les souris contre la toxicité de l'étoposide et augmente leur survie (60). Les souris sont protégées contre des doses létales de doxorubicine et évite l'apparition de la cardiomyopathie induite par ce cytotoxique grâce à trois jours de jeûne (61).

Le jeûne semble également protéger les cellules saines contre les effets indésirables des chimiothérapies en agissant sur les mécanismes de détoxification cellulaire. Il module le métabolisme des chimiothérapies en agissant à différentes étapes (rédox-hydrolyse, conjugaison et transport) (Figure 14). Ainsi, le jeûne provoque une augmentation de l'activité des enzymes du cytochrome P450 chez les vers, les mouches et les souris. Cette enzyme est impliquée dans la phase de réduction oxydation hydrolyse des chimiothérapies. On aura alors une détoxification de la cellule saine augmentée (62). La protéine Nrf2 qui intervient dans la phase de conjugaison est aussi augmentée lors du jeûne via la voie de signalisation de l'IGF-I, favorisant la détoxification des chimiothérapies au niveau des cellules saines (63). Enfin, le jeûne entraîne dans des hépatocytes sains une augmentation de l'expression des protéines MDR (Multi Drugs Resistance) qui agissent comme des pompes à efflux et peuvent diminuer les effets secondaires des chimiothérapies sur les hépatocytes sains. Le jeûne agit donc sur la pharmacocinétique des chimiothérapies en intervenant à plusieurs niveaux, permettant de préserver les cellules saines.

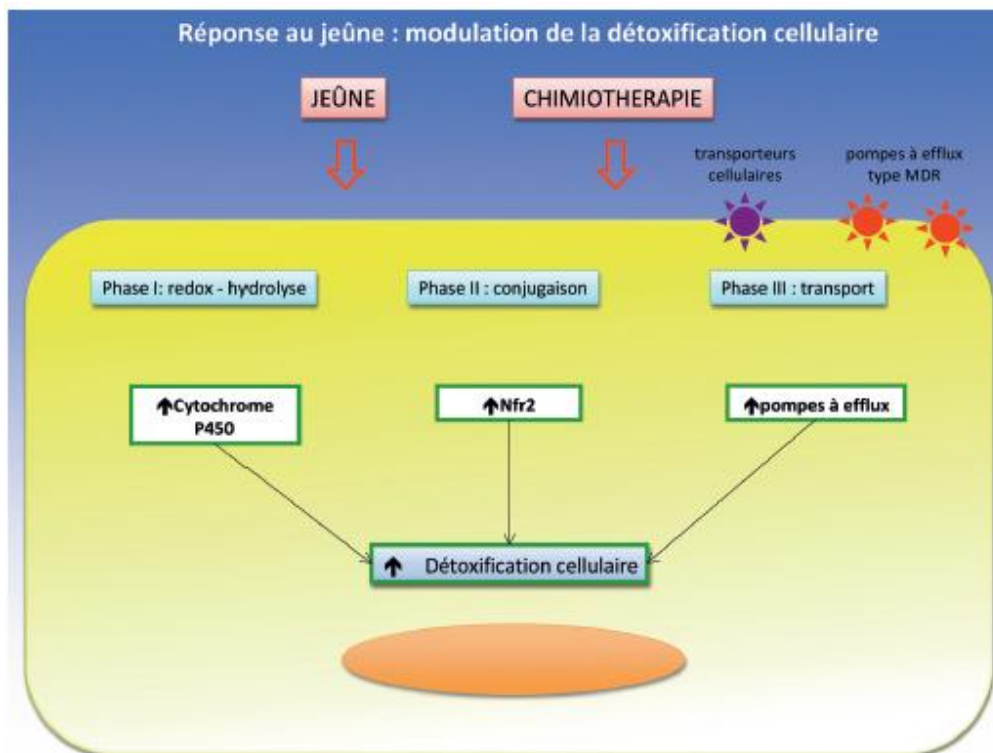


Figure 14 : Réponse au jeûne : modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine (d'après Curtit)

Le jeûne semble avoir un effet protecteur sur les cellules saines. Mais qu'en est-t-il pour les cellules cancéreuses ? Les cellules cancéreuses sont sous la dépendance des oncogènes. Elles ne se mettent pas en état de quiescence en réponse au stress contrairement aux cellules saines. C'est le principe de la résistance différentielle au stress (Figure 15). Les cellules saines seraient protégées par le jeûne sans que les cellules tumorales ne le soient. On aurait donc une meilleure tolérance avec un maintien de l'efficacité de la chimiothérapie. Sur le plan biologique, plusieurs arguments vont dans ce sens. Le premier est que les cellules cancéreuses prolifèrent et sont indépendantes des facteurs de croissance. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer cette indépendance : la production autocrine de facteurs de croissance, l'activation via des mutations, des amplifications ou des translocations des voies de proliférations Ras/Raf/MAPK et Pi3K/AKT/mTOR. L'activation d'oncogènes et la perte de gènes suppresseurs de tumeurs comme Rb et PTEN entraînent également la résistance aux signaux de stress cellulaire. Enfin, face au jeûne, la cellule cancéreuse semble incapable de moduler son mécanisme énergétique. Chez les cellules cancéreuses, on observe une consommation préférentielle du glucose (effet Warburg), une forte glycolyse anaérobie et une faible production d'énergie par phosphorylation oxydative, par les mitochondries (60).

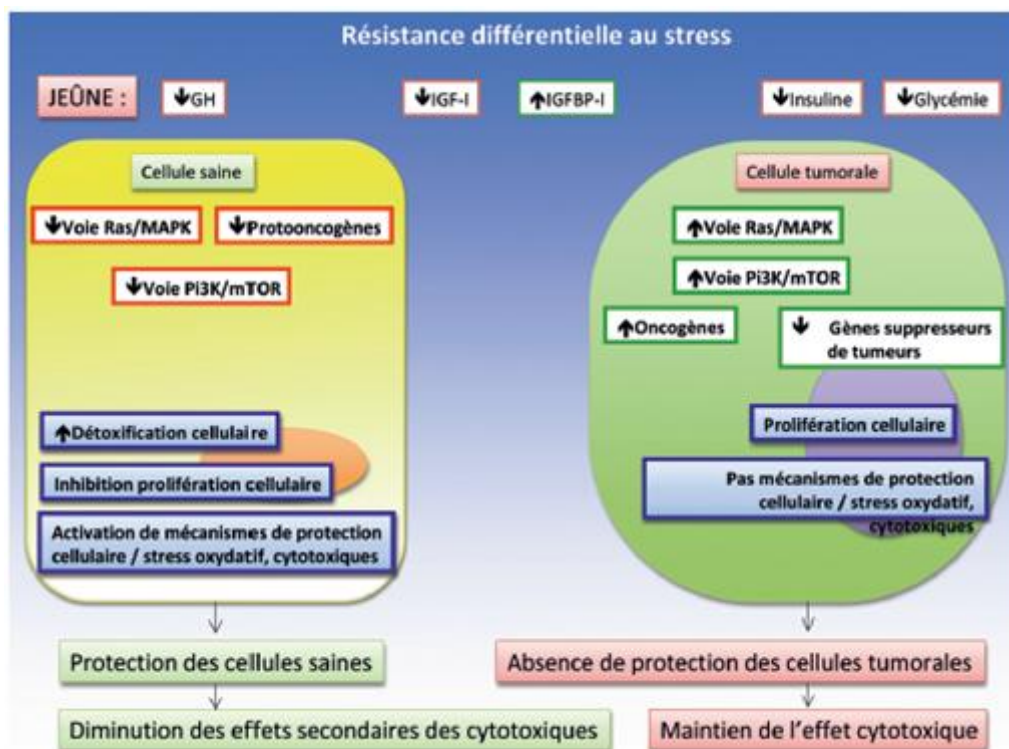


Figure 15 : Résistance différentielle au stress (d'après Curtit)

On a donc une réponse différente au jeûne de la cellule saine et de la cellule cancéreuse. Deux grandes voies de signalisation différentes entre la cellule cancéreuse et la cellule saine ont été mises en évidence : la voie de l'IGF Récepteur (IGF-R) et la voie Pi3K-Akt-mTOR.

Les récepteurs de l'IGF sont des récepteurs membranaires tyrosine-kinase. Ils ont pour ligands l'IGF-I et l'IGF-II qui sont produits soit de manière endocrine dans le métabolisme physiologique soit de manière autocrine et paracrine dans les cancers. Ils sont inhibés par les IGF-BPs. L'activation de ces récepteurs entraîne l'activation de plusieurs voies dont les voies MAPK (impliquée dans la régulation de la prolifération, de la survie, de l'angiogenèse et de la différenciation et de la migration cellulaire) et Pi3K-Akt (impliquée dans la régulation de l'apoptose, de l'angiogenèse et de la croissance et du cycle cellulaire) (64). La voie de l'IGF-I a un rôle cancérigène prouvé. Des molécules bloquant la voie de l'IGF-R ont été étudiées *in vivo* sur des lignées cellulaires et *in vitro* sur des modèles animaux. Elles ont montré un effet anti tumoral (65). Ce qui a conduit à des études cliniques de phase I, II et III testant des inhibiteurs pharmacologiques de la voie IGF-I en association aux chimiothérapies. L'IGF-I et les IGF-BPs pourraient servir de biomarqueurs. Ainsi, des études ont montré que le taux d'IGF-I circulant est corrélé au pronostic de certains cancers (66, 67).

La voie Pi3K-Akt-mTOR est une voie de signalisation activée dans de nombreuses cellules cancéreuses. Comme nous l'avons précédemment, elle est impliquée dans la régulation de l'apoptose, de l'angiogenèse et de la croissance et du cycle cellulaire. Pi3K est une protéine tyrosine kinase activée par des récepteurs tyrosine kinase membranaires (IGF-R, HER2, EGFR, KIT) ou par l'oncogène Ras et inhibée par PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10). Elle recrute Akt, une protéine sérine-thréonine kinase qui active de nombreuses protéines cibles dont mTOR. mTOR est une protéine conservée au cours de l'évolution (68, 69). La rapamycine (antibiotique et immunosuppresseur) est un inhibiteur de mTOR. L'administration au long cours de rapamycine, entraîne une inhibition prolongée de mTOR qui simule l'effet d'un jeûne prolongé. En 2009, il a été démontré qu'un traitement continu par rapamycine, inhibant mTOR, permettait d'augmenter de la durée de vie médiane et maximale chez des souris. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer ce résultat : la diminution des morts par cancer et le ralentissement du vieillissement (70).

Les études menées chez l'animal ou sur des cultures cellulaires laissent penser que le jeûne pourrait diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie en protégeant sélectivement les cellules saines. Suite à ces résultats, des études cliniques ont été lancées chez l'homme (en Californie (*NCT00936364*), à la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis) (*NCT01175837*), en Allemagne (Berlin) (*NCT01954836*) et aux Pays-Bas (*NCT01304251*)). Nous avons présenté ces études dans le tableau suivant (71).

	Type d'étude	Patients	Type de cancer	Intervention	Objectif principal
<i>NCT00936364</i> (Etats-Unis)	Contrôlée randomisée	70 IMC>18,5	Tous types traités par platine	Jeûne 24h, 48h, 72h et restriction calorique	Faisabilité, tolérance et toxicité des platines
<i>NCT01175837</i> (Etats-Unis)	Non contrôlée	12 IMC>21 Perte de poids<5%	Lymphome	Jeûne 24h, 36h et 48h avant chimiothérapie	Faisabilité, innocuité
<i>NCT01954836</i> (Allemagne)	Contrôlée randomisée en <i>cross-over</i>	30 IMC>21	Ovaire et sein	Jeûne 36-48h avant et 24h après la chimiothérapie pendant la première ou la deuxième moitié du cycle	Qualité de vie
<i>NCT01304251</i> (Pays-Bas)	Contrôlée randomisée	40 IMC>19	Sein	Jeûne J-1 à J+1 contre alimentation en cours de chimiothérapie	Taux neutropénie

Tableau 2 : Bilan des essais cliniques en cours sur le jeûne thérapeutique en cancérologie

Les résultats ne devraient pas être connus avant plusieurs années. Il faut donc rester prudent. D'autant plus que la malnutrition et la perte de poids sont reconnus comme des facteurs de dégradation du pronostic vital (72). Une étude menée sur 1 545 patients a montré que la dénutrition touchait environ un tiers d'entre eux. Elle était associée à une augmentation de la consommation d'antibiotiques suite à une surinfection (+ 56 %), de la durée moyenne des séjours hospitaliers (+ 45 %) et de la mortalité à deux mois (+ 126 %) (73).

De plus, on sait qu'une dénutrition augmente la toxicité du traitement de chimiothérapie. En effet, un lien a été établi entre la toxicité de la chimiothérapie et la masse musculaire des sujets traités : plus la masse musculaire est basse, plus la toxicité de la chimiothérapie est importante (74).

Toutefois, certains patients n'ont pas attendus les résultats de ces essais menés chez l'homme et ont entrepris de jeûner volontairement. Nous allons présenter un article qui rapporte les cas de 10 patients ayant jeûné avant et/ou après une cure de chimiothérapie (75).

Les 10 patients étaient âgés entre 44 et 78 ans. Ils étaient atteints des cancers suivants : sein (4 patients), prostate (2 patients), poumon (1 patient), utérus (1 patient), ovaire (1 patient) et adénocarcinome de l'œsophage (1 patient). Le stade du cancer allait de IA à IVB selon les patients. Les patients ont jeûné entre 48 et 140 heures avant et/ou entre 5 et 56 heures après la cure de chimiothérapie (75).

Sur les 10 patients, 6 n'ont jeûné que sur une partie de la cure. Pour ces patients, les auteurs ont comparé les effets indésirables survenus lors des deux cycles avec et sans jeûne les plus rapprochés et pour lesquels les molécules étaient les mêmes et au même dosage. Les sujets ont rapporté des effets secondaires moins nombreux (pas de vomissements ni de diarrhées) et moins sévères (fatigue et faiblesse significativement plus faible) lors des cycles où ils ont jeûné (75).

Pour les 4 patients ayant jeûné à toutes les cures de chimiothérapie, les effets secondaires rapportés sont peu nombreux et mineurs (étourdissements, céphalées, sensation de faim) par rapport à l'expérience typique des patients recevant les mêmes types de chimiothérapie. Et ceci, même pour les dernières cures où l'on pourrait s'attendre à une toxicité plus importante par effet cumulatif de la toxicité (75).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Safdie et al. Los Angeles, Californie, Etats-Unis 2009	10 patients atteints d'un cancer (7 femmes, 3 hommes, âge moyen 61 ans (de 44 à 78 ans)) Types de cancers : sein 4, prostate 2, poumon 1, utérus 1, ovaire 1 et adénocarcinome de l'œsophage 1 Stade du cancer : IA à IVB	Rapport d'une série de cas Multi-centrique	Evaluer les effets secondaires de la chimiothérapie accompagnée d'un jeûne pré et/ou post chimiothérapie	Jeûne sur une partie de la cure (n=6) : ↓ nombre et sévérité effets secondaires Jeûne sur toute la cure (n=4) : effets secondaires peu nombreux et mineurs

Tableau 3 : Synthèse de l'étude sur le jeûne thérapeutique chez dix patients cancéreux (d'après Safdie *et al.* (75))

Ces résultats vont dans le sens des études réalisées chez l'animal. Mais ils sont à prendre avec précaution car l'échantillon est faible et les données ont été collectées rétrospectivement. Seul un essai contrôlé randomisé permettrait ou non de démontrer que le jeûne pourrait diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie en protégeant sélectivement les cellules saines (75).

1.2. Jeûne thérapeutique et maladies inflammatoires

1.2.1. Jeûne thérapeutique et polyarthrite rhumatoïde

1.2.1.1. Définition de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique des articulations d'origine auto-immune. L'inflammation est due à des auto-anticorps dirigés contre la membrane synoviale. La maladie se manifeste par poussées. Lors des poussées, les articulations touchées (souvent celles des mains et des pieds) sont rouges, gonflées, chaudes et douloureuses. La polyarthrite rhumatoïde peut ainsi causer des déformations et la destruction des articulations entraînant un handicap (76).

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde comprend les médicaments (corticoïdes, AINS, méthotrexate, biothérapie...) mais également une approche non médicamenteuse. Ainsi la kinésithérapie, l'ergothérapie, la médecine thermique ou la nutrition font partie intégrante de la prise en charge du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (77).

1.2.1.2. Rôle de la nutrition dans la polyarthrite rhumatoïde

Les approches nutritionnelles sont multiples pour réduire la polyarthrite rhumatoïde. On peut les classer en trois grandes catégories : les suppléments nutritionnelles, l'alimentation méditerranéenne et les régimes restrictifs.

Un essai contrôlé randomisé a été mené chez une population dont la polyarthrite évoluait depuis plus de deux ans et comparait pendant trois mois l'alimentation de type méditerranéenne à une alimentation traditionnelle. Dans cet essai, une amélioration clinique sur les capacités fonctionnelle (HAQ), l'activité de la maladie (DAS 28) et la qualité de vie (SF-36) avait été constaté (78).

Les suppléments nutritionnelles envisagées dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde correspondent surtout à des suppléments en acides gras oméga 3, en oligo-éléments tels que le sélénium et le zinc et en vitamines anti oxydatantes. Pour des doses supérieures à 2,6 grammes d'acide gras oméga 3, on observe une diminution de la prise de traitements anti-inflammatoires après trois mois. Cependant, ceci a été démontré chez une population avec une polyarthrite évoluée mais pas en début de maladie. La supplémentation en vitamines et la supplémentation en oligoéléments n'ont pas démontré scientifiquement leur efficacité (79).

Les régimes restrictifs sont également prisés dans la réduction de la polyarthrite rhumatoïde. Ils comprennent le jeûne qui sera développé ci-après, les régimes à base de composants élémentaires (régime généralement liquide contenant des nutriments), les régimes hypocaloriques ou encore la suppression d'aliments potentiellement allergènes. Les régimes à base de composants élémentaires apportent une amélioration clinique modeste et de courte durée. Les régimes hypocaloriques et la suppression d'allergène sont quant à eux utilisés par certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde bien qu'il n'y ai aucune preuve scientifique (79).

1.2.1.3. Intérêt du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde

1.2.1.3.1. Efficacité du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde

Différentes études se sont penchées sur l'effet du jeûne chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde étant une pathologie chronique, il est intéressant d'avoir un suivi à long terme des patients. La première étude que nous allons développer s'est déroulée sur 12 semaines. Il s'agit d'une étude princeps qui évalue l'effet du jeûne suivi d'un régime végétarien chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Au cours de cet essai, 26 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée prenant quotidiennement des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été suivis. Les sujets ont été divisés en deux groupes, un groupe contrôle avec 10 sujets et un groupe jeûne avec 14 sujets (80).

Pour les sujets du groupe jeûne, le protocole se déroulait en quatre étapes. Tout d'abord, ils commençaient par une semaine de pré-traitement où on les purgeait. Puis pendant 7 à 10 jours les sujets jeûnaient. Le jeûne était un jeûne de type Buchinger accompagné de lavements, d'exercice physique et d'une psychothérapie. Ensuite, les sujets enchaînaient avec 9 semaines d'un régime végétarien modifié (sans lait frais, ni œufs). Et enfin, ils étaient suivis pendant une semaine sans aucune intervention. Pour les patients du groupe contrôle, aucune consigne particulière n'était donnée. Dans les deux groupes, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était à la demande (80).

Les paramètres suivis étaient multiples : douleur (échelle visuelle de la douleur), indice de Ritchie (mesure de la douleur et du gonflements des articulations), rigidité (échelle visuelle de la rigidité), consommation de médicaments ainsi que divers paramètres cliniques (test de la bague, score clinique de 6 articulations, évaluation fonctionnelle à l'aide d'un questionnaire standardisé, mesure de la force ajoutée des deux mains) et biologiques (vitesse de sédimentation, numération des leucocytes, des lymphocytes B et T et des thrombocytes et concentration sanguine en hémoglobine, haptoglobine, albumine, orosomucoïde, IgA, IgG, IgM, facteurs C3 et C4 du complément) (80).

Les résultats après jeûne montraient une diminution de la douleur ($-2,0 \pm 1,7$) et de l'indice de Ritchie ($-3,2 \pm 3,5$). La rigidité avait également diminué après le jeûne ($-1,0 \pm 1,5$). En comparant les résultats avant le jeûne, après le jeûne et après le régime végétarien, les auteurs concluaient que le jeûne soulageait temporairement les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec notamment une diminution de la douleur, de la raideur et de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ($-2,1 \pm 1,2$).

L'effet du jeûne étant bref, les auteurs ne recommandaient pas son utilisation chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui est une pathologie chronique (80).

Il faut également souligner les limites de cette étude. Le jeûne étant associé à des purges, l'effet bénéfique observé chez les sujets pouvait être dû à la purge. De plus, de multiples paramètres étaient étudiés et aucun n'était considéré comme paramètre de jugement principal. Et enfin, il n'y avait pas de comparaison intergroupe. On ne peut donc pas affirmer dans cette étude la supériorité du jeûne par rapport au groupe contrôle (80).

Dans la seconde étude que nous allons présenter, les patients ont été suivis sur 13 mois. L'étude évaluait l'effet du jeûne suivi d'un régime végétarien personnalisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Durant cet essai, 53 sujets ont été suivis. Les sujets étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde de stade fonctionnel II ou III avec au moins trois des quatre critères suivants : au moins 3 articulations œdématisées, au moins 6 articulations douloureuses, une raideur matinale d'au moins 45 minutes et une vitesse de sédimentation d'au moins 28 mm la première heure. Concernant la prise des médicaments, si les patients prenaient des médicaments à libération prolongée, ils devaient être stables depuis plus de 3 mois ; s'ils prenaient des corticostéroïdes, ils devaient être stables depuis plus de 4 semaines et ne pas dépasser 7,5mg par jour d'équivalent prednisone et ils ne devaient pas prendre de supplémentation en oméga 3 autre que l'huile de foie de morue. Deux groupes ont été définis, le groupe régime (n=27) et le groupe contrôle (n=26). La durée de l'étude a permis un suivi au long court entraînant malheureusement aussi de nombreux perdus de vue. A la fin de l'étude, il restait 17 sujets dans le groupe régime et 17 sujets dans le groupe contrôle (81).

Les sujets du groupe régime passaient 4 semaines dans une maison de convalescence. Ils commençaient par une période de 7 à 10 jours de jeûne de type Buchinger. Ensuite, ils entamaient une réintroduction alimentaire personnalisée. Ils réintroduisaient un aliment tous les deux jours. Si le patient ressentait une augmentation de la douleur ou de la raideur durant les 48 heures qui suivaient, l'aliment était retiré pendant au moins 7 jours. Si lors de la deuxième réintroduction, la douleur ou la raideur augmentaient à nouveau, l'aliment était définitivement retiré. Pendant 3 mois et demi, les sujets ont eu un régime végétalien sans gluten, ni sucre raffiné, sel, café, thé, alcool, agrumes, conservateurs ou épices.

Puis, petit à petit, le régime devenait lacto-végétarien pendant les 9 mois restant avec la réintroduction du gluten. Les sujets du groupe contrôle passaient 4 semaines dans une maison de convalescence pour se retrouver dans le même contexte que les sujets du groupe régime. Ils devaient noter tout ce qu'ils mangeaient. Les sujets des deux groupes ont eu des séances d'ergothérapie trois fois par semaine (81).

Tout comme dans l'étude précédente, les paramètres suivis étaient multiples : auto-évaluation de la douleur, temps de dérouillage matinal, auto-questionnaire d'évaluation de la capacité fonctionnelle, auto-évaluation de l'état général par rapport à l'état de départ, mesure de la force de poigne des deux mains, évaluation des articulations notamment grâce à l'indice de Ritchie, évaluation de la prise alimentaire, dosage sanguin du taux d'hémoglobine, de protéine C réactive, d'albumine, numération des leucocytes et des plaquettes et mesure de la vitesse de sédimentation globulaire (81).

Les résultats correspondant à l'évaluation dans le temps des différents paramètres indiquaient une amélioration statistiquement significative de pratiquement tous les paramètres suivis dans le groupe jeûne. Seuls la numération des plaquettes, le taux sanguin d'hémoglobine et d'albumine restaient inchangés dans les deux groupes (81).

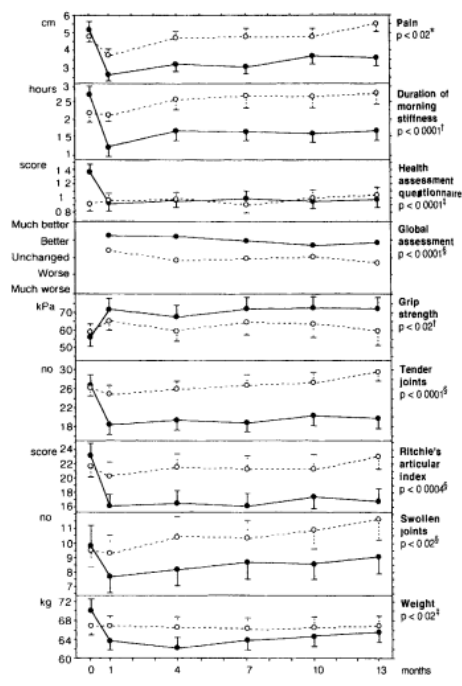


Fig 1—Clinical indices.

Figure 16 : Modification des paramètres cliniques lors de la pratique d'un jeûne chez des patients atteints polyarthrite rhumatoïde (d'après Kjeldsen-Kragh J *et al.* (81))

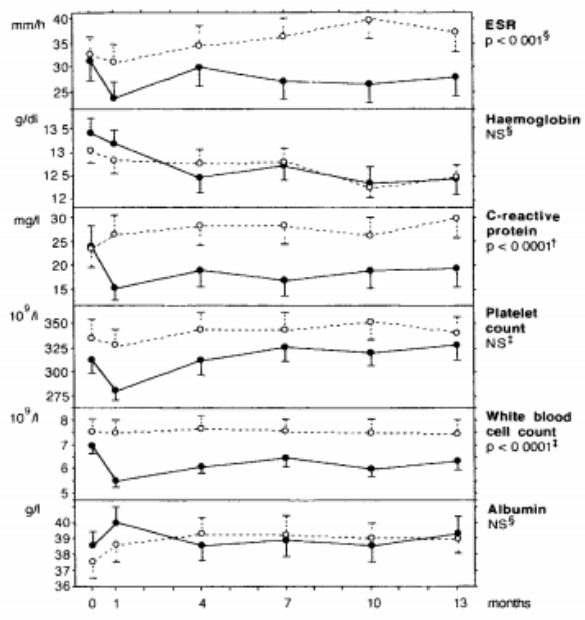


Fig 2—Laboratory values.

Figure 17 : Modification des paramètres biologiques lors de la pratique d'un jeûne chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (d'après Kjeldsen-Kragh J *et al.* (81))

Les auteurs concluaient que le jeûne suivi d'un régime personnalisé entraînait une amélioration au long court des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, on ne pouvait pas exclure un éventuel effet placebo/nocebo. En effet, 26 sujets considéraient que leur polyarthrite rhumatoïde était liée à une intolérance alimentaire. De plus, plusieurs sujets du groupe contrôle exprimèrent des regrets de ne pas faire partie du groupe jeûne. Les auteurs jugèrent que s'il ne s'agissait que d'un effet placebo/nocebo, l'effet se serait atténué avec le temps (81).

1.2.1.3.2. Mécanismes d'action du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde

1.2.1.3.2.1. Actions sur le système immunitaire

Les deux études que nous venons de voir semblent montrer que le jeûne agit sur la polyarthrite rhumatoïde. On peut alors se demander par quels mécanismes. Une équipe norvégienne a mené trois études sur l'effet du jeûne partiel chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde que nous allons développer. La première est une étude observationnelle, la seconde est une étude comparative entre le jeûne et le régime cétogène et la dernière est une étude complémentaire. Dans les trois cas, il s'agissait d'un jeûne de 7 jours quasiment total autorisant la prise d'hydrates de carbone sans dépasser 215 kcal par jour (82, 83, 84).

Nous allons commencer par présenter le premier essai qui étudie l'hypothèse selon laquelle un changement de la concentration sanguine en acides gras libres, provoqué par le jeûne, participerait à l'inhibition de la fonction lymphocytaire entraînant une inhibition de l'inflammation. Cet essai a suivi 9 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde active qui ont jeûné pendant 7 jours. La polyarthrite rhumatoïde était définie comme active selon les mêmes critères que dans l'étude précédente c'est-à-dire avec au moins trois des quatre critères suivants : au moins 3 articulations œdématisées, au moins 6 articulations douloureuses, une raideur matinale d'au moins 45 minutes et une vitesse de sédimentation d'au moins 28 mm la première heure. Deux prélèvements sanguins ont été effectués, l'un avant la période de jeûne et l'autre après afin de comparer la concentration et la composition en acides gras libres dans le sang et en acides gras dans les membranes des cellules sanguines mononuclées. Parallèlement à ces mesures, les auteurs ont étudié *in vitro* l'influence de la composition en acides gras du milieu sur la prolifération lymphocytaire (82).

Les résultats ont montré une augmentation statistiquement significative de la concentration sanguine en acides gras libres après le jeûne (de $534 \pm 50 \text{ mol/L}$ à $1254 \pm 184 \text{ mol/L}$). L'augmentation était significative pour l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide myristique, l'acide palmitoléique et l'acide linoléique. Les proportions sont restés les même avant et après le jeûne sauf pour l'acide oléique qui a augmenté de 35 à 38%. Quant à la composition en acides gras de la membrane cellulaires des cellules mononuclées du sang, elle est restée inchangée (82).

Contrairement à ce qu'ils avaient prévu, les auteurs ont observé une augmentation de la prolifération lymphocytaire. Les auteurs firent alors l'hypothèse que l'augmentation en acides gras libres dans le milieu *in vitro* fournissait de l'énergie à la prolifération lymphocytaire. Les résultats obtenus dans cet essai sont difficilement interprétables. En effet, on ne peut affirmer que ce qui a été observé *in vitro* est transposable *in vivo*. De plus, la méthodologie de l'essai était également discutable car l'effectif était réduit et il n'y avait pas de groupe contrôle (82).

Le second essai comparait l'effet sur le taux d'interleukine 6 (IL-6) et de dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) d'un jeûne de 7 jours par rapport à un régime cétogène de 7 jours. Le régime cétogène permettait un apport calorique normal (entre 2 000 et 2 500 kcal par jour) avec un apport limité en hydrates de carbonnes (moins de 40 grammes par jour). La semaine de jeûne ou de régime cétogène était suivie par deux semaines d'un régime lacto-végétarien. Lors de l'étude, 23 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde selon les critères du collège américain de rhumatologie ont été suivis. L'étude n'était pas randomisée, les 10 premiers sujets ont jeûné et les 13 autres ont suivi le régime cétogène. Les paramètres qui ont été suivis étaient cliniques (poids et nombre d'articulations douloureuses) et surtout biologiques (IL-6, DHEAS, VS, CRP, cortisol et beta-hydroxybutyrate) (83).

Au bout d'une semaine, on observait une baisse significative du taux d'IL-6 (de 35,5 à 22,5 pg/ml), de la VS (de 33 à 22), de la CRP (de 25 à 13), du score d'articulations douloureuses (de 14 à 10) et du poids (de 70,5 à 67,5 kg) dans le groupe jeûne et une baisse uniquement du poids (de 70,5 à 67,5 kg) dans le groupe régime cétogène.

Dans les deux groupes, on a eu une augmentation du taux de DHEAS (de 3,28 à 4,40 mmol/l dans le groupe jeûne et de 2,42 à 3,23 mmol/l dans le groupe régime cétogène) et de beta-hydroxybutyrate (de <0,1 à 2,1 mmol/l dans le groupe jeûne et de <0,1 à 2,1 mmol/l dans le groupe régime cétogène) à la fin de la première semaine. A la fin des trois semaines de l'étude, dans les deux groupes, aucune valeur n'était significativement différente des valeurs de départ. Pour les auteurs, la diminution du taux d'IL-6 serait dû à une baisse de la production d'IL-6 par la synoviale. De plus, ils pensaient que la diminution de la VS, de la CRP et du nombre d'articulations douloureuses qui reflètent l'activité de la maladie pourrait être directement lié à la baisse du taux d'IL-6. Concernant l'augmentation de la DHEAS, comme elle était observée dans les deux groupes, les auteurs pensaient qu'elle était liée à la limitation de l'apport en hydrates de carbones et non au jeûne (83).

Ces résultats sont toutefois à prendre avec précaution étant donné la taille réduite de l'effectif, l'absence de randomisation, l'absence de comparaison intergroupe et les conditions différentes de déroulement des régimes entre les deux groupes (à domicile pour le groupe régime cétogène et dans une ferme pour le groupe jeûne) (83).

Dans la dernière étude, les auteurs ont étudié l'effet du jeûne sur l'activation lymphocytaire et la production de cytokines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une étude complémentaire. Les auteurs ont mesuré l'activation lymphocytaire et la production des cytokines chez les 10 sujets jeûneurs de l'étude précédente. Ils ont comparé ces résultats à ceux obtenus chez 10 sujets sains (84).

Les résultats montrent une diminution de l'activation lymphocytaire, une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation de la production d'IL-4 dans le groupe jeûne. Dans le groupe contrôle, les valeurs sont stables. Les auteurs concluent que ces résultats laissent penser que le jeûne avait un effet sur l'immunité cellulaire et éventuellement pourrait entraîner une amélioration de l'état clinique du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (84).

1.2.1.3.2.2. Modifications de la flore intestinale

Dans cette partie, nous allons développer deux études allemandes qui ont évalué l'effet d'un jeûne de type Buchinger et d'un régime méditerranéen sur la flore intestinale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le régime méditerranéen est un régime normo calorique (2 000 kcal par jour) comprenant principalement des légumes et des céréales complètes (85).

La première étude a évalué les modifications de la flore intestinale et les modifications cliniques associées à un jeûne de type Buchinger ou à un régime de type méditerranéen pendant sept jours, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle inclut 50 sujets qui ont été séparés en deux groupes, un groupe jeûne (n=22) et un groupe régime méditerranéen (n=28). Il n'y a pas eu de randomisation. Les deux groupes bénéficiaient d'une prise en charge multimodale. Les critères qui ont été suivis sont le score d'activité de la maladie (DAS 28), la douleur (avec une échelle visuelle numérique), la qualité de vie (HAQ et SF-36), la CRP et un examen des selles (85).

Les résultats obtenus montrent une amélioration significative du score d'activité de la maladie dans les deux groupes sans différence significative entre les deux groupes. Les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre les changements de la flore intestinale (changement des acides gras à chaîne courte) et le score d'activité de la maladie ou la qualité de vie (85).

Les auteurs concluent qu'un jeûne de type Buchinger et un régime de type méditerranéen associés à une prise en charge multimodale étaient des traitements efficaces de la polyarthrite rhumatoïde sans supériorité d'un traitement par rapport à l'autre. Mais on ne pouvait pas affirmer que le jeûne seul ou le régime méditerranéen seul étaient efficaces. L'amélioration pourrait être due aux changements des prises en charges associées à ces deux régimes alimentaires. Il ne semblait pas y avoir de corrélation entre les modifications de la flore intestinale et l'amélioration clinique observée (85).

Dans l'étude suivante, les auteurs recherchaient une association entre un changement qualitatif ou quantitatif de la composition de la flore intestinale et un jeûne de type Buchinger ou un régime de type méditerranéen chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de fibromyalgie. La fibromyalgie est une pathologie chronique qui se caractérise par des douleurs diffuses et de l'asthénie.

Au cours de l'étude, 51 sujets ont été suivis. Parmi eux, 30 patients ont choisi de jeûner (21 atteints de fibromyalgie et 9 atteints de polyarthrite rhumatoïde) et 21 ont choisi le régime méditerranéen (14 atteints de fibromyalgie et 7 atteints de polyarthrite rhumatoïde). Les paramètres qui ont été suivis étaient l'analyse de la flore fécale (détermination des espèces et comptage des populations microbiennes), mesure de l'Ig A sécrétoire, intensité de la pathologie (DAS 28 pour la polyarthrite rhumatoïde et évaluation de la douleur par échelle visuelle analogique pour la fibromyalgie) (86).

Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les résultats montraient une amélioration clinique statistiquement significative dans le groupe jeûne (-0,7 points) mais cette amélioration n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe régime méditerranéen (-0,2 points). Pour les patients atteints de fibromyalgie, les résultats montraient une diminution de la douleur significative dans le groupe jeûne et pas dans le groupe régime méditerranéen. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative intergroupe. Aucun changement significatif de la flore intestinale n'a été constaté dans aucun des groupes. Les auteurs mettaient en cause les techniques de comptage et d'identification des micro-organismes ainsi que les différences entre les groupes à l'inclusion en termes d'intensité de la maladie et d'IMC (86).

1.2.1.3.3. Méta-analyse

Une méta-analyse s'est intéressée aux interventions nutritionnelles proposées dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde afin d'en évaluer l'efficacité et la sécurité. Cette revue rassemblait 15 essais. Selon les auteurs, l'efficacité des interventions nutritionnelles dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est incertaine. Les 15 essais étudiés présentaient des risques de biais modérés à élevés. Toutefois, les auteurs précisait que le jeûne suivi d'un régime végétarien ou d'un régime méditerranéen améliorait la douleur par rapport à un régime classique. Mais la raideur matinale et l'impotence fonctionnelle restaient inchangées. Concernant la sécurité, les auteurs s'inquiétaient de la perte de poids et d'éventuels risques nutritionnels induits. De plus, ils signalent le nombre important de sorties d'études dans les groupes bénéficiant d'une intervention nutritionnelle soulignant les problèmes de compliance de ces pratiques (87).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Fraser et al. Oslo, Norvège 1999	-PR : 10 -Contrôle : 10 sujets sains	Etude de cohorte	Etudier l'effet du jeûne sur l'activation lymphocytaire et la production de cytokines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	- Groupe PR : ↓ activation lymphocytaire, ↓ nombre de lymphocytes et ↑ production d'IL-4 - Groupe contrôle =
Abendroth et al. Essen, Allemagne 2010	PR (selon les critères du collège américain de rhumatologie) 50 sujets : - jeûne : 22 - régime méditerranéen : 28	Essai prospectif comparatif non randomisé mono-centrique	Evaluer les modifications de la flore intestinale et les modifications cliniques associées à un régime de type méditerranéen et à un jeûne partiel (type Buchinger) chez des patients atteints de PR	Jeûne ou régime méditerranéen + prise en charge multimodale = traitements efficaces PR
Michalsen et al. Essen, Allemagne 2005	Diagnostic pré-établi de PR ou de fibromyalgie séjournant régulièrement pendant 14 jours dans le service 51 sujets (47 en fin de prise en charge puis 43 suivis après 3 mois) : - jeûne : 30 (21 fibromyalgie et 9 PR) (âge 53,7±9,4 ans) -régime méditerranéen : 21 (14 fibromyalgie et 7 PR) (âge 50,9±13,3 ans)	Essai contrôlé non randomisé mono-centrique	Recherche association entre un changement qualitatif ou quantitatif de la composition de la flore intestinale et un jeûne de type Buchinger ou un régime de type méditerranéen chez des patients atteints de PR ou de fibromyalgie	PR : groupe jeûne amélioration clinique Pas ≠ intergroupe Fibromyalgie : groupe jeûne ↓ douleur Pas ≠ intergroupe Pas changement de la flore intestinale
Hagen et al. 2009	14 essais contrôlés randomisés 1 essai clinique contrôlé	Méta-analyse	Evaluer la sécurité et l'efficacité des interventions nutritionnelles proposées dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	Efficacité : incertaine ↓ douleur par rapport à un régime classique Sécurité : inquiétude sur la perte de poids et les risques nutritionnels

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Skoldstam et al. Linköping, Suède 1979	PR traitement AINS stable le mois précédent 26 sujets : - jeûne : 16 à l'inclusion 14 analysés - contrôle : 10	Essai contrôlé randomisé	Évaluer effet du jeûne suivi d'un régime végétarien chez des patients atteints de PR	Soulagement temporaire : ↓ douleur, ↓ raideur et ↓ prise d'AINS
Kjeldsen et al. Oslo, Norvège 1991	PR stade II ou III 53 sujets (45 femmes, 8 hommes)	Essai contrôlé randomisé mono-centrique	Evaluer l'effet du jeûne suivi d'un régime végétarien personnalisé chez des patients atteints de PR	Amélioration au long court
Fraser et al. Oslo, Norvège 1999	PR en évolution 9 sujets (8 femmes, 1 homme, âge moyen 51 ans, évolution de la maladie 29 ans)	Etude observationnelle non contrôlée Mono-centrique	Tester l'hypothèse selon laquelle un changement de la concentration sanguine en acides gras libres, provoqué par le jeûne, participerait à l'inhibition de la fonction lymphocytaire entraînant une inhibition de l'inflammation	↑ prolifération lymphocytaire hypothèse réfutée
Fraser et al. Oslo, Norvège 2000	PR (selon les critères du collègue américain de rhumatologie) 23 sujets : - Jeûne : 10 (9 femmes, 1 homme, âge moyen 49 ans, évolution de la maladie 4,2 ans) - Régime cétogène : 13 (12 femmes, 1 homme, âge moyen 44 ans, évolution de la maladie 4,8 ans)	Essai comparatif non randomisé	Comparer l'effet sur le taux IL-6 et DHEAS d'un jeûne de 7 jours par rapport à un régime cétogène de 7 jours	- IL-6 : ↓ groupe jeûne. - DHEAS : ↓ 2 groupes

Tableau 4 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

1.2.2. Jeûne thérapeutique et syndrome de l'intestin irritable

1.2.2.1. Définition du syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou syndrome du côlon irritable est un trouble fonctionnel intestinal récidivant. Il se manifeste par des douleurs abdominales ou un inconfort abdominal associé à des ballonnements et des troubles du transit (diarrhée et/ou constipation). Les symptômes ne sont pas spécifiques du syndrome de l'intestin irritable. Le caractère chronique et récidivant est donc important pour poser le diagnostic. Les symptômes doivent avoir commencé il y a au moins six mois et avec une fréquence d'au moins trois jours par mois sur les trois derniers mois (88).

1.2.2.2. Rôle de la nutrition dans le syndrome de l'intestin irritable

Les patients atteints du SII sont souvent demandeurs de conseils diététiques. Ceci est dû au fait qu'ils font souvent un lien entre leur alimentation et leurs symptômes. Les questions des patients portent souvent sur les fibres alimentaires et l'exclusion de certains aliments (89).

Un apport en fibres alimentaires pourrait apporter une amélioration des symptômes chez les patients atteints de SII avec constipation. Au contraire, les fibres alimentaires insolubles aggravent certains symptômes tels que les ballonnements ou l'inconfort abdominal. La suppression des fibres alimentaires pourrait être bénéfique. Une étude a ainsi montré que l'exclusion des fibres entraînait une diminution de la production en dihydrogène et méthane par la flore colique comparable à celle obtenue sous métronidazole. Cette diminution de production gazeuse entraînait une amélioration des ballonnements et des douleurs abdominales (89, 90).

L'exclusion alimentaire est souvent envisagée par les patients qui font le lien entre leurs symptômes et la prise de certains aliments. Cependant, les allergies alimentaires vraies sont rares et elles incriminent rarement un seul aliment. Des tests d'exclusion transitoire des aliments incriminés peuvent être faits, mais en l'absence d'amélioration franche et durable, la réintroduction des aliments exclus doit être réalisée. La diminution des sucres tel que le fructose, le sorbitol et le lactose pourrait améliorer les symptômes. En effet, les sucres peuvent être mal absorbés et entraîner un phénomène de fermentation (89, 90).

1.2.2.3. Intérêt du jeûne dans le syndrome de l'intestin irritable

Un essai japonais publié en 2006 étudiait l'effet d'un jeûne de dix jours sur les symptômes du syndrome de l'intestin irritable (SII) chez des patients résistants aux traitements classiques. L'étude a inclus 84 patients qui ont été soumis à quatre semaines de traitement classique du SII au Japon c'est-à-dire traitements pharmaceutiques (antidépresseurs, benzodiazépines et trimébutine) et psychothérapie brève. Seuls ont continué l'étude les 58 patients qui présentaient encore des symptômes modérés à sévères après ces quatre semaines (91).

Les 58 patients restant ont été séparés en deux bras, le bras jeûne qui comptait 36 patients et le bras contrôle qui comptait 22 patients. La randomisation a été faite en fonction de la disponibilité des chambres individuelles au bout des quatre semaines de traitements classiques. Si une chambre individuelle était libre, le patient était inclus dans le bras jeûne, sinon il allait dans le bras contrôle (91).

Les patients du bras jeûne ont effectué un jeûne de dix jours. Le jeûne excluait la prise de médicaments mais comprenait un à deux litres d'eau par jour pour éviter la déshydratation et une perfusion contenant 500 ml d'une solution de xylitol à 5% avec 3% d'acides aminés, 200 mg d'acide ascorbique, 20 mg de fursulthiamine et 20 mg de flavine adénine dinucléotide pour prévenir d'éventuels problèmes rénaux ou hépatiques. Le jeûne a été suivi par une période de réalimentation progressive de 225 à 2100 kcal par jour sur cinq jours. Ensuite, un suivi sur quatre semaines a été réalisé. Tandis que les patients du bras contrôle ont été suivis sur six semaines en poursuivant le traitement classique (91).

Les critères qui ont été pris en compte sont les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, ballonnements, constipation, diarrhées, manque d'appétit et nausées) et les symptômes psychologiques (dépression, anxiété, troubles somatoformes) qui ont été évalués grâce à une échelle de 0 à 3 (0 nul, 1 léger, 2 modéré, 3 sévère). La qualité de vie liée à la santé a également été mesurée (indice HRQOL) ainsi que la quantité de médicaments pris avec la consommation de trimébutine, d'antidépresseurs (en mg d'équivalent d'imipramine) et de benzodiazépines (en mg d'équivalent de diazépam). Les auteurs ont comparé les résultats avant le traitement et après le traitement (entre la 8ème et la 12ème semaine de l'étude) (91).

Les résultats montraient une diminution significative de la sévérité de sept symptômes chez les patients du bras jeûne (voir tableau 5) et de trois symptômes dans le bras contrôle (douleurs abdominales, ballonnements et interférences avec la vie courante). Ainsi qu'une diminution significative de la consommation de médicaments dans le bras jeûne (de $7,8 \pm 2,9$ mg à $1,1 \pm 0,9$ mg pour les antidépresseurs, de $5,4 \pm 1,7$ mg à $1,7 \pm 0,5$ mg pour les anxiolytiques et de 158 ± 35 mg à 61 ± 21 mg pour la trimébutine) mais pas dans le bras contrôle. Aucune comparaison intergroupe n'a été effectuée (91).

	Avant traitement	Après traitement	p-value
Douleurs abdominales	2 (0-3)	0 (0-3)	p<0,001
Ballonnements	2 (0-3)	1 (0-3)	p<0,001
Diarrhées	2 (0-3)	0 (0-3)	p<0,01
Manque d'appétit	0 (0-2)	0 (0-1)	p<0,02
Nausées	0 (0-3)	0 (0-2)	p<0,01
Anxiété	1 (0-3)	0 (0-3)	p<0,001
Interférences avec la vie courante	2 (0-3)	0 (0-3)	p<0,001

Tableau 5 : Effets du jeûne sur les troubles fonctionnels intestinaux (d'après Kanazawa (91))

Les auteurs proposaient plusieurs explications aux effets du jeûne sur les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. Tout d'abord, la mise au repos du système digestif permettrait une « désensibilisation » à certains aliments mal supportés par le patient et une diminution du réflexe gastro colique. D'autre part, le jeûne entrainerait une modification neuroendocrinienne qui diminuerait l'anxiété et donc les symptômes digestifs. L'isolement social pendant le jeûne jouerait également sur l'anxiété. Et enfin, la supplémentation en thiamine et en acide ascorbique pourrait aussi jouer un rôle (91).

Cette étude a cependant quelques limites. Tout d'abord, le traitement initial de quatre semaines n'était pas standardisé, il variait d'un médecin à l'autre. Ensuite, la randomisation n'était pas adaptée et le double aveugle était impossible. Et enfin, il n'y a pas eu de suivi au long court alors que le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie chronique. Les résultats sont toutefois encourageants. Il pourrait être intéressant de réaliser d'autres études sur les effets du jeûne chez le patient atteint du syndrome de l'intestin irritable (91).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Kanazawa et Fukodo Tokoku, Japon 2006	syndrome de l'intestin irritable (suivant les critères du ROME III et du Manning) Pré-traitement 84 (47 hommes, 37 femmes) Poursuite de l'étude 58 : - jeûne : 36 (19 femmes, 17 hommes, âge 28±2 ans) - contrôle : 22 (14 femmes, 8 hommes, âge 42±4 ans)	Essai contrôlé randomisé mono-centrique	Evaluer le jeûne comme traitement des symptômes du SII chez des patients résistants aux traitements classiques	Groupe jeûne : ↓ douleurs abdominales ↓ ballonnements ↓ diarrhées ↓ du manque d'appétit, ↓ nausées ↓ anxiété ↓ interférence avec la vie courante ↓ prise de médicaments Groupe contrôle : ↓ douleurs abdominales ↓ ballonnements ↓ interférence avec la vie courante Pas de comparaison inter-groupe

Tableau 6 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable

1.2.3. Jeûne thérapeutique et douleurs chroniques

1.2.3.1. Définition des douleurs chroniques

Selon l'International Association for the Study of Pain, la douleur est définie comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion* ». La douleur est donc subjective. Selon la HAS, la douleur chronique ou syndrome douloureux chronique présente plusieurs caractéristiques : une persistance ou une récurrence, une réponse insuffisante au traitement, une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. La localisation et l'intensité de la douleur n'entrent pas en compte pour définir une douleur chronique (92).

1.2.3.2. Intérêt du jeûne dans les douleurs chroniques

Un essai allemand publié en 2006 a étudié l'effet du jeûne sur l'humeur de patients atteints de douleurs chroniques. Cette équipe de chercheurs tentait également de trouver un lien éventuel entre l'humeur ressentie et le taux de leptine et de cortisol sécrété par le patient. L'étude incluait 55 patients avec des douleurs légères à modérées dues à des lombalgies, des cervicalgies, de l'arthrite ou encore des maux de tête. Ont été exclus de l'étude, les patients ayant une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que les patients ayant des antécédents de cancer, une maladie endocrinienne, des problèmes de malnutrition ou un indice de masse corporelle supérieur à 35 (93).

Les patients ont ensuite choisi s'ils voulaient effectuer un jeûne modifié de type Buchinger ou un régime végétarien à 2000 kcal par jour. Sur les 55 patients, 19 ont opté pour le régime végétarien et 36 pour le jeûne modifié. Les patients du groupe jeûne ont commencé par une préparation de deux jours avec un régime à 800 kcal par jour à base de riz blanc et de légumes. Puis, ils ont eu une purge avant de commencer huit jours de jeûne selon la méthode Buchinger, suivi d'une réalimentation progressive sur trois jours. Tous les patients ont effectué des séances d'exercices physiques et de relaxation (93).

Différents paramètres ont été suivis. Les principaux critères suivis étaient l'humeur ressentie qui était mesurée quotidiennement grâce à une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 et les concentrations sanguines de leptine et de cortisol qui ont été réalisées à J1, J4, J11 et J14. Les autres paramètres suivis étaient le poids, l'indice de masse corporelle, la sensation de faim ressentie (grâce à une échelle de Likert allant de 0 à 10) et la dépression (grâce à l'auto-questionnaire SDS de Zung) (93).

Les résultats obtenus montraient une amélioration de l'humeur dans les deux groupes avec une augmentation au 11^{ème} jour par rapport à la valeur de départ de 1,9 points IC95[1,3-2,6](p<0,001) pour le groupe jeûne et de 1,0 points IC[0,4-1,7](p<0,001) pour le groupe contrôle. L'amélioration de l'humeur était significativement supérieure dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle avec une différence intergroupe estimée à 0,8 IC95[0,2-1,3](p<0,01) avec le modèle linéaire généralisé ou à 1,4 IC95[0,1-2,6](p<0,05) avec l'analyse en covariance. Mais, aucun lien n'a été trouvé entre l'amélioration de l'humeur et le taux sanguin de leptine et de cortisol. Les médiateurs responsables de l'amélioration de l'humeur constatée n'étaient ni la leptine, ni le cortisol. Toutefois ces résultats sont à prendre avec précaution car cette étude n'était ni randomisée, ni en aveugle. De plus il n'y a pas eu de suivi à moyen ou à long terme (93).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Objectifs secondaires	Résultats
Michalsen et al. Essen, Allemagne 2006	Douleurs légères à modérées (lombalgies, cervicalgies, arthrite ou maux de tête) 55 sujets - jeûne : 36 (29 femmes, 7 hommes, âge 38,9±7,0 ans, IMC 26,7±4,1 kg/m ²) -contrôle : 19 (18 femmes, 1 homme, âge 38,1±5,9 ans, IMC 23,5±4,1 kg/m ²)	Essai contrôlé non randomisé mono-centrique	Evaluer l'effet d'un jeûne sur l'humeur des patients présentant des douleurs chroniques	Rechercher un lien entre l'humeur ressentie et les taux de leptine et de cortisol sécrétés par le patient	Amélioration de l'humeur dans 2 groupes groupe jeûne > groupe contrôle Pas de lien entre l'amélioration de l'humeur et le taux sanguin de leptine et de cortisol

Tableau 7 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur les douleurs chroniques

1.3. Jeûne thérapeutique et réduction du risque cardiovasculaire

1.3.1. Jeûne thérapeutique et hypertension artérielle

1.3.1.1. Définition de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle correspond à une pression trop importante du sang sur la paroi des artères. L'HAS la définit par une tension artérielle systolique supérieure à 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg à plusieurs reprises (deux mesures par consultation, au cours de trois consultations différentes sur trois à six mois). L'hypertension artérielle est la plupart du temps asymptomatique. Mais, c'est l'un des principaux facteurs de risques cardiovasculaires, ce qui justifie sa prise en charge (94).

1.3.1.2. Rôle de la nutrition dans l'hypertension artérielle

La diététique joue un rôle très important dans la prévention et la prise en charge de l'hypertension artérielle. Elle est d'ailleurs recommandée en première intention avant même la mise en place d'un traitement antihypertenseur. Les recommandations hygiéno-diététiques concernant notamment les apports en sodium et en potassium. Il faut réduire les apports de sodium entre 20 et 140 mmol par jour (soit entre 0,46 et 3,22 g de sodium par jour ou entre 1,15 et 8,05 g de chlorure de sodium par jour) et augmenter les apports de potassium entre 70 et 18 mmol par jour (soit entre 2,73 et 7,02 g par jour) pour réduire le rapport sodium/potassium à moins de 2. La pratique d'une activité physique, la lutte contre le surpoids et l'obésité ou la limitation de la consommation d'alcool sont autant de mesures qui doivent être prises pour lutter contre l'hypertension artérielle (95).

1.3.1.3. Intérêt du jeûne dans l'hypertension artérielle

L'impact du jeûne chez les patients hypertendus a été étudié par une équipe américaine dans deux études observationnelles que nous allons développer ci-dessous. Les deux études étant menées par la même équipe, le déroulement du jeûne et le suivi étaient les mêmes (96, 97).

Dans la première étude, 174 patients hypertendus ont été suivis. Dans un premier temps, les patients ont eu un régime à base de fruits et légumes crus ou cuits à la vapeur pendant au moins 2 jours. Puis dans un second temps, ils ont entamé la période de jeûne. Elle a duré entre 4 et 28 jours selon les patients avec une durée moyenne de 10,6 jours. Pendant le jeûne, seule la prise d'eau était autorisée, l'exercice physique était limité et les antihypertenseurs étaient diminués progressivement pour les patients qui étaient sous antihypertenseurs (6,3% des patients). Et dans un troisième temps, les patients suivaient une réalimentation progressive sur en moyenne 6,8 jours. Tout d'abord, ils prenaient des jus de fruits et de légumes pendant 1 à 4 jours, puis des fruits et des légumes sur 1 à 4 jours et enfin des fruits, des légumes, des céréales complètes, des graines et des noix. Les patients qui n'étaient pas été perdus de vue (42 patients) ont été suivis pendant 27 semaines (96).

Tout au long de l'étude, différentes mesures étaient faites. La tension artérielle (mesure en position couchée entre 7h30 et 9h avec un tensiomètre manuel), la fréquence cardiaque et le poids étaient contrôlés quotidiennement. Une analyse d'urine était faite deux fois par semaine, un bilan sanguin (numération de la formule sanguine, bilan hépatique, protéinémie, acide urique, glycémie, bilan lipidique et vitesse de sédimentation) était réalisé une fois par semaine, un ECG ou d'autres examens pouvaient être demandés au besoin (96).

Les résultats obtenus montraient une baisse de la tension artérielle au cours des trois phases avec une baisse plus importante pendant la phase de jeûne (voir tableau).

	PA initiale	PA après régime	PA après jeûne	PA après réalimentation
PA _s (mmHg)	1591,1±19,4	148,5±18,7	127,4±16,1	121,9±17,8
PA _d (mmHg)	89,2±10,2	85,9±11,0	77,7±8,8	75,7±8,7

Tableau 8 : Effet du jeûne au long court sur la pression artérielle systolique et diastolique (d'après Goldhamer (96))

A la fin de la période de réalimentation, 89% des patients avaient une tension artérielle normale. Le suivi à long terme de 42 patients suggèrerait que les effets bénéfiques du jeûne sur la tension artérielle persisteraient si le régime alimentaire entrepris lors de la réalimentation était poursuivi. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution car seul 24% de l'échantillon de départ avait pu être suivi (96).

La seconde étude que nous allons développer se déroule selon le même schéma. Etait réalisé, tout d'abord un régime pré jeûne pendant un minimum de 2 jours puis le jeûne, qui durait cette fois-ci entre 4 et 40 jours avec une moyenne de 13,6 jours et enfin la réalimentation qui se faisait sur environ 6 jours. Par contre, il n'y avait pas eu de suivi à long terme. L'étude avait inclus 68 patients hypertendus avec une tension artérielle systolique entre 120 et 140 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 91 mmHg. Il ne s'agissait pas dans ce cas d'hypertension artérielle mais de pré-hypertension qui prédisposait au développement d'une hypertension artérielle ultérieure. On observait dans cette étude, une baisse de la tension artérielle comme l'indique le tableau ci-après (97).

	PA après régime	PA après jeûne	PA après réalimentation
PA _s (mmHg)	129,0±6,4	112,2±10,0	108,9±10,2
PA _d (mmHg)	78,0±8,0	71,5±7,3	71,0±7,7

Tableau 9 : Effet du jeûne à court terme sur la pression artérielle systolique et diastolique (d'après Goldhamer (97))

A la fin de la période de réalimentation, 82% des patients avaient une tension artérielle inférieure à 120/80 mmHg. Mais on ne peut pas tirer de conclusion au long terme. Or, nous sommes de nouveau dans le cas d'une affection chronique (97).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Goldhamer et al. Penngrave Californie, Etats-Unis 2001	HTA>140/90 mmHg 174 sujets 42 sujets suivis pendant 27 semaines post- traitement	Etude observationnelle non contrôlée prospective	Evaluer l'effet du jeûne sur la pression artérielle chez des patients avec une hypertension artérielle	↓ PA PA normale à la fin de la période de réalimentation pour 89% des patients Maintient si poursuite du régime entrepris lors de la réalimentation
Goldhamer et al. Penngrave Californie, Etats-Unis 2002	Tension artérielle limite PAD<91 mmHg 120<PAS<140 mmHg 68 sujets	Etude observationnelle non contrôlée prospective	Evaluer l'effet du jeûne sur la pression artérielle chez des patients avec une tension artérielle limite	TA<120/80 mmHg chez 82% des sujets

Tableau 10 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

1.3.2. Jeûne thérapeutique et amélioration des marqueurs d'hémostase

Une étude s'est intéressée sur les effets du jeûne sur les paramètres de l'hémostase. Cette étude incluait 20 sujets sains. Les critères d'exclusion étaient les suivants : un indice de masse corporelle inférieur à 19 ou supérieur à 30, une infection aiguë ou chronique, une anémie, une thrombopénie, une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie symptomatique et la prise d'un traitement chronique à l'exception des contraceptifs, de l'iode et des hormones thyroïdiennes. Les sujets étaient séparés en deux bras, le bras jeûne incluant 12 sujets et le bras contrôle incluant 8 sujets. Les sujets du bras jeûne avaient suivi un jeûne de type Buchinger pendant 7,5 jours, tandis que les sujets du bras contrôle avaient suivi un régime diversifié à plus de 1200kcal par jour (98).

Les paramètres mesurés tout au long du jeûne étaient :

- Les marqueurs de la coagulation : le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), le fibrinogène, le facteur de Willebrand et les protéines C et S ;
- Les marqueurs de la fibrinolyse : le plasminogène et l'alpha2 antiplasmine ;
- Les marqueurs de l'activation plaquettaire : la P-sélectine soluble ;
- La CRP.

Les résultats obtenus étaient les suivants pour le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle :

- Les marqueurs de la coagulation : Le taux de prothrombine (TP) et le fibrinogène étaient diminués (-7% à 180h $p < 0,001$ pour le TP et -12% 3 jours après la fin du jeûne $p < 0,01$). Le temps de céphaline activée (TCA) avait augmenté (+5% à 180h $p < 0,001$). On avait donc un léger effet anti-coagulant. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le facteur de Willebrand et les protéines C et S ;
- Les marqueurs de la fibrinolyse : Le plasminogène avait diminué (-6% à 84h $p < 0,05$) et l'alpha2 antiplasmine avait augmenté (+128% à 180 h $p < 0,001$). On avait donc une légère activation de la fibrinolyse ;
- Les marqueurs de l'activation plaquettaire : La P-sélectine soluble avait diminué (-20% à 180h $p < 0,01$). Hors, la P-sélectine soluble est un marqueur de risque cardiovasculaire ;
- La CRP avait diminuée (-58% à 180 h $p < 0,05$). On avait donc un léger effet anti-inflammatoire (98).

Ces résultats montraient donc un léger effet anticoagulant, fibrinolytique et anti-inflammatoire d'un jeûne partiel d'une semaine. Ce qui laissait supposer aux auteurs que le jeûne partiel diminuait le risque cardiovasculaire. Cependant, les auteurs attiraient l'attention sur l'éventuel effet rebond à la fin du jeûne si la reprise alimentaire n'était pas progressive. On notait en effet 3 jours après la fin du jeûne, une augmentation de la sensibilité des plaquettes aux stimulateurs dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle. On pouvait également émettre une réserve sur le fait que l'étude avait été réalisée sur des sujets sains et non sur des sujets présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (98).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Huber et al. Fribourg, Allemagne 2005	Volontaires sains 20 sujets - jeûne : 12 (9 femmes, 3 hommes, âge 42,3±10,8 ans, IMC 23,7±2 kg/m ²) -contrôle : 8 (5 femmes, 3 hommes, âge 34,8±12,3 ans, IMC 22,9±2,6 kg/m ²)	Etude pilote contrôlées randomisée	Etudier l'effet du jeûne sur les paramètres de l'hémostase chez des sujets sains	Léger effet anticoagulant, fibrinolytique et anti- inflammatoire d'un jeûne partiel d'une semaine

Tableau 11 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur les marqueurs de l'hémostase

1.3.3. Jeûne thérapeutique et impact sur la qualité et la durée du sommeil

Une étude pilote a été menée chez 15 sujets volontaires sains pour étudier l'effet du jeûne sur le sommeil. Les sujets ne prenaient aucun traitement interférant avec le sommeil, ils ne présentaient pas de troubles du sommeil ou d'autres pathologies chroniques ou aiguës et avaient un indice de masse corporelle inférieur à 30. Seuls 13 sujets sur les 15 ont terminé l'étude car 2 sujets ont abandonné au troisième jour de jeûne à cause d'une faim persistante (99).

L'étude se déroulait en trois étapes. Pour commencer, les sujets suivaient 3 jours de préparation au jeûne avec un régime composé de riz, de fruits et de légumes apportant 1200 à 1400 kcal par jour. Puis, ils suivaient un jeûne de type Buchinger pendant une semaine. Et pour finir, une réalimentation progressive était entreprise sur 3 jours (99).

Des examens ont été faits avant et après la période de jeûne pour étudier les différentes phases du sommeil (enregistrements polysomnographiques, électroencéphalogramme de surface, électromyographie des muscles sous mentonniers, électro-oculogramme) ainsi qu'un examen urinaire (mesure de la concentration en mélatonine). De plus, des données subjectives sur la qualité du sommeil, l'état de vigilance diurne et l'état émotionnel étaient recueillies. Tous les jours, il y avait un contrôle du poids, de la tension artérielle ainsi qu'un examen sanguin (99).

Les résultats obtenus montraient une diminution des réveils nocturnes (de $119,8 \pm 72$ à $75,5 \pm 34,4$) et une diminution du nombre de mouvement périodiques des jambes chez les sujets qui en présentaient (de $50,1 \pm 27,8$ à $18 \pm 11,8$ par heure). Les sujets exprimaient une amélioration de la qualité globale du sommeil, de la concentration diurne, de l'énergie et de l'équilibre émotionnel. On avait donc une amélioration de qualité du sommeil à la fois sur les critères objectifs et subjectifs. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution car il ne s'agit pas d'une étude contrôlée randomisée, l'échantillon est réduit et il n'y a pas de groupe témoin, les critères observés étaient multiples et il n'y avait pas de suivi au long terme (99).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Michalsen et al. Essen, Allemagne 2003	Volontaires sains 15 sujets (13 femmes, 2 hommes, âge $42 \pm 13,8$ ans, IMC 24 ± 4 kg/m ²) Analysés 13 sujets (12 femmes, 1 homme, âge $41,2 \pm 13,4$ ans, IMC $23,9 \pm 4,2$ kg/m ²)	Etude pilote observationnelle mono-centrique	Etudier l'effet du jeûne sur le sommeil	Amélioration de la qualité du sommeil

Tableau 12 : Synthèse de l'étude sur l'impact du jeûne thérapeutique sur le sommeil

1.3.4. Jeûne thérapeutique et obésité

1.3.4.1. Généralités

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme « *une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé* ». L'indice de masse corporelle (IMC) est utilisé pour estimer le surpoids et l'obésité chez les adultes quel que soit leur sexe ou leur âge. Il s'agit néanmoins que d'une approximation de l'indice d'adiposité car tous les individus n'ont pas le même pourcentage de masse grasseuse. Ainsi, pour un même IMC, on peut avoir des sujets ayant une forte masse maigre et peu de masse grasse ou au contraire peu de masse maigre et une forte masse grasse. L'IMC correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en mètres (kg/m^2). Selon l'OMS, le surpoids correspond à un IMC supérieur ou égal à $25\text{kg}/\text{m}^2$ et l'obésité à un IMC supérieur ou égal à $30\text{kg}/\text{m}^2$ (100).

En 2014, l'OMS estime à 1,9 milliards le nombre d'adultes ayant un problème de surpoids ou d'obésité dans le monde dont près de 600 millions obèses. Au niveau de la France, pratiquement la moitié de la population était touchée par un problème de surpoids (32,3%) ou d'obésité (15%) en 2012. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de nombreuses pathologies comme le diabète, les pathologies cardiovasculaires, certains cancers (endomètre, sein, côlon), l'arthrose... La prévention et la prise en charge du surpoids et de l'obésité sont des priorités de santé publique. Le Plan National Nutrition Santé (PNNS) ou le Plan Obésité ont été mis en place par le gouvernement pour lutter contre ce surpoids et l'obésité (100).

La prévention et la prise en charge du surpoids et de l'obésité reposent essentiellement sur les mesures diététiques et l'activité physique. Il existe d'autres approches qui peuvent être utilisées en complément dans le traitement de l'obésité tel que la thérapie comportementale et cognitive, les traitements pharmacologiques et la chirurgie bariatrique. Concernant les traitements pharmacologiques, l'orlistat est actuellement le seul médicament anti-obésité autorisé en France. Il présente une efficacité modeste et des effets indésirables parfois graves. Quant à la chirurgie bariatrique, elle est réservée à des cas d'obésité extrême ($\text{IMC} > 40\text{kg}/\text{m}^2$ ou $\text{IMC} > 35\text{kg}/\text{m}^2$ avec une complication associée) chez l'adulte ne présentant pas de contre-indications psychologiques ou de risques opératoires particuliers. Le jeûne peut-il être envisagé dans l'éventail des prises en charge de l'obésité, pour réduire le poids corporel (100) ?

1.3.4.2. Intérêt du jeûne dans l'obésité

L'emploi du jeûne dans le cadre de l'obésité était une pratique assez répandue dans les années 1960. Les études évaluant l'intérêt du jeûne dans le traitement de l'obésité sont donc pour la plupart relativement anciennes. Nous allons développer une étude, qui bien qu'elle date de 1977, est intéressante du fait qu'elle comporte un suivi à long terme. Ensuite, nous nous intéresserons à deux études plus récentes (101, 102, 103).

La première étude évalue l'effet à long terme du jeûne dans le traitement de l'obésité morbide. L'essai a suivi 207 sujets qui ont effectué un jeûne suivi d'une période de régime. Parmi ces sujets, 121 ont été suivis pendant une période de 7,3 ans. Le jeûne s'est déroulé en milieu hospitalier mais nous ne disposons pas de précisions sur le type de jeûne, le type de régime qui a suivi la période de jeûne ou sur les modalités de suivi de ces sujets en post jeûne. La durée du jeûne a été variable selon les sujets : 49 sujets ont jeûné moins d'un mois, 101 sujets ont jeûné entre un et deux mois et 57 sujets ont jeûnés plus de deux mois. Dans le groupe ayant jeûné moins d'un mois, 17 sujets n'ont pas réellement entrepris le jeûne sans qu'on sache pourquoi. De plus, ce groupe présentait un pourcentage plus important de sujets avec une obésité infantile (survenue avant 5 ans) (101).

Les résultats ont montré qu'à l'issue du jeûne, 22,4% des sujets avaient un poids ne dépassant pas de 30% leur poids idéal dans le groupe ayant jeûné moins d'un mois avec une perte de poids moyenne de 14,1 kg. Ce pourcentage passait à 36,6% dans le groupe ayant jeûné entre un et deux mois pour une perte de poids moyenne de 28,6 kg et à 54,4% dans le groupe ayant jeûné plus de deux mois pour une perte de poids moyenne de 41,4 kg (101).

Après la période de régime, les sujets ayant jeûné moins d'un mois ont perdu 4,8kg supplémentaires tandis que ceux qui ont jeûné plus de deux mois ont perdus 10kg supplémentaires. Il faut toutefois préciser que ces résultats ne sont pas cohérents avec les résultats présentés dans le tableau qui accompagne l'article (101).

Pour les 121 sujets qui étaient suivis pendant 7,3 ans, on constate une diminution du pourcentage de sujets ayant maintenu un poids réduit au fil du temps. La reprise de poids s'est effectuée au même rythme indépendamment de la durée du jeûne. Suite à la reprise de poids, 25 sujets ont entrepris un deuxième jeûne. L'adhérence au jeûne et la perte de poids ont diminué par rapport à la première cure et l'effet a été moins durable (101).

Pour les auteurs, le jeûne était bien toléré étant donné que 75% des sujets avaient jeûné plus d'un mois. De plus, ils supposaient que le pourcentage d'obésité infantile était plus important dans le groupe ayant jeûné moins d'un mois car les habitudes alimentaires étaient plus dures à modifier. Ils concluaient que le jeûne avait un effet à court terme. Selon eux, le jeûne pourrait être intéressant à long terme s'il était accompagné de changements du comportement alimentaire (101).

Toutefois, il faut rester vigilant quant aux résultats obtenus. En effet, il s'agit d'une étude non contrôlée et non randomisée. De plus, le protocole n'est pas détaillé et les résultats sont différents entre l'article et le tableau qui l'accompagne (101).

L'étude que nous allons développer à présent compare les effets d'un jeûne total de 6 jours à une VLCD (very low calorie diet) de 3 semaines et à une LCD (low calorie diet) de 6 semaines. La VLCD apportait 600 kcal par jour et la LCD apportait 1 200 kcal par jour. Chaque groupe comprenait 6 sujets avec un IMC compris entre 30 et 40 kg/m² n'ayant pas de problèmes de santé particuliers. Les sujets du groupe jeûne pratiquaient une activité physique pour avoir un niveau d'activité comparable à la vie quotidienne (102).

La perte de poids moyenne était de 6,1 kg dans le groupe jeûne, 9,2 kg dans le groupe VLCD et 12,6 kg dans le groupe LCD. À perte de poids équivalente, le pourcentage de masse maigre perdue était le plus faible dans le groupe LCD et le plus important dans le groupe jeûne. Les autres paramètres étudiés étaient la sensation subjective de faim et la sensation subjective de fatigue. La sensation subjective de faim et de fatigue étaient les plus importantes dans le groupe jeûne. Elles augmentaient tout au long du jeûne et disparaissaient à la rupture du jeûne. Dans le groupe VLCD, la sensation subjective de faim était élevée et la sensation subjective de fatigue augmentait puis redescendait à son niveau initial. Dans le groupe LCD, la sensation subjective de faim et de fatigue était inchangée (102).

Après trois semaines de suivi, la perte de poids a continué : -1,8 kg pour le groupe jeûne, -1,3 kg pour le groupe VLCD et -1,7 kg pour le groupe LCD. Après dix semaines de suivi, la perte de poids a continué dans le groupe jeûne (-3,5 kg) mais s'est stabilisée dans les deux autres groupes. Et enfin au bout d'un an de suivi, on observe une reprise de poids dans les trois groupes : +2,1 kg dans le groupe jeûne, +10,1 kg dans le groupe VLCD et +12,4 kg dans le groupe LCD. Les auteurs n'expliquent pas cette différence si ce n'est que certains patients avaient tendance à plus jeûner pour contrôler leur poids (102).

L'étude que nous allons développer à présent s'intéresse à l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaires associés suite à un jeûne de trois semaines. Cet essai inclut 108 sujets avec un poids de $131,7 \pm 2,6$ kg et un IMC de $45,4 \pm 0,8$ kg/m². Les sujets ne présentaient pas de pathologies hépatiques, rénale, neurologique, endocrinienne ou de cardiopathies. Ils ne prenaient aucun des médicaments suivants : contraception orale, diurétique, bêtabloquant ou hypolipémiant. Les patients étaient soumis soit à un jeûne modifié avec moins de 200 kcal par jour (pour 89% des patients), soit à un VLCD à 420 kcal par jour (pour les 11% qui prenaient des traitements antihypertenseurs autres que les diurétiques ou les bêtabloquants). Pour tous les patients, l'apport hydrique était de 2 à 2,5 litres par jour. Aucune activité physique n'était proposée aux sujets. Pour les sujets présentant un taux d'acide urique supérieur à 700 mmol/L à partir de la première semaine, un traitement préventif par allopurinol était donné (103).

A la fin de la période de jeûne, les sujets atteignirent un poids de $117,7 \pm 2,4$ kg et un IMC de $40,8 \pm 0,8$ kg/m². En plus de la perte de poids, les auteurs avaient observé une diminution de la pression artérielle systolique (de 143 ± 2 mmHg à 132 ± 2 mmHg) et diastolique (de 92 ± 2 mmHg à 85 ± 2 mmHg), des taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, de triglycérides, de glycémie basale et d'insulinémie. A court terme, on avait une perte de poids ainsi qu'une diminution de la pression artérielle et des paramètres biologiques qui montraient une amélioration de certains facteurs de risques associés (103).

Equipe menant l'étude	Population de l'étude	Design de l'étude	Objectif principal	Résultats
Johnson et al. Los Angeles, Californie, Etats-Unis 1977	207 sujets obèses (192 hommes, 15 femmes, âge moyen 42,2 ans, poids moyen 143 kg) -jeûne<30 jours : 49 (poids initial moyen 143 kg) -jeûne entre 30 et 60 jours : 101 (poids initial moyen 140 kg) -jeûne>60 jours : 57(poids initial moyen 151 kg) Suivi 121 sujets	Etude observationnelle non contrôlée prospective	Evaluer l'effet à long terme du jeûne dans le traitement de l'obésité morbide	Perte de poids qui se poursuit mais ne se maintient pas dans le temps
Johnstone et al. Aberdeen, Royaume-Unis 2010	18 hommes obèses (âge de 20 à 55 ans, IMC de 30 à 40 kg/m ²) : - jeûne : 6 - LCD : 6 - VLCD : 6	Etude contrôlée non randomisée	Comparer les effets d'un jeûne total de 6 jours à une VLCD de 3 semaines et à une LCD de 6 semaines chez des sujets obèses	La perte de masse maigre est plus importante dans le groupe jeûne
Beleslin et al. Serbie 2007	110 sujets obèses (77 femmes et 33 hommes, âge 35±1 an, poids 131,7±2,6 kg, IMC 45,4±0,8 kg/m ²)	Etude non contrôlée, non randomisée	Evaluer les effets du jeûne sur la pression artérielle, le bilan lipidique et la glycémie chez des sujets obèses	A court terme : perte de poids diminution PA et amélioration du bilan lipidique et de la gluco-régulation

Tableau 13 : Synthèse des études sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité

Le jeûne permet une perte de poids immédiate. Mais on peut craindre une reprise de poids au long court. En effet, on sait que 80% des régimes hypocaloriques sans réelle modification des habitudes alimentaires et pratique d'une activité physique se traduisent par une reprise de poids un an après la fin du régime (104).

On sait que la perte de poids apparait quand la dépense énergétique totale est supérieure aux apports énergétiques. L'utilisation de la restriction calorique ou du jeûne dans le traitement de l'obésité repose sur ce même principe. Mais on sait aussi que la restriction calorique alimentaire est à l'origine d'une perte de masse maigre et donc d'une baisse du métabolisme de base c'est-à-dire d'une baisse des dépenses énergétiques responsable de l'effet yo-yo des régimes et de la reprise d'une quantité de poids plus importante à son arrêt, sans oublier le risque de dénutrition protéino-énergétique auquel s'expose les sujets obèses (105).

2. Dangers et contre-indications du jeûne thérapeutique

2.1. Dénutrition

2.1.1. Définition

Selon l'Anaes, « *La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire. L'amaigrissement se différencie de la dénutrition par le caractère non délétère de la perte pondérale. Il peut être volontaire ou non* » (106). Dans le cas du jeûne, les apports sont nuls alors que l'organisme a toujours des besoins protéino-énergétiques. Ces besoins peuvent même être augmentés par une pathologie telle que le cancer ou les maladies inflammatoires cités comme des pathologies pour lesquelles la pratique du jeûne thérapeutique existe. La pratique du jeûne induit une situation de déséquilibre entre les apports et les besoins, le risque de dénutrition est alors important (107).

2.1.2. Diagnostique de la dénutrition

2.1.2.1. Données anthropométriques

La variation du poids est un critère permettant d'évaluer l'état de dénutrition. Mais son interprétation reste délicate car il peut être dû à une perte involontaire de masse maigre ou à une perte volontaire de masse grasse. De plus, la perte de poids peut être masquée par un œdème ou bien amplifiée par une déshydratation. Si la perte de poids est supérieure à 5% en un mois, elle est significative ; si elle est supérieure à 10% en un mois, elle est modérée et si elle est supérieure à 20% en un mois, elle est sévère

permettant ainsi de grader le risque de dénutrition. Ce critère de pourcentage de perte de poids à un mois est un des critères de définition de la dénutrition (108).

La mesure de la taille en plus du poids permet le calcul de l'indice masse corporelle ($IMC = \text{masse (kg)} / \text{taille (m)}^2$). Si l'IMC est compris entre 20 et 18,5 kg/m² le patient présente un risque de dénutrition, entre 18,5 et 13 kg/m² la dénutrition est modérée, et si l'IMC est inférieur à 13kg/m², la dénutrition est sévère, le pronostic vital est alors engagé. L'IMC peut donc être également un marqueur de cette dénutrition (108). En France, la valeur seuil de 21 kg/m² est choisi pour la personne âgée et celui de 18 kg/m² pour le sujet adulte de moins de 70 ans (106). Il faut cependant se méfier de l'IMC qui peut être élevé (supérieur à 21 kg/m²) mais relié à une perte de poids à un mois supérieure à 10 % ce qui peut être le cas chez un sujet obèse dénutri (109). La perte de poids plus que l'IMC permet donc de diagnostiquer la dénutrition. Ces critères sont repris dans le tableur ci-après et permettent de définir comme indiqué la sévérité de la dénutrition (108).

	Non dénutri	Seuil de risque de dénutrition	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Perte de poids (% sur 1 an)	< 5	10	10-20	>20
IMC	20-25	18.5-20	13-18.5	<13

Tableau 14 : Critères d'interprétation des marqueurs et index cliniques de dénutrition.
(d'après Cynober L *et al.* (108))

2.1.2.2. Marqueurs biologiques

Les marqueurs de la dénutrition sont aspécifiques et soumis à de nombreuses variations en dehors des phénomènes de dénutrition. Les plus fréquemment utilisés pour dépister la dénutrition sont l'albumine et la pré-albumine qui sont le reflet direct de la disponibilité des acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines hépatiques. En effet, ces deux protéines sont synthétisées au niveau hépatique. Les deux marqueurs sont associés pour avoir une vision globale du risque de dénutrition. L'albumine qui a une demi-vie longue (20 jours) est un bon marqueur de dénutrition chronique alors que la pré-albumine qui a une demi-vie courte (48 heures) permet de dépister une dénutrition précoce et de suivre l'efficacité de la renutrition (110).

Ces deux protéines diminuent lors de l'inflammation, de manière inversement proportionnelle aux variations des protéines inflammatoires. Il faut donc un dosage des protéines inflammatoires (vitesse de sédimentation, protéine C-réactive et haptoglobine) pour interpréter le taux d'albumine et de pré-albumine. Ainsi, on évoque une dénutrition devant un taux d'albumine inférieur à 30 g/l et/ou de pré-albumine inférieur à 110 mg/l et en l'absence de syndrome inflammatoire. Il faut également garder à l'esprit que ces protéines synthétisées par le foie sont dépendantes du maintien de la fonction hépatique. Elles sont également liées à la fonction rénale et aux pertes intestinales (106, 108).

2.1.3. Conséquences de la dénutrition

Les conséquences cliniques la dénutrition protéino-énergétique sont multiples. Le risque infectieux est augmenté du fait de la diminution de synthèse des protéines de l'immunité. Le volume cardiaque s'amointrit entraînant une bradycardie et une hypotension. La masse du diaphragme et la fonction respiratoire diminuent aussi. La capacité de cicatrisation est diminuée. On observe également une baisse de la masse et de la force musculaire ainsi qu'une fragilisation osseuse conduisant à une majoration du risque d'infection et de décès par infection (111). La dénutrition est connue dans nos sociétés pour être un facteur d'allongement de durée et de coût d'hospitalisation induisant un surcoût de mortalité (112).

2.1.4. Pratique du jeûne et dénutrition

Bien qu'aucune étude n'ai été menée sur les risques de dénutrition lors de la pratique du jeûne, il est primordial de rester vigilant. En effet, lors d'un jeûne la balance énergétique est négative, ce qui entraîne un fort risque de dénutrition. Comme nous venons de le voir, les conséquences de la nutrition sont graves. Il est donc primordial d'effectuer une surveillance lors de la pratique du jeûne pour diagnostiquer une éventuelle dénutrition.

2.2. Syndrome de renutrition inappropriée

2.2.1. Définition

Le syndrome de renutriton inappropriée ou SRI ou refeeding syndrome correspond aux manifestations biologiques et cliniques délétères qui apparaissent lors de la renutrition d'un patient dénutri ou ayant effectué un jeûne prolongé. Nous nous intéresserons ici uniquement au SRI faisant suite à un jeûne prolongé (113).

2.2.2. Physiopathologie

Le jeûne entraîne des mécanismes d'adaptation. Comme nous l'avons vu précédemment, une fois que les réserves de glycogène sont épuisées, l'organisme compense grâce à la lipolyse et à la protéolyse. On observe également une perte en électrolytes (phosphate, magnésium, potassium) qui touche d'abord le milieu intracellulaire ainsi qu'une perte en vitamines et minéraux (113).

Lors de la renutrition, on a un apport de glucose qui peut entraîner un déficit en thiamine ou vitamine B1. Les réserves en thiamine ont été diminuées par le jeûne. Or les besoins en thiamine augmentent lors de l'apport de glucose car c'est un cofacteur du métabolisme glucidique (113).

La renutrition peut également avoir des conséquences sur l'équilibre hydro électrolytique. En effet, si l'apport en glucose est trop important, on aura une hyperglycémie provoquant une augmentation brutale de l'insulinémie. L'augmentation de l'insulinémie va alors provoquer un transfert intracellulaire de phosphore, potassium et magnésium entraînant une diminution de leurs concentrations plasmatiques. L'excès de glucose va également entraîner un état hyperosmolaire (113).

2.2.2.1. Hypophosphorémie

L'hypophosphorémie peut avoir des conséquences graves. En effet, le phosphore est un élément important qui entre dans la formation des phospholipides de la barrière membranaire ainsi que dans la formation de l'ATP, de l'ADN, de l'ARN ou encore du 2,3 diphosphoglycérate qui régule le transport de l'oxygène dans le sang. L'hypophosphorémie va ainsi entraîner entre autre un déficit énergétique dû à la diminution d'ATP et une hypoxie tissulaire par augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (113, 114, 115).

2.2.2.2. Hypokaliémie

Le potassium a également de nombreuses fonctions au sein de la cellule. Il participe notamment à la régulation du pH intracellulaire ou au fonctionnement enzymatique. Le gradient transmembranaire de potassium est capital à l'excitabilité neuromusculaire, au potentiel de repos membranaire et à la rythmicité cardiaque (115).

2.2.2.3. Hypomagnésémie

Le magnésium intervient dans la phosphorylation oxydative et la production d'ATP. Il rentre dans la composition des ribosomes et des acides nucléiques. Il intervient également dans la régulation du flux intracellulaire de calcium (115).

2.2.3. Manifestations cliniques

Les troubles hydro électrolytiques que l'on observe lors du SRI sont à l'origine des manifestations cliniques. Les troubles les plus fréquents touchent les muscles dont le myocarde, le diaphragme et le système nerveux. Mais, le SRI peut dans les cas les plus graves entraîner une défaillance multi viscérale (115).

2.2.3.1. Atteintes cardiaques

Lors de la renutrition, le glucose va entraîner une augmentation du volume extracellulaire par osmolarité. On aura alors une augmentation de la pré-charge qui pourra entraîner une dyspnée. De plus, l'hypophosphorémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque de troubles du rythme cardiaque (113, 115).

2.2.3.2. Atteintes musculaires

L'hypophosphorémie va entraîner une diminution de l'ATP dans les cellules musculaires. On pourra alors observer une faiblesse musculaire voire une rhabdomyolyse en cas de douleurs diffuses. Si les muscles respiratoires sont atteints, cela entraînera une insuffisance respiratoire aiguë (113,115).

2.2.3.3. Atteintes nerveuses

Les troubles hydro électrolytiques décrits précédemment peuvent engendrer des atteintes du système nerveux périphérique de type paresthésies mais également des atteintes du système nerveux central comme des troubles de la conscience, des convulsions voir le coma (113).

Le SRI provoque une carence en thiamine. Cette carence peut être à l'origine d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Elle se manifeste notamment par de la confusion, de la paralysie oculaire et de l'ataxie (113).

2.2.3.4. Troubles hématologiques

L'hypophosphorémie va entraîner un déficit en 2,3 diphosphoglycérate. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène va alors être augmentée entraînant ainsi une diminution de l'apport en oxygène aux tissus. Une hémolyse est alors observée lors du SRI (113).

2.2.4. Prévention

Le SRI peut avoir des conséquences graves voire mortelles. Il est donc important de prévenir le SRI. Afin d'identifier les patients présentant un risque de SRI, le National Institute of Health and Clinical Excellence a établi des critères. Le fait d'avoir un apport nutritionnel faible ou nul depuis plus de dix jours, ce qui est le cas lors du jeûne, est un critère majeur de risque de SRI (116).

La phase de réalimentation est donc une période délicate qui doit donc être accompagnée d'un suivi biologique et clinique. Le suivi biologique consiste en un contrôle de la glycémie, de l'ionogramme sanguin complété par la phosphorémie et la magnésémie et un suivi de la fonction rénale. Le suivi doit se faire sur au moins trois jours. En effet, la phosphorémie, la kaliémie et la magnésémie peuvent être normales avant la renutrition mais cacher un déficit intracellulaire. Le suivi clinique comprend un ECG (113).

2.2.5. Pratique du jeûne et risque de syndrome de renutrition inappropriée

Le jeûne fait partie des principales situations cliniques exposant au risque de syndrome de renutrition inappropriée (115). Dans toutes les études que nous avons décrites au cours de cette thèse, le jeûne est ainsi toujours suivi d'une période de réalimentation progressive.

2.3. Dérive sectaire

2.3.1. Définition

La dérive sectaire a été définie par la Miviludes comme : « *un dévoiement de la liberté de pensée, d'opinion ou de religion qui porte atteinte à l'ordre public, aux lois ou aux règlements, aux droits fondamentaux, à la sécurité ou à l'intégrité des personnes. Elle se caractérise par la mise en œuvre, par un groupe organisé ou par un individu isolé, quelle que soit sa nature ou son activité, de pressions ou de techniques ayant pour but de créer, de maintenir ou d'exploiter chez une personne un état de sujétion psychologique ou physique, la privant d'une partie de son libre arbitre, avec des conséquences dommageables pour cette personne, son entourage ou pour la société.* » (117).

Une liste de critères qui doivent faire penser à une dérive sectaire a été établie par une commission d'enquête parlementaire :

- la déstabilisation mentale
- le caractère exorbitant des exigences financières
- la rupture avec l'environnement d'origine
- l'existence d'atteintes à l'intégrité physique
- l'embrigadement des enfants
- le discours antisocial
- les troubles à l'ordre public
- l'importance des démêlés judiciaires
- l'éventuel détournement des circuits économiques traditionnels
- les tentatives d'infiltration des pouvoirs publics (118).

La santé est un domaine où le risque de dérives sectaires est important. Il représente 40% des signalements reçus par la Miviludes. On promet en général guérison, bien être ou encore développement personnel. Ce risque est encore plus grand pour les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique (PNCVAT) comme le jeûne. Elles ne sont pas reconnues scientifiquement et ne sont donc pas enseignées dans la formation initiale des professionnels de santé (119).

2.3.2. Jeûne et dérive sectaire

Le jeûne n'étant pas reconnu en France, il ne se pratique pas dans le circuit thérapeutique conventionnel. Plusieurs points doivent alerter sur une éventuelle dérive sectaire :

- Les pseudo-thérapeutes : les jeûnes sont souvent encadrés par des naturopathes. Or la profession de naturopathe n'est ni reconnue ni certifiée en France. Il faut donc faire attention aux pseudo-thérapeutes qui promettent des « miracles » ;
- Le coût important du stage ;
- L'isolement : les stages se déroulent souvent en milieu rural. Il faut faire attention à l'isolement qui est un moyen d'emprise ;
- Les jeûnes prolongés ;
- La pratique d'une activité physique parfois intense ;
- Le rejet de la médecine conventionnelle (120).

2.3.3. Cas du respirianisme

Le respirianisme prône le jeûne sec. Selon les principes du respirianisme, il est possible de se nourrir uniquement d'air et de lumière après la réalisation d'un processus sacré de vingt et un jours. L'australienne Ellen Greve, aussi appelée « Jasmuheen » est l'ambassadrice de ce mouvement dans divers pays dont la France. Elle publie des livres, tient des conférences et des stages. En France, aucun décès n'a été recensé. Mais à l'étranger le respirianisme a causé des morts (121).

2.3.4. Jeûne et dérive sectaire pour l'éviter : réagir

Si on soupçonne une dérive sectaire il faut le signaler. On peut se tourner vers :

- la Miviludes (la mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires) ;
- l'ARS qui possède un référent dérives sectaires ;
- l'ordre professionnel concerné ;
- les associations d'aides aux victimes (122).

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité. Il est en contact direct avec les patients. Il peut donc se retrouver face à une personne qui pratique le jeûne. Dans ce cas, le pharmacien devra orienter le patient vers un professionnel de santé (médecin généraliste, oncologue, nutritionniste...). En effet, d'après l'article R.4235-62 du Code de Santé Publique : « *Chaque fois qu'il lui paraît nécessaire, le pharmacien doit inciter ses patients à consulter un praticien qualifié.* » (123).

CONCLUSION

Le jeûne à visée thérapeutique ne laisse personne indifférent, qu'il soit patient ou professionnel de santé. Auprès de certains, il suscite l'engouement de par les nombreuses propriétés thérapeutiques qui lui sont attribuées alors que pour d'autres, il est au mieux inefficace et au pire dangereux. Le but du travail réalisé dans cette thèse, est de faire le point par le biais d'une synthèse des connaissances actuelles, sur l'efficacité et la sécurité du jeûne à visée thérapeutique.

Dans un premier temps, il nous semblait primordial d'appréhender les différents mécanismes permettant à l'organisme de s'adapter en période de jeûne à une balance énergétique négative. Nous avons pu illustrer en nous référant aux grandes voies métaboliques que les réserves énergétiques constituées en période post-prandiale jouaient un rôle déterminant pour subvenir aux besoins en énergie de l'organisme que les organes soient ou non gluco-dépendants. Ainsi, en situation de jeûne, les réserves en glycogène sont vite épuisées, les protéines sont alors fortement mobilisées pour synthétiser du glucose via la néoglucogenèse mais cette situation n'est pas viable au long court. Se met alors en place une période de transition vers la cétogenèse qui permet de prolonger le jeûne en puisant dans les réserves lipidiques et d'épargner les réserves protéiques indispensables à la mobilité et aux défenses contre les infections.

Une fois les mécanismes du jeûne présentés et illustrés, nous nous sommes intéressés aux différentes pratiques du jeûne que leurs motivations soient spirituelles, revendicatives ou thérapeutiques et sur le rôle du professionnel de santé au regard de ces pratiques. En effet quel que soit la motivation du jeûne, ses répercussions sur l'organisme doivent être recherchées, surveillées et accompagnées par l'aide des professionnels de santé.

Enfin, nous nous sommes focalisés sur le jeûne à visée thérapeutique et son intérêt dans différentes pathologies. La cancérologie et les travaux de Valter Longo *et al* qui ont suscités tant d'intérêt dans le monde scientifique et les médias, ont bien évidemment été abordés. Bien que ces travaux paraissent très encourageants, il est important de souligner qu'il ne s'agit pour l'instant que d'études chez l'animal.

Il faut à présent attendre les résultats des différentes études en cours chez l'homme pour confirmer ou réfuter les résultats obtenus chez l'animal.

Ces résultats seront d'un grand intérêt pour justifier ou non d'interdire ou d'encourager la pratique du jeûne thérapeutique en oncologie.

D'autres pathologies ont suscité l'intérêt de la pratique du jeûne thérapeutique chez l'homme : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de l'intestin irritable, les douleurs chroniques, l'hypertension artérielle, les troubles de l'hémostase, le sommeil ou encore l'obésité. Nous les avons présentées au cours de ce travail. Bien que les résultats obtenus semblent intéressants, ils ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité du jeûne pour des raisons bien souvent d'ordre méthodologique. En effet seuls quatre études sur les seize présentées étaient randomisées ; et parmi ces quatre, la randomisation n'était pas précisée pour une étude et inadéquate pour une autre. De plus, ces études étaient de faibles effectifs et mono-centriques entraînant un risque de surestimation des effets.

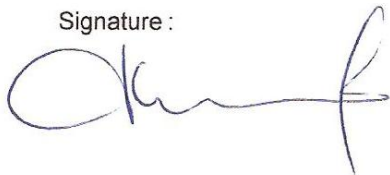
Ainsi pour pouvoir conclure sur l'intérêt du jeûne en thérapeutique, il faudrait réaliser des études contrôlées randomisées et en double aveugle. Cependant, le design des études est un élément compliqué dans le cas du jeûne. En effet, le double aveugle est impossible car le patient sait quel régime il suit. Cette absence de double aveugle peut rendre la randomisation compliquée. Ainsi, le patient peut refuser de jeûner ou au contraire être déçu de ne pas être inclus dans le groupe jeûne et abandonner l'étude. De plus, l'absence de double aveugle peut également entraîner une amplification des effets placebo/nocebo et ceux d'autant plus dans le cas du jeûne où les croyances sur ces vertus sont importantes. Le design de l'étude n'est pas le seul critère qui limite l'interprétation des résultats. La diversité des prises en charge en lien avec le type de jeûne pratiqué ainsi que les modalités de préparation au jeûne et de réalimentation ; l'absence de suivi au long court ou encore la multiplication des critères de jugement sont autant de critères qui rendent les résultats difficilement interprétables et extrapolables. Pour finir les différentes co-interventions à savoir les lavements, l'activité physique ou encore la psychothérapie rendent difficilement identifiables les effets propres au jeûne.

Au regard des connaissances actuelles et des études présentées, il est difficile de conclure sur l'efficacité du jeûne en thérapeutique. D'après ces études relativement peu concluantes, il semble impératif pour les professionnels de santé de rester vigilant aux risques encourus de dénutrition, à l'induction d'un surcroît de mortalité à la reprise de l'alimentation et aux éventuelles dérives sectaires de la pratique de ces jeûnes ainsi la communauté scientifique française à prendre avec précaution et distance les effets thérapeutiques supposés du jeûne.

En conclusion, la pratique du jeûne à visées thérapeutique reste basée sur des connaissances empiriques. Les recherches actuelles et futures sont nécessaires pour permettre d'obtenir des données scientifiques étayées sur les conséquences bénéfiques et délétères du jeûne en thérapeutique qui permettront d'en délimiter les indications et d'établir les contre-indications et les effets indésirables auxquels s'exposent les sujets sains et/ou malades.

Le Président de la thèse,
Pr Joëlle Goudable

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 21 MARS 2016
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



ANNEXES

Annexe 1 : Niveau de risque des patients diabétiques souhaitant faire le jeûne du Ramadan d'après l'American Diabetes Association

Catégorie 1 : très haut risque

- Hypoglycémies sévères dans les trois mois précédant le Ramadan
- Hypoglycémies fréquentes
- Hypoglycémies non reconnues par le patient
- Contrôle glycémique insuffisant
- Acidocétose diabétique dans les trois mois précédant le Ramadan
- Diabète de type 1
- Maladies aiguës
- Syndrome hyperosmolaire dans les trois mois précédant le Ramadan
- Travail physique intense
- Grossesse
- Dialyse chronique

Catégorie 2 : haut risque

- Hyperglycémies modérées (glycémie moyenne entre 10,0 et 16,5 mmol/L, ou HbA1c entre 7,5 et 9 %)
- Néphropathie diabétique avec insuffisance rénale
- Rétinopathie diabétique avancée
- Complications macro-vasculaires avancées impliquant le cœur, le cerveau ou les vaisseaux périphériques
- Patients vivant seuls, traités par insuline ou sulfamide
- Patients vivant seuls affectés par d'autres co-morbidités qui présentent des facteurs de risque
- Patients âgés en mauvaise condition physique
- Etat psychiatrique nécessitant des médicaments pouvant affecter les capacités cognitives, patients atteints de dysfonction cognitive

Catégorie 3 : risque modéré

- Patients bien contrôlés, traités par sécrétagogues de courte durée d'action

Catégorie 4 : risque faible

- Patients bien contrôlés, traités par régime seul, metformine, thiazolidinedione, acarbose, et/ou incrétines, et par ailleurs en bon état général

Annexe 2 : Indications du jeûne Buchinger et CIM 10 correspondantes d'après les lignes directrices élaborées par l'Association médicale jeûne et nutrition (43).

Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques

- Syndrome métabolique (E 88,9).
- Obésité (E 65, E 66).
- Hyperlipidémie (E 78).
- Diabète non insulino-dépendant (E 11).

Maladies cardiovasculaires

- Hypertension artérielle (I 10).
- Maladie coronarienne (I 25) à l'aide de ses facteurs de risque.
- Insuffisance cardiaque (I 50).
- Athérosclérose (I 70), atteintes des artères et artérioles sans précision (I 77.9).
- Insuffisance veineuse, varices et oedèmes des membres inférieurs (I 83, I 87).

Maladies de l'appareil musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Arthroses (M 15-M 19) ; spondylarthrose (M 47) ; dorsalgies (M 54).
- Polyarthrite rhumatoïde (M 05) ; spondylarthrite ankylosante (M 45) ; arthropathies psoriasiques et entéro-pathiques (M 07).
- Lupus érythémateux disséminé (M 32) ; autres atteintes systémiques du tissu conjonctif (M 35).
- Fibromyalgie (M 79).

Maladies du système nerveux

- Migraine (G 43) ; céphalées chroniques (G 44).
- Episodes dépressifs et troubles dépressifs récurrents (F 32, F 33).
- Réaction à un facteur de stress important et troubles de l'adaptation (F 43), autres troubles névrotiques (F 48).

Maladies du système digestif

- Dyspepsie (K 30).
- Syndrome de l'intestin irritable (K 58) ; autres troubles fonctionnels intestinaux (K 59).
- Constipation chronique (K 59.0).
- Maladie de Crohn (K 50), rectocolite hémorragique (K 51).
- Autres gastroentérites et colites non infectieuses (K 52).
- Dégénérescence graisseuse du foie, non classée ailleurs, stéatose hépatique (K 76.0).

Maladies respiratoires

- Bronchite chronique, sans précision (J 42) ; autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (J 44) ; asthme (J 45).
- Rhinite allergique, rhume des foins (J 30).
- Sinusite chronique (J 32).
- Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (J 06.9).

Maladies de l'appareil génito-urinaire

- Cystites récurrentes (N 30).
- Dysménorrhée (N 92) et syndrome prémenstruel (N 94).
- Syndrome climatérique (N 95).
- Stérilité féminine (N 97) et masculine (N 46)

Maladies de la peau et des tissus sous-cutanés

- Dermite atopique (L 20) ; urticaire (L 50).
- Acné (L 70).
- Psoriasis (L 40).

Maladies de l'oeil et de ses annexes

- Glaucome (H 40).

Annexe 3 : Contre-indications du jeûne Buchinger d'après les lignes directrices élaborées par l'Association médicale jeûne et nutrition (43).

Contre-indications formelles

- Cachexie.
- Anorexie mentale.
- Hyperthyroïdie décompensée.
- Artériosclérose cérébrale avancée.
- Insuffisance rénale ou hépatique avancée.
- Grossesse et allaitement.
- Tuberculose, cancer à un stade avancé.

Contre-indications relatives : indications à haut risque¹⁰³

- Dépendances (alcool, drogues, troubles du comportement alimentaire).
- Ulcère de l'estomac et du duodénum.
- Affections coronariennes avancées.
- Décollement de la rétine.
- Psychose.
- Diabète mellitus type 1 (insulinodépendant).
- Maladies tumorales, sclérose en plaques.

Précautions d'emploi avec les médicaments suivants¹⁰⁴

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Corticothérapie systémique.
- Antihypertenseurs (en particulier les bêta-bloquants et les diurétiques).
- Antidiabétiques oraux et insuline.
- Contraceptifs oraux (effet réduit, parfois supprimé).
- Psychotropes (en particulier les neuroleptiques et le lithium).
- Anti-épileptiques.

Critères de rupture du jeûne

- Troubles du rythme cardiaque.
- Troubles gastro-intestinaux persistants.
- Kaliémie < 3,0 mmol/L, natrémie < 125 mmol/L, chlorémie < 90 mmol/L.
- Dépression cardiovasculaire symptomatique d'au moins 2 jours :
 - rythme cardiaque < 45/min ;
 - tension artérielle systolique < 70 mm Hg et/ou diastolique < 40 mm Hg.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delestrade T. Le jeûne, une nouvelle thérapie ? Arte. 2011.
2. Portail Cancer Environnement du Centre Léon Bérard. Point sur le jeûne et ses effets combinés à la chimiothérapie. [En ligne]. 2015. [cité le 29 février 2016].
Disponible : <http://www.cancer-environnement.fr/330-Point-sur-le-jeune-therapeutique.ce.aspx>
3. Barry C, Dufaure I, Falissard B, Gueguen J. Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. Inserm ;2014. 114 p.
4. Melchior J-C, Crenn P. Anorexie. In : Bletry O, Girszyn N, Gepner P, Kahn J-E et coll. Du symptôme à la prescription en médecine générale : symptômes, diagnostique, thérapeutique. Paris : Masson; 2009. p. 80-83.
5. Stephen D. Hursting, Jackie A. Lavigne, David Berrigan, Susan N, et al. Calorie Restriction, Aging, and Cancer Prevention: Mechanisms of Action and Applicability to Humans. Annual Review of Medicine. 2003 ;54 :132-52.
6. Cynober L, Crenn P, Messing B. Dénutrition. Rev Prat. 2000;50:1593-9.
7. Oppert JM. Mesure des dépenses énergétiques et de l'activité physique. In : Basdevant A, Laville M, Lerebours E. Traité de nutrition clinique de l'adulte. Paris : Médecine Science Flammarion ;2001.p. 337-44.
8. Schiffer T, Weitzberg E, Lundberg JO, Larsen FJ. Dietary inorganic nitrate reduces basal metabolic rate in man. *Nitric Oxide*. 2013 ;31 Suppl 4 :S75.
9. Collège des enseignants de nutrition. La dépense énergétique. [En ligne]. 2010. [cité le 25 février 2016]. Disponible :
http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_3/site/html/cours.pdf
10. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 1918;4:370-3.
11. Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. Eur J Clin Nutr. 1996;50(2):72-92.

12. Fagour C, Cherifi B, Gonzalez C, Maury E, Gin H, Rigalleau V. Mesurer la dépense énergétique en pratique clinique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2013 ;7(6).525-32.
13. Collège des enseignants de nutrition. Utilisation des substrats énergétiques. [En ligne]. 2011. [cité le 20 novembre 2015]. Disponible : http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/cours.pdf
14. Laville M. Métabolisme du jeûne et de l'homme nourri. In : Basdevant A, Laville M, Lerebours E. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Paris : Médecine Science Flammarion ;2001. p. 45-52.
15. Henry C. Body mass index and the limits of human survival. *Eur J Clin Nutr*. 1990 ;44 :324-35.
16. Ferreira A, Petretti C, Vasina B. *Biologie de l'Alimentation Humaine Tome 1*. Paris :Studyrama, École de diététique et nutrition humaine ;2015. 545 p.
17. Beaufrère B, Leverve X. Physiologie du jeûne. In: Leverve X, Erny P, Cosnes J, Hasselmann M. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris: Mariette Guéna;1998. p. 215-28.
18. Guillard JC, Limbach S. Vitamines. In: Leverve X, Erny P, Cosnes J, Hasselmann M. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris: Mariette Guéna;1998. p. 126-43.
19. Cahill G. Starvation in man. *N Engl J Med*. 1970 ;282 :668-75.
20. Deshusses Epelly S. *Suivi médical de 55 grévistes de la faim : enseignements et recommandation*. [Thèse d'exercice]. Genève, Suisses : Faculté de Médecine de l'Université de Genève; 2000.
21. Robin J, Frain M, Sardet C et al. Protein and lipid utilization during long term fasting in emperor penguins. *Am J Physiol*.1998; 254 : 61-8.
22. Noye JC. *Le grand livre du jeûne*.Paris :Albin Michel ;2007. 352p.
23. Salti I, Bénard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries, results of the Epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*. 2004;27 (10) : 2306-11.
24. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care*. 2010 ; 33(8) : 1895-902.

25. Marquet A. Accompagnement des patients diabétiques au cours du jeûne du Ramadan : implication et besoins des équipes officinales. Th D Pharm, Grenoble ; 2013.
26. Chirani M, Gourrier P, Ricard M, Weill A. Appel interreligieux au jeûne, à la prière et au partage contre la violence et la division. [En ligne]. 2015. [cité le 5 avril 2015]. Disponible : http://www.lavie.fr/actualite/documents/appel-interreligieux-au-jeune-a-la-priere-et-au-partage-contre-la-violence-et-la-division-10-02-2015-60411_496.php
27. Anonyme. Le médecin devant une grève de la faim. [En ligne]. 2005. [cité le 5 avril 2015]. Disponible : <http://www.fm.usj.edu.lb/anciens/files/bioethique/faim.pdf>
28. Siméant J. La grève de la faim. Presses de Sciences Po, 2009.142p.
29. Sénat. Les conditions de détention dans les établissements pénitentiaires en France (tome 1, rapport). [En ligne]. 2000. [cité le 3 avril 2015]. Disponible : http://www.senat.fr/rap/199-449/199-449_mono.html#toc107
30. World Medical Association. Déclaration de Tokyo de l'Association Médicale Mondiale directives à l'intention des médecins en ce qui concerne la torture et autres peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants en relation avec la détention ou l'emprisonnement. World Medical Association ; 2006. 2 p.
31. World Medical Association. Déclaration de Malte de l'Association Médicale Mondiale sur les Grévistes de la Faim. World Medical Association ; 2006. 5p.
32. Fayeulle S, Renou F, Protais E, Hédouin V, Wartel G, Yvin JL. Prise en charge médicale de la grève de la faim en milieu carcéral. Presse Med. 2010; 39(10): 217–22.
33. Martin J. Attitude médicale en cas de grève de la faim A propos de la problématique du traitement sous contrainte. Santé publique 2002;14(4) :473-9.
34. Code de la santé publique - Article R.4127-9 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912870&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100625>
35. Code de la santé publique - Article R.4127-36 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006912898>

36. Code de la santé publique - Article L.1111-4 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685767&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
37. Code Civil - Article 16-3 [En ligne]. Code Civil. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070721&idArticle=LEGIARTI000006419297>
38. Romdhane H. grève de la faim des détenus, un conflit de droits non réglé par la loi . *Droit Déontologie & Soins* 8. 2008 ;8(1) : 19–32.
39. Anonyme. Refus de soins et transfusion sanguine Etat du droit après la loi du 4 mars. 2002. [En ligne]. 2002. [cité le 2 février 2015]. Disponible :
<http://www.prevensectes.com/transfusion.pdf>
40. Delestrade T. *Le jeûne, une nouvelle thérapie*. Paris : Arte éditions, La découverte, 2013. 224 p.
41. International Association of Hygienic Physicians. International Association of Hygienic Physicians . [En ligne]. 2015. [cité le 20 novembre 2015]. Disponible :
<http://www.iahp.net/>, consulté le 20 mars 2015.
42. Françoise Wilhelmi de Toledo. *L'art de jeûner. Manuel du jeûne thérapeutique* Buchinger. St-Julien-en-Genevois : Jouvence éditions, 2014. 240 p.
43. Association médicale jeûne et nutrition. Lignes directrices à la thérapie de jeûne. *Forschende Komplementärmedizin Klass Naturheilkd*. 2002;9:189–198.
44. Association médicale jeûne et nutrition. Association médicale jeûne et nutrition. Jeûne et nutrition. [En ligne]. 2014.[cité le 3 mars 2015]. Disponible :
<http://aerztegesellschaft-heilfasten.de/>
45. Lemar J. L'appellation "jeûne thérapeutique" est-elle fondée ou usurpée ? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme. [Thèse de doctorat]. Grenoble, France : Université Joseph Fournier; 2011.
46. Suzuki J, Yamauchi Y, Horikawa M, Yamagata S. Fasting therapy for psychomatic diseases with special references to its indication and therapeutic mechanism. *Tohoku J Exp Med*. 1976;118:245-59.
47. Masuda A, Nakayama T, Yamanaka T, Hatsutanmaru K, Tei C. Cognitive behavioral therapy and fasting therapy for a patient with chronic fatigue syndrome. *Intern Med*. 2001;40(11):1158-61.

48. Nakamura H, Shimoji K, Kouda K, Tokunaga R, Takeuchi H. An adult with atopic dermatitis and repeated short-term fasting. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2003;22 (5):237-40.
49. Institut national du cancer. Le ou les cancers ? [En ligne]. 2011. [cité le 3 janvier 2015]. Disponible : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
50. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Qu'est-ce que le cancer ? [En ligne]. 2011. [cité le 3 janvier 2015]. Disponible : <http://www.fondation-arc.org/Face-au-cancer/qu-est-ce-que-le-cancer.html#>
51. Organisation Mondiale de la Santé. World Cancer Report 2008. [En ligne]. 2008. [cité le 5 janvier 2015]. Disponible : http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
52. Institut national du cancer. Nutrition et cancers Alimentation, consommation d'alcool, activité physique et poids. [En ligne]. 2015. [cité le 6 janvier 2015]. Disponible : http://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INCa/INCa_Nutrition-et-cancers-grand-public_2015.pdf
53. Quintin L, Castetbon K, Mennen L, Hercberg S. Alimentation, nutrition et cancer : vérités, hypothèses et idées fausses. Programme National Nutrition Santé ; 2003. 54 p.
54. Ancellin R, Barrandon E, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations. Programme National Nutrition Santé ; 2009. 58p.
55. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment : from model organisms to patients. *Oncogene.* 2011;30:3305-16.
56. 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;4(1):e13.
57. Longo VD, Ellerby LM, Bredesen DE, Valentine JS, Gralla EB. Human Bcl-2 reverses survival defects in yeast lacking superoxide dismutase and delays death of wild-type yeast. *J Cell Biol.* 1997;137:1581-8.
58. Aoki K, Matsui J, Kubota N, Nakajima H, Iwamoto K, Takamoto I, Tsuji Y, et al. Role of the liver in glucose homeostasis in PI 3-kinase p85alpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:842-53.

59. Kroemer G, Mario G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010;40:280-93.
60. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. Starvation dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:8215-20.
61. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, et al. Reduced Levels of IGF-1 Mediate Differential Protection of Normal and Cancer cells in Response to Fastinf and improve chemotherapeutic index. *Cancer Research*. 2010;70:1564-72.
62. Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*. 2009;458:725-31.
63. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*. 2010;328:321-6.
64. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28. Review. Erratum in: *Nat Rev Cancer* 9: 224.
65. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:159-69.
66. Goodwin PJ, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002;20:42-51.
67. Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:1039-47
68. Coutte L, Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond E. PI3K-AKT-mTOR pathway and cancer. *Bull Cancer*. 2012;99:173-80.
69. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro dig*. 2009;1(3):187-9.
70. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392-5.
71. Raynard B. Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ? *Nutrition clinique et métabolisme*. 2015 ;29(2):132-5
72. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:90-9.

73. Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British journal of cancer*. 2010;102(6):966-71.
74. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos VE et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Investigational new drugs*. 2014;32(2):382-7.
75. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Changan L, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging*. 2009;12:1-20.
76. Inserm. Polyarthrite rhumatoïde. [En ligne]. 2011. [cité le 11 novembre 2015]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide>
77. Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie-aspects médico-sociaux et organisationnels. Argumentaire. Mars 2007. [En ligne]. Haute autorité de santé ;2007. 264 p. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
78. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):208-14.
79. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(2):77-94.
80. Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979;8(4):249-55.
81. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, Hovi K, Forre O. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1991;338(8772):899-902.
82. Fraser DA, Thoen J, Rustan AC, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Changes in plasma free fatty acid concentrations in rheumatoid arthritis patients during fasting and their effects upon T-lymphocyte proliferation. *Rheumatology*. 1999;38(10):948-52.
83. Fraser DA, Thoen J, Djoseand O, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):357-62.

84. Fraser D.A, Thoen J, Reseland JE, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):394-401.
85. Abendroth, A, Michalsen A, Ludtke R, Ruffer A, Musial F, Dobos GJ, Langhorst J. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forsch Komplementmed*. 2010;17(6):307-13.
86. Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Schwickert M, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:22.
87. Hagen, KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006400.
88. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale juin 2009. [En ligne]. 2013. [cité le 20 novembre 2015]. Disponible : www.snfge.org/download/file/fid/287
89. Haggè H. Les traitements alternatifs dans le syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009;33(1):79-83.
90. Ducrotté P. Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009;33 (1):68-78.
91. Kanazawa, M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med*. 2006;13(3):214-20.
92. Haute autorité de santé. Recommandations professionnels. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. [En ligne]. 2008. [cité le 15 décembre 2015]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200901/douleur_chronique_recommandations.pdf
93. Michalsen A, Kuhlmann MK, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Dobos GJ. Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion. *Nutr Neurosci*. 2006;9(5-6):195-200.

94. Haute autorité de santé. Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. [En ligne]. 2010. [cité le 20 décembre 2015]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/note_de_cadrage_evaluation_des_medicaments_antihypertenseurset_place_dans_la_strategie_therapeutique.pdf
95. Programme National Nutrition Santé. Hypertension artérielle alimentation et mode de vie état des lieux et pratiques. [En ligne]. 2006. [cité le 20 décembre 2015]. Disponible : <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SyntheseHTA.pdf>
96. Goldhamer AC, Lisle DJ, Parpia B, Anderson SV, Campbell TC. Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *J Manipulative Physiol Ther.* 2001;24(5):335-9.
97. Goldhamer AC, Lisle DJ, Sultana P, Anderson SV, Parpia B, Hughes B, et al. Medically supervised water-only fasting in the treatment of borderline hypertension. *J Altern Complement Med.* 2002;8(5):643-50.
98. Huber R, Nauck M, Basler N, Haas B, Mattern M, Ludtke R, et al. Effects of subtotal fasting on plasmatic coagulation, fibrinolytic status and platelet activation: a controlled pilot study in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(3):212-8.
99. Michalsen A, Schlegel F, Rodenbeck A, Ludtke R, Huether G, Teschler H, et al. Effects of short-term modified fasting on sleep patterns and daytime vigilance in non-obese subjects: results of a pilot study. *Ann Nutr Metab.* 2003;47(5):194-200.
100. Haute autorité de santé. Recommandations de bonne pratique Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours Recommandations pour la pratique clinique argumentaire septembre 2011. [En ligne]. 2011. [cité le 13 novembre 2015]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
101. Johnson D, Drenick EJ. Therapeutic fasting in morbid obesity. *Arch Intern Med.* 1977;137(10):1381-2.
102. Johnstone AM. Use of the cellular model of body composition to describe changes in body water compartments after total fasting, very low calorie diet and low calorie diet in obese men. *International Journal of Obesity.* 2010;34:908–918.
103. Beleslin B, Ciric J, Zarkovic M, Vujovic S, Trbojevic B, Drezgic M. The effects of three week fasting diet on blood pressure, lipid profile and glucoregulation in extremely obese patients. *SrpArh Celok Lek.* 2007;135(7-8):440-6.

104. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Risques sanitaires liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement Rapport d'expertise. [En ligne]. 2010. [cité le 30 octobre 2015]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0099Ra.pdf>
105. Dullo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. Comment les régimes amaigrissants font grossir : d'une perspective d'autorégulation de la composition corporelle. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2013. 48(1) : 15-25.
106. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Service des recommandations professionnelles. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. [En ligne]. 2003. [cité le 3 mars 2016]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitration_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf
107. Cynober L. Physiopathologie de la dénutrition. Revue francophone des laboratoires. 2014; 465(1):47-52.
108. Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M. Evaluation clinic-biologique de la dénutrition. Annales de biologie Clinique. 2004 ; 62(4) : 395-403
109. Kaidar-Person O, Person B, Swonstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition ? Part B: minerals Obesity surgery. Obes Surg. 2008; 18(8): 1028-34.
110. Bollag D, Genton L, Pichard C. L'évaluation de l'état nutritionnel. Ann Med Intern. 2000;151:575-83.
111. Raynaud-Simon A, Lesourd B. Dénutrition du sujet âgé conséquences cliniques. La presse médicale. 2000 ; 29:2183-90.
112. Antoun S, Basdevant A, Bouteloup C, Cano N, Ciangura C, Colomb V, et al. Dénutrition une pathologie méconnue en société d'abondance. Paris : Ministère de la santé et des sports, Société française nutrition clinique et métabolisme ;2010 .92 p.
113. Lescot T, Pardo E. Le syndrome de renutrition inappropriée. Médecins Conférence d'Actualisation. [En ligne]. Société française anesthésie réanimation; 2015. 12 p. Disponible : <http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/syndrome-de-renutrition-17-lescot-1442330538.pdf>
114. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care. 2010:1-8.

115. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1448-55.
116. National Collaborating Centre for Acute Care. *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition*. National Collaborating Centre for Acute Care ; 2006. 176 p.
117. Miviludes. Qu'est-ce qu'une dérive sectaire ? [En ligne]. Année inconnue. [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire>
118. Miviludes. Comment la détecter ? [En ligne]. Année inconnue. [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/comment-la-d%C3%A9tecter>
119. Miviludes. Quand une dérive thérapeutique devient-elle sectaire ? [En ligne]. Année inconnue. [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/les-d%C3%A9rives-sectaires-dans-le-domaine-de-la-sant%C3%A9/quand>
120. Miviludes. *Rapport au premier ministre. La documentation française ; 2009. 336 p.*
121. Miviludes. Quelles sont les méthodes les plus répandues ? [En ligne]. Année inconnue. [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/les-d%C3%A9rives-sectaires-dans-le-domaine-de-la-sant%C3%A9/quell>
122. Miviludes. Quelles instances saisir ? [En ligne]. Année inconnue. [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/quelles-instances-saisir>
123. Code de la santé publique - Article R.4235-62 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913719&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20060427>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CHAMBOUVET Pauline

Le jeûne thérapeutique : Conséquences métaboliques, pratiques, intérêts et limites en santé

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 132p.

RESUME

Le jeûne thérapeutique est un sujet très médiatisé et controversé. L'objectif de ce travail est de faire le point à l'aide des connaissances actuelles sur l'efficacité et la sécurité du jeûne à visée thérapeutique.

Dans un premier temps, nous avons étudié les différents mécanismes permettant à l'organisme de s'adapter en période de jeûne à une balance énergétique négative. Nous avons illustré en reprenant les grandes voies métaboliques le rôle déterminant des réserves constituées en période post-prandiale pour subvenir aux besoins en énergie de l'organisme que les organes soient ou non gluco-dépendants.

Dans un deuxième temps, nous avons présenté les différentes pratiques du jeûne et le rôle du professionnel de santé lors de ces pratiques.

Puis nous nous sommes focalisés sur le jeûne à visée thérapeutique et son intérêt dans différentes pathologies. La cancérologie et les travaux très encourageants de Valter Longo *et al* ont bien évidemment été abordés. Mais il ne s'agit pour l'instant que de résultats chez l'animal. D'autres pathologies ont suscité l'intérêt de la pratique du jeûne thérapeutique chez l'homme : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de l'intestin irritable, les douleurs chroniques, l'hypertension artérielle, les troubles de l'hémostase, le sommeil ou encore l'obésité. Nous les avons présentées au cours de ce travail.

Toutefois face à ces études relativement peu concluantes, il nous semblait impératif de rappeler la nécessité pour les professionnels de santé de rester vigilant aux risques encourus de dénutrition, à l'induction d'un surcroît de mortalité à la reprise de l'alimentation et aux éventuelles dérives sectaires liées à ces pratiques du jeûne et qui mène ainsi la communauté scientifique Française à prendre actuellement avec précaution et distance les effets thérapeutiques supposés du jeûne.

MOTS CLES

Jeûne thérapeutique
Cancérologie
Dénutrition
Voies métaboliques

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Mme BLOND Emilie, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Mme DENIS-COLLOMB Hélène, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 21 avril 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

2, Rue Jean Padel – 42490 Fraisses