



HAL
open science

Restriction calorique, santé et longévité

Jawad Assri

► **To cite this version:**

Jawad Assri. Restriction calorique, santé et longévité. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02324749

HAL Id: dumas-02324749

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02324749>

Submitted on 22 Oct 2019

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE Lundi 21 octobre 2019

PAR

M. ASSRI Jawad

Né(e) le 28 septembre 1989 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Restriction Calorique, Santé et Longévité

JURY :

Président : Dr DI GIORGIO Carole

Membres : Dr LEGRAND Catherine, Dr TELLIER Edwige



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens :

M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission :

Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI

Conseiller du Doyen :

M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires :

M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites :

M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER,

M. Henri PORTUGAL

Professeurs honoraires :

M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M.

Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-

Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet :

Mme Aurélie BELENGUER

Responsable de la Scolarité :

Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
--

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE
--

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER Mme
Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER
M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle FANCIULLINO
Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-
CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

Mme Nadège NEANT

PHARMACOCINETIQUE

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Je tiens à remercier :

- *Ma famille, pour m'avoir supporté toutes ces années,*
- *Au Dr Di Giorgio Carole, pour avoir inlassablement corrigé chacune des versions de ce travail, dimanches et fériés compris !*
- *A tous mes amis, camarades, collègues, peu importe, vous connaître est un honneur,*
- *A la faculté de pharmacie de la Timone et tout son personnel pour tous ces moments passés à apprendre, rire, stresser, flâner...*
- *A toutes les pharmacies qui m'ont permis d'exercer, me tromper et apprendre,*
- *A mon ordinateur, toujours fidèle au poste,*
- *A la plage du Mourillon, pour m'avoir rafraîchi les idées,*
- *A MicrosoftTM pour son « assistance personnalisée afin d'optimiser l'expérience utilisateur »,*
- *A l'Etre Humain, qui malgré ses imperfections reste un bijou de la Nature,*
- *... et à tous ceux que j'oublie, parce que chacun compte...*

Table des matières

Introduction :	13
1. Notions fondamentales	15
1.1. Définitions et données épidémiologiques	15
1.2. Pathologies responsables de la diminution de l'espérance de vie	18
1.2.1. Les Maladies Cardiovasculaires (MCV)	22
1.2.2. Le cancer	28
1.2.3. Les maladies respiratoires chroniques (MRC)	30
1.2.4. Le diabète	32
1.2.5. Maladie d'Alzheimer et Autres Démences (MAAD)	34
1.3. Facteurs influençant l'espérance de vie	35
1.3.1. Facteurs alimentaires	36
1.3.2. Les facteurs comportementaux	42
1.4. Le vieillissement : causes et mécanismes	52
1.4.1. Définition	52
1.4.2. Causes du vieillissement	52
1.4.3. Mécanismes du vieillissement	57

2. Bases de nutrition	62
2.1. Les besoins nutritionnels.....	63
2.1.1. Les besoins énergétiques	63
2.1.2. Besoins structuraux	69
2.2. Les nutriments	71
2.3. L'eau	71
2.4. L'ATP : produit final du métabolisme énergétique	73
2.4.1. Définition	73
2.4.2. Utilisation de l'ATP.....	74
2.4.3. Production et régénération de l'ATP.....	75
2.5. Les glucides	77
2.5.1. Définitions.....	77
2.5.3. Les principales sources de glucides.....	82
2.5.4. Rôles des glucides	87
2.5.5. Utilisation des glucides	90
2.5.6. Les recommandations en consommation des glucides	102
2.6. Les lipides.....	104
2.6.1. Définition	104
2.6.2. Classification	104
2.6.3. Fonction des lipids	112
2.6.5. Rôle structural des lipids.....	120
2.6.6. Rôle fonctionnel des lipids	121
2.6.7. Les recommandations de consommation des lipids	125
2.7. Les protéines	127
2.7.1. Définition	127
2.7.2. Classification	128
2.7.3. Sources de proteins.....	130
2.7.4. Rôles des proteins	131
2.7.5. Métabolisme des acides aminés	133
2.7.6. Recommandations de consommation des proteins.....	141
2.8. Les micronutriments	143
2.8.1. Les vitamines	143
2.8.2. Les oligoéléments minéraux	146
2.9. Les principales recommandations nutritionnelles pour une alimentation saine, et modèles de construction de repas équilibrés.....	149

3.	<i>La Restriction Calorique (RC)</i>	156
3.1.	<i>Définition</i>	156
3.2.	<i>Effets de la RC sur l'Homme</i>	156
3.2.1.	<i>Données provenant d'études cliniques ciblées</i>	158
3.2.2.	<i>Autres effets observés de la RC :</i>	169
3.2.3.	<i>Les effets d'une RC sévère : la Minnesota semi-starvation study</i>	171
3.2.4.	<i>Bilan des effets de la RC sur l'Homme</i>	172
3.3.	<i>Les mécanismes de la RC</i>	173
4.	<i>Pratique diététique et conseil à l'officine</i>	180
4.1.	<i>Détection des personnes à risque de pathologies chroniques liées à l'alimentation</i>	180
4.2.	<i>Conseils de nutrition pour les personnes atteintes de pathologies chroniques</i>	182
4.3.	<i>Conseils à associer à la mise en place et au suivi d'un programme de restriction alimentaire</i>	186
4.3.1.	<i>Prérequis</i>	186
4.3.2.	<i>Mise en place d'une restriction calorique :</i>	187
4.4.	<i>Quelques pratiques complémentaires pour optimiser la RC</i>	189
4.4.1.	<i>Améliorer l'observance du régime</i>	189
4.4.2.	<i>L'Activité Physique (AP)</i>	190
4.4.3.	<i>Le repos, la recuperation</i>	196
5.	<i>Différents régimes et typologie alimentaires alternatifs à la RC</i>	198
5.1.	<i>Le jeûne intermittent</i>	198
5.2.	<i>Le régime « low carb »</i>	199
5.3.	<i>Régimes hyperprotidiqes</i>	200
5.4.	<i>Régimes « naturels »</i>	201
5.5.	<i>Régime méditerranéen</i>	202
5.6.	<i>Régime végétarien et ses dérivés</i>	203
5.7.	<i>Les régimes minceur et leur impact sur la santé</i>	204
5.7.1.	<i>Quelques chiffres</i>	204
5.7.2.	<i>Définition</i>	205
5.7.3.	<i>Méthode de travail</i>	205
5.7.4.	<i>Les différents régimes analysés</i>	206
5.7.5.	<i>Synthèse du rapport</i>	210
5.7.6.	<i>Les conclusions du rapport d'expertise</i>	213
	Conclusion :	217
	Bibliographie :	218

Introduction :

Selon l’OMS, les maladies “non transmissibles” comme les maladies cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives et cancers représentent les principales causes de mortalité dans le monde, et sont responsables des plus grandes causes d’années vécues en mauvaise santé et de mortalité prématurée (1).

On sait aujourd’hui que des mesures hygiéno-diététiques adaptées, telles qu’une activité physique régulière, une alimentation équilibrée, variée, sans excès de gras ou de sucre, ainsi qu’un bon repos sont des facteurs clés d’une vie longue et en bonne santé.

On sait également que le tabac, l’alcool, la sédentarité et l’obésité sont des causes de mortalité prématurées ou de maladies chroniques.

Récemment, un nouvel outil diététique fait son apparition en médecine clinique : la diète.

Bien que pratiquée depuis des millénaires dans de nombreuses civilisations et communautés religieuses, le manque de données concernant les conséquences d’une diète sur l’être humain ne permet pas encore d’en déterminer l’utilité et l’efficacité.

Ceci est d’autant plus important qu’une diète inadaptée peut conduire à des carences graves, surtout chez un sujet déjà fragilisé (2).

Depuis quelques décennies, des études se sont multipliées pour déterminer quels sont les effets des diètes et divers régimes sur les organismes biologiques en général, et sur l’être humain en particulier (3).

Parmi ces diètes, l’une d’entre elles fait l’objet d’une controverse particulière : la Restriction Calorique (RC).

Cette pratique alimentaire consiste à réduire son apport calorique de manière permanente. Ses effets ont été largement démontrés chez les levures, les invertébrés, la souris et les primates non-humains, où un allongement de l’espérance de vie, de l’espérance de de vie en bonne santé, et un recul des maladies chroniques ont été observés.

Cependant, aucune preuve concrète n’a encore été établie chez l’être humain, ce qui est donc l’objet de ce travail.

Quels sont les effets de la Restriction calorique sur la santé et longévité humaine ?

La première partie portera sur des notions fondamentales comme les données épidémiologiques de santé publique, et les causes et mécanismes connus du vieillissement.

La deuxième partie portera sur les bases de nutrition, détaillant les phénomènes biochimiques et physiologiques de l'alimentation.

Enfin, la dernière partie exposera plus en détail ce que les recherches récentes ont mis à jour à propos de la corrélation entre RC, santé et longévité ; ainsi que sa mise en pratique et les régimes alternatifs proposés.

Ceci afin de conclure sur l'utilité, l'efficacité, et les perspectives ouvertes par ces nouvelles potentielles thérapies.

1. Notions fondamentales

1.1. Définitions et données épidémiologiques

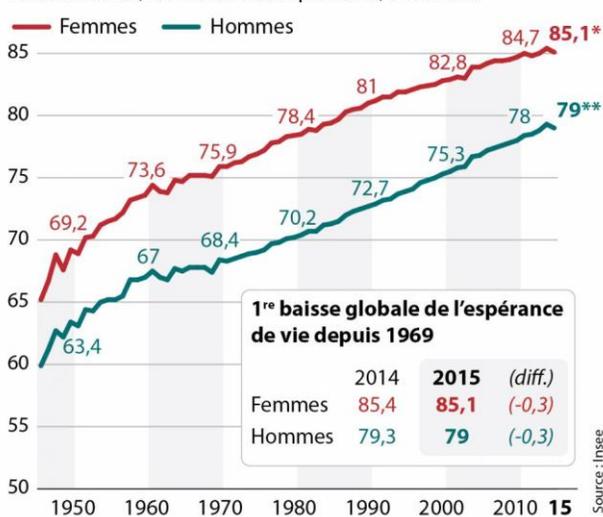
Santé: Le préambule de la Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la santé comme "un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité"(1).

Enjeu démographique, économique, politique et social majeur, elle est un droit fondamental pour tout être humain, quelle que soit son origine ethnique, ses opinions politiques, ou son niveau socio-économique. En 2014, la France a dépensé près de 260 milliards d'euros dans la santé, soit environ 11,5% de son PIB(2). A l'échelle individuelle, la santé est un facteur majeur d'espérance de vie, de niveau de vie et d'autonomie.

Espérance de vie: Elle correspond à la durée de vie moyenne qu'une population peut espérer atteindre si elle vivait toute sa vie dans des conditions données. L'espérance de vie varie d'un pays à l'autre en fonction de nombreux paramètres sociaux et environnementaux. En France, l'espérance de vie a augmenté jusqu'en 2014. Puis, après avoir reculé en 2015, elle s'est remise à progresser en 2016 pour les femmes et les hommes. En 2017, cette hausse s'est poursuivie pour les hommes (+ 0,2 an par rapport à 2016) tandis que l'espérance de vie des femmes est restée stable. Ainsi, en 2018, l'espérance de vie à la naissance était de 85,7 ans pour les femmes, et 80,1 ans pour les hommes(3).

L'espérance de vie

À la naissance, en France métropolitaine, en années

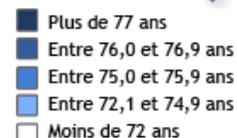
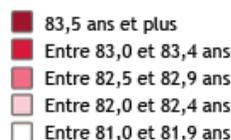
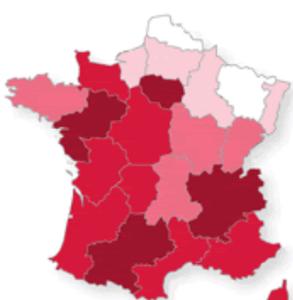


*85 en France entière **78,9 en France entière Note : données provisoires de 2013 à 2015

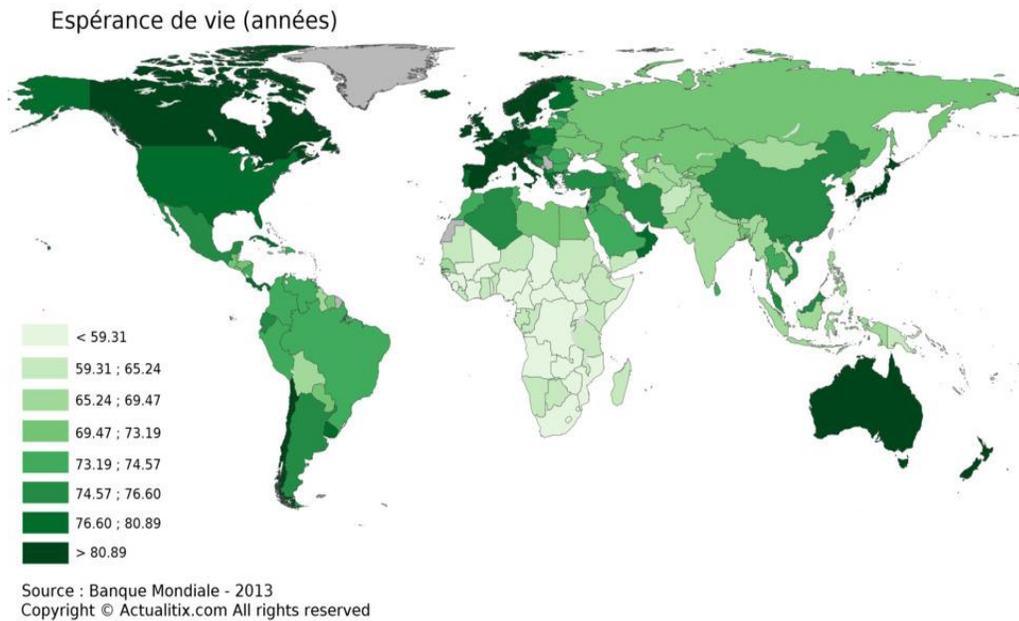
L'espérance de vie en France

Espérance de vie à la naissance des femmes, 2001-2002

Espérance de vie à la naissance des hommes, 2001-2002

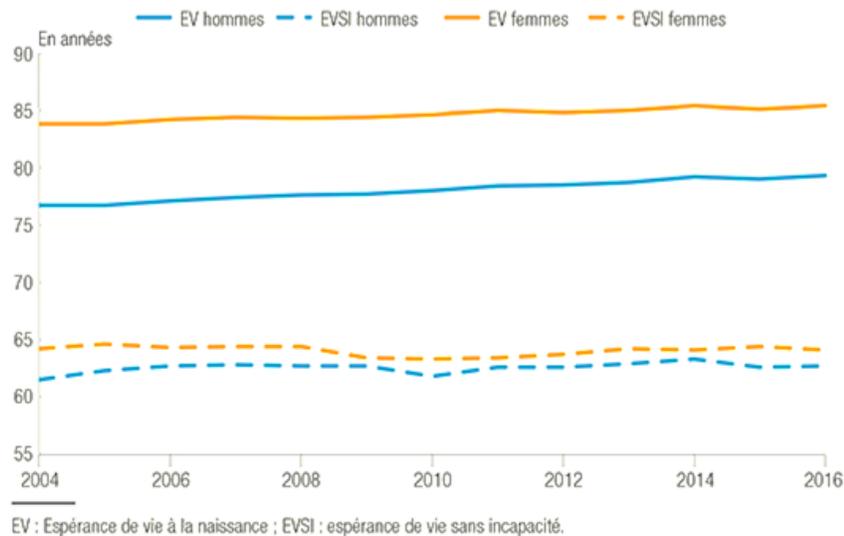


Courbe et carte de l'espérance de vie chez les hommes et chez les femmes en France (INSEE.fr)



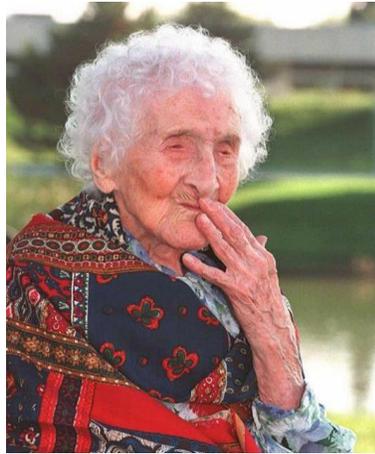
Carte de l'espérance de vie en 2013 dans le monde

Espérance de vie en bonne santé (EVBS): C'est le nombre d'années qu'un individu peut espérer vivre en bonne santé au sein de son espérance de vie. Etant difficile à mesurer, il est souvent remplacé par l'Espérance de Vie Sans Incapacité (EVSI) qui est une espérance de vie amputée de son nombre d'années vécu avec une maladie. En France, en 2017, l'EVBS était de 64,9 ans pour les femmes, et 62,6 ans pour les hommes(4). Actuellement, bien que l'espérance de vie ait tendance à augmenter grâce aux progrès socio-économiques, technologiques et médicaux, l'EVSI a tendance à être stable.



Courbes de l'espérance de vie et de l'EVSI en France depuis 2004 (INSEE.fr)

Longévité : La longévité se définit comme la durée de vie potentielle qu'un individu peut espérer atteindre grâce à ses caractéristiques biologiques. La longévité de l'être humain est estimée à plus de 100 ans, certaines théories la situent à plus de 120 ans(5). Le record de longévité humaine est actuellement détenu par Jeanne Calment (1875-1997) : 122 ans et 5 mois.

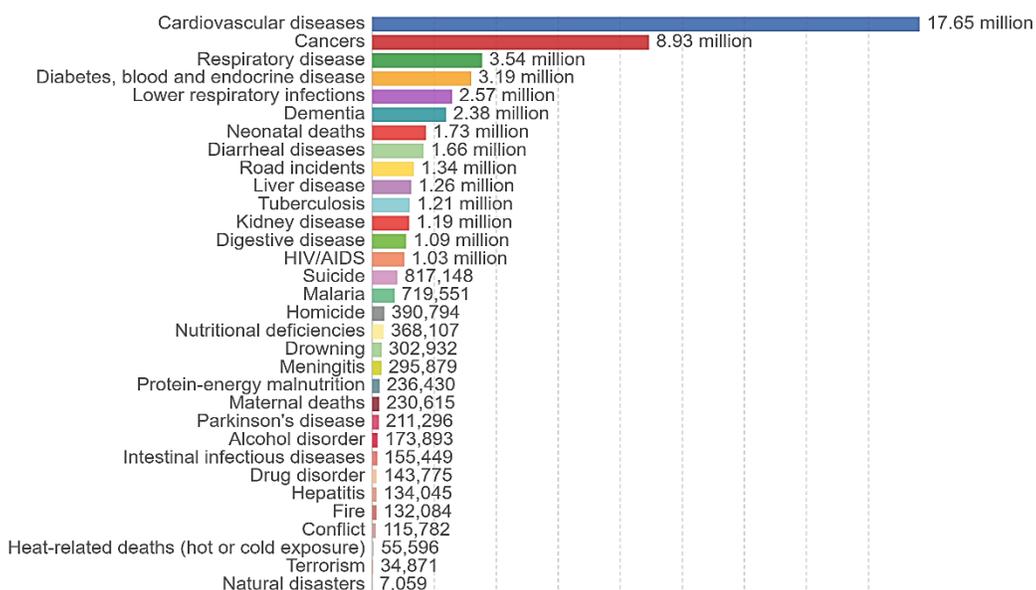


Photographie de Jeanne Calment décédée à 122 ans

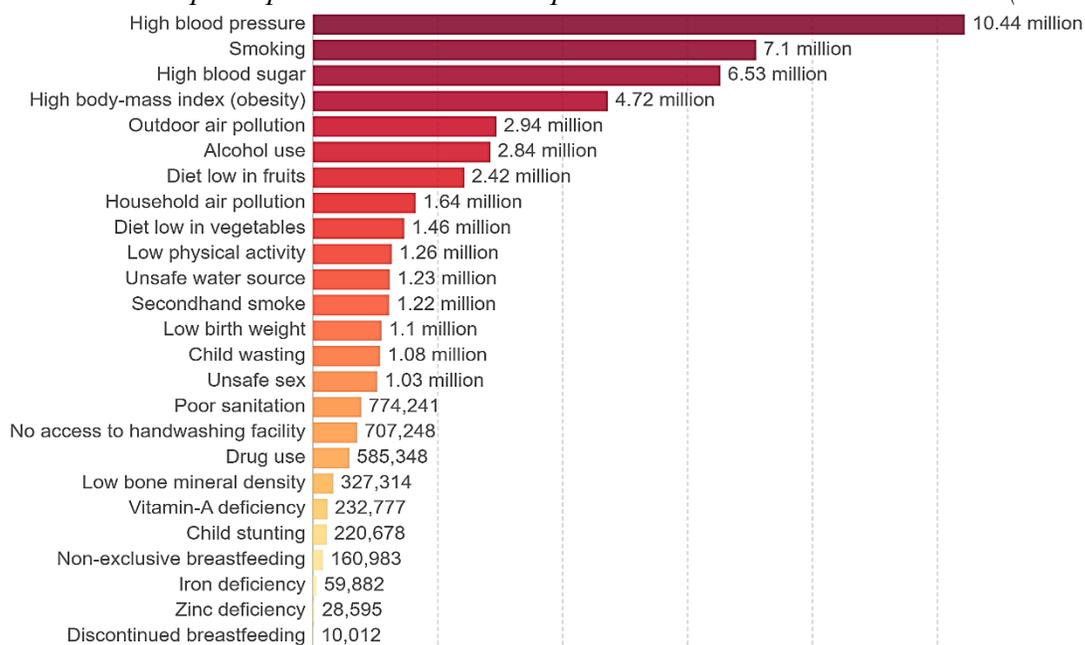
1.2. Pathologies responsables de la diminution de l'espérance de vie

Selon l'OMS, en 2016 la majorité des décès dans le monde étaient dues aux « Maladies Non Transmissibles » (MNT)(6). Ce sont des maladies qui ne se transmettent pas (bien que des prédispositions génétiques aient été identifiées), et évoluent lentement jusqu'à chronicisation.

Les cinq principaux types de maladies non transmissibles sont les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies respiratoires chroniques (comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou l'asthme), le diabète et la démence. Ces pathologies sont responsables à elles seules de plus de 65% des décès dans le monde, et 85% des décès dans les pays à revenu élevé comme la France (OMS 2016).



Représentation des principales causes de décès prématurés dans le monde en 2017 (OMS 2017)

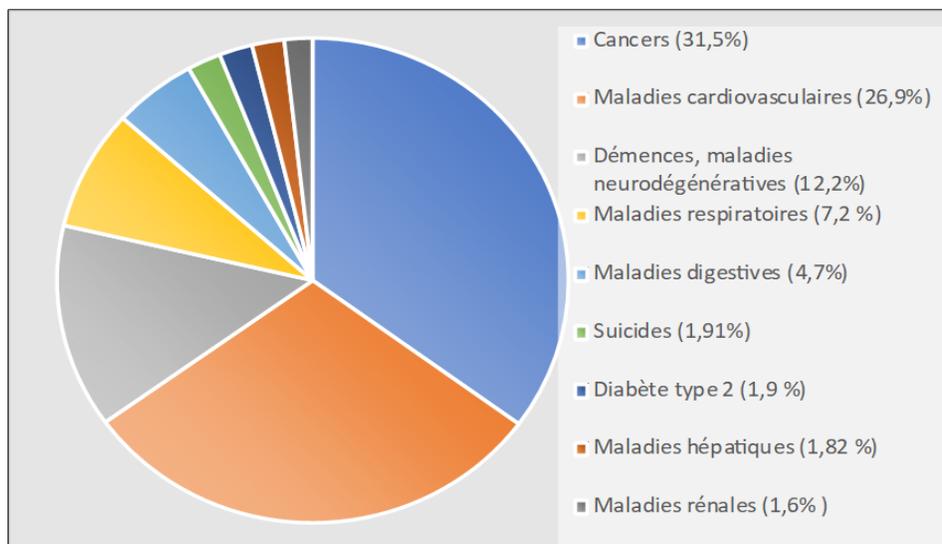


Représentation des principaux facteurs de risque de mortalité dans le monde en 2017 (OMS 2017)

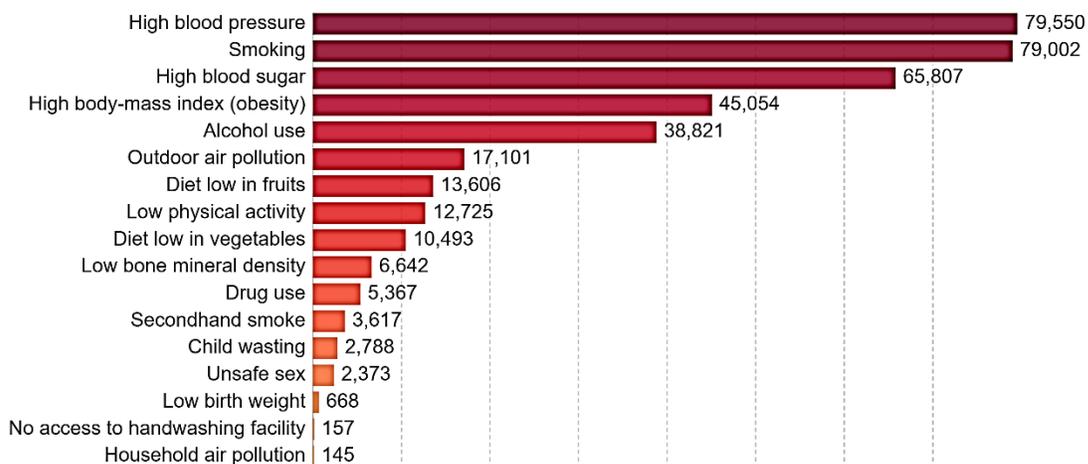
En France, les causes de mortalité majoritairement retrouvées sont typiques des pays économiquement développés. En effet, d'après l'INVS, sur les 567 000 décès recensés en 2013(7):

- 164 000 (28,9%) étaient dus aux cancers (dont 5,6% cancers des poumons, et 2,1% cancer du côlon et des intestins),
- 142 000 (25%) étaient dus aux maladies cardiovasculaires,
- 38 000 (6,7%) attribuées aux affections respiratoires chroniques,
- 11 000 (2%) étaient dus aux diabètes

Par ailleurs, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) estime qu'en 2000, l'usage de drogue était responsable de près de 94 000 décès (près de 17,4% de la totalité), dont 60 000 (11,1%) pour le tabac, et 30 000 (5,6%) pour un usage nocif de l'alcool (8).

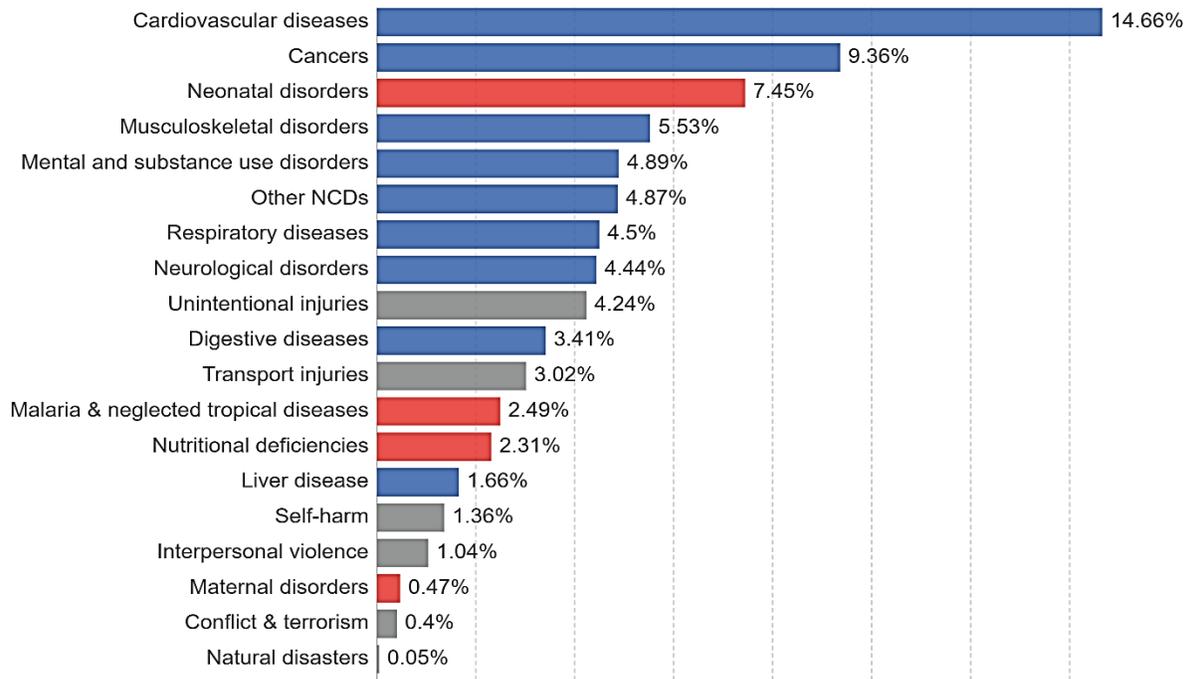


Histogramme représentant la répartition des principales causes de mortalité en France en 2011 (INSEE)



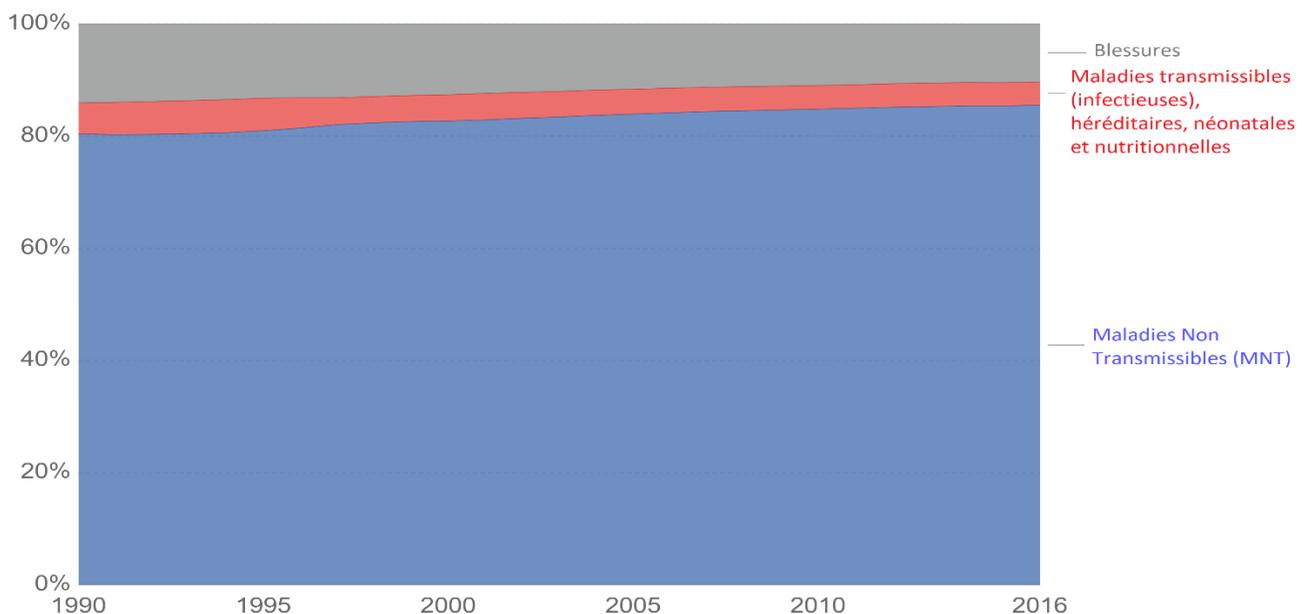
Représentation graphique des principaux facteurs de mortalité en France en 2017 (OMS)

Du point de vue des pathologies invalidantes, les MNT constituent la majorité d'entre elles dans le monde : environ 65 % en 2017, +17,5 % depuis 15 ans.

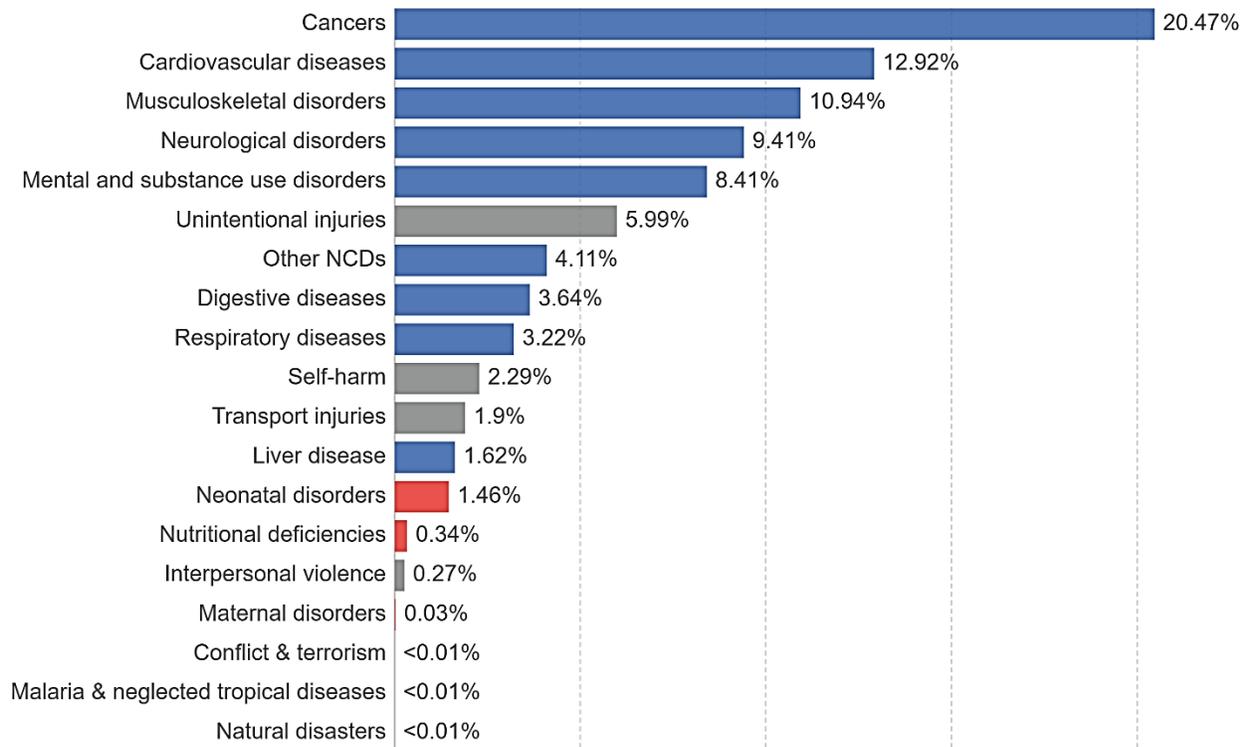


Graphique représentant la répartition des principales pathologies invalidante dans le monde en 2017 (source IHME, Global Buren of Disease)

Ces données sont plus significatives en France : 85% du total, +5,1 % depuis 1990.



Graphique représentant la répartition et l'évolution des catégories de pathologies invalidantes en France depuis 1990 jusqu'à 2016 (source IHME, Global Burden of Disease)



*Graphique représentant la répartition des pathologies invalidantes en France en 2017
(source IHME, Global Burden of Disease)*

Ainsi, afin de mieux s'en prémunir, ou au moins en réduire le risque de survenue, il convient d'abord de bien identifier les pathologies en cause.

1.2.1. Les Maladies Cardiovasculaires (MCV)

Les MCV regroupent toutes les affections mettant en cause le système cardiovasculaire et mécanismes associés, comprenant entre autres l'hypertension artérielle (élévation de la tension), les cardiopathies coronariennes (crise cardiaque ou infarctus), les maladies cérébraux-vasculaires (Accident Vasculaire Cérébral, ou AVC), les artériopathies périphériques, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies rhumatismales, les cardiopathies congénitales et les cardiomyopathies.

On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC(6).

En France, sur les près de 567 000 décès enregistrés durant l'année 2013, plus de 142 000 (environ 25%) étaient due à des maladies cardiovasculaires(7)

Les cardiopathies ischémiques et les Accidents Vasculaires Cérébraux en sont les plus fréquentes (près de 80 % des décès par MCV dans le monde, soit près de 25 % de la totalité des décès).

Ce sont des maladies causées par l'ischémie, c'est-à-dire un défaut ou absence de perfusion de l'organe concerné, entraînant sa dysfonction, voire sa destruction.

La plupart du temps, elles résultent d'un dépôt de graisse (cholestérol) dans les artères, causé le plus souvent par une alimentation trop riche en graisse, le manque d'exercice, ou la fumée de tabac. Ce dépôt de graisse, appelé athérome se durcit avec le temps (athérosclérose), obstrue le passage du sang, et réduit la perfusion de l'organe en aval, causant sa dysfonction, voire sa nécrose.

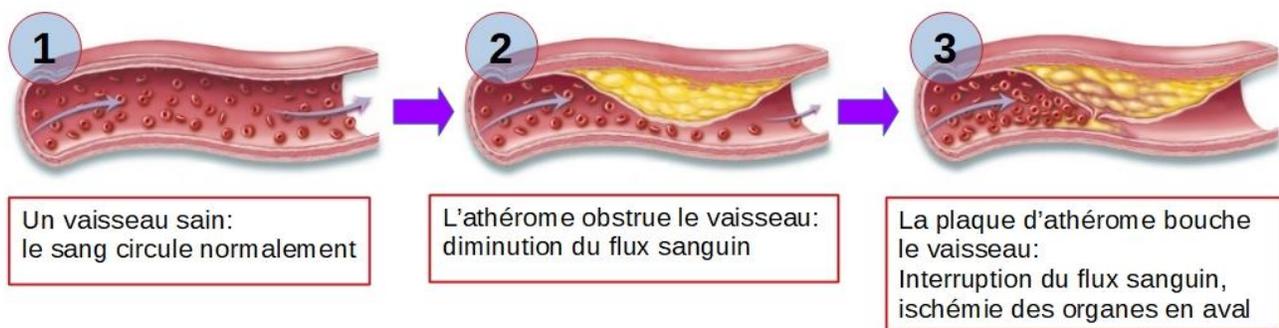


Schéma représentant le mécanisme de l'ischémie (AMELI.fr)

Il arrive parfois que des fragments de plaque se décrochent pour aller boucher des vaisseaux plus petits. Ce phénomène appelé embolie peut priver de nutriments et oxygène les organes en aval, entraînant leur nécrose : on parle d'ischémie embolique.

Les facteurs de risques d'apparition sont divers, certains sont innés, on ne peut pas agir dessus :

- L'âge et le sexe : la probabilité d'avoir un **accident cardiovasculaire** ou cardiaque augmente nettement après 50 ans chez l'homme et après 60 ans chez la femme
- Les antécédents familiaux : le risque de développer une maladie cardiovasculaire augmente pour un individu, si un de ses parents proches (père, mère, frère, sœur) a présenté une maladie cardiovasculaire à un âge précoce.

D'autres causes, plus souvent impliquées, sont liées au mode de vie. Les principales sont le tabagisme, l'abus d'alcool, une nutrition trop riche en sucres et graisses, la sédentarité, l'obésité, les troubles lipidiques, l'hypertension, ou le stress(9).

- Le tabagisme : À court terme, le tabac favorise le rétrécissement des artères, la formation de caillots et l'apparition de troubles du rythme cardiaque. À plus long terme, le tabac abîme progressivement les artères. En 2017, 31,9% des personnes âgées de 18-75 ans déclaraient fumer (35,2% des hommes et 28,7% des femmes). La consommation quotidienne de tabac s'élevait à 26,9%.
- Le diabète : On parle de diabète lorsque la glycémie (taux de glucose dans le sang) est supérieure à 1,26 g/L à jeun, mesurée au moins à 2 reprises(10). Cet excès de sucre (hyperglycémie) endommage les parois des vaisseaux et favorise la survenue d'infections (certains micro-organismes se développent grâce au glucose).
- L'hypertension artérielle : le mécanisme selon lequel le cœur achemine le sang vers les organes se fait grâce à la génération et le maintien d'une pression artérielle minimale. On peut mesurer 2 types de pressions : la pression systolique (pression artérielle mesurée lorsque le cœur se contracte pour expulser le sang vers les organes, généralement comprise entre 10 et 14 cmHg), et la pression diastolique (mesurée lorsque le cœur se relâche pour recevoir le sang périphérique, dont la valeur normale se situe entre 6 et 8 cmHg). L'hypertension est une affection où l'on observe une augmentation chronique de cette pression artérielle au-dessus de 14 cmHg pour la systole, et 9 cmHg pour la diastole, et lorsque ces mesures sont constatées à plusieurs reprises, lors de 3 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois(11). Il est à noter que la pression artérielle augmente naturellement avec l'âge. En moyenne, tous les 10 ans, la pression systolique s'élève de 0,5 et la pression diastolique de 0,2. Chez plus de la moitié des personnes ayant passé 60 ans, même en bonne santé, on observe une élévation de la pression systolique au-dessus de 14 cmHg.

- L'alcool : bien que présenté comme antiathérogène et antithrombotique à faible consommation(12), son abus (plus de 2 verres standards par jour) est clairement associé à de nombreuses pathologies, dont beaucoup atteignent le système cardio-vasculaire (troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle, cardiopathie ischémique ou angine de poitrine, myocardiopathie alcoolique (atteinte du muscle du cœur), accident vasculaire cérébral...)
- La sédentarité : (du latin sedere, « être assis ») Elle correspond principalement au temps passé assis ou allongé pendant la période d'éveil, avec une dépense énergétique proche de la dépense au repos. La sédentarité renforce toutes les causes de mortalité, double le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'obésité et augmente les risques de cancer du côlon, d'hypertension artérielle, d'ostéoporose, de troubles lipidiques, de dépression et d'anxiété(13). Depuis 2012, l'inactivité physique est devenue la première cause de mortalité évitable dans le monde, responsable de plus de décès que le tabagisme. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'inactivité physique est responsable à elle seule de 10 % des décès en Europe.
- L'obésité : Elle correspond à une constitution excessive en graisse. Diagnostiquée via l'Indice de Masse Corporelle (IMC), elle se calcule ainsi : $IMC = \text{Masse (en kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (en mètre)}$ (ex : un individu pesant 63 kg et mesurant 1,73 m aura un IMC de $63/1,73^2 = 21,05 \text{ Kg/m}^2$). Le surpoids est diagnostiqué pour un IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2 , et l'obésité est établie à partir de 30 kg/m^2 . De manière simplifiée, l'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense d'énergie, l'excédent étant stocké sous forme de graisse. L'excès d'apport correspond à une alimentation trop riche en graisses ou sucres, quand le défaut de dépense est surtout la conséquence d'un manque d'exercice, aujourd'hui fréquente dans un mode de vie sédentarisé. De nombreuses autres causes peuvent être évoquées, comme la diminution du temps de sommeil, les troubles psycho-sociaux, l'arrêt du tabac, la prise de certains médicaments, ou les désordres hormonaux. Des facteurs génétiques ont également été mis en évidence. En 2015, en France, 54 % des hommes et 44 % des femmes sont en surpoids ou obèses ($IMC \geq 25$). Parmi eux, 17 % des adultes (10 millions de personnes) souffrent d'obésité, dont 37 % sont en surpoids. En plus d'une augmentation significative du risque cardiovasculaire, l'obésité cause des troubles staturo-pondéraux (difficulté à « supporter son propre poids »), des difficultés psycho-sociales (faible estime de soi liée aux standards culturels), et favorise la survenue de cancers (exacerbation de certains mécanismes cancérogènes)(14).
- Les troubles lipidiques : Ce sont toutes les anomalies du métabolisme des lipides, comme le cholestérol ou les triglycérides. En effet, bien que ces graisses soient indispensables pour la

constitution des membranes cellulaires, pour la synthèse de diverses molécules telles que les hormones sexuelles, et pour le stockage d'énergie, son excès prédispose à de nombreuses maladies, comme l'athérosclérose, l'asthme ou le diabète sucré. Certaines causes sont sensiblement identiques à celles de l'obésité, comme l'excès de graisses ou le manque d'exercice. D'autres sont plus spécifiques, comme les pathologies « dyslipidémiantes » (hypothyroïdie, insuffisance rénale...) ou la prise de certains médicaments (corticoïdes, œstrogènes oraux, anxiolytiques, antirétroviraux...). La grossesse peut également être impliquée, tout comme des prédispositions génétiques (dyslipidémies familiales). En France, selon l'Étude Nationale Nutrition santé (ENNS 2006-2007), 30,1 % des personnes âgées de 18 à 74 ans avaient, soit un traitement hypolipémiant, soit un taux élevé de LDL-cholestérol dans le sang : 18,9 % avaient un taux de LDL-cholestérol élevé (>1,6 g/l) et 12,2 % suivaient un traitement médicamenteux par hypolipémiant(15).

- Le stress : Il s'agit d'une réaction de l'organisme à une agression, pression ou contrainte de l'environnement. Pouvant être aigu ou chronique, il a pour but de préparer l'organisme à réagir à ces stimuli en provoquant une réaction en chaîne qui débute dans le cerveau et aboutit à la production de cortisol par les glandes surrénales. Ce cortisol (« hormone du stress ») favorise l'athérosclérose, les syndromes métaboliques, les troubles musculo-squelettiques, la dépression et l'anxiété (certaines dépressions chroniques peuvent évoluer vers des tendances suicidaires)(16).

Les conséquences de l'ischémie dépendent de l'organe touché : lorsque cette ischémie atteint les artères irriguant le cœur (artères coronaires) elle empêche le fonctionnement normal du muscle cardiaque, aux conséquences diverses suivant le degré d'obstruction, allant de la gêne à la mort subite. On parle de cardiopathie ischémique, ou coronaropathie.

- L'angine de poitrine (Angor) survient en cas d'obstruction partielle. Elle se manifeste par des douleurs dans la poitrine avec une sensation d'oppression lors d'un effort physique ou en situation de stress, mais aussi au repos.
- En cas d'obstruction totale, on parle d'Infarctus Du Myocarde (IDM), autrement appelé « crise cardiaque ». Le pronostic vital est alors immédiatement en jeu. Provoqué par une obstruction totale d'une artère coronaire, le sang, et donc l'oxygène nécessaire au fonctionnement du cœur, n'est plus apporté. L'IDM se traduit par de violentes douleurs dans la poitrine à sensation oppressante comme dans un étau pouvant irradier vers les mâchoires et dans les bras. Ces douleurs sont accompagnées de sueurs et de nausées.

Lorsque l'ischémie atteint les vaisseaux du cerveau, on parle d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Cette affection peut être de 2 types :

- L'AVC ischémique est l'accident par privation de nutriments et d'oxygène d'une ou plusieurs partie(s) du cerveau. Elle survient par obstruction des artères cérébrales entraînant la destruction des parties non perfusées.
- L'AVC hémorragique est consécutive à une rupture d'un vaisseau cérébral (souvent causée par des poussées d'hypertension), entraînant une hémorragie cérébrale.

En France, chaque année, environ 150 000 personnes sont victimes d'un AVC, plus de 110 000 sont hospitalisées et 30 000 en décèdent. L'AVC représentait en France en 2013 la 3ème cause de mortalité chez l'homme et la 1ère chez la femme. Entre 2008 et 2014, le nombre de patients hospitalisés pour AVC (tous types) a augmenté de 13,7%, L'AVC est la première cause nationale de handicap acquis de l'adulte : plus de 500 000 Français vivent avec des séquelles d'AVC(17) .

Lorsque les organes touchés sont des membres périphériques (bras, jambes...), on parle d'artérites périphériques. Les artérites des membres inférieurs sont les artérites périphériques les plus fréquentes (environ 3 % de la population française seraient sujette à cette affection). Elles surviennent lorsque les artères irriguant les jambes voient leur diamètre diminuer ou même se boucher, entraînant leur diminution, voire leur perte fonctionnelle, source de handicap et de perte d'autonomie.

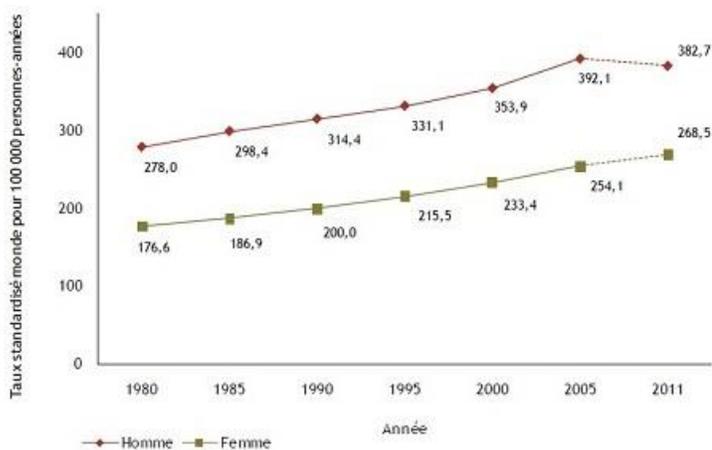
Lorsque ce sont les artères des poumons ou d'une de ses branches qui sont obstruées, on parle d'embolie pulmonaire. Généralement causées par un caillot de sang, elles provoquent des dommages au niveau du poumon atteint et la partie lésée ne peut plus fournir d'oxygène à l'organisme, constituant une urgence vitale.

Les MCV ont un impact majeur sur la santé. Le premier est la diminution de l'espérance de vie, soit par risque de mort subite, (IDM, AVC, embolie pulmonaire...) le plus souvent causés par des accidents ischémiques consécutifs aux embolies (2ème cause de mortalité en France, première dans le monde) soit par diminution des capacités physiques, ou intellectuelles entraînant une prédisposition à d'autres affections, et une diminution de la qualité de vie sous tous ses aspects. Enfin, les MCV occasionnent une majoration significative des dépenses de santé : le coût total direct des maladies cardio-vasculaires était estimé en 2016 à près de 18,5 Md€, soit 13,5 % des dépenses totale de santé, avec une augmentation d'environ 5 Md€ depuis 2007(18).

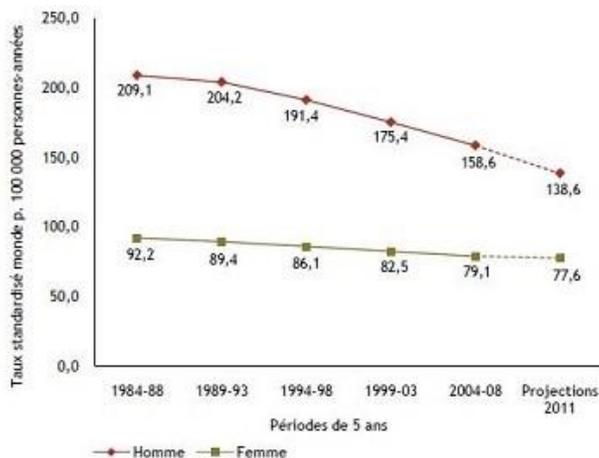
1.2.2. Le cancer

Le cancer se définit comme la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales que l'on nomme cellules tumorales malignes (toutes les cellules tumorales ne sont pas malignes, donc responsables de cancer). Certaines cellules tumorales peuvent même se disséminer dans l'organisme, on parle de métastases.

En 2015, on estime en France à 385 000 nouveaux cas de cancers et 149 500 décès (environ 26 % de la totalité des décès). Les plus diagnostiqués sont le cancer de la prostate chez l'homme (34 %, soit 71000 nouveaux cas en 2011) et cancer du sein pour la femme (33,4 %, soit 53000 nouveaux en 2011). Bien que le cancer du sein soit le cancer le plus mortel chez la femme (18,3 % des décès dû au cancer chez la femme en 2015), il a tendance à reculer depuis 15 ans (30). Par ailleurs, le cancer des poumons, dont l'incidence chez l'homme est de 13,3 % de la totalité des cancers, est responsable de 24,9 % des décès, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez l'homme en France (19).



Sources: période 1980 à 1985 [Bolot A, 2008] ; période 1990 à 2011 [HCL/InVS/IIICa/Francim/Inserm, 2011]
Traitement : IIICa 2011



Sources: [InVS/Inserm, 2011] [HCL/InVS/IIICa/Francim/Inserm, 2011]
Traitement : IIICa 2011

Graphiques représentant les évolutions de l'incidence et mortalité dues au cancer en France, entre 1980 et 2011 (ligue-cancer; INCa 2011)

Dans le monde, la même année, les cancers étaient à l'origine de 8,8 millions de décès sur les 36 millions enregistrés (environ 24,4%), dont les principaux sont le cancer du poumon, le cancer du foie, le cancer colorectal, le cancer de l'estomac, et le cancer du sein responsables respectivement de 1,69 millions, 788 000, 774 000, 754 000, et 571 000 décès(20).

Les causes et mécanismes du cancer font l'objet de nombreuses recherches et beaucoup d'éléments clés ont été découverts. Une cellule devient cancéreuse lorsqu'elle accumule des lésions non réparées, ou lorsqu'elle mute. Elle commence alors à se multiplier de façon incontrôlée, échappant également à l'apoptose (mort cellulaire programmée). Continuant à se multiplier, elle forme une masse de plus en plus grosse de cellules cancéreuses, que l'on appelle tumeur, qui devient maligne et commence à agresser les cellules normales avoisinantes, mettant en danger le fonctionnement de l'organe. Il existe plusieurs formes de cancer, dépendant du tissu d'origine, de l'aspect des cellules cancéreuses ou du degré de développement de la tumeur. Les causes d'apparition sont diverses, endogènes par mutation spontanée ou prédispositions génétiques ; ou exogènes comme le tabac, le rayonnement UV ou certains agents infectieux. Le vieillissement a été identifié comme un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. Ceci pourrait être dû à l'accumulation des risques de cancers tout au long de la vie, conjuguée à la diminution avec l'âge de l'efficacité des mécanismes de réparation. Le taux d'incidence du cancer devient significatif à partir de 60 ans.

Tous les cancers n'étant pas équivalents, les conséquences et impacts de chaque cancer diffèrent, dépendant de caractéristiques propres, de la localisation, du volume de la masse tumorale, ou du terrain sur lequel il évolue. Certaines tumeurs peuvent être non cancéreuses (dîtes "bénignes") et être tout à fait viables, lorsque d'autres croissent, se développent et se disséminent rapidement, provoquant le décès de l'hôte en quelques mois seulement. Outre la diminution des fonctions physiologiques et de l'espérance de vie en général, les traitements anticancéreux sont lourds et difficiles à supporter (affaiblissement du corps, nausées, altération du niveau de vie...). Le coût financier d'une prise en charge anticancéreuse est de plus exorbitant (plus de 100 millions d'euros en France en 2018)(21).

1.2.3. Les maladies respiratoires chroniques (MRC)

Les affections respiratoires chroniques sont des maladies chroniques des voies respiratoires et autres structures pulmonaires. Bien que les plus courantes soient l'asthme, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), les allergies respiratoires, les pneumopathies professionnelles et l'hypertension artérielle pulmonaire les 2 premières (asthme et BPCO) représentent à elles seules la grande majorité des maladies et décès par MRC(22). En France en 2016, on estime à 3 133 000 le nombre personnes prises en charge pour maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose), dont le coût de prise en charge est à 3 440 millions d'euros Sur les 162 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus (soit 2,1%)(18)

- L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui se caractérise par des crises récurrentes durant lesquelles surviennent des difficultés respiratoires avec une respiration sifflante de fréquence et gravité variable appelée crise d'asthme. Lors d'une crise d'asthme, la paroi des bronches gonfle et s'enflamme, entraînant un rétrécissement de leur calibre et réduit le débit de l'air circulant, en plus de provoquer des gênes et douleurs thoraciques lors de la respiration. Ces symptômes peuvent se manifester plusieurs fois par jour et s'aggravent chez certains sujets lors d'un effort physique ou pendant la nuit. On estime à environ 235 millions le nombre de personnes en souffrent actuellement, dont 4 millions en France. C'est une maladie courante chez l'enfant. Comparé à d'autres maladies chroniques, l'asthme a un taux de mortalité relativement faible, bien que plus de 380 000 personnes sont mortes de l'asthme en 2005(23). Les causes de l'asthme semblent résulter de l'interaction entre un individu génétiquement prédisposé, avec une substance déclenchante appelée allergène (poils d'animaux, acariens, pollen, moisissures, tabac, pollution, produits irritants...) L'air froid, les émotions fortes (comme la peur ou la colère) ou l'activité physique intense ont également été identifiés comme facteurs déclenchants. Bien que le taux de mortalité lié à l'asthme soit relativement faible, il représente une gêne quotidienne dans les activités, entraînant insomnies, fatigues diurnes, ou baisse de l'activité/ absentéisme à l'école et au travail. Insuffisamment traité, il représente une lourde charge pour les individus et les familles et limite souvent l'activité du malade tout au long de sa vie.

- La BPCO est une maladie pulmonaire se caractérisant par une baisse persistante de l'écoulement des gaz inspirés. Les symptômes s'aggravent progressivement, avec un essoufflement à l'effort finissant par se produire aussi au repos. Tendant à être sous diagnostiquée, elle peut engager le pronostic vital. Selon l'OMS, la prévalence s'établissait à 251 millions de cas de BPCO au niveau mondial en 2016. Plus de 3,17 millions de personnes sont décédées d'une BPCO en 2015, ce qui correspond à 5% de l'ensemble des décès survenus dans le monde cette année-là. Les estimations montrent que la BPCO deviendra en 2030 la troisième cause de décès dans le monde(24). La bronchopathie chronique obstructive se développe lentement et ne se manifeste en général qu'à partir de l'âge de 40 ans ou 50 ans. La principale de cause de BPCO est la fumée du tabac (y compris la fumée secondaire, c'est-à-dire le tabagisme passif). Les autres facteurs de risque associés comprennent les poussières et produits chimiques en milieu professionnel (tels que vapeurs, produits irritants, et fumées), et des infections fréquentes des voies respiratoires inférieures au cours de l'enfance. Chez ces patients, l'inflammation des voies aériennes (dont les bronches) provoque un épaissement des parois par atrophie des muscles lisses, ainsi qu'une hypersécrétion réactionnelle de mucus. Le tissu pulmonaire est également enflammé, ce qui entraîne des perturbations cellulaires et des anomalies fonctionnelles. Les alvéoles pulmonaires qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration sont progressivement détruites (emphysème). Les conséquences sont permanentes, puisque la BPCO ne se guérit pas. Les personnes atteintes sont essoufflées au moindre effort. Elles luttent pour rester actives physiquement et risquent de mourir prématurément.

1.2.4. Le diabète

Le diabète se manifeste par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire du taux de glucose dans le sang continuellement supérieur à des valeurs définies comme physiologiques (1,26 g/l ou 7 mmol/l de sang). Il existe plusieurs types de diabètes, les principaux étant les diabètes de type 1 et 2 :

- Le diabète de type I (ou diabète juvénile car survient le plus souvent chez l'enfant) **est**, dû à une absence de sécrétion d'insuline par le pancréas ;
- Tandis que le diabète dit « de type 2 » (ou adulte car survient avec l'âge), est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme. Son développement se fait très progressivement, de façon insidieuse sur de nombreuses années.

Selon l'OMS, Le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014, où près 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique. En 2015, le diabète a été la cause directe de 1,6 million de décès et en 2012 l'hyperglycémie avait causé 2,2 millions de décès supplémentaires(25). En France, 3,1 millions de personnes étaient traitées pour diabète en 2015 avec une hausse de 2,82 % depuis 2013(10). Le diabète de type 2 est le plus fréquent des diabètes et concerne environ 90 % des personnes ayant un diabète. Il touche 4 % de la population en France, soit environ 2,5 millions de personnes. Ces chiffres augmentent chaque année.

Le diabète est presque toujours dû à une anomalie de l'insuline. Cette hormone protéique est synthétisée par les cellules Béta du pancréas. Son rôle est central dans le métabolisme énergétique puisqu'elle permet l'absorption, le stockage et l'utilisation du glucose sanguin par les adipocytes, hépatocytes et muscles squelettiques. Elle est donc dite « hypoglycémiant ».

Dans le diabète de type I, les cellules Béta sont détruites par mécanisme encore non élucidé, bien que des causes auto-immunes et une prédisposition génétique a été identifiée. Cette destruction des cellules Béta entraîne une insuffisance de synthèse insulinaire.

Le diabète de type 2 résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Son mécanisme d'apparition se fait globalement en 3 étapes. La première est le stade d'insulinorésistance : les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline, causant une accumulation de glucose dans le sang, et une installation progressive d'une hyperglycémie chronique. Cette résistance est normale avec l'âge mais elle est aggravée par l'excès de tissus gras en cas de surpoids et d'obésité. En réponse à cette insulinorésistance, l'organisme tente de s'adapter en augmentant la production d'insuline : cela s'appelle l'hyperinsulinisme. Après plusieurs années (10 à 20 ans), le pancréas s'épuise et ne peut plus sécréter suffisamment d'insuline pour réguler le taux de sucre dans le sang : c'est le stade d'insulinodéficience.

Avec le temps, le diabète peut endommager le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. En effet, il multiplie par 2 ou 3 le risque chez l'adulte de souffrir d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux. De plus, associée à une diminution du débit sanguin, la neuropathie qui touche les pieds augmente la probabilité d'apparition d'ulcères des pieds, d'infection et, au bout du compte, d'amputation des membres. Par ailleurs, la rétinopathie diabétique est une cause importante de cécité et survient par suite des lésions des petits vaisseaux sanguins de la rétine qui s'accumulent avec le temps (2,6% de la cécité dans le monde peut être attribuée au diabète). Enfin, en plus d'être l'une des principales causes d'insuffisances rénales, un taux de sucre élevé dans le sang favorise la survenue d'infection à germes sensibles au glucose.

1.2.5. *Maladie d'Alzheimer et Autres Démences (MAAD)*

Bien qu'elles ne figurent pas parmi les principales causes de mortalité dans le monde, les MAAD en constituent une part considérable: elles touchent près de 50 millions de personnes dans le monde, et étaient responsables de près de 2 millions de morts en 2016(26) constituant cette même année la 5ème cause de mortalité dans les pays à revenu élevé. En France en 2014, Le nombre de personnes souffrant de MAAD peut être estimé à 1 200 000, soit 1,8% de la population. Pour 1 000 habitants âgés de 40 ans et plus, 22 personnes sont touchées. La fréquence des MAAD augmente fortement avec l'âge et varie de 2 ‰ chez les 40-64 ans à 60 ‰ chez les 65 ans et plus(27).

Considérée comme une priorité mondiale de santé publique par l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre de cas de démence dans le monde pourrait doubler d'ici 2030 et tripler d'ici 2050.

La démence est un syndrome dans lequel on observe une dégradation des facultés cognitives, comme la mémoire ou le raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes.

Les processus impliqués dans la survenue de la démence peuvent être de 2 types : neurodégénératifs (dégradation physiologique des réseaux neuronaux comme dans la maladie d'Alzheimer) pour près de 70% d'entre elles, et vasculaires comme des AVC (près des 30% restantes). Il paraît de plus en plus clair que ces deux processus coexistent dans la majorité des cas. Les autres causes, telles que la démence fronto-temporale, la démence à corps de Lewy et les démences secondaires à certaines maladies, sont plus rares.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans la survenue des MAAD. Le principal étant l'âge, bien qu'elles ne semblent pas être une composante normale du vieillissement. D'autres facteurs comme le risque cardio-vasculaire (en particulier l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et l'hypercholestérolémie), l'isolement social ou un faible niveau d'instruction jouent également un rôle important. Des facteurs génétiques ont également été associés à un risque plus élevé, même dans les formes sporadiques. La démence constitue la forme la plus grave de vieillissement cérébral pathologique. Elle se manifeste par une altération croissante de la mémoire et des fonctions cognitives ainsi que par des troubles du comportement conduisant à une perte progressive d'autonomie.

La démence est l'une des causes principales de handicap et de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisations chez les personnes âgées. Elle est éprouvante pour les familles des personnes touchées et pour les soignants. En l'état actuel des connaissances, cette maladie reste un processus irréversible pour lequel aucun traitement curatif n'est disponible. Son impact économique est également considérable: En 2017 en France, sur les 162 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus, 2 505 millions d'euros (1,5%) sont attribués à la prise en charge des MAAD (18).

1.3. Facteurs influençant l'espérance de vie

De nombreux facteurs influent sur la santé et la longévité.

Des facteurs génétiques de longévité ont été identifiés(28) : il s'agit surtout des gènes régulant les systèmes de réparation de l'ADN, le maintien de la longueur des télomères, et la protection contre le stress oxydatif, grâce notamment à des gènes de la famille des FOX (Forkhead box, en lien avec les protéines sirtuines), notamment FoxO3. D'autre part, de récentes découvertes ont mis en évidence des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, comme le gène ApoE, codant pour la protéine du même nom, responsable de la régulation du cholestérol circulant ; ou le gène CETP, impliqué dans le transfert de lipides (cholestérol et Triglycérides en particulier) entre lipoprotéines.

D'autres gènes seraient impliqués dans la réponse immunitaire, inflammatoire ou cardiovasculaire, peu de preuves concrètes ont cependant été mises en évidence actuellement.

Plus de détail concernant les mécanismes précédemment cités seront plus amplement développés dans le chapitre « Vieillesse : causes et mécanismes ».

Cependant si ces facteurs génétiques jouent un rôle indéniable dans la longévité, on estime que ceux-ci n'influent qu'à proportion de 25% sur l'espérance de vie, laissant place aux facteurs acquis (alimentation, mode de vie, comportement, environnement...) comme principaux éléments de longévité(28).

1.3.1. Facteurs alimentaires

La relation entre alimentation et santé est clairement démontrée.

En effet, les études portant sur le sujet démontrent que certains aliments ont un effet protecteur vis-à-vis de la plupart des maladies chroniques responsables de la diminution de l'espérance de vie, tandis que d'autres favorisent ces pathologies. Une troisième catégorie, plus nuancée, favorise certaines pathologies et protège contre d'autres.

L'ANSES a lancé de vastes méta-études portant sur l'impact de chaque groupe alimentaire sur la plupart des maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires, les cancers les plus courants, l'obésité, le diabète adulte, l'ostéoporose et les MAAD. Un rapport fut publié en 2017, suivi de recommandations alimentaires pour une meilleure santé, dont voici les conclusions :

Les groupes d'aliments dont la consommation réduit le risque de maladies chroniques est représenté par :

Les fruits et légumes :

La consommation de fruits et légumes diminue le risque de MCV avec un niveau de preuve convaincant(29). Leur consommation est par ailleurs associée à une diminution du risque de cancer colorectal, de cancer du sein de statut ER négatif (ER-)(30), ainsi que de diabète de type 2(31) et de prise de poids(32), avec un niveau de preuve suggestif mais limité. Quelques données ont été observées dans la protection contre les démences et maladies neurodégénératives, mais le niveau de preuve était insuffisant(33). Ces effets s'observent le plus significativement pour une consommation de 5 portions de 80g de fruits et légumes par jour. Pour les MCV, des bénéfices sont observés dès la consommation d'une portion quotidienne. Toute portion supplémentaire, diminue le risque de MCV d'environ 4 %, avec de meilleurs effets pour une plus grande variété de fruits et légumes. Les jus de fruits et légumes semblent impacter le microbiome intestinal, mais aucun effet significatif ne put être mis en évidence(34).

Produits céréaliers complets

La consommation de produits céréaliers complets diminue le risque de diabète de type 2, de MCV et de cancer colorectal avec un niveau de preuve probable(35,36). Le risque de diabète de type 2 est diminué jusqu'à 25 % pour les consommations les plus élevées. Le risque de cancer colorectal diminue de 20 % pour chaque consommation supplémentaire de 90 g/j. Un faible niveau de preuve pour les MAAD a été mis en évidence, bien que les céréales complètes soient composantes du régime méditerranéen aux effets reconnus sur la protection contre le déclin cognitif(37).

Café/thé :

La consommation de café diminue le risque de diabète de type 2 dès la première tasse quotidienne avec un niveau de preuve convaincant(37): réduction du risque de 10 % pour chaque tasse de café supplémentaire jusqu'à un maximum de 3-4 tasses par jour. Une consommation modérée de café est également associée à une diminution du risque cardiovasculaire, avec un niveau de preuve suggestif mais limité(38).

La consommation de thé (vert ou noir) diminue le risque cardiovasculaire avec un niveau de preuve probable(39): une consommation quotidienne de 3-4 tasses diminue le risque de MCV, notamment les AVC, d'environ 20 %, et semble diminuer le risque de diabète de type 2, bien que la caféine contenue dans le thé en soit plus probablement la cause(40). La protection vis-à-vis des MAAD et de l'hypertension est plus faible et moins établie, de même que pour les cancers, avec même une augmentation des risques de cancer colorectal significative pour une consommation supérieure à 900g de thé par jour(41). Cependant, la caféine et ses dérivés présentent également de nombreux effets indésirables (notamment anxiété, tachycardie, troubles du sommeil, migraines, ainsi qu'une variabilité d'effets selon les individus(42). Sa consommation est donc recommandée seulement avec modération et sous certaines conditions.

Fruits à coque :

Pour une consommation quotidienne d'environ 30g de fruits à coque, des études ont relevé une diminution du risque de développer un cancer de manière générale, avec notamment une diminution du risque de cancer colorectal d'environ 15 % et du cancer des poumons d'environ 10%, indépendamment de la consommation de tabac des sujets. En revanche, pas de diminution de l'incidence du cancer de la prostate, mais diminution significative de sa mortalité(43). Ceci semble le plus vraisemblablement imputable à leur haut taux en anti-oxydants, protecteurs vis-à-vis de la tumorigénèse. En ce qui concerne les MCV, une méta analyse réalisée en 2016 met en évidence que la consommation de 30g de fruits à coque par jour réduit le risque de maladies cardiovasculaires notamment de cardiopathies ischémiques, et d'AVC. La mortalité toutes causes confondues, les décès par maladies respiratoires, diabète, MAAD, maladies infectieuses, et troubles hépatiques semblent également négativement impactés (une augmentation de la consommation de fruits à coque réduit leur risque d'apparition). L'ANSES ne met pas en évidence de meilleurs bénéfices pour une consommation supérieure à 30g par jour.

Légumineuses :

Les études portant sur la consommation de légumineuses démontrent une diminution de mortalité toutes causes confondues avec un niveau de preuve convaincant(44), et une réduction significative du risque de maladies cardiovasculaires, troubles métaboliques comme le diabète, obésité et cancer, notamment colorectal avec un niveau de preuve probable(45). Cependant, une consommation régulière de légumineuses ne semble pas associée à une amélioration significative des fonctions cognitives, dû à un niveau de preuve insuffisant(46). Toutefois, la consommation de légumineuses fait partie de la diète santé recommandée par l'ANSES.

Huile d'olive et autres huiles végétales :

Pilier du régime méditerranéen (voir plus loin), la consommation d'huiles végétales, d'olive en particulier, présente une association significative dans la prévention d'évènements cardiovasculaires à dose modérée (4-6 cuillères à soupe par jour), et un niveau de preuves probables pour la prévention de cancer du sein et du diabète type 2(47,48).

Viande hors volaille et viande transformée

L'impact de la consommation de viande rouge et transformée est un enjeu de santé publique. Outre l'effet démontré sur la diminution de la fonction rénale d'une grande consommation de protéines(49), les consommations de viande hors volaille et de viande transformée (incluant la charcuterie) augmentent le risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve convaincant (WCRF 2007, 2009, 2011) ainsi que le risque de prise de poids, le risque de MCV et de diabète de type 2 avec un niveau de preuve probable(50,51). De plus, la consommation de viande en général ou de viande hors volaille en particulier pourrait augmenter le risque de cancer du sein selon l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER) et de cancer de la prostate avec un niveau de preuve suggestif mais limité(51). Quelques études ont par ailleurs relevé qu'un excès de viandes rouges ou transformée augmentait la réponse inflammatoire et altérait l'équilibre minéral sur le long terme(52,53). Ces risques apparaissent dès l'apport de 100g par jour de viande hors volaille, et 50g par jour de viande transformée, avec une augmentation du risque de 10 à 20 % pour chaque 100g/j de viande hors volaille, et 50g/j de viande transformée (ANSES 2017). Une consommation maximale de 500g par semaine de viande hors volaille semble le plus raisonnablement recommandée, en évitant les fritures et cuissons à haute température.

Poissons :

La consommation de poisson est associée à une réduction du risque de démence et une amélioration des performances cognitives selon un niveau de preuve probable(54), avec toutefois un effet en « U-inversé »(55). Pour les maladies cardiovasculaires, la consommation de poisson en diminue également le risque avec un niveau de preuve probable(56). Pour chaque consommation hebdomadaire supplémentaire, une diminution de mortalité par maladie coronarienne de 6 % a été rapportée. Pour deux consommations hebdomadaires supplémentaires, une réduction du risque d'AVC ischémiques et hémorragiques de 4 % a été rapportée. La consommation de poisson est associée à un risque plus élevé de diabète de type 2, de façon concordante dans les populations occidentales(57). En revanche, elle est associée à une diminution du risque dans les populations asiatiques consommant le poisson cru ou cuit à faible température, suggérant que le mode de préparation et de consommation influence ces relations. Dans cette même idée, la consommation de poisson cuit à forte température, salé ou fumé, serait associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate, avec un niveau de preuve suggestif mais limité(58). En ce qui concerne la survenue de tous types de cancers, la WCRF et études associées n'a décrit aucun lien avec la consommation de poisson, de même qu'avec la modification de la densité osseuse(59), ou mortalité toutes causes confondues(58). Cependant, une possible réduction de l'obésité a été émise pour une consommation de 2 portions de poissons maigres par semaine(57).

Lait et produits laitiers :

La consommation d'environ 200g/j de lait diminue le risque de cancer colorectal de 10% avec un niveau de preuve probable, mais d'autres études démontrent une augmentation du risque de cancers de la prostate pour cette même consommation avec une augmentation du risque de 6 % est rapportée pour chaque consommation supplémentaire de 200 g/j, avec un niveau de preuve suggestif bien que limité, en l'absence d'association dans les stades avancés(60). Par ailleurs, une hypothèse selon laquelle une consommation régulière de lait induirait une augmentation de l'expression d'IGF-1 à l'origine de cancers du sein fut émise par l'ANSES en 2012(61).

La grande difficulté d'évaluation de l'impact des produits laitiers est la diversité des produits proposés, intra-, comme inter-populationnelle. Malgré ces limites, il apparaît que la consommation totale de produits laitiers (dont le lait) diminue probablement le risque de diabète de type 2, avec une diminution du risque de l'ordre de 5 à 10 % pour chaque augmentation de 400 g/j de produits laitiers, avec un effet plus marqué pour les produits à teneur réduite en matière grasse(62). La consommation totale de produits laitiers pourrait par ailleurs diminuer le risque de MCV (réduction de risque de l'ordre de 10-20 % pour les plus forts consommateurs de divers produits laitiers) avec un niveau de preuve suggestif mais limité(63). En revanche, la consommation totale de produits laitiers est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (tout stade) (augmentation du risque de 7 % pour chaque augmentation de 400 g/j de produits laitiers et de 9 % pour chaque augmentation de 50 g/j de fromage) avec un niveau de preuve suggestif mais limité(64). Par ailleurs, la consommation de lait et produits laitiers allégés en matière grasse (moins de 1%) semblent accentuer l'effet amaigrissant des régimes hypocaloriques chez les sujets obèses(65). Enfin, une consommation régulière de lait ou produits laitiers est associée à une réduction de la perte de densité osseuse, notamment chez les femmes ménopausées avec un niveau de preuve convaincant(66). Cependant, les populations consommant régulièrement ces produits ne montrent que peu de preuves significatives de protection vis-à-vis des fractures par rapports à des populations n'en consommant pas, mais disposant d'un apport micro-nutritif (calcium et vitamine D notamment) équivalent(67). L'insuffisance de données homogènes quant aux relations avec les capacités cognitives ne permet aucune conclusion(68).

Œufs :

L'effet d'une consommation régulière d'œuf est assez controversé. En effet, malgré un taux élevé de cholestérol et d'acides gras saturés, connus pour augmenter les risques de développer des troubles cardiovasculaires, il apparaît qu'une consommation d'œufs (environ 1 œuf par jour) n'augmente pas le risque cardiovasculaire, ou de diabète de type 2(69). Par ailleurs, l'index glycémique bas de l'œuf, et son pouvoir hautement satiétogène semble le corrélérer à une prévention accrue du risque d'obésité. Cependant, une possible augmentation du risque de cancer de la prostate semblait être mis en évidence, mais aucune relation solide n'est établie(70).

Boissons sucrées :

Les données concernant l'impact des boissons sucrées sont désormais bien documentées: une augmentation forte et significative des risques cardiovasculaire, confirmée par l'Anses 2015, avec toutefois une absence d'effet des boissons édulcorées non sucrées(71). Une augmentation également significative des syndromes métaboliques, diabètes, lipogénèses, dyslipidémies, résistance à l'insuline, et taux de protéines C réactives, marqueurs d'inflammation(72). .En outre, un possible impact sur l'incidence de plusieurs types de cancer est suspecté, bien que l'effet semble être surtout indirect via les syndromes métaboliques occasionnés(41)

1.3.2. Les facteurs comportementaux

En plus de l'alimentation, d'autres facteurs impactent la santé et l'espérance de vie.

De nombreuses études ont ainsi identifié 5 principaux facteurs-clés associés au mode de vie, et leur impact sur la santé et la longévité : une alimentation équilibrée, une activité physique d'au moins 30 mn par jour, un Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 18,5 et 24,5, l'absence de tabac et une consommation modérée, voire nulle d'alcool(73,74).

Ainsi, pour illustrer ces effets, nous nous appuyerons sur une étude publiée en 2018 par Yi et al, portant sur le suivi pendant 34 ans (1980-2014) de 78 000 américains(75).

L'étude consistait à mesurer l'impact des 5 facteurs de risques cités plus haut sur la santé et l'espérance de vie.

La pertinence de cette étude tient en la similarité de mode de vie entre les américains et la population européenne, le volume de la cohorte, et la durée de l'étude, qui sont de solides paramètres de représentativité.

Ainsi, cette étude démontre que ces 5 facteurs-clés réduisent de 26% la mortalité toutes causes confondues et de 35% et 18% les mortalités respectivement causées par cancers et maladies cardiovasculaires.

Une estimation de l'Espérance de vie à 50 ans était de 29 ans pour les femmes et 25,5 ans pour les hommes qui ne respectaient aucuns de ces facteurs, contre respectivement 43,1 ans et 37,6 ans pour ceux qui adoptaient les 5 facteurs, soit un écart d'environ 14 ans.

Une autre étude, menée en Angleterre met en évidence des phénomènes similaires : en effet, cette étude anglaise portant sur 20 244 individus pendant 14 ans (1993-2007) révèle que l'absence de tabac, une consommation d'alcool égale ou inférieure à un demi-verre par jour, une consommation de cinq fruits et légumes par jour, et de l'exercice physique d'une demi-heure par jour augmente l'espérance de vie de 14 ans par rapport au cumul de ces quatre facteurs de risque(76).

Le cumul de ces quatre derniers (tabac, alcool, manque de fruits et légumes et d'exercice physique) multiplie le risque de décès par 4,4, trois facteurs, de 2,5, deux facteurs de près de 2 et 1 facteur de 1,4.

Ainsi, il semble judicieux de mieux comprendre l'impact de chacun de ces facteurs comportementaux.

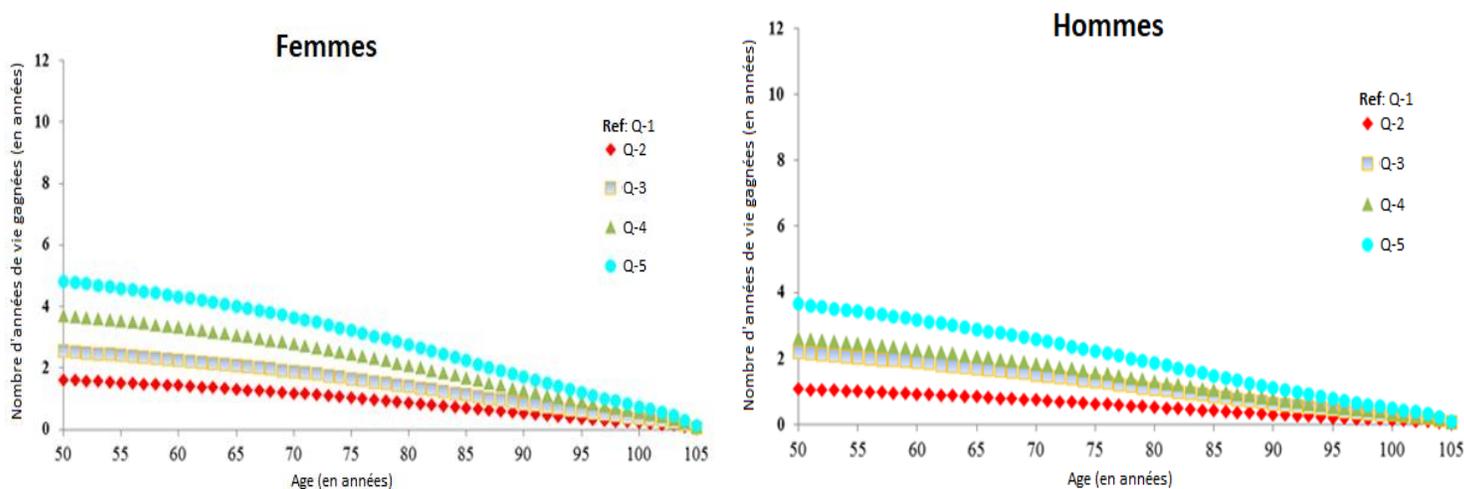
➤ L'alimentation :

Comme démontrée plus haut, la qualité de l'apport alimentaire est prépondérante dans le développement d'une vie longue et saine.

En effet, une alimentation de haute qualité diététique (consommation élevée de fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, oléagineux et lipides poly-insaturés ; consommation faible de viande rouge, boissons sucrées, sel et alcool) est corrélée à une meilleure qualité de vie et une espérance de vie augmentée.

	Taux de mortalité
Quintile 1	1 (référence)
Quintile 2	0,88 (0,83-0,88)
Quintile 3	0,77 (0,75-0,79)
Quintile 4	0,70 (0,68-0,72)
Quintile 5	0,63 (0,61-0,65)

Tableau représentant le taux de mortalité d'une population de 78 000 américains suivis entre 1980 et 2014 en fonction de leur qualité diététique (les quintiles les plus bas représentent les scores diététiques les plus bas, donc les alimentations de moins bonne qualité selon la United States Department of Agriculture (USDA) (source : Li et al. 2018)



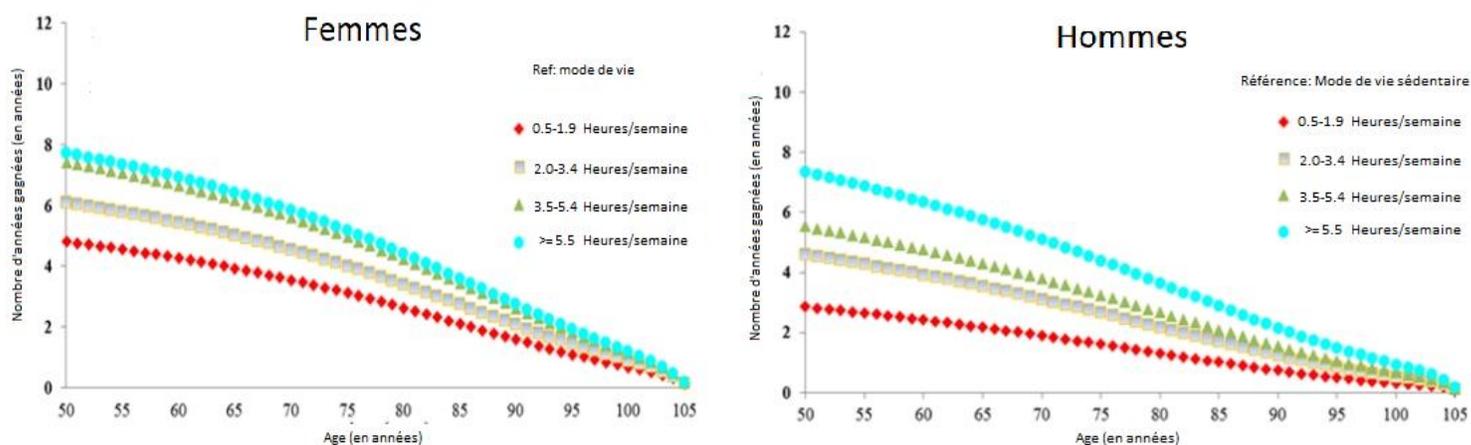
Représentation graphique du nombre d'années de vie gagnées en fonction de l'âge de femmes à (gauche) et hommes (à droite) américains par amélioration de la qualité de l'apport nutritionnel (les quintiles les plus élevés représentent les qualités diététiques les plus élevées) (source : Li et al. 2018)

➤ L'activité physique :

L'activité physique regroupe toutes les activités dont la dépense énergétique est supérieure à la dépense énergétique de repos. Elle ne se limite donc pas seulement au sport, les déplacements actifs (marcher, monter les escaliers, les activités domestiques (ménage, bricolage) ou des activités professionnelles peuvent être des activités physiques. Ainsi, une activité physique régulière et soutenue d'environ 30 mn par jour réduit drastiquement les risques de développer des maladies chroniques et la mortalité toutes causes confondues(77). Cette diminution de mortalité est corrélée avec l'augmentation de l'activité physique hebdomadaire : l'étude américaine démontre qu'elle diminue à mesure que la fréquence en activité physique augmente.

	Taux de mortalité
Mode de vie sédentaire (Activité physique inférieure à 30 mn/semaine)	1 (référence)
0,5-1,9 heures/semaine d'activité physique	0,65 (0,63-0,66)
2-3,4 heures/semaines d'activité physique	0,56 (0,54-0,58)
3,5-5,4 heures/semaines d'activité physique	0,50 (0,48-0,52)
Plus de 5,5 heures/semaines d'activité physique	0,44 (0,43-0,46)

Tableau représentant le taux de mortalité toutes causes confondues en fonction de la fréquence d'activité physique (Li et al. 2018)



Représentation graphique du gain d'années de vie en fonction de l'âge pour différentes fréquences d'activité physique hebdomadaires chez des femmes (à gauche) et hommes (à droite) américains (Li et al. 2018)

➤ L'Indice de Masse Corporelle (IMC)

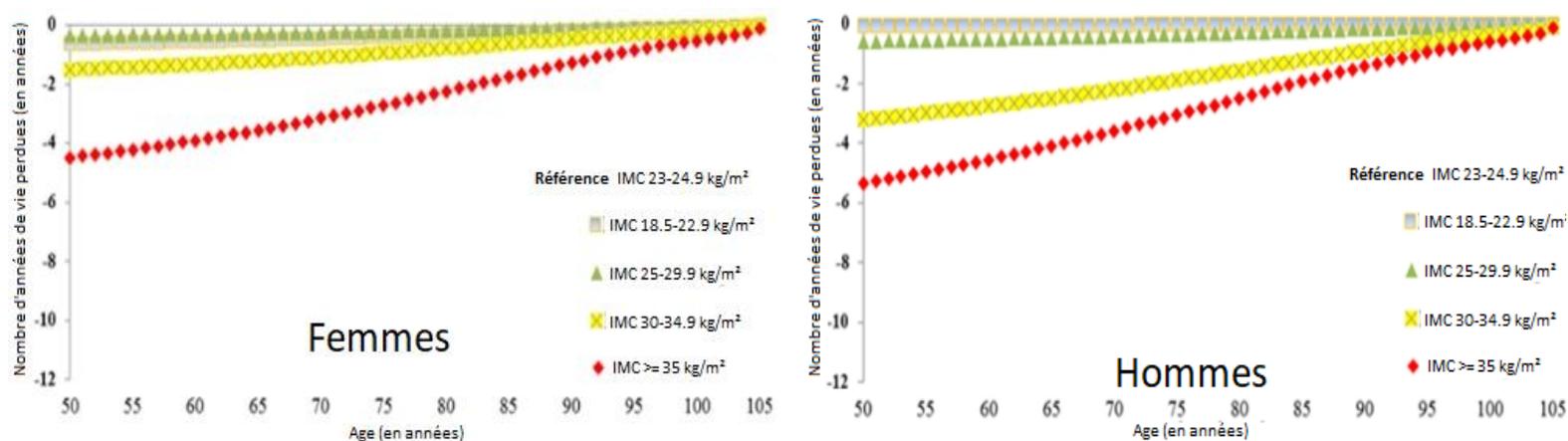
Comme démontré plus haut, l'IMC est un indicateur plus fiable que le poids isolé d'un individu, puisqu'il représente le rapport entre la taille et le poids de celui-ci : $IMC = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$

L'IMC est également un facteur prédictif de qualité de vie.

Il est d'ailleurs fortement corrélé à la qualité diététique et le volume d'activité physique, puisqu'il en est la plupart du temps leur conséquence.

	Taux de mortalité
IMC : 18,9-22,9 kg/m ²	1,06 (1,02-1,09)
IMC : 23-24,9 kg/m ²	1 (référence)
IMC : 25-29 kg/m ²	1,05 (1,02-1,08)
IMC : 30-34,9 kg/m ²	1,25 (1,21-1,29)
IMC : ≥ 35 kg/m ²	1,67 (1,61-1,74)

Tableau représentant le taux de mortalité toutes causes confondues en fonction de l'Indice de Masse Corporelle chez 78 000 américains suivis pendant 34 ans (1980-2014) (Li et al. 2018)



Représentation graphique du nombre d'années de vie perdues en fonction de l'âge de femmes (à gauche) et hommes (à droite) américains suivies pendant 34 ans (1980-2014) suivant leur catégorie d'Indice de Masse Corporelle (source : Li et al. 2018)

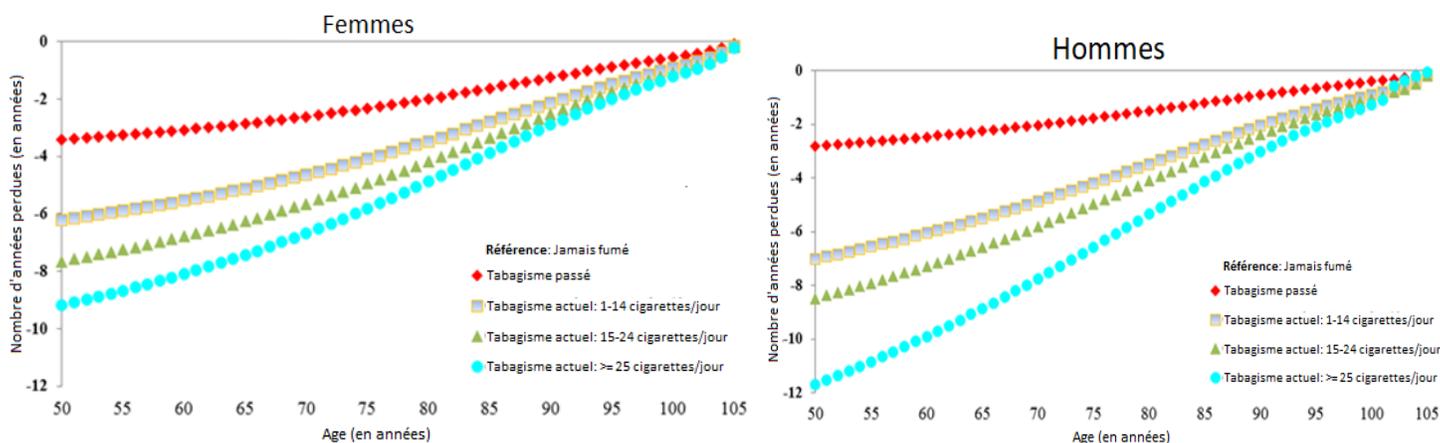
Les données relevées par les études en France et par l'OMS vont dans le même sens(13,14)

➤ Tabac :

La consommation de tabac diminue la qualité de vie et le bien-être et reste en France la première cause de mortalité évitable, avec 73 000 décès attribuables au tabac en 2013, les principales étant dues aux cancers (cancer du poumon, des voies aérodigestives supérieures, cancer de vessie...) mais aussi à la prédisposition à certaines s pathologies cardiovasculaires ou respiratoires.

	Taux de mortalité
Jamais fumé	1 (référence)
Tabagisme passé	1,41 (1,38-1,44)
Tabagisme actuel : 1-14 cigarettes/jour	2,02 (1,93-2,10)
Tabagisme actuel : 15-24 cigarettes/jour	2,33 (2,21-2,45)
Tabagisme actuel : \geq 25 cigarettes/jour	2,87 (2,70-3,06)

Tableau représentant le taux de mortalité toutes causes confondues en fonction de la consommation de tabac chez 78 000 américains suivis pendant 34 ans (1980-2014) (Li et al. 2018)



Représentation graphique du nombre d'années perdues en fonction de l'âge chez différentes catégories de population consommatrices ou non de tabac (femmes à gauche et hommes à droite américains suivis pendant 34 ans, de 1980 à 2014) (Li et al. 2018)

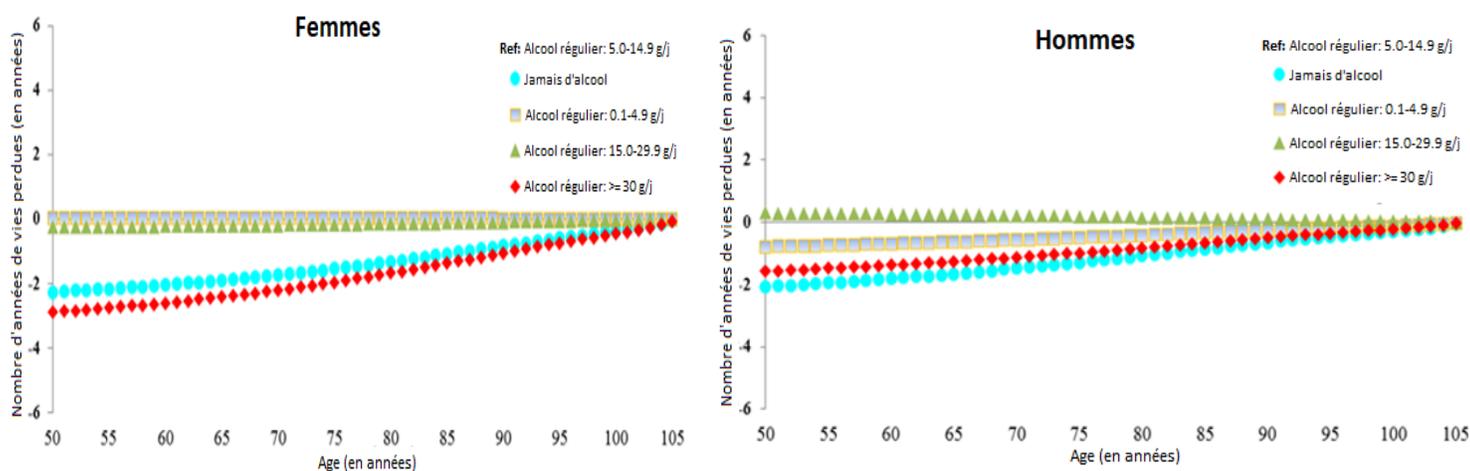
Les études menées par l’OMS et la santé publique française démontrent également l’impact négatif sur la santé de leur consommateur. Ces aspects ont également été détaillés dans le sous-chapitre : principales maladies responsables de mortalité prématurée.

L'alcool :

Selon l'étude américaine, une surconsommation régulière d'alcool (plus de 30 g/j) aboutit à une perte significative d'années en bonne santé :

	Taux de mortalité
Jamais d'alcool	1,27 (1,24-1,30)
Consommation régulière d'alcool : 1-4,9 g/j	1,03 (1,00-1,06)
Consommation régulière d'alcool : 5-14,9 g/j	1 (Référence)
Consommation régulière d'alcool : 15-29,9 g/j	0,99 (0,96-1,03)
Consommation régulière d'alcool : ≥ 30 g/j	1,25 (1,19-1,30)

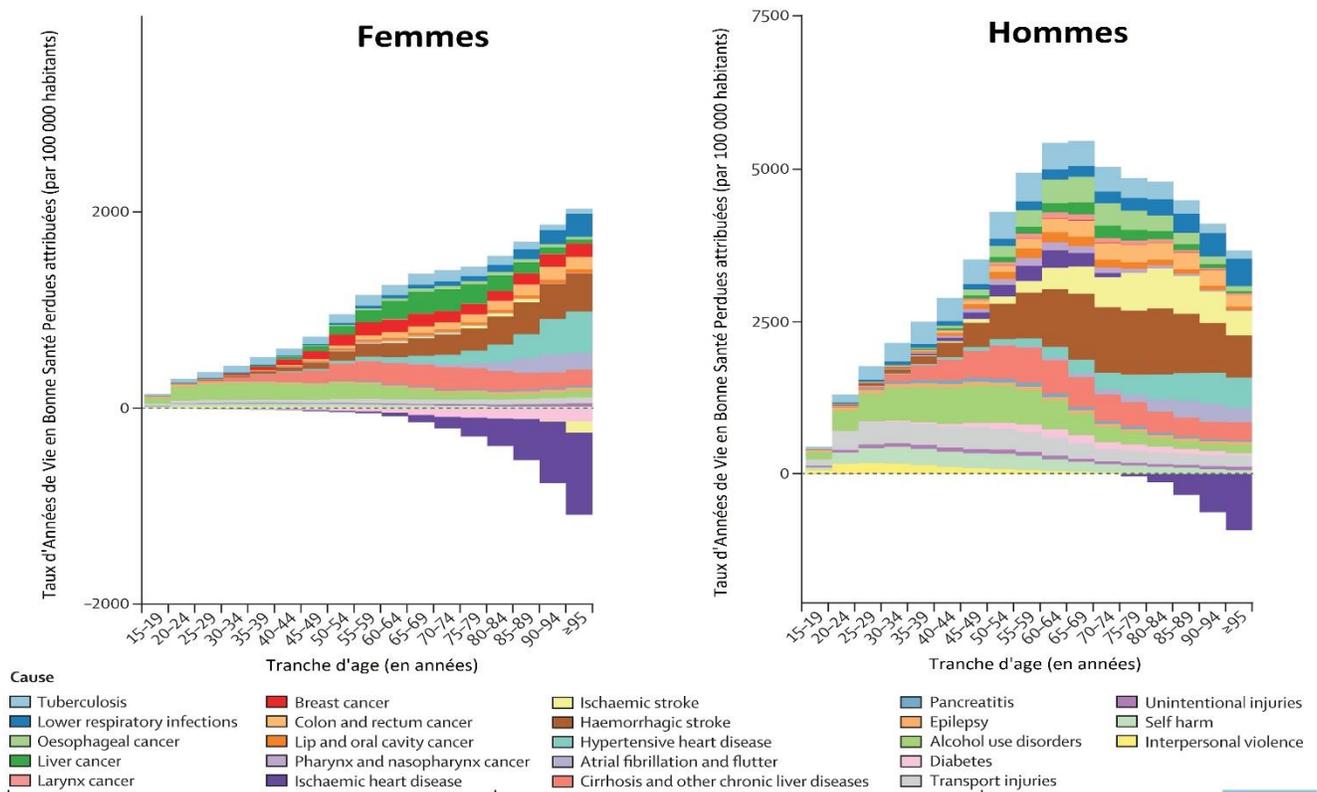
Tableau représentant le taux de mortalité toutes causes confondues en fonction de la consommation d'alcool chez 78 000 américains suivis pendant 34 ans (1980-2014) (Li et al. 2018)



Représentation graphique du nombre d'années perdues en fonction de l'âge de femmes (à gauche) et hommes (à droite) américains suivis pendant 34 ans (1980-2014), en fonction de leur consommation d'alcool (Li et al. 2018)

Bien que ces données suggèrent qu'une consommation modérée d'alcool, voire importante chez les hommes semble corrélée à une espérance de vie plus longue que les non consommateurs d'alcool, des publications presque simultanées ont démontré que le taux de consommation d'alcool conduisant au plus bas taux d'années de vies perdues était de 0 g/j(78,79).

Cependant, un facteur protecteur vis-à-vis des cardiopathies ischémiques et en moindre mesure du diabète sucré est observé pour une faible consommation d'alcool (entre 4,9 et 14,9 g/j soit environ un verre de vin par jour) chez les populations de plus de 60 ans(79).



*Représentation schématique de l'impact de la consommation d'alcool sur les différentes pathologies
(Sources : Institute of Health Metric and Evaluation)*

➤ Facteurs psychosociaux :

L'impact des facteurs psychosociaux comme un mental positif ou une forte appartenance communautaire (qu'elle soit familiale, religieuse ou professionnelle) sont également des facteurs de santé et longévité majeurs chez l'être humain(80,81). La solitude fut relevée lors d'une méta-analyse comme facteur de risque de mortalité toutes causes confondues accrue de 22%, également démontré par d'autres études(80,82).

Les premiers impacts portent sur la santé mentale, affectant l'état émotionnel et cognitif. Puis le lien s'étend à la dimension physiologique, avec un risque accru de développer des maladies, des cancers, de diminuer l'efficacité des fonctions immunologiques, et l'état de santé général(80,82–84).

D'autres études révèlent qu'un mental optimiste, un but dans l'existence et des expériences positives protègent contre de nombreuses pathologies, en réduit le taux de mortalité et améliore l'état de santé général(85,86).

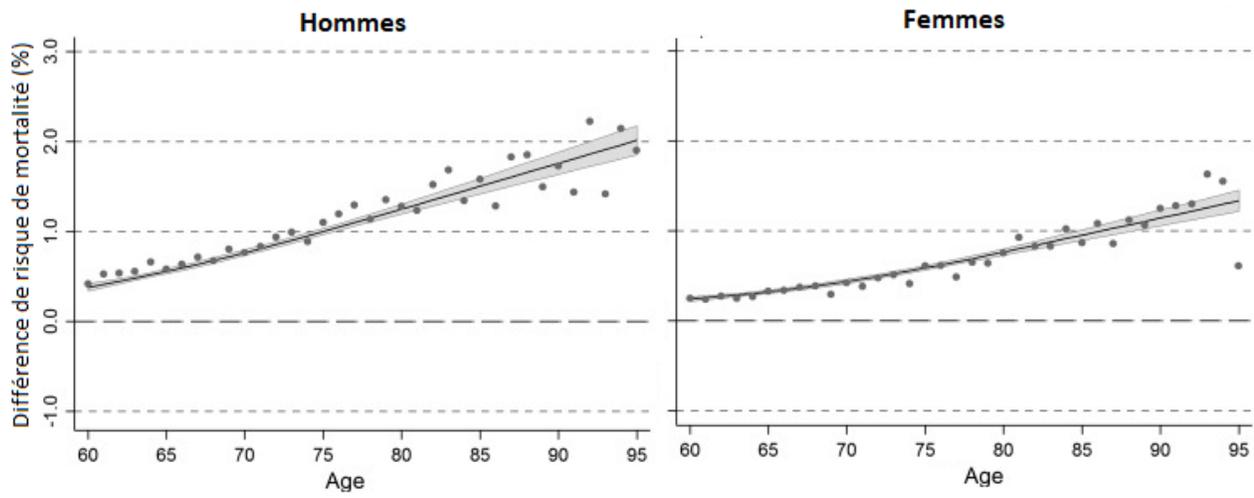
➤ Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux agissent sur l'individu en influençant sa biologie. Parmi ces facteurs, les plus impactant durant ce siècle furent l'accès aux ressources élémentaires comme l'eau ou l'alimentation, un environnement assaini, spacieux et aéré réduisant drastiquement l'exposition aux infections, et de meilleures conditions de vie. La plupart des zones bleues sont par ailleurs des zones naturellement lumineuses au climat doux, isolées du stress et pollution des grandes villes(87,88).

D'autres paramètres, comme le niveau socioéconomique ou d'éducation, l'accès à des soins de qualité, ou une forte appartenance sociale sont également corrélés à une plus grande longévité(89). Ainsi, être marié et élever des enfants est significativement associé à une espérance de vie accrue(90,91).

	Valeur-p	Odd Ratio (intervalle de confiance à 95%)
Statut marital		
Marié	-	1 (Référence)
Veuve/Veuf	<0.0001	1,386 (1,264-1,520)
Divorcé/Séparé	<0.0001	1,267 (1,133-1,416)
Jamais marié	<0.0001	1,575 (1,394-1,781)
Niveau d'éducation		
Diplômé d'université	-	1 (Référence)
Bachelor	0,0023	1,188 (1,063-1,327)
Faible niveau d'étude	<0.0001	1,300 (1,148-1,473)
Niveau de revenu annuel		
Plus de \$50k	-	1 (Référence)
Moins de \$20k	<0.0001	1,367 (1,211-1,543)
\$20k-\$35k	<0.0001	1,267 (1,124-1,428)
\$35k-\$50k	0.9513	0,996 (0,868-1,42)

Tableau représentant le taux de mortalité d'une population américaine suivie entre 1989 et 1997 en fonction de son statut marital, niveau d'éducation et revenu annuel (source : Kaplan, Kronick 2006)



Représentations graphiques des différences de risque de mortalité entre des population avec enfants et sans enfants au sein d'une population suédoise suivie depuis 1911 (Modig et al. 2017)

1.4. Le vieillissement : causes et mécanismes

1.4.1. Définition

Le vieillissement se définit comme la sénescence, qui est la dégradation d'un élément, système ou corps au cours du temps. Chez l'être humain et la plupart des organismes vivants, le vieillissement renvoie à une notion d'usure.



Fresque représentant l'évolution de l'Homme moderne au cours du temps : de sa naissance (à gauche) jusqu'à son extrême vieillissement (à droite) (source: SilverEco.fr)

1.4.2. Causes du vieillissement

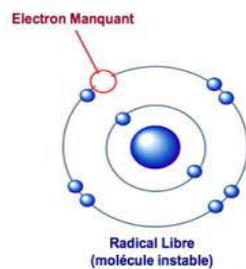
Bien que ce processus de dégradation se retrouve chez la quasi-totalité des systèmes biologiques, le vieillissement n'est pas un processus véritablement "normal". En effet, dans le cas de l'être humain, hétérotrophe, il devrait être possible de puiser dans l'environnement les matériaux nécessaires à son renouvellement et ainsi pouvoir vivre bien plus longtemps qu'observé actuellement(5).

C'est en partant de ce paradoxe que certains scientifiques ont entrepris des recherches sur les causes du vieillissement. De nombreuses théories ont ainsi vu le jour, quelques-unes d'entre elles sont les plus admises.

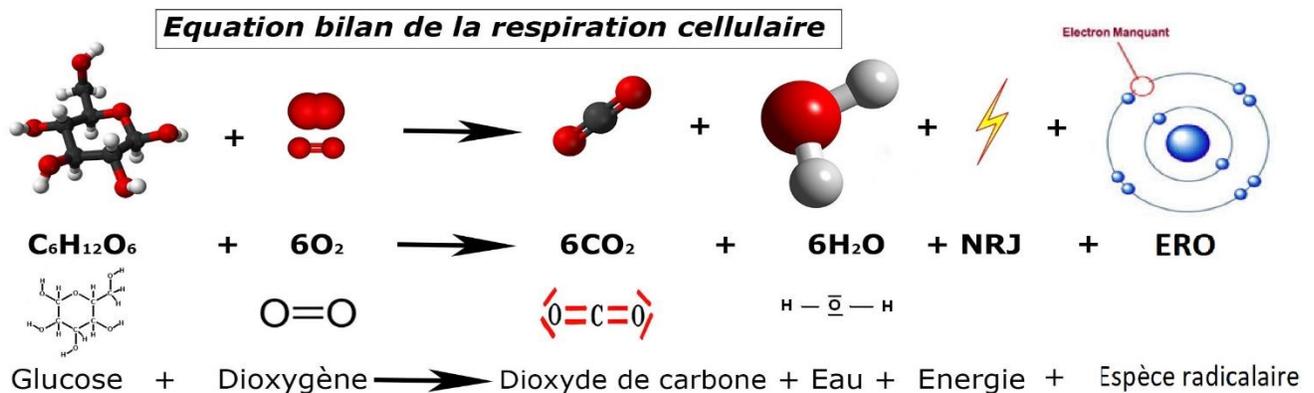
1.4.2.1. Les théories radicalaires

Initialement émise par Denham Harman en 1956(92), cette théorie avance que les organismes se dégradent par accumulation de lésions dues à des espèces chimiques très réactives appelées radicaux libres. Cette réactivité s'explique par la présence d'un électron non apparié sur leur couche externe. Cette lacune rend le radical libre avide d'électron, déstabilisant les structures chimiques voisines. Ces radicaux étant des métabolites normaux du métabolisme aérobie se déroulant dans la mitochondrie, la théorie radicalaire propose aujourd'hui que les causes du vieillissement soient surtout mitochondriale(93).

Bien que l'organisme dispose de nombreuses voies de détoxification (superoxyde dismutase, protéines



Représentation schématique d'un radical libre



Equation bilan de la respiration, productrice de radicaux libres

HSP, molécules antioxydantes...), ces-dites voies peuvent être rapidement submergées dans certaines situations comme la pollution, le rayonnement solaire, les réactions inflammatoires excessives et/ou chroniques, certaines infections ou des carences en anti-oxydants.

Ceci a pour principales conséquences une oxydation des protéines, de l'ADN et des lipides constitutifs de la membrane cellulaire (peroxydation lipidique) à l'origine de morts cellulaire, mutations délétères (facteurs majeurs d'apparition de cancers), et maladies cardio-vasculaires par formation de plaques artérielles(94).

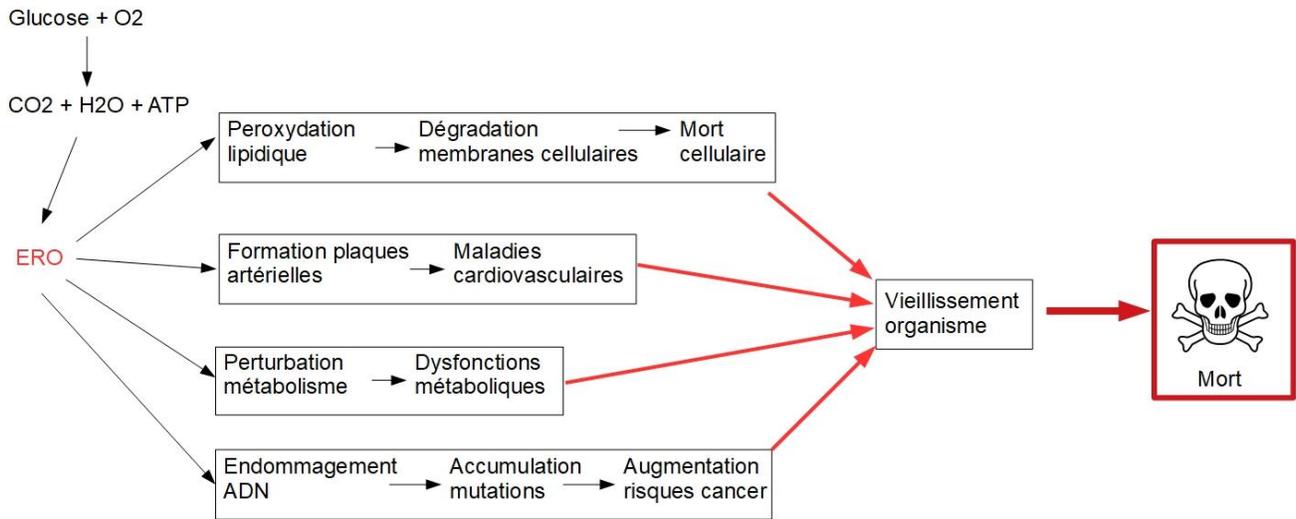


Schéma représentant les conséquences de la formation des radicaux libres chez l'être humain

1.4.2.2. Théories génétiques

Premièrement proposées par Haldane (1941) et Medawar (1952), ces théories se basent sur l'accumulation de mutations délétères lors des divisions cellulaires(95). Après la découverte de l'ADN en 1953, Hayflick proposa que le vieillissement était un phénomène programmé, supporté par les gènes(96). Cette Accumulation de mutations délétères au fil des divisions aboutit à un signal de mort pour éviter que les cellules ne cancérisent. Toujours en vigueur aujourd'hui, les théories génétiques ont connu de nombreuses évolutions(97).

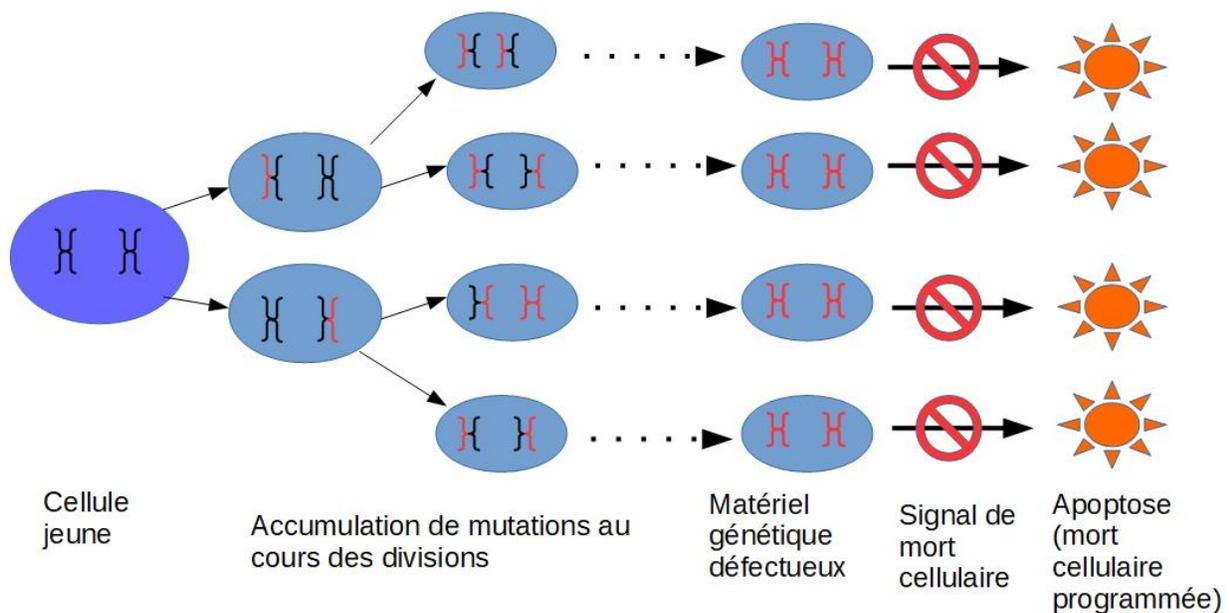


Schéma représentant le mécanisme de la théorie génétique: les divisions successives entraînent des erreurs de copie et une perte d'information systématique à l'origine de cancers et dysfonctions génétiques.

La cellule est ainsi programmée pour mourir au bout d'un certain nombre de division

1.4.2.3. Théories évolutionnistes

Principalement représentées par Kirkwood et sa théorie du soma jetable en 1977(98,99), ces théories expliquent le vieillissement selon le modèle évolutionniste de Darwin. En effet, en biologie évolutionniste, la motivation qui sous-tend toute évolution est la survie. Dans ces théories, le vieillissement serait le résultat du compromis entre entretien et reproduction.

Ainsi, les ressources se répartissent principalement entre 2 fonctions : la survie et la reproduction. Cependant, la capacité reproductive resterait la priorité, et les ressources étant limitées, un organisme survit tant qu'il peut engendrer des descendants viables. En vieillissant, le coût nécessaire à la réparation devient de plus en plus élevé, et la capacité à engendrer des descendants viables diminue, en particulier dans les environnements à fort taux de mortalité. L'espèce a donc plus de chance de survivre en investissant préférentiellement dans des organismes jeunes, à croissance rapide. La senescence serait donc biologiquement programmée pour la survie de l'espèce.

Medawar en 1952 proposait également une notion proche via la théorie des gènes pléiotropes antagonistes, où il existerait des mécanismes physiologiques favorables aux organismes jeunes, mais défavorables avec l'âge : ce sont des gènes pléiotropes, conservés lors de l'évolution car favorisaient une meilleure reproduction.

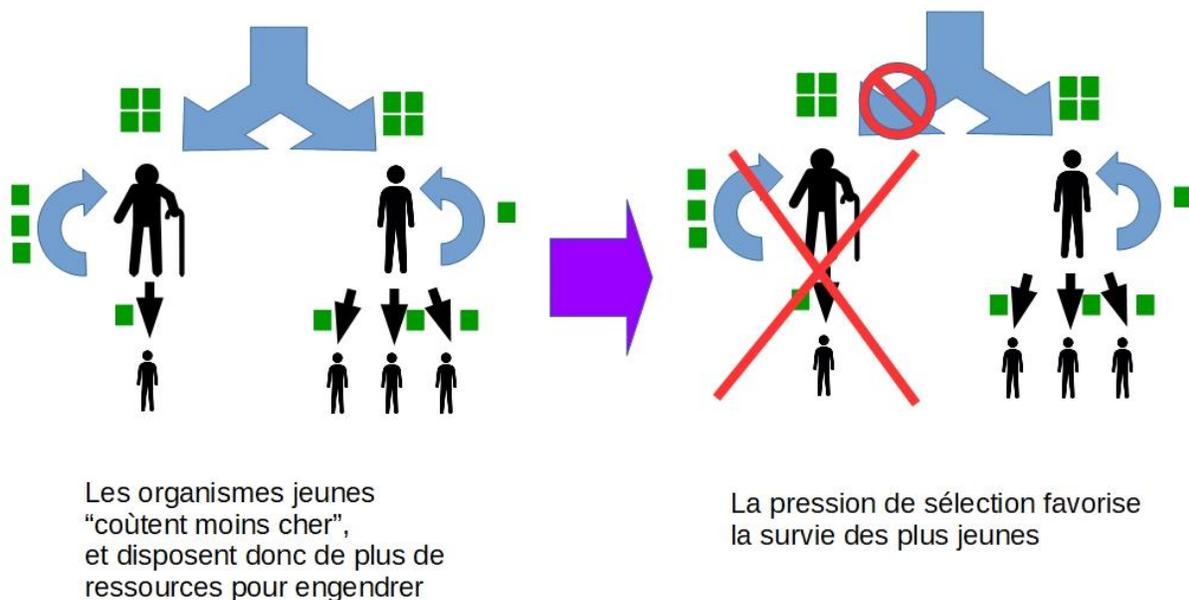
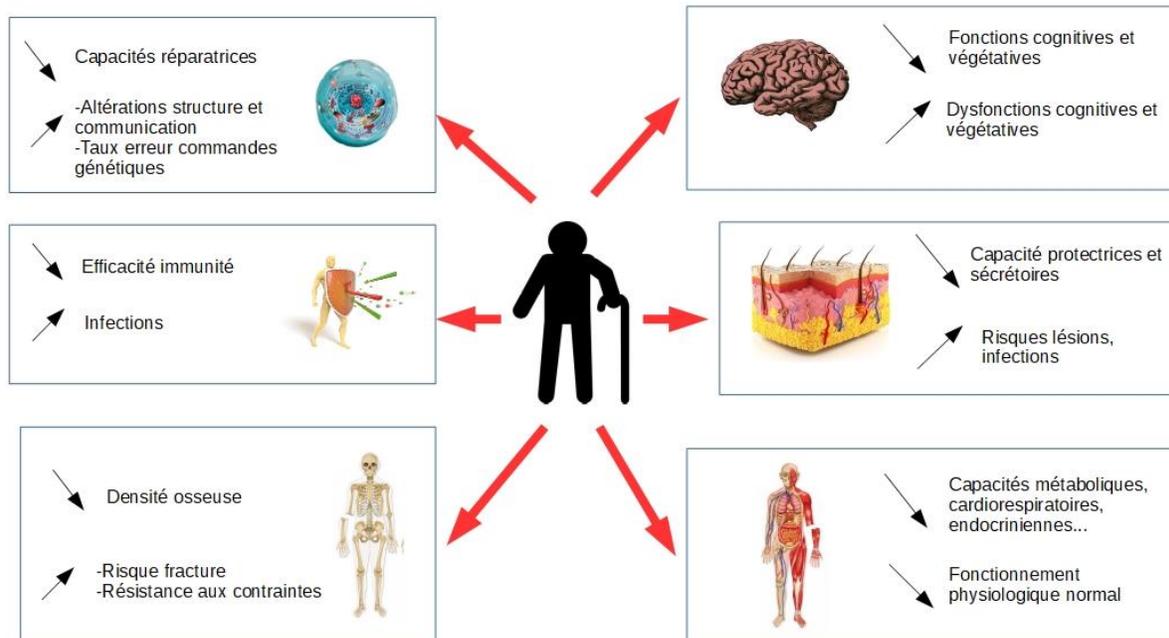


Schéma représentant le modèle évolutionniste: la rentabilité des ressources est dans cette théorie un critère de pression de sélection

La plupart des théories du vieillissement proposent aujourd'hui des explications mixtes(100).

1.4.3. Mécanismes du vieillissement

La senescence est un phénomène complexe, aux causes multiples et où de nombreux mécanismes interagissent. Décrire ces mécanismes à différents niveaux semble judicieux.



Représentation schématique des diverses altérations survenant au cours du vieillissement

1.4.3.1. Des origines cellulaires

Le premier phénomène observable est la modification de l'expression des gènes au cours du temps (notion de gènes pléiotropes antagonistes présentés lors du sous-chapitre précédent). Certains sont favorables avant la croissance et le développement, puis deviennent délétères lors des phases plus avancées, comme les gènes contrôlant l'axe somatotrope(101).

Un autre phénomène observé, en adéquation avec les théories de morts cellulaires programmées à l'issue d'un certain nombre de division, est le raccourcissement des télomères. Les télomères sont des structures terminales non codantes et hautement répétitives sur les brins d'ADN. Ils auraient pour fonction la régulation et la protection des gènes, notamment lors de leurs divisions. En effet, lors des divisions cellulaires, on observe une érosion des télomères signant une forme de limite au nombre de réplifications théoriquement possibles(102).

Le vieillissement est également une cause de l'augmentation des Espèces Réactives de l'Oxygène, précédemment présentée. Solidement admise dans la communauté scientifique, elle est la cause de l'accumulation de nombreux dommages cellulaires non réparés, à l'origine de dysfonctions physiologiques.

1.4.3.2. Des modifications structurales

L'une des principales altérations physiologiques observée lors de la senescence est la modification de la masse maigre totale. En effet, la composition corporelle globale tend d'une masse essentiellement maigre et musculaire vers une masse principalement grasse. En effet, cette masse grasse double approximativement entre 20 et 70 ans, passant de 18-25% à 35-40% chez la femme, et de 13-18% à 30-35% chez l'homme(103); tandis que la masse maigre diminue d'environ 3 à 8% par décennie à partir de 30 ans.

Ces phénomènes sont l'une des causes principales de sarcopénie, conduisant à la dégradation des performances physiques.

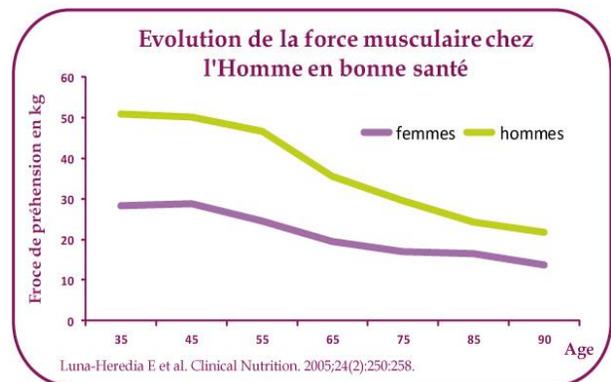
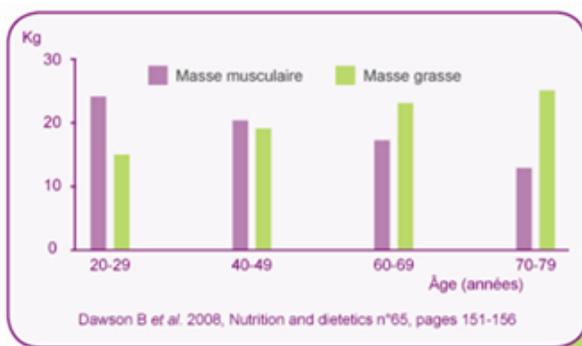


Schéma représentant l'évolution de la répartition des masses maigres et grasses en fonction de l'âge chez la femme et l'homme (source: citrage.fr)

Schéma représentant l'évolution de la force musculaire en fonction de l'âge, corrélée à la masse maigre (source: citrage.fr)

Les causes de cette modification structurale sont multiples et surviennent à tous niveaux d'organisation. On observe par exemple une réorganisation histologique à l'origine d'une réduction du volume des organes au cours du vieillissement(104), comme le foie, les reins, le cerveau ou la rate dont les volumes diminuent d'environ 4 à 7% entre 25 et 65 ans. A ces modifications histologiques s'ajoutent des modifications de l'expression génétique, comme une réduction de l'expression des protéines de protection contre le stress oxydatif, ou de réorganisation du cytosquelette, ayant pour conséquence la diminution du nombre et du calibre des fibres musculaires. La réduction de l'efficacité de la voie RANK/RANKL/OPG responsable du remodelage osseux aboutit à une réduction de la masse osseuse: -20% chez l'homme, et -35 à -40% chez la femme entre 30 et 90 ans (105).

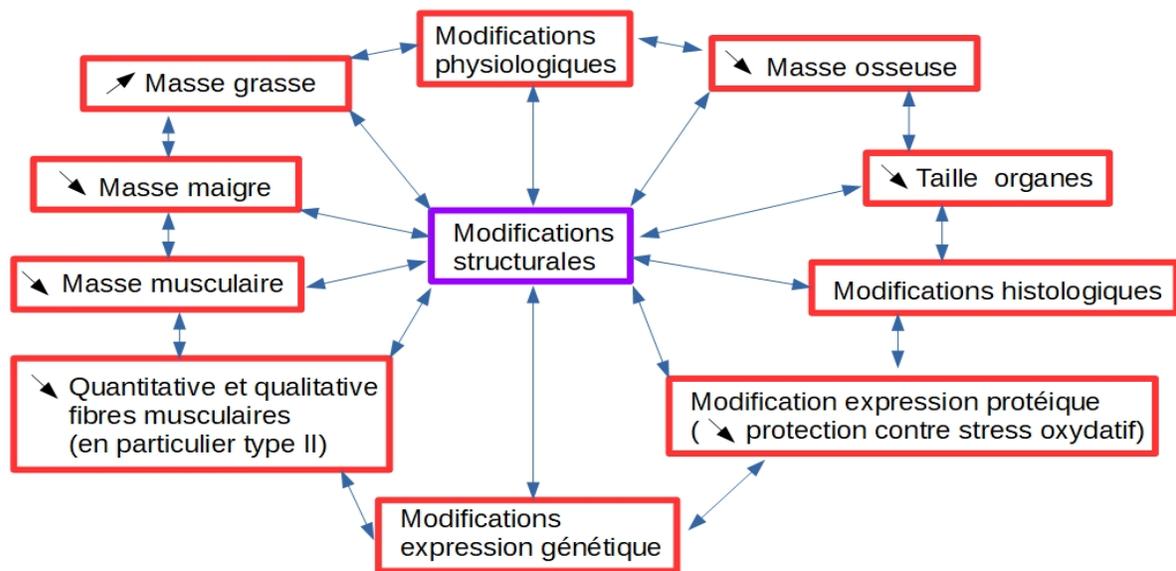


Schéma représentant l'interconnection entre les différents phénomènes à l'origine de modifications structurales au cours du vieillissement

Ces phénomènes sont des causes, mais aussi des conséquences d'altération de fonctions physiologiques et métaboliques.

1.4.3.3. Modifications de l'assimilation, perturbations homéostasiques, et adaptations métaboliques du sujet âgé

Les modifications histologiques citées précédemment se répercutent dans les fonctions d'assimilation, où l'on remarque une diminution du débit splanchnique, du transit intestinal et de la sécrétion de pepsine au cours du temps(106), causes de diminution de l'assimilation et digestion des nutriments, facteurs de carences et dénutritions.

L'homéostasie est le mécanisme ayant pour but de maintenir constants les paramètres physiologiques comme la température corporelle, l'équilibre hydroélectrolytique ou acido-basique. Durant le vieillissement, ce mécanisme est perturbé, appelant à des adaptations métaboliques pour trouver un nouvel équilibre(107).

Une diminution de la dépense énergétique d'environ 8 à 12% s'observe entre le sujet jeune et le sujet âgé, corrélée à l'atrophie organique et à une diminution des métabolismes de base. Parallèlement, on note une majoration de la dépense énergétique lors d'efforts plus intenses chez le sujet âgé(108).

Le rein est le siège d'une diminution de la balance hydrique par diminution de la sensibilité à la rénine, affaiblissement de l'effet de l'hormone antidiurétique et réduction de la fonction rénale(109).

Ceci a pour conséquences une réduction de la masse hydrique (environ -15% chez la femme, et environ -10% chez l'homme entre 30 et 80 ans(110)) ainsi qu'une perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique. L'un des effets observés est notamment une moindre réabsorption des ions bicarbonates, responsable d'une acidose sanguine, cause d'ostéopénies et sarcopénies(107).

Par ailleurs, la réduction de la masse maigre, induit une résistance progressive à l'insuline et la réduction de l'utilisation des métabolites de la glycolyse sont responsables d'une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie, donc d'une diminution de l'efficacité du contrôle du métabolisme glucidique(111).

Le métabolisme lipidique est également altéré durant le vieillissement. La diminution de la fonction rénale est responsable de la diminution de la clairance des lipoprotéines, donc d'une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. La diminution de la masse maigre ainsi que l'insulinorésistance entraîne une moindre utilisation des lipides, accentuant la croissance de la masse grasse. Enfin, la peroxydation lipidique augmente le stress oxydatif et les phénomènes d'inflammation (112).

Le métabolisme protéique connaît d'importants changements. L'augmentation de protéines oxydées par le stress oxydatif, la perturbation des signalisations intracellulaires, la réduction de réponse aux stimulations anabolisantes et les modifications physio-structurales détaillées précédemment entraînent un déplacement de la balance anabolisme/catabolisme protéique en faveur de la protéolyse, facteurs majeurs de sarcopénie(113).

En outre, la réduction de l'activité digestive et des voies de métabolisme des minéraux et éléments traces entraîne de nombreuses dysfonctions. Ainsi, la réduction de l'activité calcique cause non seulement une réduction de la masse osseuse, mais aussi une perturbation de la signalisation intra et inter-cellulaires, en particulier dans le tissu nerveux, dans les voies neuroendocriniennes, immunitaires et de la contraction musculaire(114)

Les mauvaises absorption et/ou utilisation des vitamines comme les vitamines B, C, caroténoïdes ou D et éléments traces comme le zinc, le sélénium, le chrome ou le cuivre sont causes de vulnérabilité vis-à-vis du stress oxydatif, de l'efficacité métabolique ou immunitaire; tandis que la perturbation du métabolisme héminique entraîne un affaiblissement de la régénération de la lignée sanguine(115). L'absorption de la vitamine D est particulièrement impactée chez le sujet âgé du fait de la modification de la structure de l'épiderme, causes d'ostéopénies par diminution de l'efficacité du métabolisme calcique.

A la fois cause et conséquences directes et indirectes des modifications structurales, les altérations physiologiques sont ainsi des phénomènes majeurs de la sénescence.

1.4.3.4. Des perturbations neuroendocriniennes et immunitaires

Les altérations physio-structurales citées précédemment ont également des effets neuroendocriniens(101,116), avec notamment la perturbation du rythme circadien, l'insulinorésistance progressive, la dysfonction de l'axe somatotrope, ou la réduction de l'efficacité de synthèse d'hormones sexuelles. L'hypothalamus est une structure du système nerveux central présente sur la face ventrale de l'encéphale. Responsable de la commande de sécrétion hormonale comme la mélatonine, (hormone du cycle veille/sommeil) ou la GNRH (axe des hormones de croissance et sexuelles), son altération se répercute sur l'ensemble des métabolismes de l'organisme. Ainsi, on observe au cours du vieillissement une diminution de la durée et de la qualité du sommeil, une diminution de la sécrétion de testostérone chez l'homme, d'œstrogène chez la femme (en particulier en période post-ménopausale), ainsi qu'une diminution de la synthèse des hormones de croissance. Ceci conduit à une réduction des fonctions métaboliques, ostéo-musculaires, immunitaires, cognitives ainsi qu'une diminution de l'efficacité de la réponse au stress et à l'inflammation.

La réduction de la masse protéique, du métabolisme hépatique et lipidique entraîne une insulinorésistance progressive, cause majeure de troubles métaboliques.

Enfin, le système immunitaire est également profondément affecté(117). Tout d'abord, l'immunité naturelle voit la capacité fonctionnelle de ses agents diminuer (chimiotactisme, phagocytose, cytotoxicité des neutrophiles et lymphocytes tueurs...), bien que le nombre de neutrophile, monocytes et macrophages est conservé. En ce qui concerne l'immunité acquise, on note un effondrement du répertoire de lymphocytes T naïfs et matures, consécutives notamment à une atrophie du thymus. L'affaiblissement du système immunitaire au cours de la vie entraîne une moindre résistance aux infections, une augmentation de l'inflammation, une tolérance tumorale et auto-immune, ainsi qu'une moindre résilience face aux agressions endo et exogènes.

Tous les phénomènes présentés précédemment sont des facteurs majeurs de fragilité et de perte d'autonomie du sujet âgé, constituant un véritable enjeu de santé publique.

2. Bases de nutrition

L'alimentation désigne l'action de s'alimenter, soit d'ingérer, digérer et utiliser des aliments, qui sont le support d'énergie et de matière nécessaire au fonctionnement, renouvellement et entretien du sujet qui s'alimente. S'alimenter est chez l'Homme, comme la plupart des espèces vivantes, un besoin primaire, indispensable à sa survie.



Photo illustrant une table de repas, lieu culturel de l'alimentation

2.1. Les besoins nutritionnels

Du fait même qu'il fonctionne, tout organisme dépense : l'être humain étant un système biologique hétérotrophe, il puise ses ressources dans le milieu extérieur afin de croître, fonctionner et s'entretenir. Les besoins alimentaires sont donc à la base des besoins de l'homme : tout comme la respiration et le sommeil, ils sont indispensables à sa survie. Les besoins nutritionnels humains sont de 2 ordres : énergétiques et structuraux.

2.1.1. Les besoins énergétiques

L'énergie (du grec « force en action ») désigne une force capable d'activer ou entretenir un mécanisme. Dans le cas de la nutrition, l'énergie est le produit du métabolisme, permettant le fonctionnement de l'environnement biologique. Les principaux postes de dépense énergétique chez l'homme sont triples : Le métabolisme basal, la thermogénèse alimentaire, et l'activité physique. D'autres dépenses sont nécessaires dans certaines circonstances exceptionnelles, comme la gestation, l'allaitement, la croissance ou la cicatrisation. Ces derniers étant plus circonstanciels, nous nous concentrerons sur les 3 premiers.

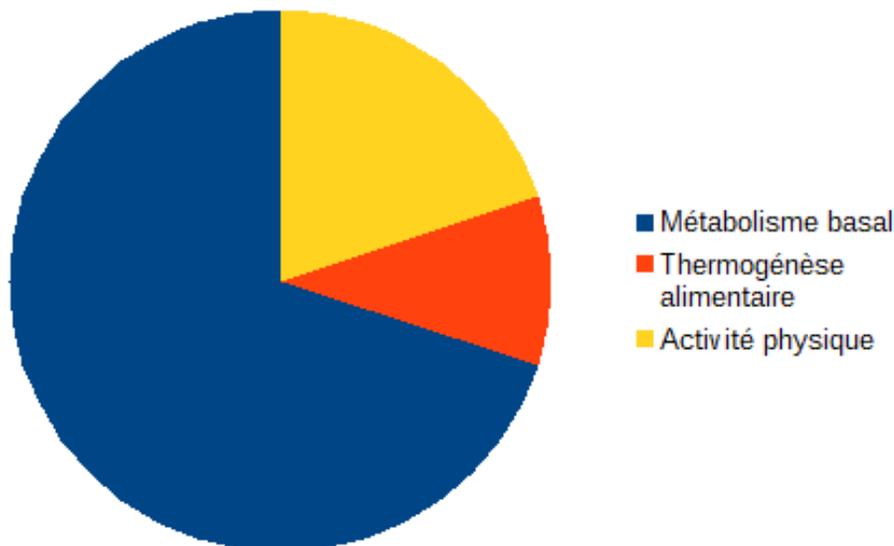
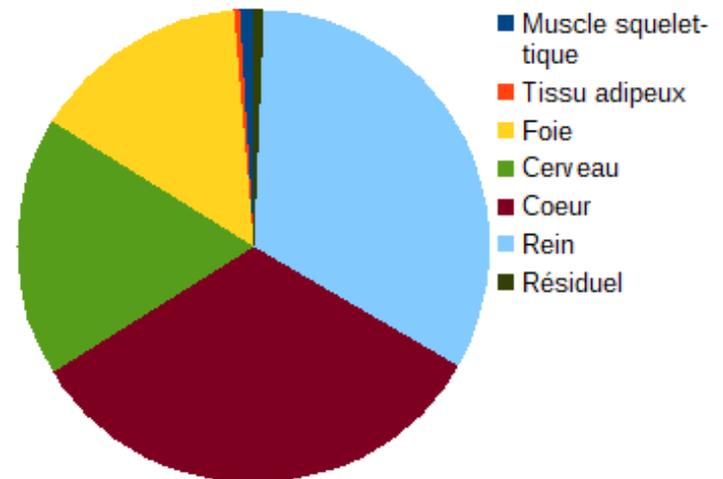


Diagramme représentant les principaux postes de dépense énergétique chez un adulte sain à activité physique modérée

2.1.1.1. Le métabolisme basal

Le métabolisme basal (MB, ou BMR : Basal Metabolic Rate chez les Anglo-saxons) correspond à la dépense énergétique nécessaire au fonctionnement minimal de l'organisme, mesurée dans des conditions standardisées, c'est-à-dire sur un individu à jeun, au repos et dans des conditions de thermoneutralité. Elle représente environ 60-70% des dépenses énergétiques totales d'un individu sédentaire, et se répartit principalement dans le maintien des fonctions cardiaques, respiratoires, du gradient ionique transmembranaire, de la fonction du système nerveux et du turn-over des composants tissulaires.

Organes	Dépense énergétique basale (en Kcal/kg/j)
Muscles squelettiques (au repos)	13
Tissu adipeux	4
Foie	200
Cerveau	240
Cœur	400
Rein	400
Résiduel	10



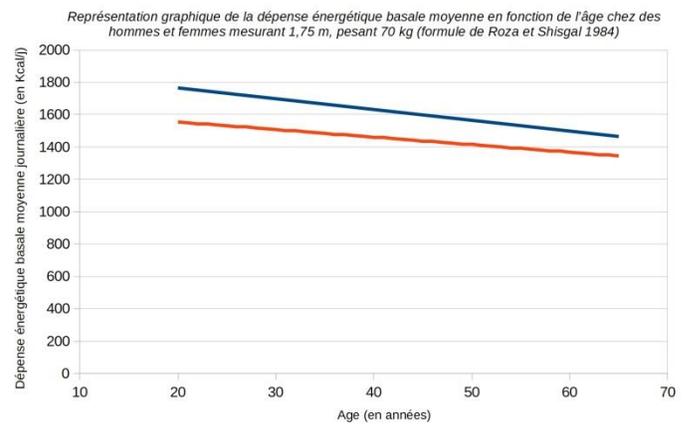
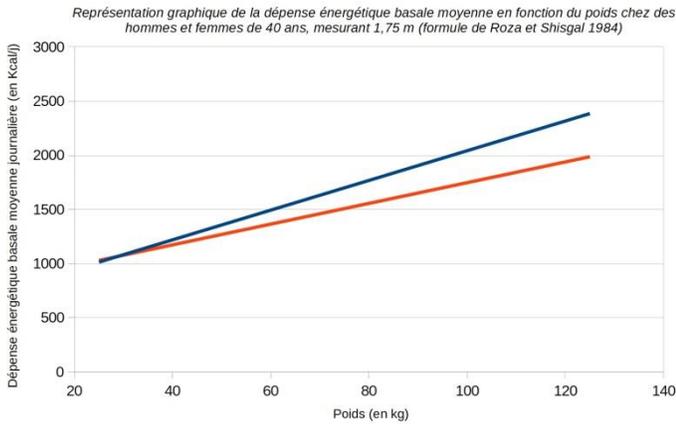
Représentation de la dépense énergétique basale en fonction des organes et tissus humains

(Sources : Muller et al. 2002)

Le MB dépend principalement de la taille, du poids, de l'âge et de la composition corporelle des individus. Elle peut ainsi être calculée selon les formules de Harris et Benedict, rectifiées par Roza et Shizgal en 1984 :

- $MB \text{ (Homme)} = 13,707 * \text{Poids (kg)} + 492,3 * \text{Taille (m)} - 6,673 * \text{Age (an)} + 77,607$
- $MB \text{ (Femme)} = 9,740 * \text{Poids (kg)} + 172,9 * \text{Taille (m)} - 4,737 * \text{Age (an)} + 667,051$

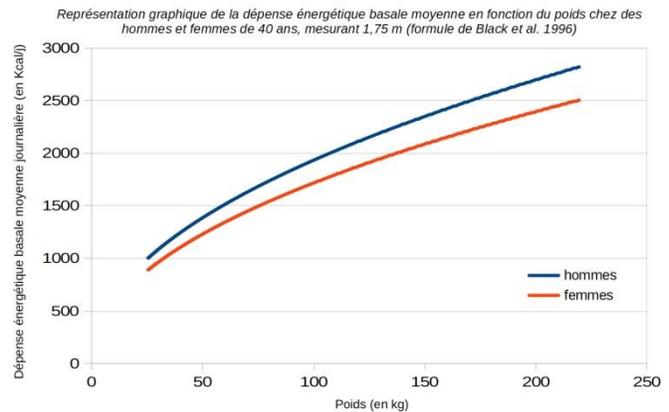
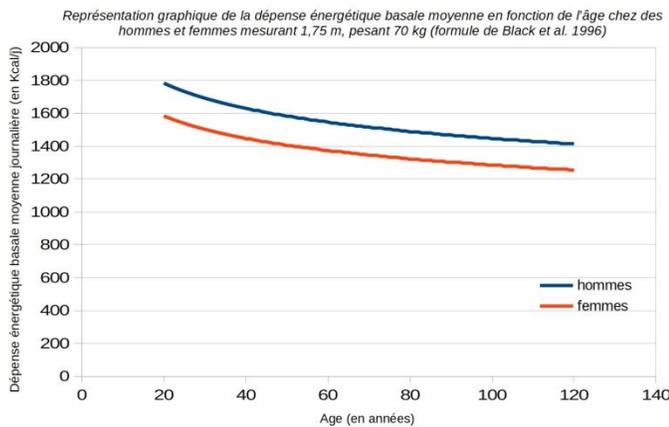
Cette formule n'est cependant valable que pour les personnes de 20 à 65 ans et pesant de 25 à 125 kg.



Pour des âges supérieurs 65 ans, ou des poids supérieurs à 125 kg, le MB est calculé selon la formule de Black et al :

$$\text{MB (Homme)} = 259 * \text{Poids (kg)}^{0.48} * \text{Taille (m)}^{0.50} * \text{Age (an)}^{-0.13}$$

$$\text{MB (Femme)} = 230 * \text{Poids (kg)}^{0.48} * \text{Taille (m)}^{0.50} * \text{Age (an)}^{-0.13}$$



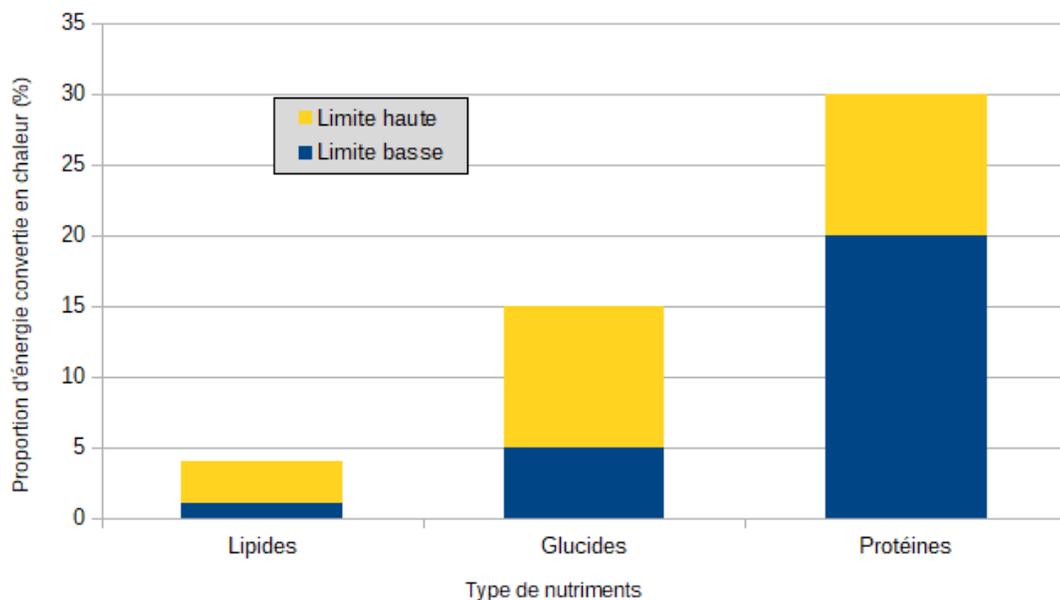
Le MB est également influencé par d'autres facteurs :

- La composition corporelle des sujets, dont la principale variabilité interindividuelle entre 2 individus de même corpulence provient de leur différence en masse maigre et masse grasse.
- Neuro-hormonales, notamment thyroïdienne (une augmentation de l'activité thyroïdienne augmente le MB), ou l'induction d'un stress.
- Génétiques : une différence d'environ 5 à 10% du taux de MB est observée chez des individus de même genre, même âge, même composition, mais d'ethnies différentes.

2.1.1.2. La thermogénèse alimentaire

L'absorption de nutriments nécessite une transformation en énergie par les voies de digestion et métabolisation. Le rendement de cette transformation n'est pas total, une partie de l'énergie contenue dans les aliments est convertie en chaleur, c'est la thermogénèse alimentaire, ou "action dynamique spécifique". Elle représente environ 10% de la dépense énergétique totale, réparties dans des fonctions de sécrétions enzymatiques, péristaltisme digestif, transport actif des nutriments, et transformation de ceux-ci. Aussi, la proportion d'énergie convertie dépend des substrats. Elle représente moins de 5% du métabolisme des lipides, entre 5 et 15% de celui des glucides, et entre 20 et 30% du métabolisme des protéines.

Représentation graphique de la proportion d'énergie convertie en chaleur lors de la thermogénèse



alimentaire selon les nutriments utilisés (Source : Webber et al. 2002)

2.1.1.3. L'activité physique

L'activité physique correspond à l'ensemble des mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense énergétique de repos. Cette augmentation dépend de l'intensité et de la fréquence de l'activité physique, mais implique presque toujours une augmentation de l'activité cardio-respiratoire, de la thermogénèse (qui n'est ici, pas alimentaire) et de la contraction musculaire. Pour la mesurer, il existe un très grand nombre de méthodes dont l'une reconnue en santé publique est l'utilisation de l'Equivalent Métabolique (MET pour Metabolic Equivalent of Task). Ainsi, un MET correspond à la dépense énergétique totale d'un individu lorsqu'il est assis, et regarde la télévision. Le Compendium des Activités Physiques répertorie et actualise régulièrement un grand nombre d'activités physiques, permettant de situer les dépenses énergétiques totales d'un individu donné.

Activité physique	MET
Activités physiques d'intensité légère	< 3
Dormir	0,9
Regarder la télévision	1,0
Travail de bureau	1,5
Marche à 2-5 km/h, sans pente	2,3
Marche à 4 km/h	2,9
Activités physiques d'intensité modérée	3 à 6
Vélo stationnaire, 50 W, effort très léger	3,0
Marche à 4 - 8 km/h	3,3
Exercices à la maison (général), léger ou modéré	3,5
Marche à 5,4 km/h	3,6
Vélo de plaisance, <16 km/h	4,0
Activités physiques intenses	> 6
Course à pied, général	7
Pompes, redressements assis, effort élevé	8
Course à pied, sur place	8
Saut à la corde	10
Course à pied, >17,5 km/h	18

Tableau représentant la dépense énergétique totale par rapport à la dépense énergétique sédentaire de Référence, en Equivalent Métabolique (MET) (Sources: Ainsworth et al. 2011)

Ainsi, le besoin énergétique total d'un individu correspond à sa dépense énergétique totale, qui est la somme de toutes ses dépenses.

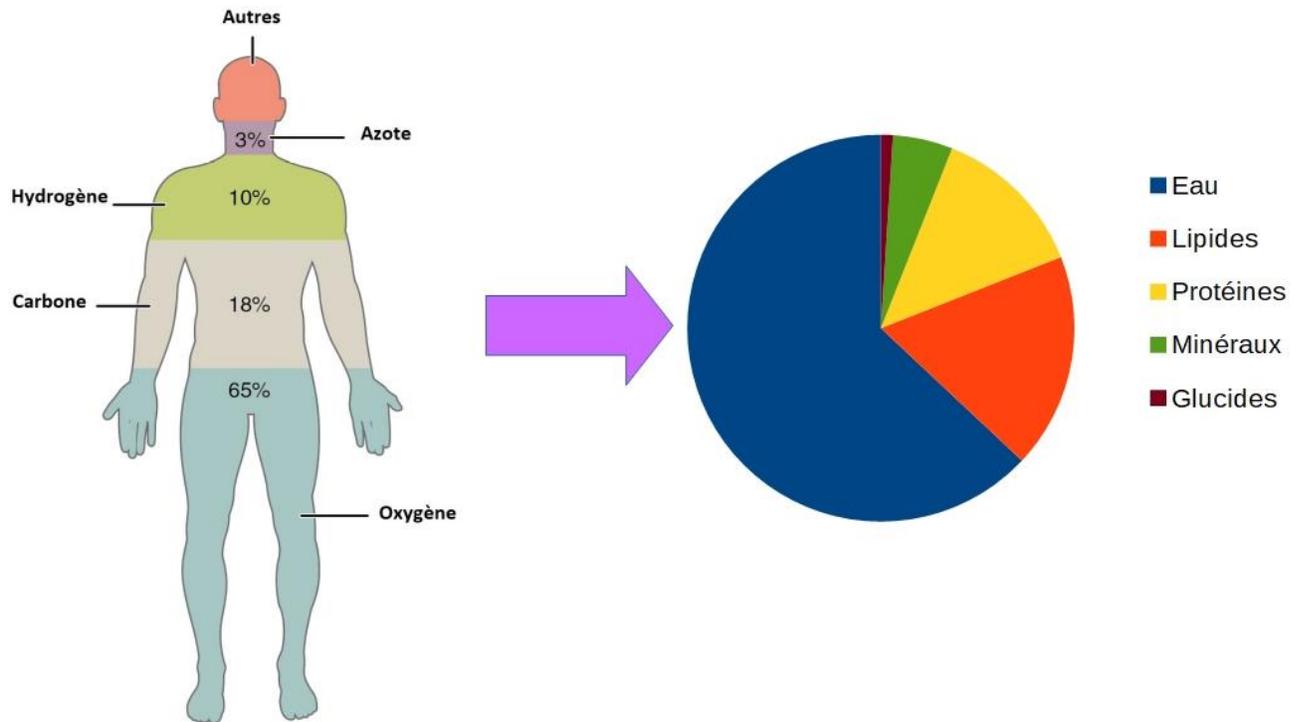
Catégorie de population		Besoins moyens en kcal/J
Enfant	De 0 à 1 an	100/kg
	De 1 à 9 ans	1300 à 2100
Jeune adolescent	Fille de 10 à 12 ans	2300
	Garçon de 10 à 12 ans	2500
Adolescent	Fille	2300
	Garçon	2800
Adulte	Femme	2000 à 2800
	Homme	2100 à 3500
Femme	Enceinte	+350
	Allaitante	+550

Tableau représentant la consommation journalière moyenne en énergie chez l'être humain en fonction de l'âge et du sexe du sujet (Sources : Universalis-edu.com)

2.1.2. Besoins structuraux

Indépendamment des besoins énergétiques, on peut définir qualitativement des besoins en nutriments minéraux et en nutriments organiques. Ces derniers doivent, non seulement couvrir les dépenses énergétiques, mais aussi fournir après dégradation métabolique des chaînons carbonés et azotés qui sont indispensables aux biosynthèses. L'aptitude des nutriments organiques à produire ces chaînons caractérise ce qu'on appelle leur fonction plastique. Du fait de la complexité de la composition humaine, ces besoins plastiques sont très variés. Ils comprennent :

- Les acides aminés : ils permettent la synthèse des protéines structurales, des protéines enzymatiques ou de transport. Parmi les vingt acides aminés retrouvés chez l'Homme, dix d'entre eux ne sont pas ou insuffisamment synthétisés. Ces acides aminés indispensables pour l'homme doivent être apportés par les protéines des aliments, non seulement en quantités convenables, mais encore en proportions définies dans le cadre d'un équilibre des acides aminés disponibles pour une utilisation cellulaire optimale.
- Les lipides : Deux acides gras polyinsaturés sont indispensables à l'homme : l'acide linoléique et l'acide linoléique. Ceux-ci sont convertis en acides polyinsaturés supérieurs (constituants structuraux des phospholipides des membranes cellulaires).
- Les vitamines : On sait que les vitamines sont généralement précurseurs de composés à fonctions coenzymatiques, rendant plus rapide, voire possible des réactions chimiques essentielles. Les besoins en vitamines sont généralement de l'ordre de quelques milligrammes par jour, mais leur carence a des retentissements cliniques reconnus.
- Les minéraux oligoéléments : Un certain nombre d'oligoéléments, généralement cofacteurs enzymatiques, mais aussi structuraux et/ou transporteurs comme le fer sont indispensables à l'homme à l'état de traces. Nous retrouvons par exemple les métaux (cuivre, manganèse, zinc, cobalt, molybdène), les halogènes (iode, fonction thyroïdienne) ou le fluor (ossification).



Représentation schématique de la composition chimique et biochimique d'un être humain moyen

La source organique subvenant à ces besoins provient des nutriments : les macronutriments d'une part (glucides, lipides et protéines), et les micro-nutriments d'autre part (vitamines et minéraux oligo-éléments).

2.2. Les nutriments

Supports de matière et d'énergie nécessaires à un organisme vivant pour synthétiser, croître et fonctionner. Ce sont des molécules contenues dans des aliments, et sont presque toujours transformées avant assimilation. On parle alors de digestion. Les macronutriments (glucides, lipides, protéines) appelés ainsi car leur besoin est de grande quantité, sont ces sources d'énergie stricto-sensu. Les micro-nutriments (vitamines, oligo-éléments minéraux) ne fournissent pas d'énergie, mais restent indispensables pour rendre certaines réactions vitales possibles.

2.3. L'eau

L'eau est une substance chimique constituée de molécules H₂O. Ce composé est très stable et néanmoins très réactif. Ceci fait de l'eau un nutriment primordial : il est à la fois réactif, solvant, transporteur et régulateur des réactions biologiques de base. Chez l'Homme, elle sert entre autres à réguler l'homéostasie, les flux thermiques, l'équilibre hydroélectrolytique, ou l'équilibre acido-basique.

L'eau est le principal constituant du corps humain. La quantité moyenne d'eau contenue dans un organisme adulte est d'environ 65 %, ce qui correspond à environ 45 litres d'eau pour une personne de 70 kilogrammes. Ce pourcentage peut néanmoins varier, plus une personne est maigre, plus la proportion d'eau de son organisme est importante. L'eau dépend également de l'âge : elle diminue avec les années, car plus les tissus vieillissent, plus ils se déshydratent, l'eau étant remplacée par de la graisse.

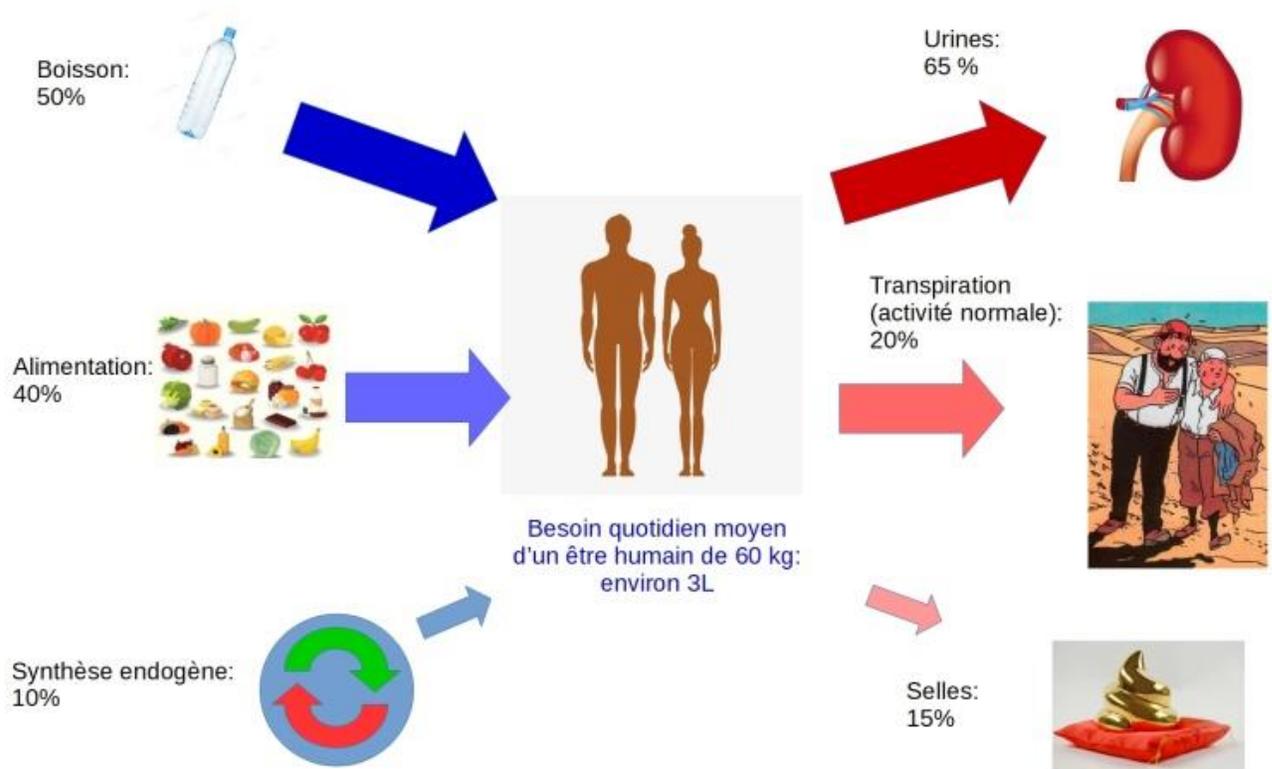
L'organisme humain a besoin d'environ 2,5 litres d'eau par jour (1,5 litre sous forme liquide et 1 litre acquis dans la nourriture absorbée), davantage en cas d'exercice physique ou de forte chaleur ; il ne faut pas attendre d'avoir soif pour en absorber, surtout pour les femmes enceintes et pour les personnes âgées chez qui la sensation de soif est retardée. Sans eau, la mort survient après 2 à 5 jours, sans fournir aucun effort (40 jours sans nourriture en étant au repos).

Chaque jour l'organisme absorbe en moyenne :

- 1,5 litres d'eau sous forme de boisson ;
- 1,2 litres d'eau contenue dans les aliments ;
- 0,3 litre d'eau produite par le métabolisme des nutriments énergétiques.

Chaque jour, l'organisme en rejette :

- 1 à 2 litres par l'urine (avec un minimum de 0,5 litre pour une personne correctement hydratée en conditions normales) ;
- 0,45 litre par la perspiration et la transpiration (valeurs augmentées avec la chaleur et/ou à l'activité physique) ;
- 0,3 litre ($\pm 20\%$) à 0,55 litre ($\pm 10\%$) dans un contexte d'activité physique, par la respiration ;
- 0,15 litre ($\pm 10\%$) par les selles.

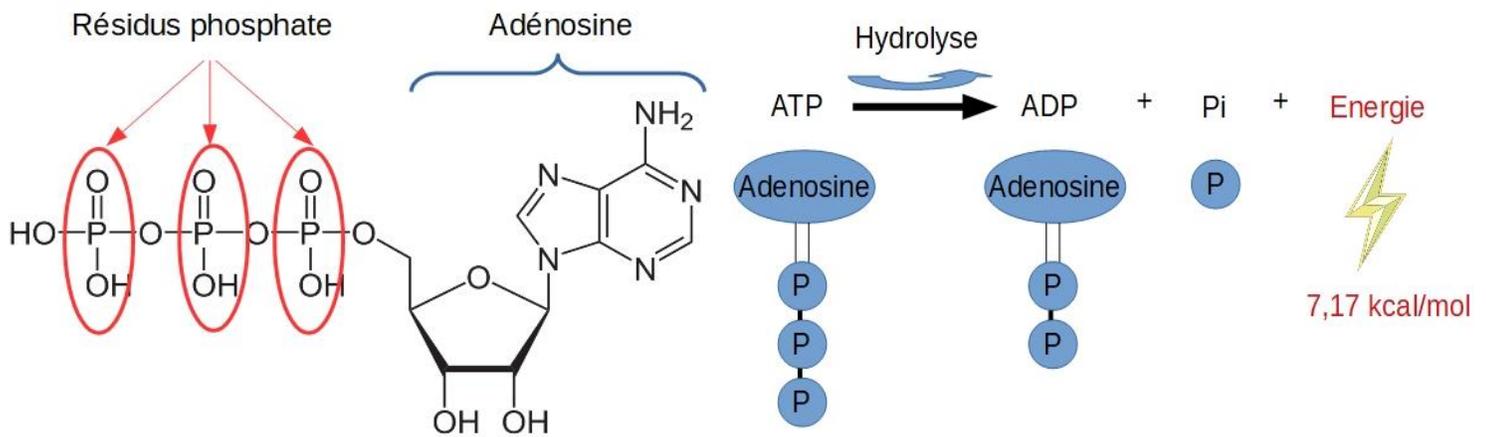


Représentation schématique des principaux flux hydriques chez l'Homme

2.4. L'ATP : produit final du métabolisme énergétique

2.4.1. Définition

L'adénosine triphosphate, ou ATP, est un nucléotide formé à partir d'un nucléoside associé à un triphosphate. Dans la biochimie de tous les êtres vivants connus, l'ATP fournit l'énergie nécessaire à leur fonctionnement. Cette énergie est contenue dans les liaisons phosphate, et est libérée lors de leur clivage. On dit que le clivage de la molécule est une réaction exergonique (libère de l'énergie), qui dans ce cas, libère 7,17 kcal/mol en milieu physiologique humain. L'ATP exerce également d'autres fonctions comme la signalisation, ou la fourniture de précurseurs pour la synthèse de messagers ou de cofacteurs enzymatiques.



Représentation schématique d'une molécule d'Adénosine TriPhosphate (ATP) et le mécanisme de son hydrolyse

2.4.2. Utilisation de l'ATP

L'énergie contenue dans les molécules d'ATP est contenue dans les liaisons entre phosphate (P-O-P), leur clivage par hydrolyse est exergonique (libère de l'énergie). Le couplage d'une telle réaction exergonique avec une réaction endergonique (qui absorbe de l'énergie) est susceptible de rendre cette dernière thermodynamiquement possible. De cette façon, les réactions du métabolisme qui nécessitent un apport d'énergie, telles que les réactions de biosynthèse, qui ne se produisent spontanément que très lentement ou pas du tout, peuvent se dérouler bien plus rapidement dans les cellules.

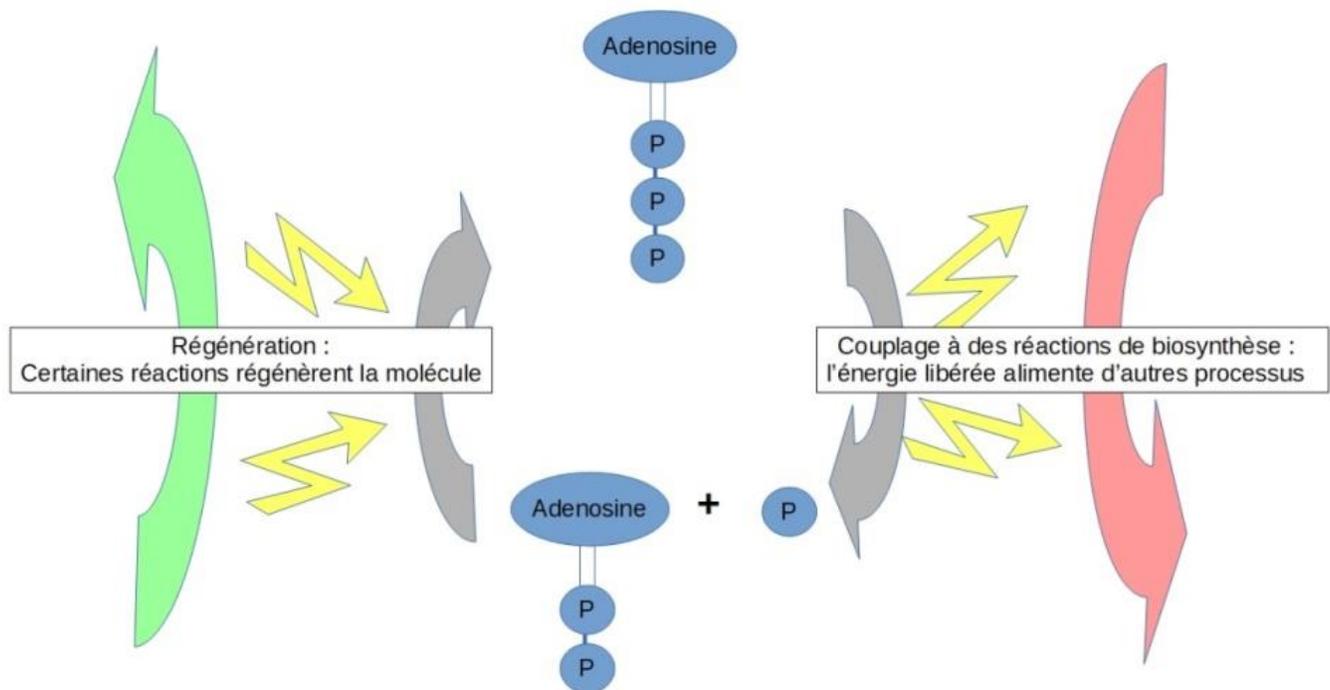


Schéma représentant le cycle de clivage/recharge d'une molécule d'ATP

2.4.3. Production et régénération de l'ATP

Chez l'Homme, les cellules régénèrent l'ATP à partir de l'ADP via la respiration cellulaire. C'est un ensemble de processus convertissant l'énergie chimique contenue dans les nutriments en ATP lors d'une série de réaction d'oxydoréduction (réactions couplées à des échanges d'électrons). Les substrats réduits (donneurs d'électrons) sont les produits du catabolisme des nutriments ; tandis que l'oxydant (accepteur d'électrons) est chez l'Homme le dioxygène O₂ (respiration aérobie). En absence de dioxygène, il existe une voie alternative dite voie anaérobie, mais son rendement est près de 15 fois inférieur à la respiration aérobie.

La respiration cellulaire est la voie prépondérante de dégradation des substrats organiques. Ceux-ci sont préalablement oxydés par diverses voies, dont la principale est le cycle de Krebs qui se déroule dans la matrice mitochondriale. Le cycle de Krebs est un processus en dix étapes impliquant huit enzymes et diverses coenzymes. L'acétyl-CoA (composé à deux atomes de carbone, c'est-à-dire en C2) est condensé avec l'oxaloacétate (composé en C4) pour former du citrate (composé en C6), lequel est réarrangé en isocitrate, plus réactif, qui donne de l' α -cétoglutarate (composé en C5). Ce dernier donne ensuite de la succinyl-CoA (groupe en C4) puis successivement du succinate, du fumarate, du malate et, finalement, à nouveau de l'oxaloacétate. Ce cycle convertit les substrats en dioxyde de carbone CO₂ et en coenzymes réduites (NADH et FADH₂), dont les électrons à haut potentiel de transfert contiennent l'essentiel de l'énergie chimique des molécules dégradées. Ces coenzymes réduits sont alors oxydés par la chaîne respiratoire dans la membrane mitochondriale interne. L'énergie des électrons à haut potentiel de transfert permet de pomper des protons hors de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Il s'établit un gradient de concentration de protons à travers la membrane interne, lequel génère un gradient électrochimique suffisant pour actionner l'ATP synthase, une enzyme capable de phosphoryler l'ADP en ATP grâce à l'énergie emmagasinée dans ce gradient électrochimique. L'étape finale de ce transfert électrochimique est la réduction d'une molécule d'oxygène par quatre électrons pour former deux molécules d'eau en fixant quatre protons. On appelle phosphorylation oxydative l'ensemble formé par la chaîne respiratoire et l'ATP synthase couplés par gradient électrochimique.

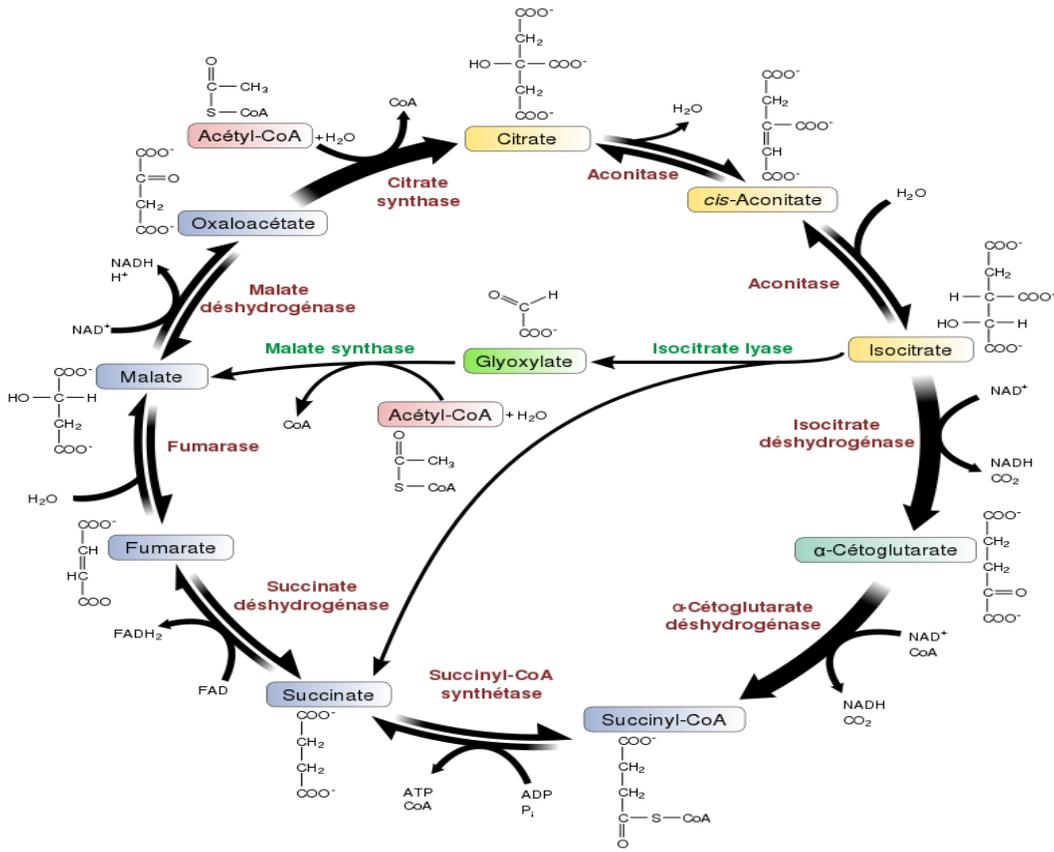
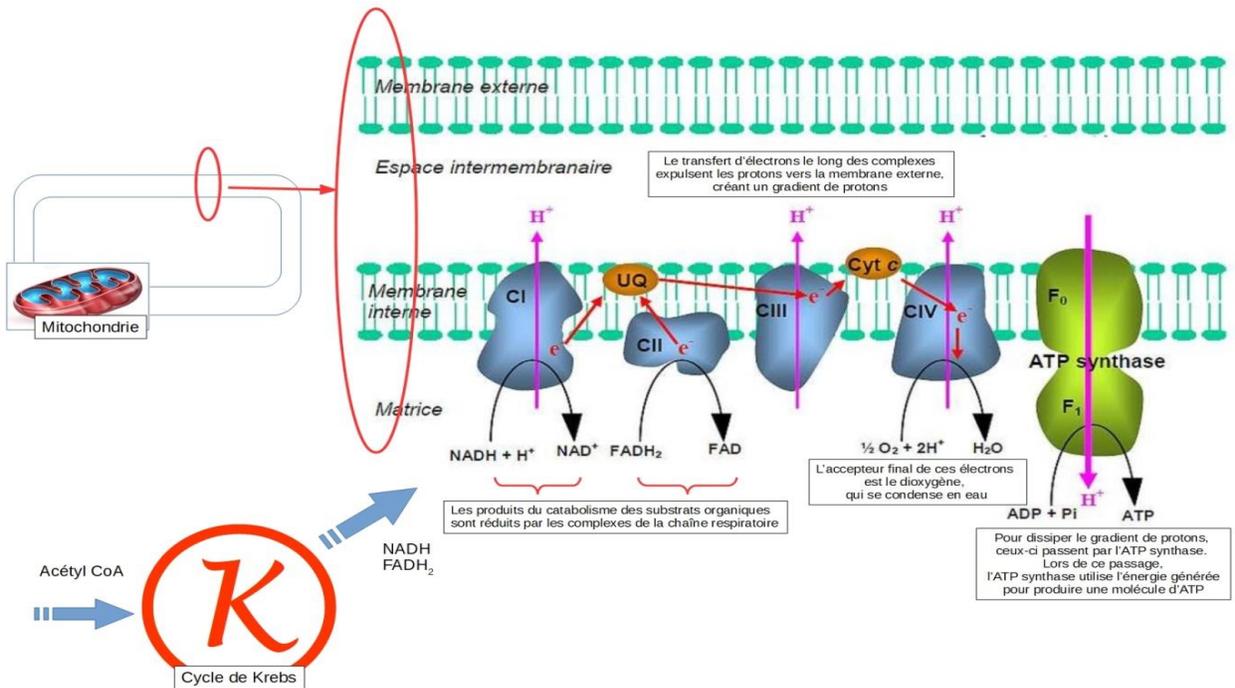


Schéma représentant le cycle de Krebs (Source : Wikipédia.fr)

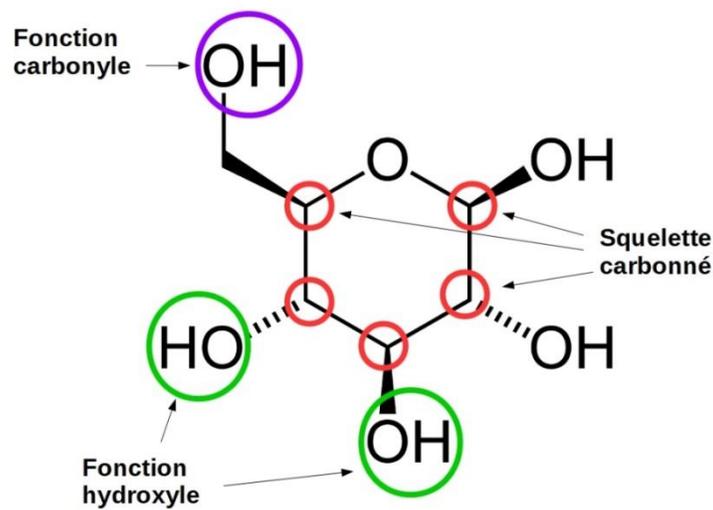


Représentation schématique de la chaîne respiratoire mitochondriale

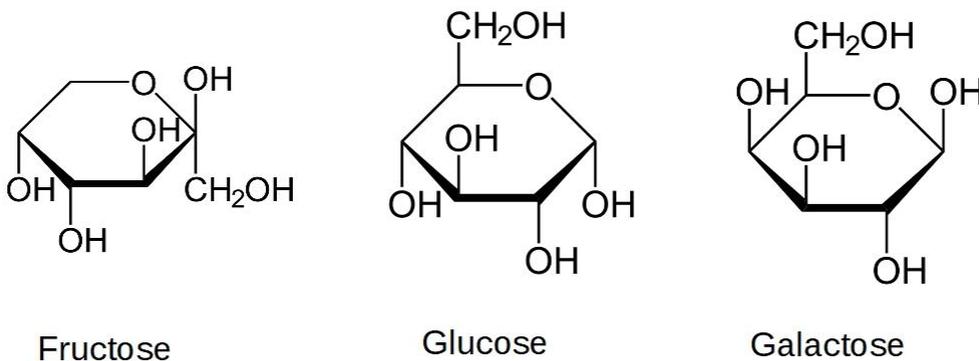
2.5. Les glucides

2.5.1. Définitions

Les glucides sont des nutriments énergétiques de composition chimique hétérogène, dont la brique élémentaire est l'ose. Chimiquement, on peut définir un ose comme une molécule ayant un squelette carboné, un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone), et au moins 2 fonctions hydroxyle (-OH). La plupart des glucides ont une formule chimique brute de type $(CH_2O)_n$ avec $n \geq 3$. Il existe de nombreuses formes d'oses, le principal utilisé par le corps humain étant le glucose.

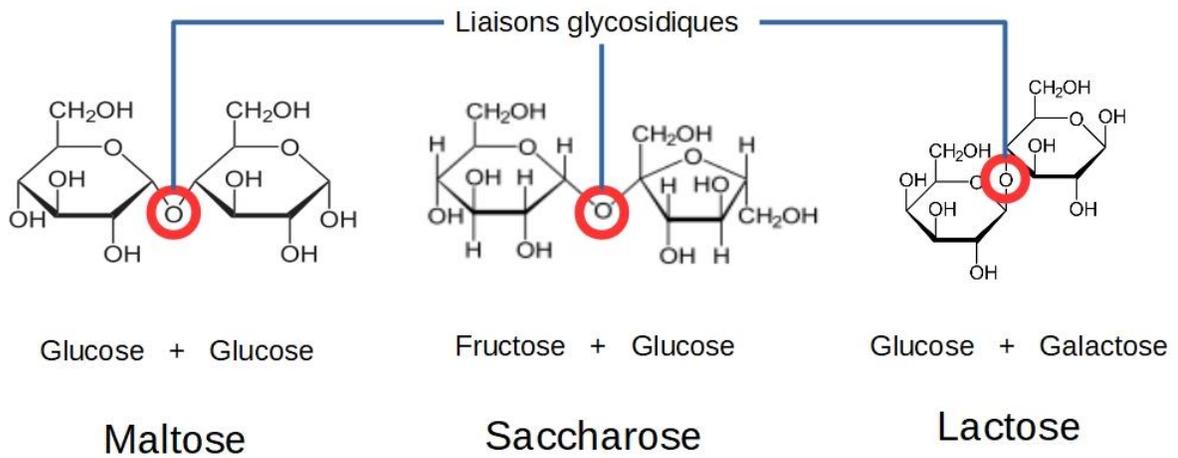


Représentation schématique du glucose, qui est un ose, brique élémentaire des glucides.

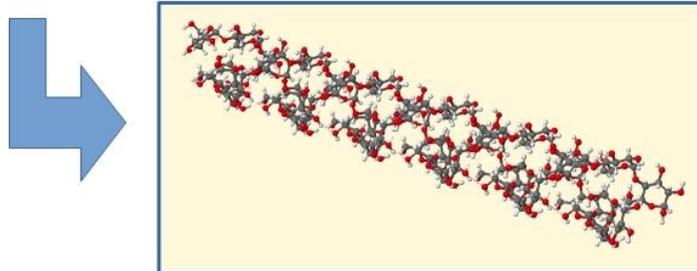
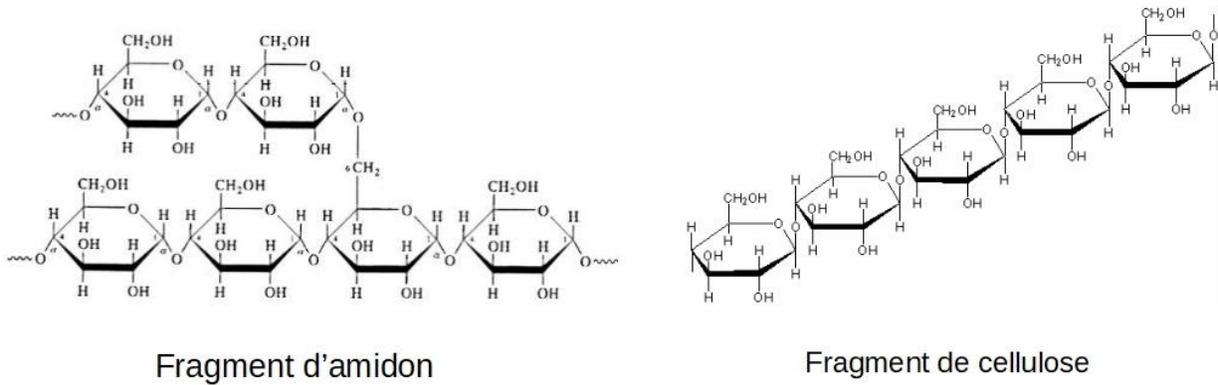


Exemples d'oses couramment retrouvés dans l'alimentation

Les oses peuvent s'assembler entre eux par des liaisons glycosidiques, pour former des chaînes osidiques. Ces chaînes peuvent être constituées de 2 oses (diholosides), à plusieurs milliers d'oses (polyholosides).



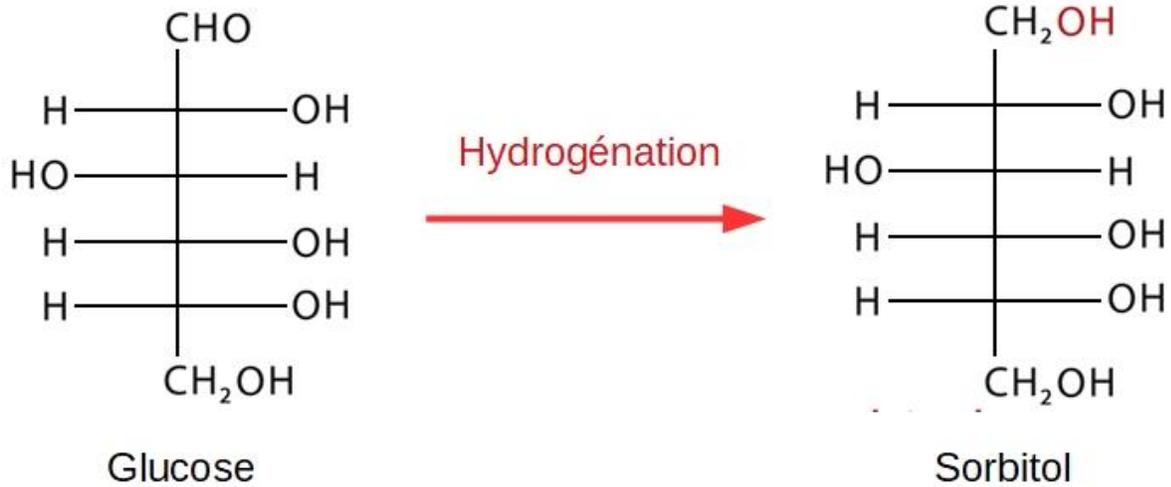
Exemples de diholosides



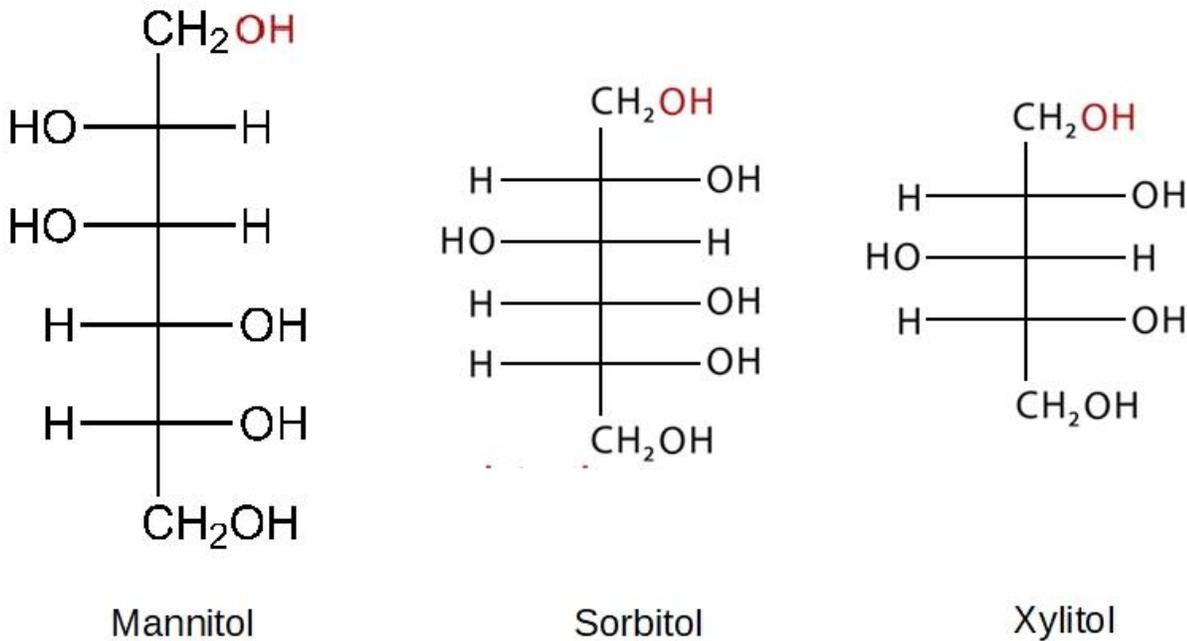
Exemples de polyholosides (jusqu'à plusieurs milliers d'oses)

Les polyols

Les polyols, ou sucres alcools sont des glucides hydrogénés. Ce sont des édulcorants nutritifs faiblement présents dans la nature mais fortement produits par l'industrie agro-alimentaire. Leur valeur énergétique est inférieure à celle du saccharose (2,4 g/kcal), ils sont moins cariogènes et augmentent moins la glycémie et l'insulinémie post-prandiales. Ils ont un pouvoir sucrant plus faible que le saccharose mais sont responsables de diarrhées osmotiques et de flatulences au-delà de 20 à 40 g/j.



Exemple de synthèse de polyol : Le sorbitol obtenu après hydrogénation du glucose.



Exemples de polyols couramment utilisés dans l'industrie agro-alimentaire

2.5.2. Classification

Les glucides représentent une large famille de molécules. L'ANSES, lors d'un rapport rendu en 2016, les classe selon leur Degré de Polymérisation (DP), tandis que l'European Food Safety Authority (EFSA) les classe selon leurs devenir métaboliques (glycémiant ou non).

Catégories	Familles	Principaux représentants + Principales sources
DP ≤ 2	Oses (= sucres, = glucides simples)	Glucose (la plupart des glucides se dégradent ou sont transformés en glucose) Fructose (Fruits et miel) Galactose (Lait, œufs, miel)
	Diosides	Saccharose (Fruits) Maltose (Miel, certaines céréales) Lactose (Lait)
	Polyols	Sorbitol (Industrie, certaines plantes comme le sorbier ou le pruneau) Mannitol (Industriel principalement) Xylitol (Industrie, écorce de bouleau)
Oligosides (DP 3 à 9)	Glucides complexes (= polymères de glucides simples)	Maltodextrines (Blé, maïs, féculents) Inuline (Végétaux) Fructooligosides (Fruits et miel) Galactooligosides (Lait, œufs, miel) Polydextroses (Industrie)
Polysosides (> 9)		Amidon (Blé, légumineuses, végétaux, féculents) Cellulose (Végétaux)

Tableau représentant la classification biochimique des glucides selon leur Degré de Polymérisation

(Sources : ANSES 2016)

Catégories	Familles	Exemples
Glucides « digestibles », « métabolisables » ou « glycémians »	Oses	Glucose, Fructose (sauf chez les sujets hypersensibles aux FODMAPs*)
	Diosides digestibles	Saccharose, Lactose (chez les sujets ayant une activité lactasique significative)
	Oligosides	Maltodextrines, Sirops de glucose
	Polyosides digestibles	Amidon (digestible), Glycogène
Glucides « non digestibles », ou “non glycémians”	Oses non ou faiblement absorbés = FODMAPs	Fructose (chez sujets hypersensibles aux FODMAPs*)
	Diosides non digestibles	Lactose (chez les individus avec peu ou pas d’activité lactasique), Lactulose, Polyols (en grande partie)
	Oligosides non digestibles**	Inuline, Fructooligosides, Galactooligosides
	Polyosides non digestibles **	Cellulose, Hémicelluloses, Pectines, Amidons résistants, B-glucanes, Gommes végétales et mucilages, Hydrocolloïdes

**Les FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) sont des oses, dioses ou oligo-oses pas ou peu digérés chez certaines personnes.*

*** = Fibres alimentaires*

Tableau représentant les glucides selon leur devenir métaboliques (Sources : EFSA 2010)

2.5.3. Les principales sources de glucides

2.5.3.1. Les glucides simples

- Le glucose : rarement trouvé à l'état isolé, il résulte le plus souvent de la dégradation ou la transformation des autres sources glucidiques.
- Fructose : il est le principal sucre des fruits (d'où il tire son nom). On peut également le retrouver dans les légumes. Lors de l'actualisation des repères nutritionnels émis par l'ANSES en 2016, il a été démontré qu'un apport élevé en fructose (hors fruits et légumes) était associé à une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline, et une hypertriglycémie.

Aliment	Teneur en fructose pour 100g d'aliment (en gramme)	Aliment	Teneur en fructose pour 100g d'aliment (en gramme)
Fruits secs		Fruits frais	
Raisin sec	32	Raisin	7
Datte	23	Pomme	6
Figue	24	Kiwi, Ananas	5
Pruneau	9	Banane	4
Légumes		Orange	3
Artichaut	2	Pamplemousse	2
Carotte, Chou, Poireau, Brocolis	1	Fraise	2
Salade, épinard, pomme de terre	<0,4	Citron	1

Tableau représentant diverses sources alimentaires de fructose

(Sources : USDA Nutrient Database Search)

- Galactose : l'un des 2 constituants du lactose (voir plus loin), on le trouve généralement dans le lait et les produits laitiers. D'autres aliments contiennent du galactose, comme le miel, les fruits et légumes frais, les fruits secs, mais seulement en très faible quantité.

2.5.3.2. Les diosides

- Saccharose : Combinaison de glucose et de fructose, on le retrouve dans la nature chez un grand nombre de plantes (racines, fruits et nectar principalement), où il sert à stocker l'énergie issue de la photosynthèse. Dans l'industrie agro-alimentaire, le saccharose, ou sucre de table, est souvent ajouté pour sa saveur sucrée. Elle est obtenue par extraction à partir de la canne à sucre ou de la betterave sucrière. La maturité des végétaux tend à augmenter leur teneur en saccharose.

Aliments	Teneur en saccharose pour 100 grammes d'aliments (en grammes)
Aliments à forte teneur en saccharose	
Sucre de table	99,9
Confiseries	50-85
Boissons sucrées	40-75
Céréales prêtes-à-manger, de petit-déjeuner	30-50
Datte	24
Aliments à faible teneur en saccharose	
Maïs	5-10
Noix, noix d'acajou	6
Betterave, abricots, ananas	5
Clémentines, oranges	3-4
Pommes, Bananes, Haricots	2-3
Aliments quasiment exempts de saccharose	
Raisin, cerises ; myrtilles, figes, grenades, tomates avocats, citrons	< 1

Tableau représentant diverses sources alimentaires de saccharose

(Sources : USDA nutrient food data base 2018)

- Maltose : Dimère de glucose, ce sucre de malt, est principalement issu des céréales, en général de l'orge, ou du miel. Il est très utilisé pour son pouvoir sucrant très supérieur au saccharose.

Aliments	Teneur en maltose pour 100 grammes d'aliments (en grammes)
Miel	9-10
Poudre de chocolat malté	9-10
Pain blanc, riz blanc	3-4
Barres de céréales	1

Tableau représentant diverses sources alimentaires de saccharose

(Sources : USDA nutrient food database 2018)

- Le lactose : dimère de galactose et glucose, le lactose est le principal sucre du lait et des produits laitiers. Toutefois, certains aliments et médicaments contiennent du lactose à l'état de trace, comme le pain, certaines charcuteries, pâtisseries, soupes et plats apprêtés.

Aliments	Teneur en lactose pour 100 grammes d'aliments (en grammes)
Concentré de lait sucré	30
Ecrémé	10-15
Yogourt	6-9
Lait de chèvre, vache, brebis	4,5-5
Babeurre, Kéfir, Yaourt nature	3-4,5
Beurres, margarines, fromage crémeux, bleus, brie fromage de chèvre	1-3
Fromages à pâte dure, mozzarella, emmental, cheddar, parmesan, gruyère, comté	<1

Tableau représentant les principales sources alimentaires de lactose (Sources : ANSES 2016)

2.5.3.3. Les polyols

Ils résultent principalement de la réduction de la fonction carbonyle du glucide considéré.

Molécule-mère	Molécule obtenue après réduction
Glycéraldéhyde	Glycérol
Ribose	Ribitol
Glucose	Sorbitol
Galactose	Galactitol
Mannose	Mannitol

Tableau représentant des polyols obtenus après réduction de la fonction carbonyle de leur "molécule-mère"

2.5.3.4. Les glucides complexes

- Amidon : polymères de glucose, l'amidon constitue la principale source de glucides complexes pour l'Homme. Principalement retrouvés dans les céréales, féculents et légumineuses, il constitue une source de glucide consistante et continue, très appréciés des sportifs et diabétiques.

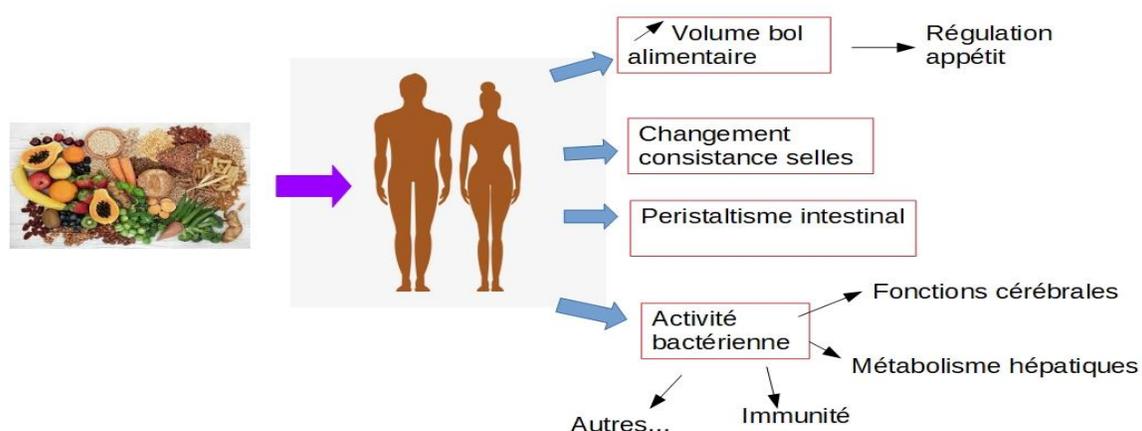
Aliments	Teneur en amidon pour 100 grammes d'aliments (en grammes)
Amidon de maïs	85
Riz blanc, maïs entier, soja (crus)	70-75
Farines de blé tendre T110	65
Pommes de terre, pâtes complètes, riz complets, blé dur, boulghour, flocons d'avoine (crus)	55-65
Pain grillé, biscuits apéritifs	50-60
Légumineuses : lentilles, haricots blancs, pois (crus)	35-50
Pommes de terre, pâtes complètes, riz complets, blé dur, boulghour, flocons d'avoine (cuits)	20-30
Légumineuses : lentilles, haricots blancs, pois chiches (cuits)	10-20
Fruits "verts", légumes	<2

Tableau représentant les principales sources alimentaires d'amidon (Sources : ANSES 2016)

- Fibres : Glucides complexes non digestibles, elles ne constituent pas des sources énergétiques à proprement parler. Elles sont néanmoins indispensables pour le bon fonctionnement du système digestif, car utilisées par notre microbiome intestinal, et régulent l'absorption alimentaire grâce à leurs propriétés physico-chimiques, jouant un rôle de "ballast".

Aliments	Teneur en fibre pour 100 grammes d'aliments (en grammes)
Son de maïs	79
Cannelle, curry, wakamé, fucus, Romarin, origan, herbes de Provence, Coriandre	40-55
Graines de chia, de fenouil	35-40
Légumineuses crues	15-25
Haricots verts, flageolets, secs	25
Légumineuses cuites	10-15
Fruits secs	8-13
Blé dur, flocons d'avoines précuits, céréales de petit-déjeuner	7-10
Petit-pois, carottes crus	4-5
Salades vertes, épinards, pommes de terre, bananes, crus	1-3
Autres fruits et légumes frais	<2

Tableau représentant les principales sources alimentaires de fibres végétales (Sources : ANSES 2016)



Divers devenir des fibres alimentaires dans l'organisme humain

2.5.4. Rôles des glucides

2.5.4.1. Rôle énergétique

Par l'intermédiaire du glucose, la principale fonction des glucides est de fournir de l'énergie à l'organisme. Bien qu'ils ne soient pas indispensables stricto-sensu comme le sont les acides gras ou aminés indispensables (ils peuvent être synthétisés par voie endogène à partir d'autres précurseurs, avec un faible rendement cependant), ils représentent une source d'énergie rentable et rapidement utilisable : chaque gramme de glucose fournit 4 Kcal après métabolisation. De plus, ils peuvent être utilisés sans oxydation préalable, ce qui implique qu'ils sont les seules sources d'énergie utilisables par les cellules dépourvues de pouvoir oxydatifs comme les hématies, la médulla rénale, la muqueuse intestinale ou les fibres musculaires glycolytiques. De plus, les autres substrats énergétiques ne passant que très peu la barrière hémato-encéphalique, le cerveau n'utilise quasi-exclusivement que le glucose pour fonctionner (il en est d'ailleurs le plus gros utilisateur avec près de 50%). Cependant, probablement pour des raisons osmotiques, le stockage de glucose (sous forme de polymères appelés glycogène) est limité et n'a lieu que dans des organes spécifiques : le foie et les muscles permettant respectivement une réserve maximale d'environ 100g et 350g. Avec une consommation moyenne d'environ 2 mg/kg/mn (soit environ 8g par heure pour un individu de 70 kg), les réserves de glycogène ne permettent pas de subvenir à des besoins supérieurs à 24h de jeûne, justifiant un apport régulier de glucides, ou une compensation par la synthèse endogène grâce à d'autres substrats. Enfin, ce besoin en glucose implique que pour fonctionner, le corps humain doit maintenir les concentrations en glucose dans le sang (glycémie) à un taux précis, de l'ordre de 0,7 à 1,2 g/L. Des excursions de la glycémie en dehors de ces valeurs étant gravement délétères pour l'organisme, celui-ci a développé des stratégies pour en maintenir un taux constant.

2.5.4.2. Rôle structural et fonctionnel

Les oses sont également des précurseurs de diverses molécules indispensables :

- Synthèse des acides nucléiques : transformés en ribose, ou 2-desoxyribose, ils s'assemblent avec une base azotée pour former un acide nucléique. Les chaînes d'acides nucléiques constituent l'ADN et l'ARN, qui sont les supports de l'information génétique.
- Synthèse des glycoprotéines : après glycosylation d'une protéine (liaison covalente d'un ose avec un acide aminé), ils forment des glycoprotéines. Leur devenir peut être hormonal (comme les hormones antéhypophysaires LH, FSH et TSH), enzymatique, immunitaire (comme les anticorps), communicationnelle ou structurale (ils constituent le collagène, tissu protecteur de la plupart des organismes animaux, dont l'être humain).
- Synthèse des glycolipides : après estérification d'un acide gras un ose peut devenir un glycolipide, aux fonctions principalement communicatifs comme la reconnaissance moléculaire ou la constitution au niveau des membranes cellulaires (ex : le glycosylphosphatidylinositol permettant l'ancrage de protéines à la membrane des globules rouges)
- Synthèse de lipides non indispensables, comme certains acides gras (l'excès de glucose ingéré est transformé en acides gras, puis en triglycérides, pour constituer des réserves énergétiques lipidiques), ou les stérols (constituants des hormones et membranes cellulaires)
- Synthèse d'acides aminés non indispensables, comme l'alanine, l'acide aspartique ou glutamique qui seront ensuite utilisés à des fins structuraux et métaboliques.

2.5.4.3. Rôle modulateur du comportement alimentaire

De nombreux récepteurs, présents à différents niveaux du parcours digestif sont sensibles à la prise alimentaire. Généralement, cette dernière déclenche une réaction neuro-hormonale ayant pour principale siège l'hypothalamus, qui réduit la sensation de faim et prépare l'organisme à la digestion. La saveur sucrée et la satiétogénicité de certains glucides participent aux effets psycho-affectifs de l'alimentation, régulant ainsi également l'humeur et le comportement. Enfin, certains polyols sont utilisés dans l'industrie alimentaire pour leur fort pouvoir sucrant, et faible teneur énergétique (1g de polyol produit 2 Kcal, contre 4 pour un glucide "naturel"), ils n'augmentent pas la glycémie, ce qui est un avantage pour les diabétiques. Certains sont même non cariogènes (ne forment pas de plaque dentaire ou de caries).

2.5.5. Utilisation des glucides

2.5.5.1. L'absorption

Les glucides, pour être digérés, ont besoin d'être convertis en monosaccharides afin d'être assimilés par l'intestin. Ainsi, la première étape de l'utilisation des glucides digestibles consiste en leur hydrolyse en sucres simples (glucose, galactose, fructose). Les glucides non digestibles (les fibres) ne sont pas absorbés, mais sont fermentés au niveau du côlon par la flore intestinale ; ils agissent sur la vidange gastrique, le transit intestinal et l'équilibre du microbiome intestinal.

La digestion des glucides commence dans la cavité buccale avec la mastication et l'action de l'amylase salivaire qui, à pH neutre (pH =7), hydrolyse les glucides complexes (amidon) en dextrines et maltose. Plus la mastication est longue, plus les enzymes peuvent agir. La digestion de l'amidon se poursuit dans l'estomac proximal et s'arrête au niveau de l'estomac distal où le pH acide (< 4,5) inactive l'amylase salivaire. Les saccharides qui arrivent dans l'intestin grêle sont décomposés par l'amylase pancréatique en glucose, maltose et isomaltose. Les disaccharides (maltose et isomaltose) issus de l'hydrolyse de l'amidon ainsi que le saccharose et le lactose des aliments, sont hydrolysés en monosaccharides (glucose, galactose fructose) par des disaccharidases (isomaltase, saccharase, lactase) situées sur la bordure en brosse de l'intestin. L'absorption des sucres (glucose, galactose et fructose) se déroule essentiellement dans le jéjunum à pH 6. Le glucose, le fructose et le galactose entrent dans la cellule intestinale grâce à des transporteurs spécifiques présents dans la membrane cellulaire apicale, au niveau de la bordure en brosse : le glucose et le galactose entrent dans l'entérocyte grâce à un co-transporteur SGLT1. Arrivés à la membrane apicale, ils sortent de la cellule vers le sang par une autre protéine membranaire nommée GLUT2 qui assure une diffusion facilitée ; tandis que le fructose est capté par le transporteur GLUT5 puis relargué dans le sang par le transporteur GLUT2. A noter que SGLT1 (Serum Glucose Transporter-1) est un transporteur actif, nécessitant de l'énergie et une molécule de Sodium pour faire pénétrer une molécule de galactose/glucose ; tandis que les transporteurs de la famille GLUT sont des transporteurs de diffusion facilitée (dans le sens du gradient de concentration), ne nécessitant donc pas d'énergie pour fonctionner. De plus, le transporteur à fructose GLUT-5 est, contrairement à GLUT-2, non insulino-dépendant. Ceci signifie que son absorption s'effectue même en l'absence d'insuline, ce qui est le cas chez les diabétiques.

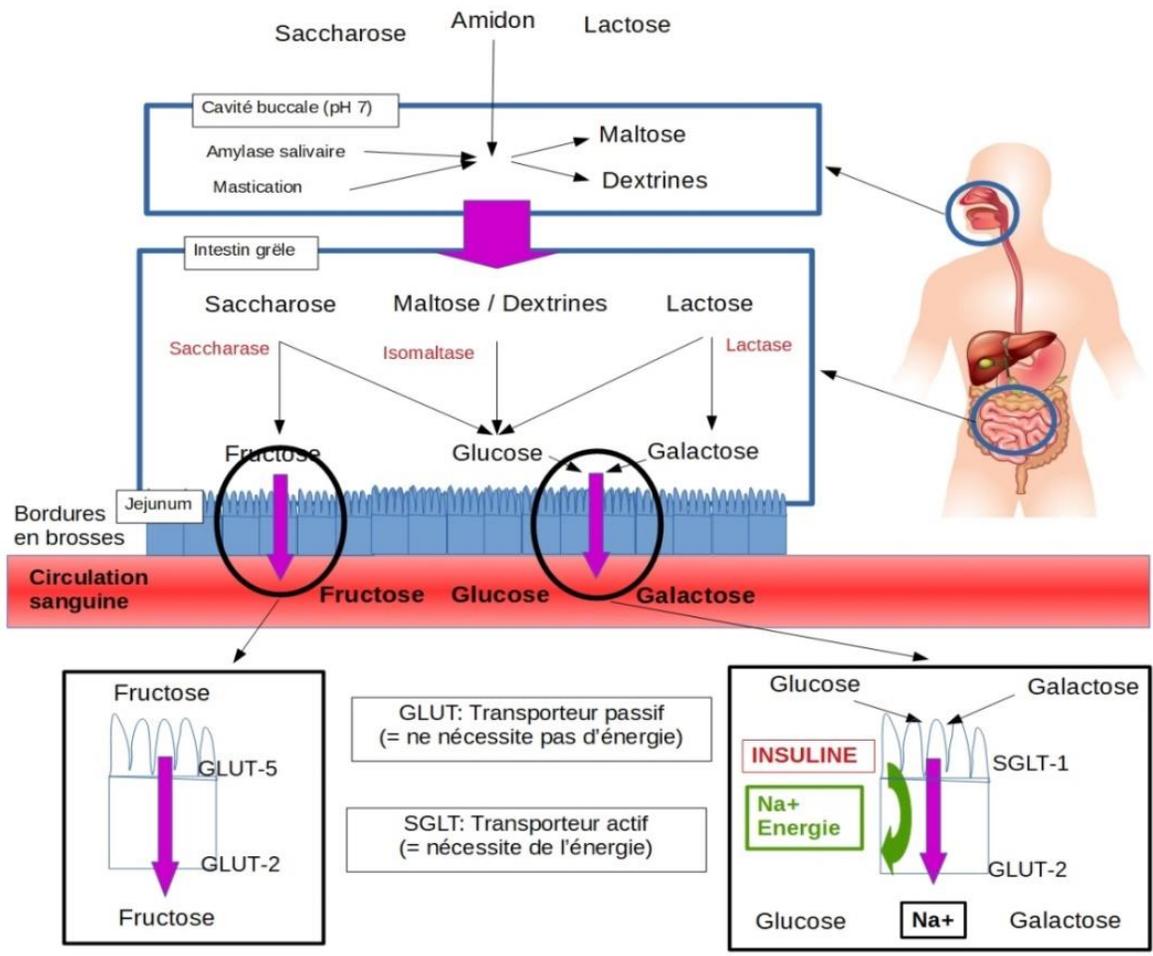
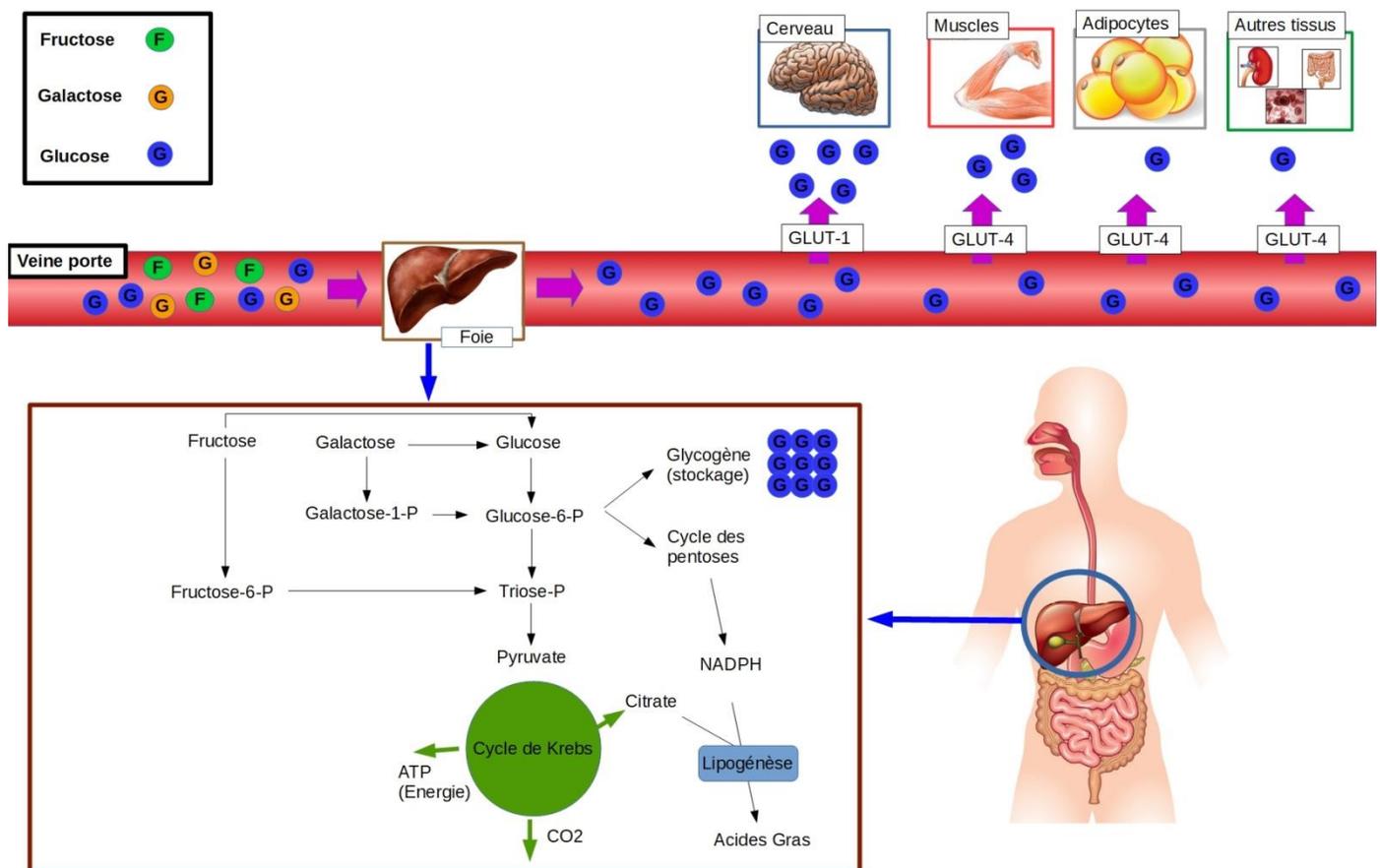


Schéma représentant les étapes de l'absorption des glucides digestibles

Les monosaccharides (glucose, galactose, fructose) issus de la digestion/absorption des glucides arrivent au foie par la veine porte. Le fructose et le galactose y sont transformés en glucose par isomérisation, ou dégradés en glucose-1-Phosphate pour le galactose, et en trioses-Phosphates pour le fructose. En effet, le glucose et ses voies associées constituent le point de convergence du métabolisme glucidique, puisqu'il est le principal substrat de la plupart des tissus, et le substrat exclusif des tissus anaérobies.

Le glucose circulant dans le sang, une partie est drainée par le foie (transport passif via GLUT-2) où il sera stocké sous forme de glycogène (un stockage sous forme de molécules simples de glucose est impossible pour des raisons osmotiques), oxydé pour produire de l'énergie, ou converti en acide gras en cas d'excès d'apport, les voies précédentes étant alors saturées.

Le glucose circulant non capté par le foie sera ensuite assimilé par le cerveau via GLUT-1 (consommateur d'environ 50% du glucose de l'organisme), les muscles via GLUT-4 (consommant environ 30% du glucose total), adipocytes via GLUT-4, et les autres tissus, moins gourmands en glucose.



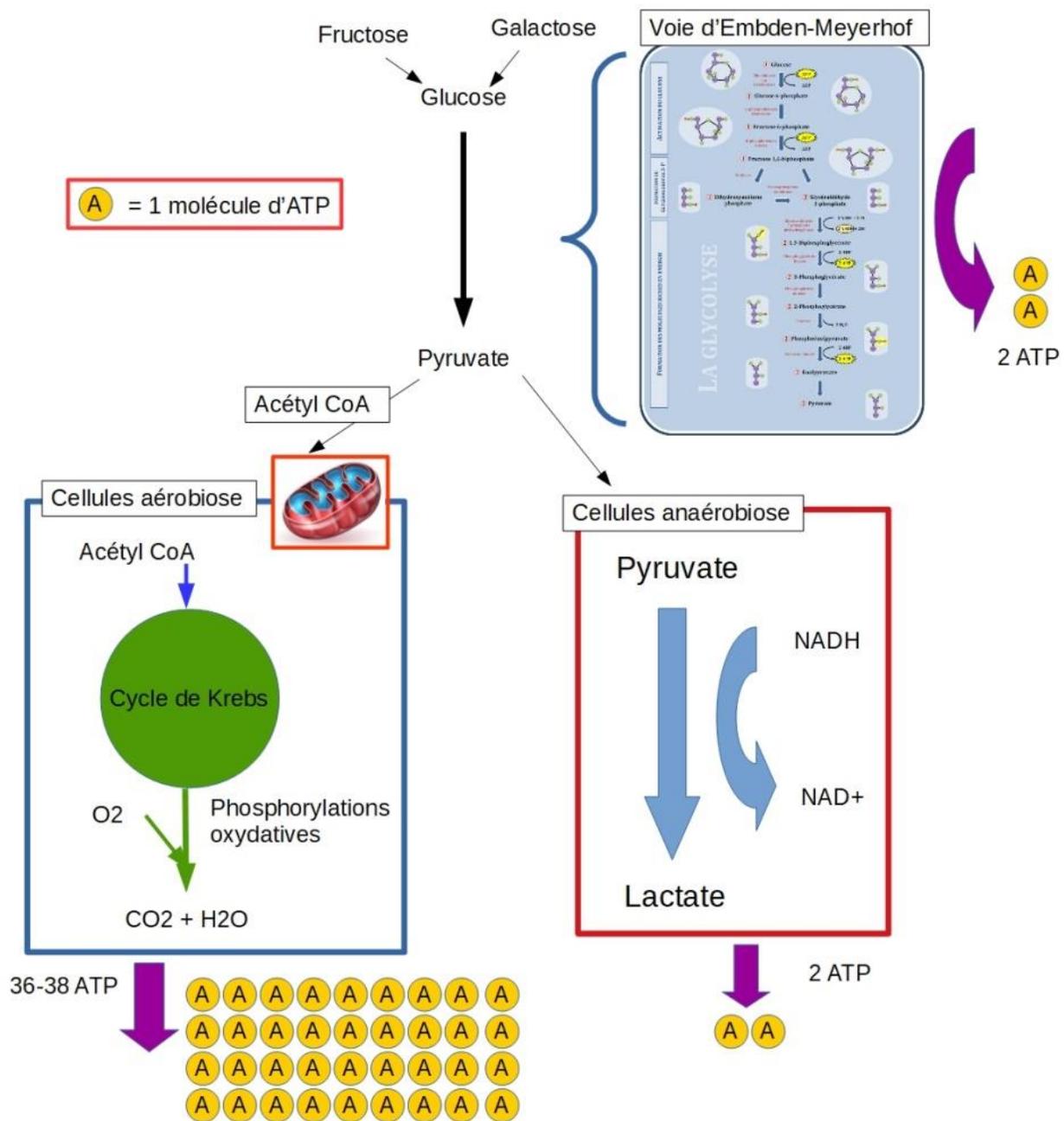
Représentation schématique du devenir des monosaccharides après absorption intestinale

2.5.5.2. La production d'énergie

Une fois absorbées, les monosaccharides sont dégradés pour produire des molécules riches en énergie : l'ATP.

Pour produire de l'ATP à partir du glucose, celui-ci sera dégradée via la voie de la glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof). Cette voie se déroule dans le cytosol des cellules et s'effectue sans oxygène. Elle a pour but de dégrader les monosaccharides en pyruvate.

Le pyruvate sera ainsi le substrat des mécanismes de production d'énergie que sont le cycle de Krebs, et la fermentation lactique : Le cycle de Krebs, ou cycle de l'acide citrique est la principale voie de production d'énergie dans les cellules eucaryotes en aérobiose. En effet, pour que cette voie puisse fonctionner, elle nécessite du pyruvate, mais également de l'oxygène : on dit que les substrats sont oxydés. Elle se déroule dans les mitochondries et permet la production d'énergie et de nombreux métabolites précurseurs de synthèse de glucides, lipides, acides aminés, acides nucléiques et porphyrines. La fermentation lactique est une voie de production d'ATP en anaérobiose : cette voie ne nécessite pas d'oxygène, mais elle est près de 20 fois moins rentable que le cycle de Krebs.

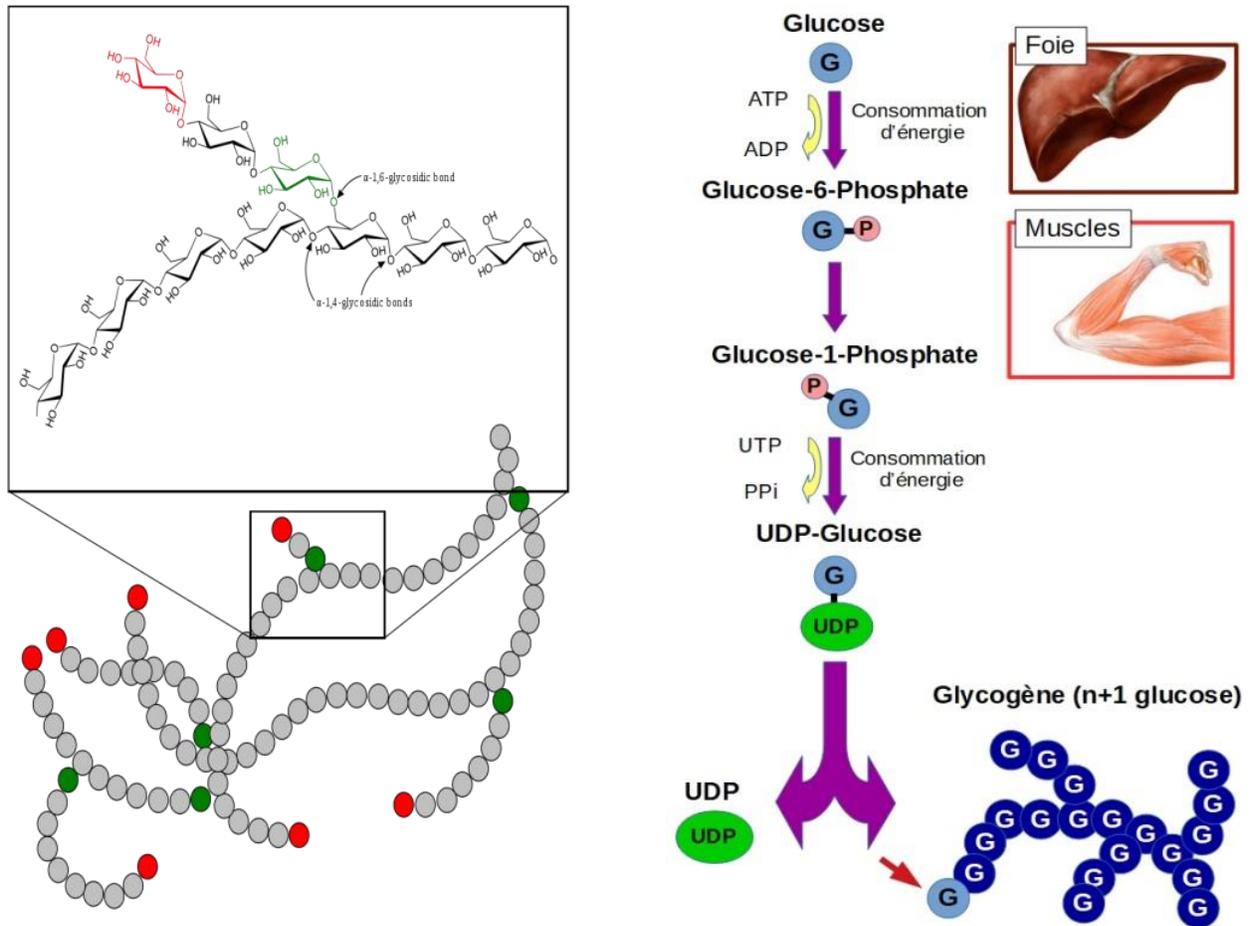


Représentation schématique de la quantité d'énergie produite à partir des glucides, en fonction de la voie considérée

2.5.5.3. Le stockage des glucides

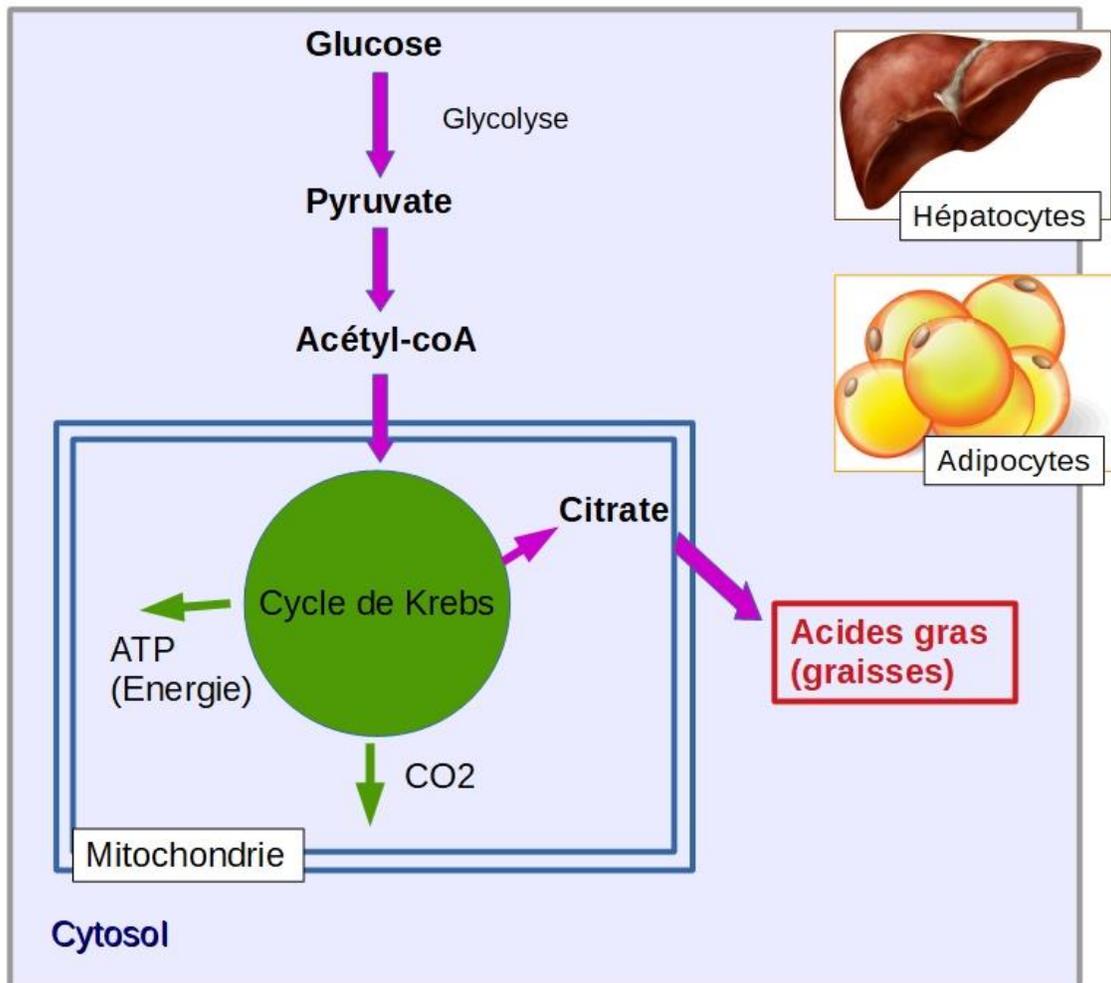
Tandis que le besoin en glucose est quasiment continu, son apport est, lui, discontinu. C'est pourquoi l'organisme a développé une voie de stockage des glucides, sous forme de glycogène. Cette dernière est un polymère de glucoses liés par liaisons osidiques α -1,6 et α -1,4. La synthèse et le stockage du glycogène ne peut se faire que par les cellules hépatiques et musculaires. Osmotiquement peu actif, le glycogène peut représenter près de 10% de la masse totale du foie (environ 100g), et environ 1% de la masse des tissus musculaires (environ 350g).

Représentation schématique du glycogène, polymère de glucose liés par liaisons osidiques (glycosidic bonds) à gauche (Sources : Wikipédia.fr) et la biosynthèse du glycogène dans les hépatocytes et myocytes à droite



En cas d'apport excessif, saturant les capacités de stockage du glycogène, les glucides en excès sont convertis en acides gras (lipides), pour être stockés dans le cytoplasme des adipocytes et former le tissu grasseux. Les lipides sont stockés en bien plus grande quantité que les glucides, et leur oxydation produit plus d'énergie que ces derniers (9 kcal/g de lipide, contre 4 kcal/g de glucides).

La synthèse des acides gras à partir du glucose commence par la glycolyse. Lorsque le glucose est dégradé en pyruvate, il est converti en acétyl-coA qui deviendra le précurseur de l'acide gras synthétisé. Celui-ci s'allonge ensuite de 2 carbones à chaque ajout de malonyl-coA, lui aussi issu de la dégradation de pyruvate par le cycle de Krebs.



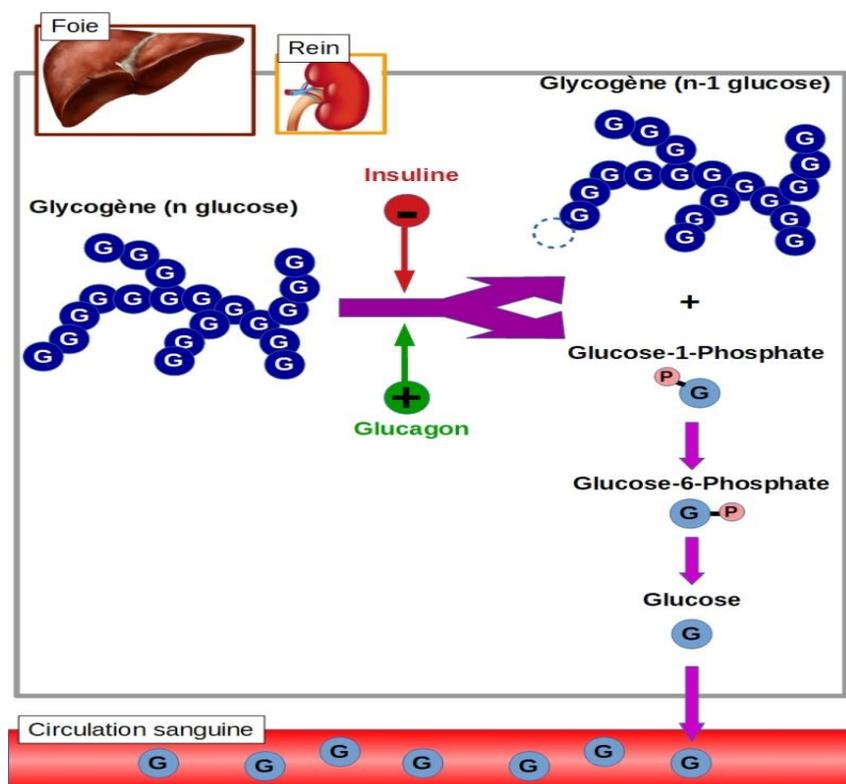
Représentation schématique simplifiée de la biosynthèse des Acides gras à partir d'un excès de glucose

2.5.5.4. La mobilisation des réserves glucidiques

2.5.5.4.1. La glycogénolyse

Lorsque l'assimilation des glucides du repas est achevée (après environ 2 à 6 heures en fonction du contenu du repas), la glycémie devient légèrement inférieure à 1 g/L et il est nécessaire de commencer à produire du glucose de façon endogène, en particulier pour les besoins énergétiques du cerveau. Le foie est dans ces conditions le principal organe pouvant produire du glucose pour le reste de l'organisme grâce à ses réserves en glycogène. En effet, le glycogène contenu dans les muscles ne peut être utilisé que par ceux-ci afin de disposer d'une réserve exclusive et rapidement utilisable pour la contraction musculaire.

Ainsi, le glycogène hépatique est dégradé en glucose via la glycogénolyse afin d'alimenter les tissus utilisateurs. Cette réaction commence par le clivage du glycogène avec la libération d'une molécule de glucose-1-Phosphate. Celle-ci sera isomérisée, puis subira une réaction de phosphatation pour devenir une molécule de glucose, qui pourra sortir de l'hépatocyte (et le rein dans une moindre mesure) et circuler à nouveau dans l'organisme. Cette réaction est stimulée par le glucagon dans le foie et les reins, et par l'adrénaline et l'ion calcique dans le muscle.



Représentation schématique de la libération de glucose à partir du glycogène hépatique et rénal

2.5.5.4.2. La néoglucogénèse

La réserve de glycogène hépatique permet une autonomie glucidique d'une demi-journée environ (dépend de la nature du repas précédent), ce qui implique pour maintenir une glycémie stable la mise en route assez rapide de la synthèse de glucose (néoglucogénèse). Cette dernière voie est principalement hépatique, et chez l'Homme, rénal en cas de jeûne long. C'est une voie métabolique qui utilise comme substrats le glycérol provenant de la lipolyse (voir Lipides), le lactate provenant de la glycolyse dans les organes non-oxydatifs comme les hématies et les acides aminés (voir Acides aminés et protéines), provenant de la protéolyse musculaire. Cette réaction est coûteuse en énergie, nécessitant la consommation de 6 molécules riches en énergie (4 ATP et 2 GTP, un analogue de l'ATP), et 2 NADH. Elle reste néanmoins indispensable pour le fonctionnement des organes consommateurs exclusifs de glucose. Dans cette période post-prandiale, le tissu musculaire, diminue son captage de glucose et stoppe sa synthèse de glycogène, alors que la glycogénolyse est stimulée : son métabolisme va dans le sens d'une libération des réserves accumulées lors de son alimentation.

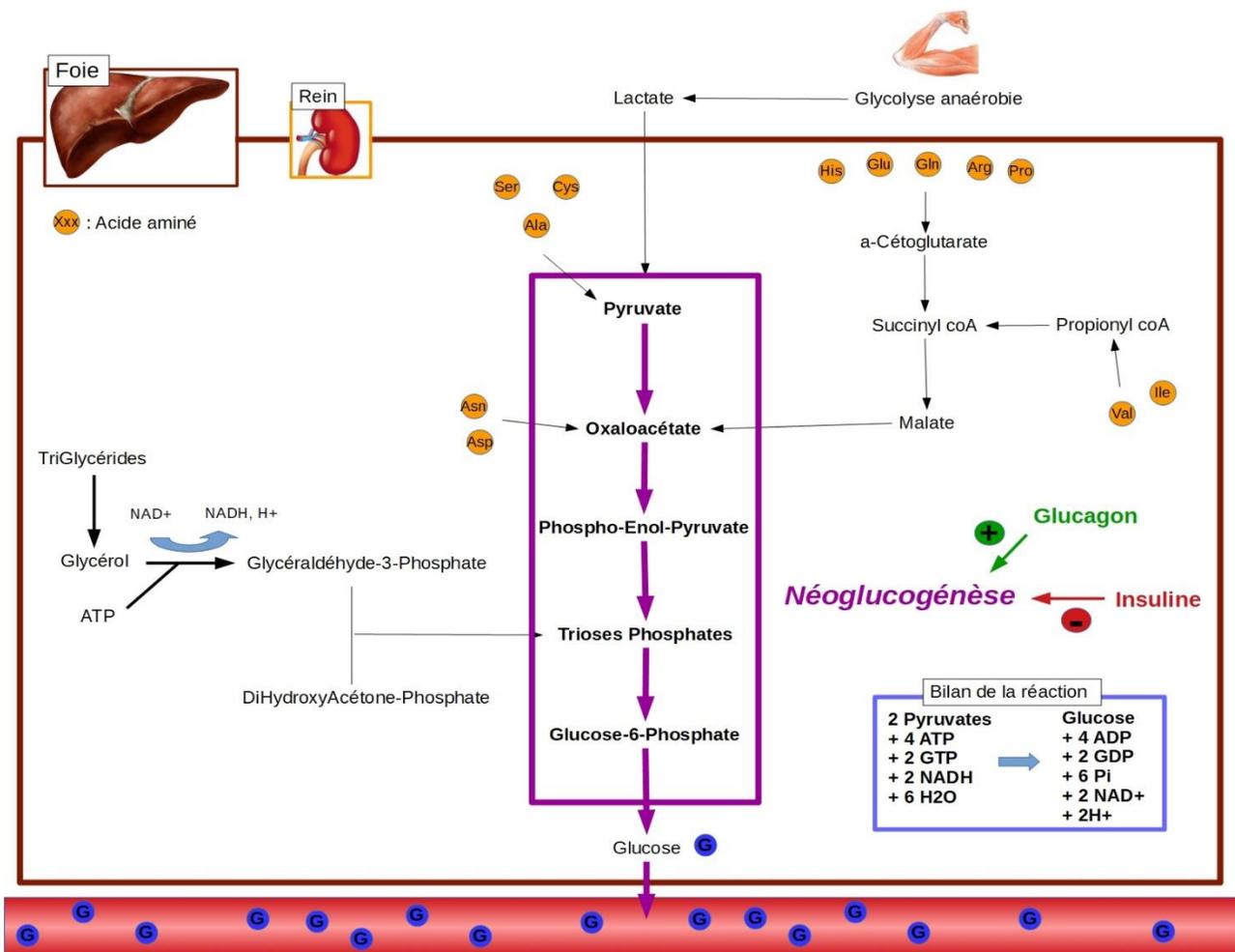


Schéma représentant le mécanisme simplifié de la néoglucogénèse

2.5.5.5. Régulation du métabolisme glucidique

La régulation du métabolisme énergétique, en particulier glucidique, se fait principalement grâce à deux hormones : l'insuline et le glucagon.

L'insuline est une hormone produite par les cellules Béta du pancréas. Elle a pour principale fonction l'absorption et l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (cellules adipeuses, foie, tissus musculaires). Elle est ainsi définie comme « hypoglycémiant » (diminue le taux de glucose dans le sang). Elle agit en augmentant le nombre et la sensibilité des récepteurs glucidiques à la surface des cellules, et en favorisant les voies anaboliques (stockage énergétique). Chez l'Homme, comme chez la plupart des mammifères, l'insuline est une hormone vitale. C'est pourquoi le diabète, (pathologie où le sujet ne synthétise plus d'insuline) est un enjeu majeur de santé publique.

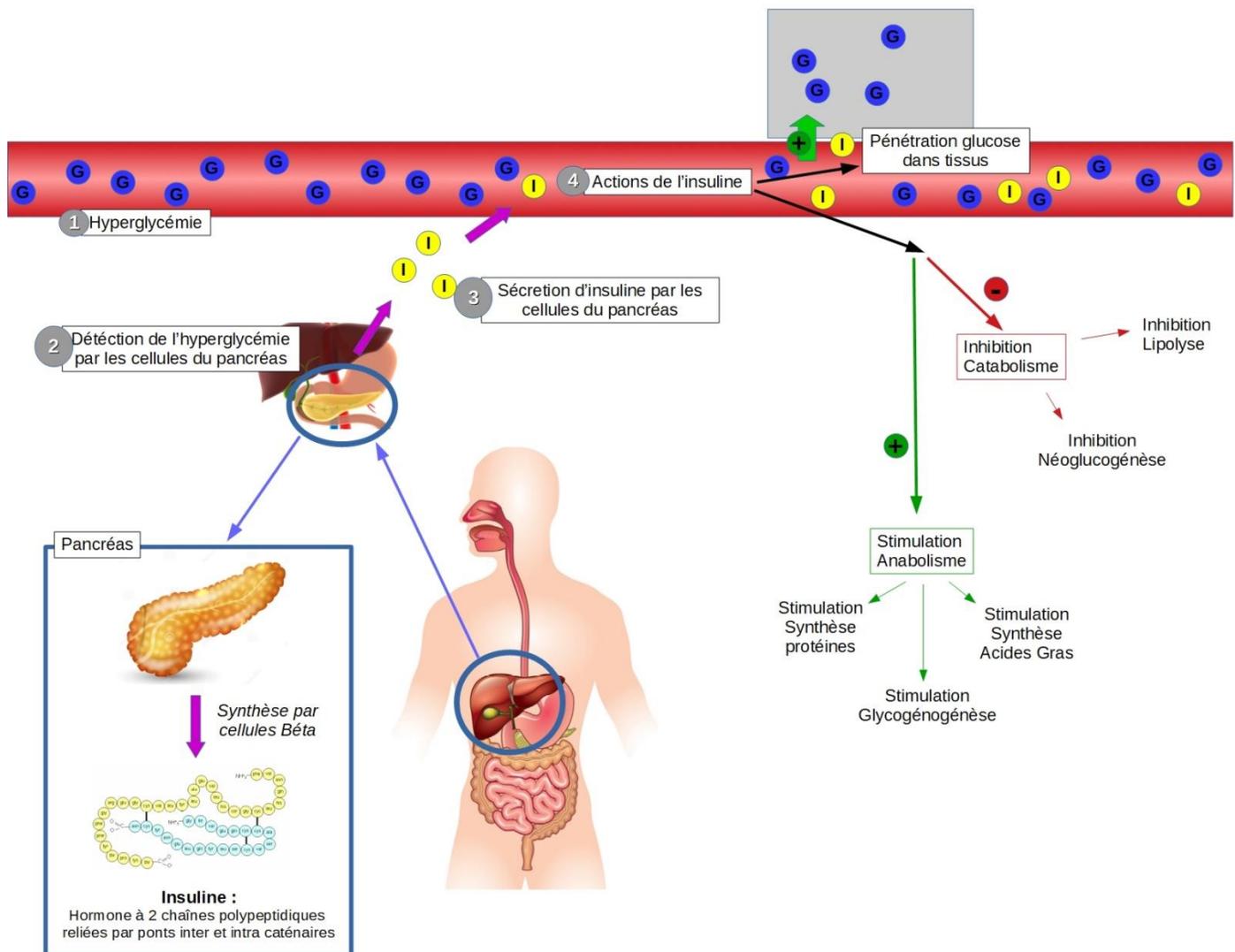
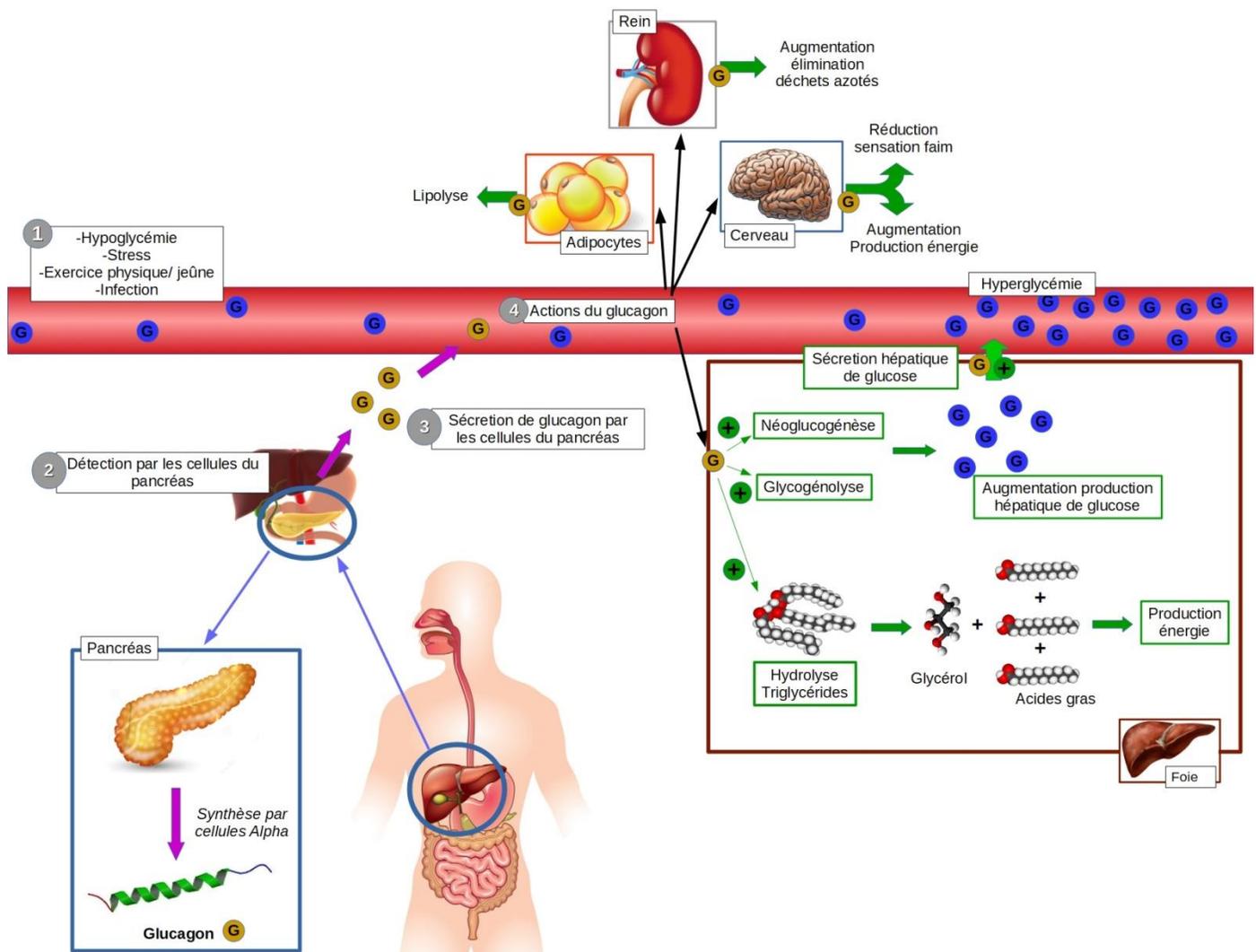


Schéma représentant le fonctionnement global de l'insuline

Le glucagon, à l'inverse de l'insuline, est une hormone qualifiable d'hyperglycémiant (augmente le taux de glucose dans le sang). Également synthétisée dans le pancréas (par un autre type de cellule cependant, les cellules alpha), sa sécrétion est inhibée après une prise alimentaire par l'effet de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie et activée lors de stress physiologique (jeûne, exercice) ou pathologique (infection) sous l'action du système nerveux sympathique. Les concentrations plasmatiques de glucagon se modifient ainsi de manière généralement inverse à celles de l'insuline. Le glucagon exerce ses actions principalement au niveau du foie en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogénèse qui contribue à la régulation de la production endogène de glucose. Elle agit également sur la synthèse lipidique en stimulant la lipolyse (hydrolyse des triglycérides en Acides Gras et glycérol), sur le métabolisme azoté en augmentant l'élimination azotée (produits de la dégradation des acides aminés), module le comportement alimentaire par stimulation de la sensation de satiété, et stimule la production d'énergie. Elle est donc une hormone catabolique (stimule la consommation des réserves énergétiques).

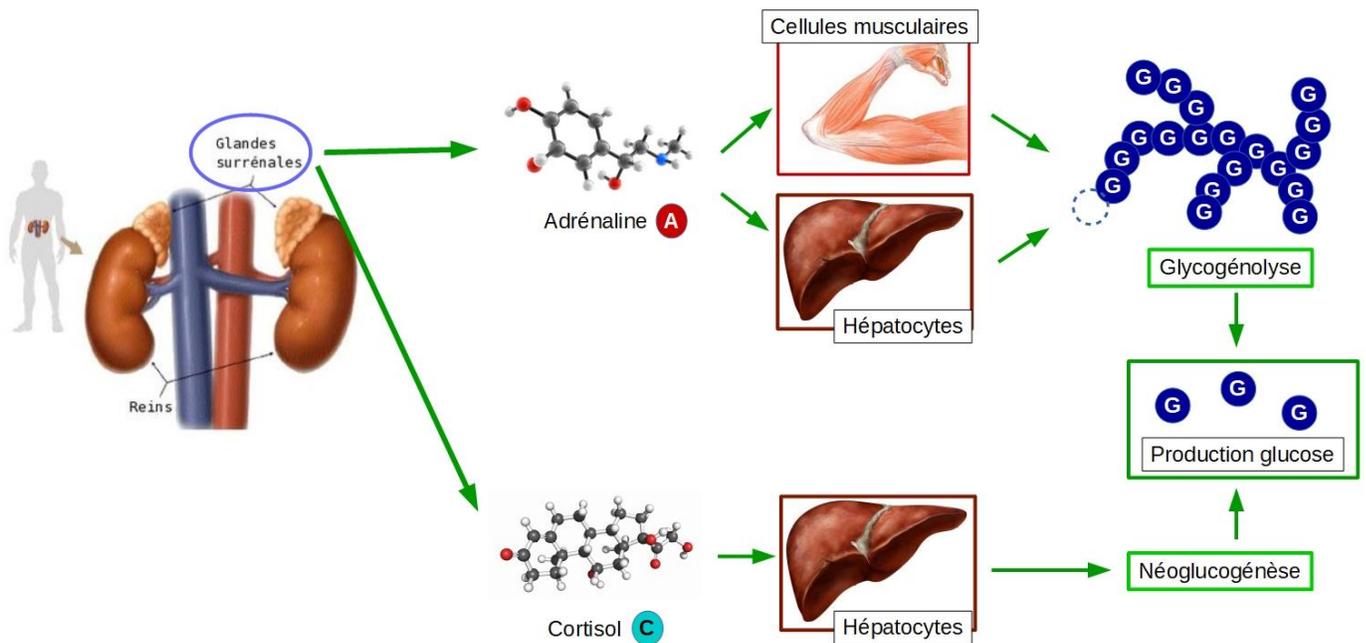


Représentation schématique de l'action globale du glucagon

Il existe d'autres mécanismes de régulation de la glycémie, comme l'adrénaline et les glucocorticoïdes qui sont hyperglycémiantes :

L'adrénaline est un neuro-transmetteur et une hormone peptidique de la famille des catécholamines. Elle est sécrétée par la médulo-surrénale en réponse à un état de stress, ou lors d'une activité physique importante. Elle répond ainsi à un besoin d'énergie, par exemple pour faire face au danger, résister au froid ou à une douleur, à un manque d'oxygène, en cas d'hypotension ou d'hypoglycémie insuliniq. Son activité hyperglycémiant est principalement retrouvée dans le foie et les muscles, où une stimulation de la glycogénolyse permettra de libérer les ressources nécessaires au contexte. Elle est donc principalement catabolique, et n'intervient que rarement en dehors de période de stress.

Le cortisol est une hormone stéroïdienne sécrétée par la zone fasciculée du cortex (la partie externe) de la glande surrénale à partir du cholestérol, sous la commande de l'ACTH hypophysaire. Ses principales fonctions sont la stimulation de la néoglucogénèse ; la régulation du métabolisme des acides aminés, des lipides et des glucides ; la modulation des réponses immunitaires ; la régulation du rythme circadien en complément de la mélatonine. Elle est principalement catabolique, donc comme le glucagon et l'adrénaline, hyperglycémiant.



Représentation schématique simplifiée de l'action de l'adrénaline et du cortisol sur le métabolisme glucidique

2.5.6. Les recommandations en consommation des glucides

L'ANSES, dans son rapport « Equilibre entre les macronutriments, Contribution des macronutriments à l'apport énergétique » publié en 2016, établit la fraction d'apport en glucide recommandé à 40-55% de l'Apport Énergétique Total (AET). Pour les adultes à forte activité physique, cette fraction peut être amenée à 50-60% AET. Ceci correspond approximativement à 200-300 g de glucides/j pour un individu moyen nécessitant 2000 kcal/j.

Par ailleurs, cet apport en glucide doit être limité en sucres (mono ou disaccharides, voir « glucides simples » dans la classification des glucides) et privilégié en glucides complexes.

En effet, dans son rapport Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport de sucres de 2016, l'Anses souligne que les sucres, plus particulièrement sous forme liquide (sodas, nectars, jus de fruits à base de concentrés, jus de fruits frais, smoothies, etc.) contribuent à la prise de poids.

Le travail de l'Agence montre que la consommation de sucres au-delà de certaines quantités présente des risques pour la santé par des effets directs sur la prise de poids, l'augmentation de la triglycéridémie (taux de lipides dans le sang) et de l'uricémie (taux d'urée dans le sang), ainsi que par des effets indirects sur le diabète de type 2 et certains cancers, maladies qui constituent actuellement des enjeux de santé publique majeurs.

L'excès de sucre peut entraîner surpoids, obésité et maladies qui y sont associées, comme le diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires et certains cancers.

Concernant les risques sur la santé bucco-dentaire, l'Agence rappelle que la relation entre la consommation de sucres et la carie dentaire est aujourd'hui démontrée. Cette relation a amené l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à recommander d'éventuellement réduire l'apport en sucres à moins de 5% de la ration énergétique totale.

Les données disponibles analysées par l'Anses ne permettent pas de distinguer les effets sur la santé des sucres naturellement présents dans les aliments de ceux des sucres ajoutés.

Face à ces constats, l'Agence recommande aux adultes de ne pas consommer plus de 100 g de sucres totaux par jour (hors lactose et galactose) et pas plus d'une boisson sucrée (en privilégiant les jus de fruit).

En France, compte tenu de la répartition entre sucres ajoutés et sucres naturellement présents (fruits et légumes) dans l'alimentation, cette recommandation est cohérente avec la limitation d'apport en sucres libres de l'OMS à moins de 10 % de l'Apport Énergétique Total (soit 50 g pour un apport énergétique de 2000 kcal), largement diffusée dans de nombreux pays. La définition des sucres libres selon l'OMS comprend tant les sucres ajoutés que les sucres naturellement contenus dans les jus de fruits.

Quant aux édulcorants, l'Anses rappelle que les objectifs de réduction des apports en sucres doivent être atteints par la réduction globale du goût sucré de l'alimentation, et ce dès le plus jeune âge. Le travail de l'Anses sur les édulcorants intenses ne démontre aucun bénéfice de la consommation d'édulcorants intenses sur le contrôle du poids, sur la glycémie chez les sujets diabétiques ou sur l'incidence du diabète de type 2. A ce titre, en ce qui concerne les boissons sucrées notamment, les boissons édulcorées (comme les boissons sucrées), ne doivent pas se substituer à la consommation d'eau.

Enfin, en ce qui concerne les fibres, l'apport journalier satisfaisant s'établit à 30g de fibres par jour.

2.6. Les lipides

2.6.1. Définition

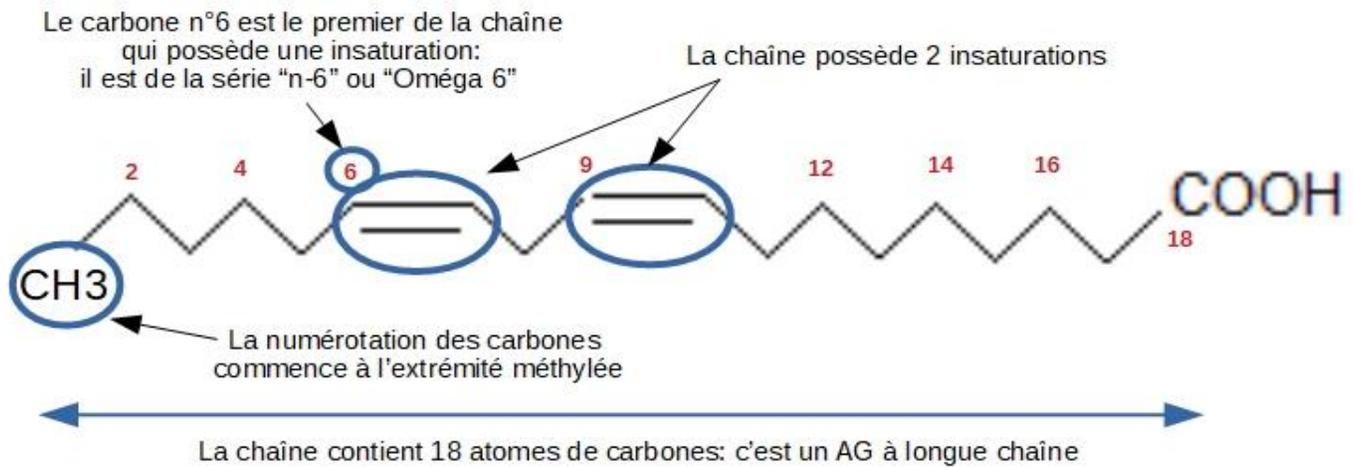
Le terme « lipides » (du grec ancien lipos : « graisse ») désigne la matière grasse des êtres vivants. Ils recouvrent un ensemble de composés naturels qui ont la propriété d'être insolubles dans l'eau, en raison de la présence, dans leurs molécules, de longues chaînes hydrocarbonées d'acides gras ou de dérivés. À l'inverse, ils sont solubles dans la plupart des solvants organiques. Certains lipides peuvent cependant être amphiphiles (partie hydrophile et hydrophobe). La classification des lipides est un sujet controversé. Il est en effet difficile de définir un consensus parmi les biochimistes. Une classification majoritairement admise peut cependant être proposée.

2.6.2. Classification

2.6.2.1. Les acides gras (AG)

Les AG sont chimiquement définis comme des acides carboxyliques (fonction $-\text{COOH}$ hydrophile) à chaîne aliphatique (chaîne hydrocarbonée hydrophobe terminée par un groupement méthyl $-\text{CH}_3$) et leurs dérivés (AG méthylés, hydroxylés, peroxydés, etc...). Cette chaîne hydrocarbonée est le plus souvent linéaire et contient typiquement un nombre pair de carbone, ce qui confère aux AG différentes propriétés :

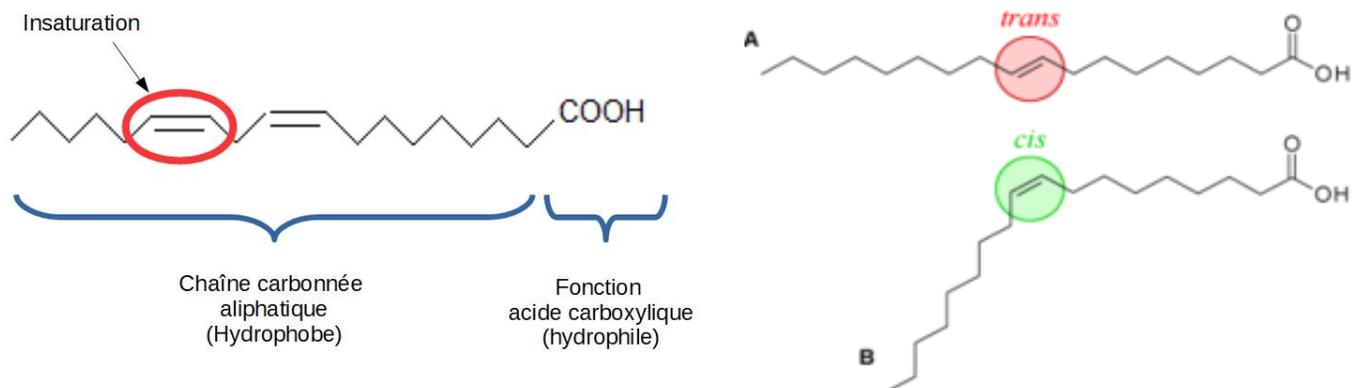
- Sa longueur détermine sa solubilité dans l'eau : plus la chaîne est longue (donc contient d'atomes de carbone), moins elle est soluble dans l'eau. On parle d'acides gras à longue chaîne pour une longueur de 14 à 24 atomes de carbone et à très longue chaîne s'il y a plus de 24 atomes de carbone.
- Le degré de saturation : des doubles liaisons issues d'une déshydrogénation de la chaîne peuvent se former : on parle d'insaturation. Ainsi, on définit des AG saturés (pas de double liaison, ou totalement hydrogénés), les AG mono-insaturés (une seule double liaison) et poly-insaturés (plusieurs double liaisons). Cette insaturation peut courber la chaîne de 2 façons différentes, conformant la double liaison en cis ou trans.



Nomenclature de l'AG: "C18:2 (n-6)" ou "acide linoléique", de la famille des "Oméga 6"

Représentation schématique d'un Acide Gras (AG) type à gauche, et de l'influence de la conformation de l'insaturation sur la courbure de la chaîne à droite

La nomenclature des AG est également controversée, plusieurs peuvent être proposées, nous nous en tiendrons à la nomenclature biochimique, plus pertinente dans ce sujet. Ainsi, pour nommer biochimiquement un AG, les acides gras sont souvent désignés par des numéros de la forme C:D (n-x) dans laquelle C représente le nombre d'atomes de carbone de l'acide, D le nombre de doubles liaisons qu'il contient, n symbolise le nombre d'atomes de carbone et x la position de la première double liaison comptée depuis l'extrémité méthyle de la molécule. Dans le grand public, la désignation n-x, préconisée par l'IUPAC, est généralement écrite « ω -x » ou « oméga-x ».



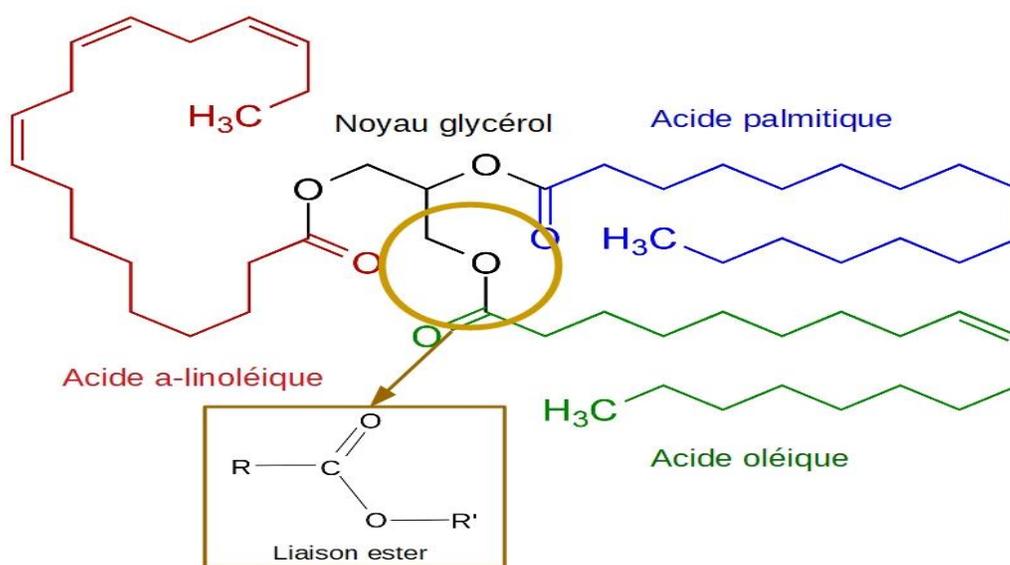
Représentation schématique de la nomenclature des Acides Gras selon la norme biochimique

Formule Biochimique	Nom usuel	Principales sources
C16 : 0	Acide palmitique	Huile de palme, graisses animales et végétales
C18 : 0	Acide stéarique	Graisses animales et végétales
C16 :1 (n-7)	Acide palmitoléique	Noix de macadamia, argousier
C18 :1 (n-9)	Acide oléique	Le plus répandu des AG dans la nature
C18 :2 (n-6)	Acide linoléique	Huile de pépin de raisin, carthame, arachide, maïs, tournesol, colza
C18 :3 (n-3)	Acide (α)-linoléique	Huiles végétales, viandes consommant les plantes sources.
C20 :4 (n-6)	Acide arachidonique	Viandes, volailles
C20 :5 (n-3)	Acide EicoPentaEnoïque (EPA)	Poissons gras (Morue, hareng, krill, maquereau, saumon, sardine)

Tableau représentant quelques exemples d'AG les plus courants et leurs principales sources

2.6.2.2. Les acylglycérols, ou glycérides

Les glycérides sont constituées d'un résidu de glycérol estérifié par un, deux ou trois acides gras, ce qu'on appelle respectivement monoglycérides (MG), diglycérides (DG) et triglycérides (TG). Les acides gras d'une même molécule de glycéride sont généralement différents les uns des autres. Ces lipides servent avant tout à stocker de l'énergie métabolique et constituent l'essentiel de la graisse animale.



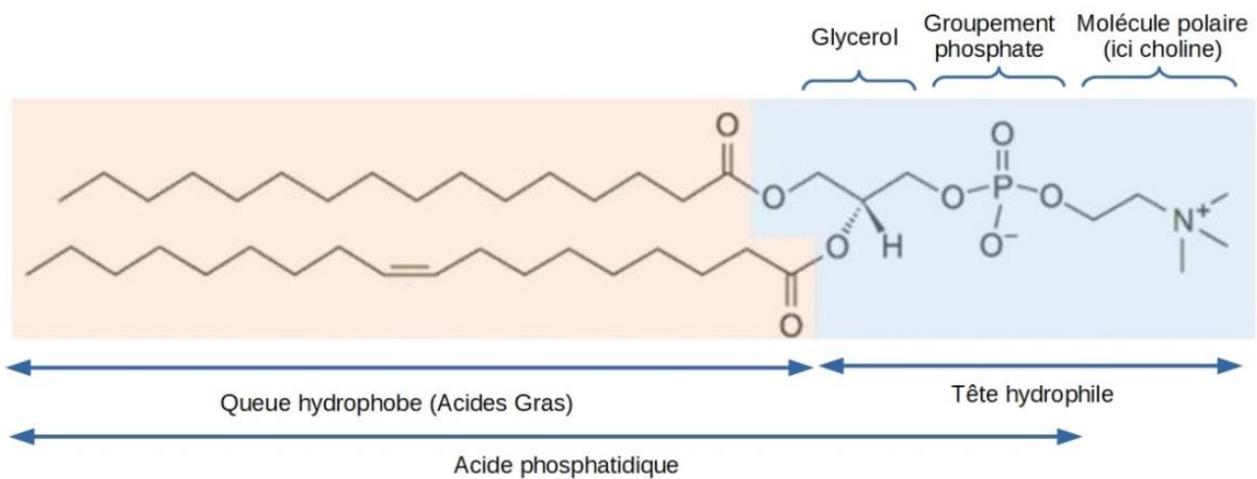
Représentation schématique d'un triglycéride (Sources : Wikipédia.fr)

2.6.2.3. Les PhosphoGlycérides (PG)

Un PG, également appelé phosphatide, glycérophospholipide, phosphoglycérolipide ou encore phosphoacylglycérol est un lipide organisé autour d'un glycérol-3-Phosphate estérifié par 2 AG. Cet ensemble [Glycérol-3-Phosphate + 2 AG] constitue un acide phosphatidique, molécule amphiphile : la partie G-3-P constitue la « tête » hydrophile, tandis que les AG forment la « queue » hydrophobe. Cet acide phosphatidique peut se lier par liaison phosphodiester à l'alcool d'une molécule polaire comme :

- La sérine, donnant une phosphatidylsérine ;
- L'éthanolamine, donnant une phosphatidyléthanolamine ;
- La choline, donnant une phosphatidylcholine ;
- L'inositol, donnant un phosphatidylinositol ;
- Un autre résidu glycérol, donnant un phosphatidylglycérol ;
- Voire un autre acide phosphatidique, donnant une cardiolipine.

Les phosphoglycérides forment, avec les sphingomyélines, la classe des phospholipides.

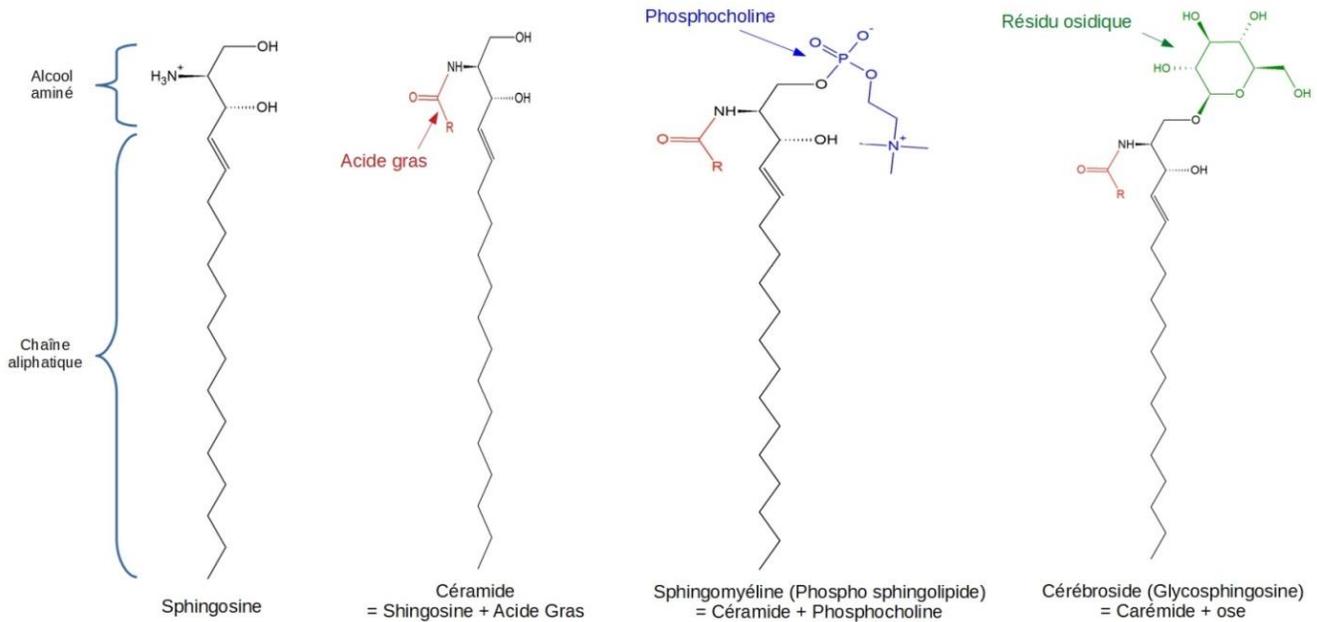


Représentation schématique d'un phospholipide, ici phosphatidylcholine

(Sources : Isabelle Motta)

2.6.2.4. Les sphingolipides (SL)

Ce sont des alcools aliphatiques aminés, dont le principal chez les mammifères est la sphingosine. Une classe importante constitue les céramides, qui forment la base des SL de l'organisme. En effet, les céramides peuvent se lier à différentes molécules polaires pour former des constituants de parois cellulaires.

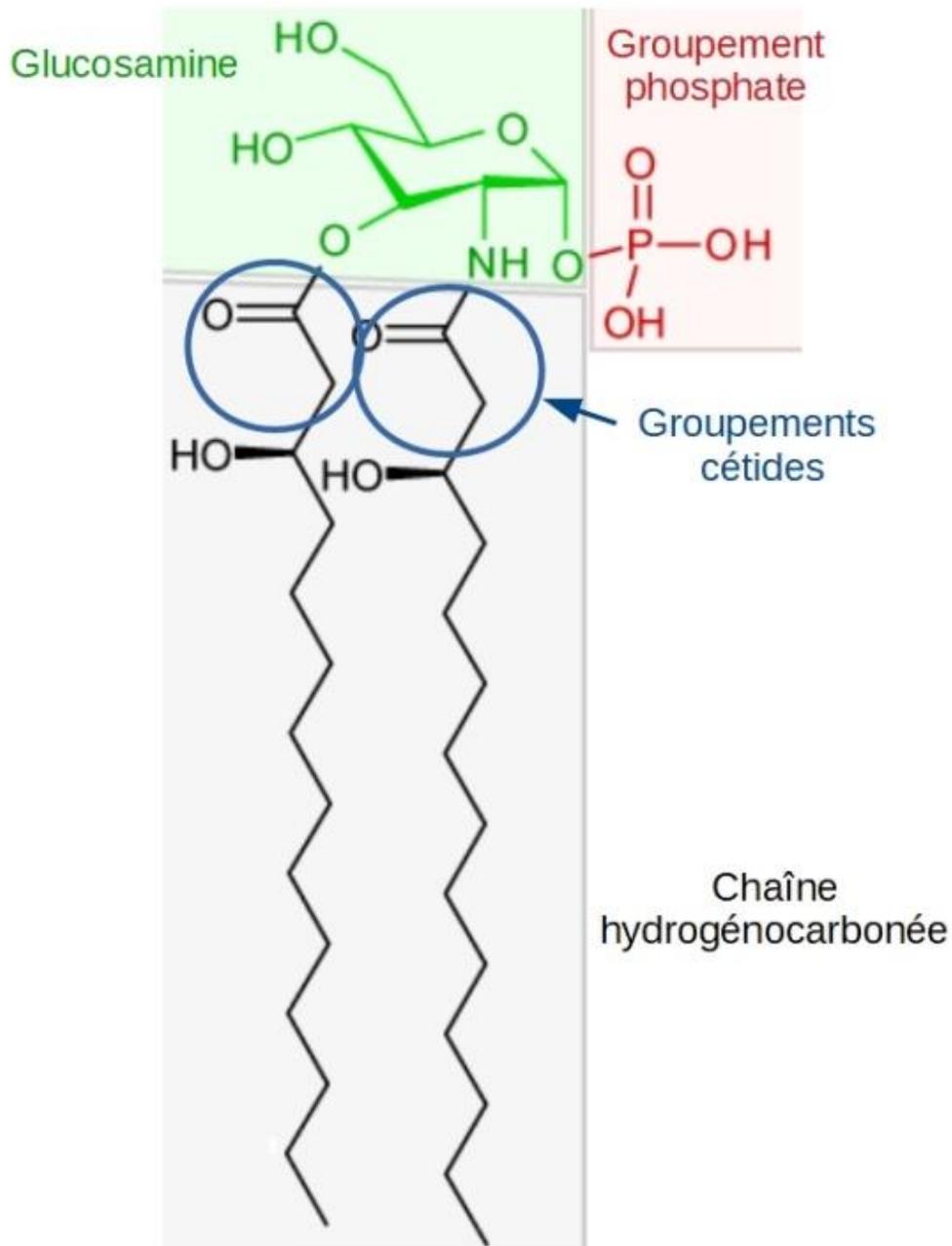


Représentation schématique des principaux sphingolipides rencontrés chez les mammifères

(Sources : Wikipédia.fr)

2.6.2.5. Les GlycoLipides (GL)

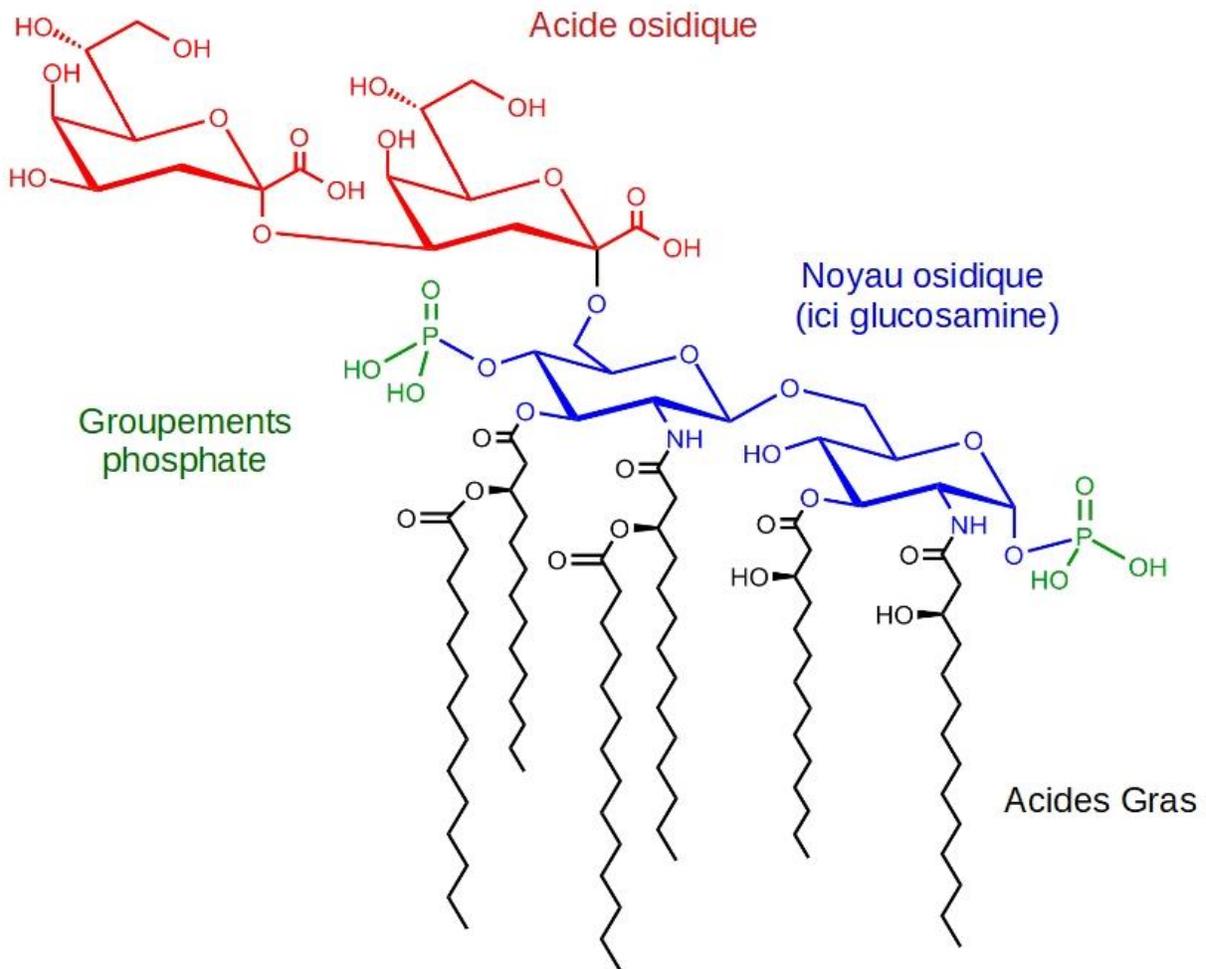
Les glycolipides résultent de l'estérification d'oses ou de l'amidification d'osamines par des acides gras, formant des structures moléculaires interagissant avec les bicouches lipidiques des membranes biologiques. Dans ces composés, un ose joue le rôle du glycérol des glycérides et des phosphoglycérides.



Représentation schématique d'un glycolipide (ici le kdo2-lipide A, retrouvé dans la paroi des bactéries Gram -) (Sources : Wikipédia.fr)

2.6.2.6. Les polycétides

Ce sont des lipides constitués de plusieurs groupements cétones. Un cétide est une fonction carbonyle adjacente à une fonction méthylène. Les polycétides sont une famille de molécules naturelles très diversifiées et pourvues de diverses activités biologiques et propriétés pharmacologiques produites par les animaux, les plantes, les bactéries, et les mycètes, comme les antibiotiques tétracyclines ou macrolides, ou les antifongiques comme les polyènes. De nombreux polycétides sont des molécules cycliques dont la structure est modifiée par glycosylation, méthylation, hydroxylation, oxydation, voire d'autres réactions.

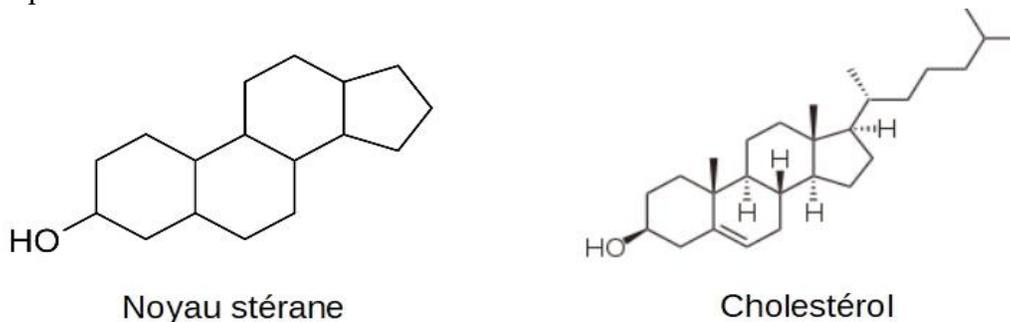


Représentation schématique d'un polycétide (ici le lipide X, précurseur du lipide A)

(Sources : Wikipédia)

2.6.2.7. Les Stérols

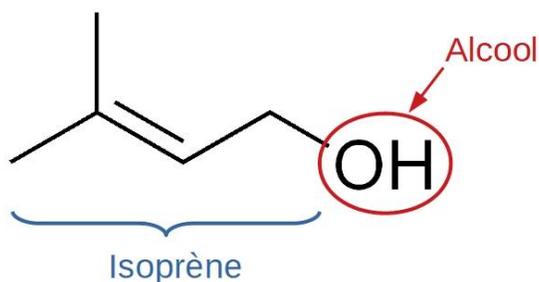
Les stérols sont des lipides dérivant d'un noyau stérane, auquel diverses modifications sont effectuées. Ils font partie de la famille des stéroïdes. Le plus courant et important pour l'homme est le cholestérol, impliqué dans des mécanismes cellulaires, et fournit des précurseurs de synthèse de vitamines et hormones stéroïdiennes liposolubles.



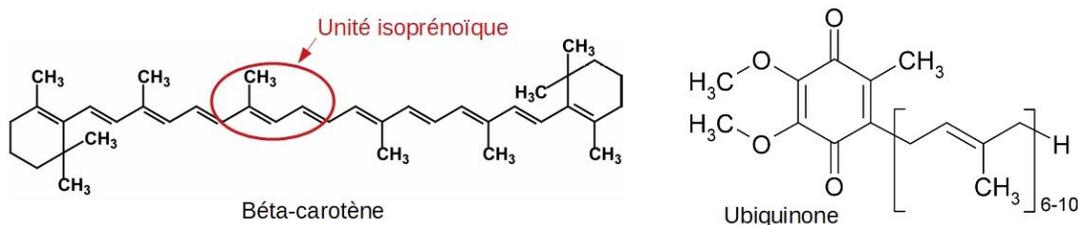
Noyau stérane
Représentation schématique du noyau stérane (à gauche), noyau de base des stérols, et du cholestérol (à droite), un stérol vital chez l'Homme (Sources : Wikipédia.fr)

2.6.2.8. Les Prénols

Les prénols sont des molécules dérivant de structures prénoliques ($C_5H_{10}O$). Ce sont des alcools d'isoprène (d'où leur nom venant de l'anglais **isopren** alcohol). Une chaîne d'isoprènes forme des terpènes. Les isoprènes les plus souvent rencontrés chez l'Homme sont les caroténoïdes (antioxydant et précurseurs des vitamines A), et les quinones (Vitamine E, K, et ubiquinone).



Représentation schématique d'un noyau prénol, molécule de base des prénoïdes (Wikipédia.fr)



Représentation schématique d'exemples de prénols retrouvés chez l'Homme : le Béta-carotène à gauche, et l'ubiquinone à droite (Sources : Wikipédia.fr)

2.6.3. Fonction des lipides

Les lipides ont diverses fonctions, dont les 3 principales sont :

- **Métabolique** : les acides gras sont une source d'énergie importante pour l'organisme. Ils sont stockés sous forme de triglycérides dans les tissus adipeux. Lors d'un effort, en particulier lors d'un effort de longue durée, et/ou lorsque les réserves en glycogène sont épuisées, l'organisme va puiser dans ces stocks et dégrader les acides gras afin de produire de l'énergie sous forme d'ATP.
- **Structurale** : les acides gras servent à la synthèse d'autres lipides, notamment les phospholipides qui forment les membranes autour des cellules et des organites. La composition en acides gras de ces phospholipides donne aux membranes des propriétés physiques (élasticité, viscosité) particulières.
- **Fonctionnelle** : les acides gras participent à la signalisation en fournissant les précurseurs de plusieurs messagers intra- et extracellulaires. Certains sont des précurseurs de molécules de régulation de fonctions physiologiques variées (agrégation plaquettaire, inflammation, vasoconstriction, etc.), certains peuvent réguler l'expression de gènes du métabolisme lipidique notamment.

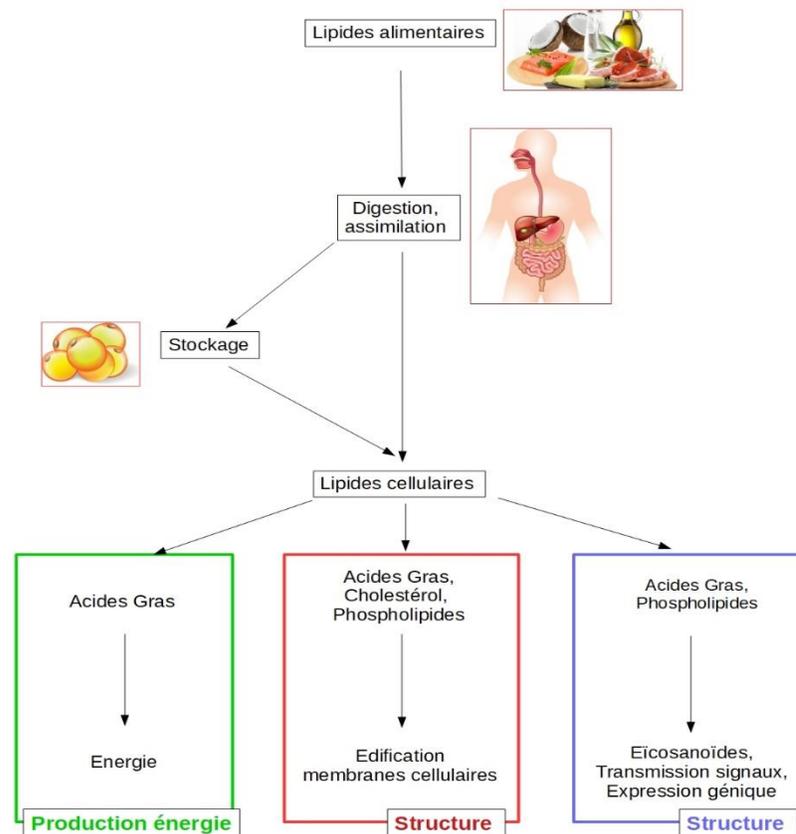


Schéma représentant les principales fonctions des lipides dans l'organisme

2.6.4. Métabolisme des lipides

Les AG constituent une source importante d'énergie pour l'organisme. Leur dégradation produit environ 9 kcal par gramme (contre 4 pour les glucides et protéines) et leur stockage dans les tissus adipeux sous forme de TriGlycérides (TG) est plus compact et plus important que les glucides. Cela est dû à leur caractère apolaire, les rendant anhydre. Ainsi, 1 gramme de graisse produit 6 fois plus d'énergie qu'1 gramme de glycogène (car celui-ci est hydraté, donc constitué de 1 gramme de glucose pour 2 grammes d'eau). Un homme moyen de 70 kg dispose d'une réserve d'environ 11 kg d'AG sous forme de TG, soit environ 100 000 kcal. S'il stockait cette énergie sous forme de glycogène, il pèserait 55 g de plus.

➤ La production d'énergie à partir des lipides

Dans une diète occidentale « classique », les lipides représentent entre 30 et 40% de l'apport énergétique total. Parmi les lipides alimentaires, on trouve les Triglycérides (120-150 g/j), les phospholipides (4-8g/j), et le cholestérol (0,3-0,5 g/j) Les lipides d'origine biliaries sont aussi quantitativement importants : 10-20 g/j pour les phospholipides, 0,8-1,2 g/j pour le cholestérol. A cela, s'ajoute 0,25-0,4 g/j de cholestérol issus de la desquamation du tractus digestif. Les AG sont rarement trouvés à l'état libre. 92 à 96% sont incorporés dans les triglycérides, le reste aux phospholipides. Le cholestérol, qui peut être retrouvé libre ou estérifié aux AG, est pour moitié seulement d'origine exogène, l'autre moitié est issue du cholestérol biliaire et intestinal.

➤ L'assimilation des lipides

L'assimilation des lipides commence par leur digestion qui a pour but de les simplifier en MG, plus simples à assimiler par la muqueuse intestinale. Ainsi, les TG sont hydrolysées dans l'estomac par la lipase gastrique, puis par la lipase pancréatique et les acides biliaries. Les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase A2 et le cholestérol estérifié par la cholestérol estérase. Les lipides étant insolubles dans l'eau, leur émulsification initiée par les sels biliaries permet de les micelliser, ce qui facilite leur assimilation intestinale.

Une fois dans l'intestin les AG sont dissociées des micelles sous l'effet de l'acidité de l'environnement, et sont transportés à travers la membrane intestinale par 2 processus distincts : la diffusion facilitée (« flip-flop » et gradient de concentration), et le transport actif (de nombreux transporteurs ont été identifiés, comme le Fatty Acid Binding Protein pour les AG à chaîne courte, ou la lipase carboxyl ester pour le

cholestérol). S'ensuit un transport cytosolique jusqu'aux membranes du Réticulum Endoplasmique où ils sont réestérifiés en TG, PL et cholestérol.

Etant donné leur liposolubilité, pour être transportés dans le sang, les lipides nouvellement reformés sont incorporés dans des lipoprotéines. Ces dernières sont des particules protéino-lipidiques pouvant interagir avec le milieu aqueux. Les lipoprotéines principalement synthétisées par l'intestin grêle sont les CM, les VLDL, et les HDL. Toutefois, les CM sont les lipoprotéines majoritairement synthétisées, constituant ainsi les principaux véhicules des graisses et vitamines liposolubles. Après assemblage et maturation, les lipoprotéines sont déversées dans la circulation sanguine via la lymphe. Elles sont hydrolysées par la lipoprotéine lipase en AG après interaction de celle-ci avec une protéine située à la surface du CM : l'apo C-II. Les AG libérés par cette hydrolyse seront soit source d'énergie pour les tissus périphériques, soit mis en réserve par les tissus adipeux en cas d'excès d'apport.

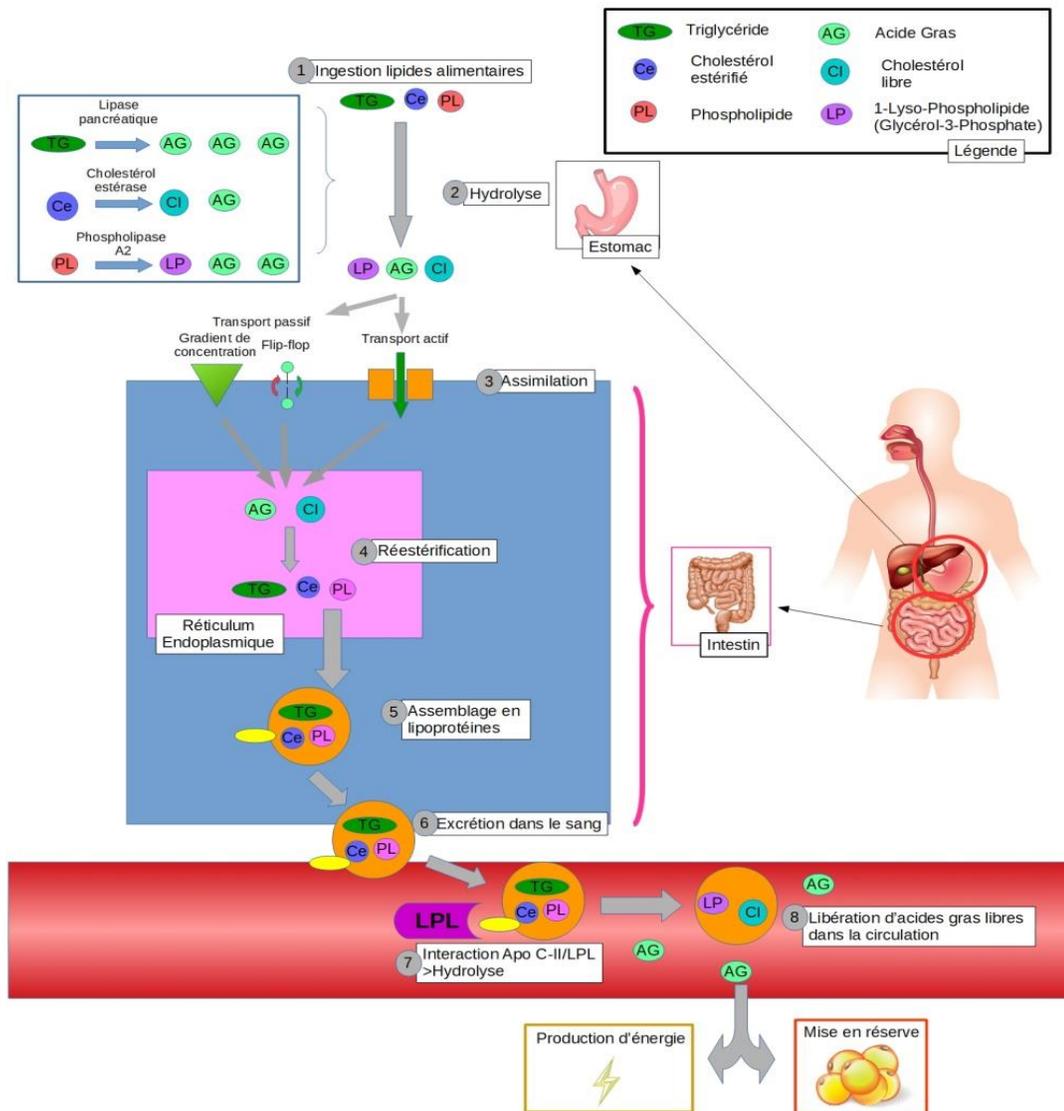
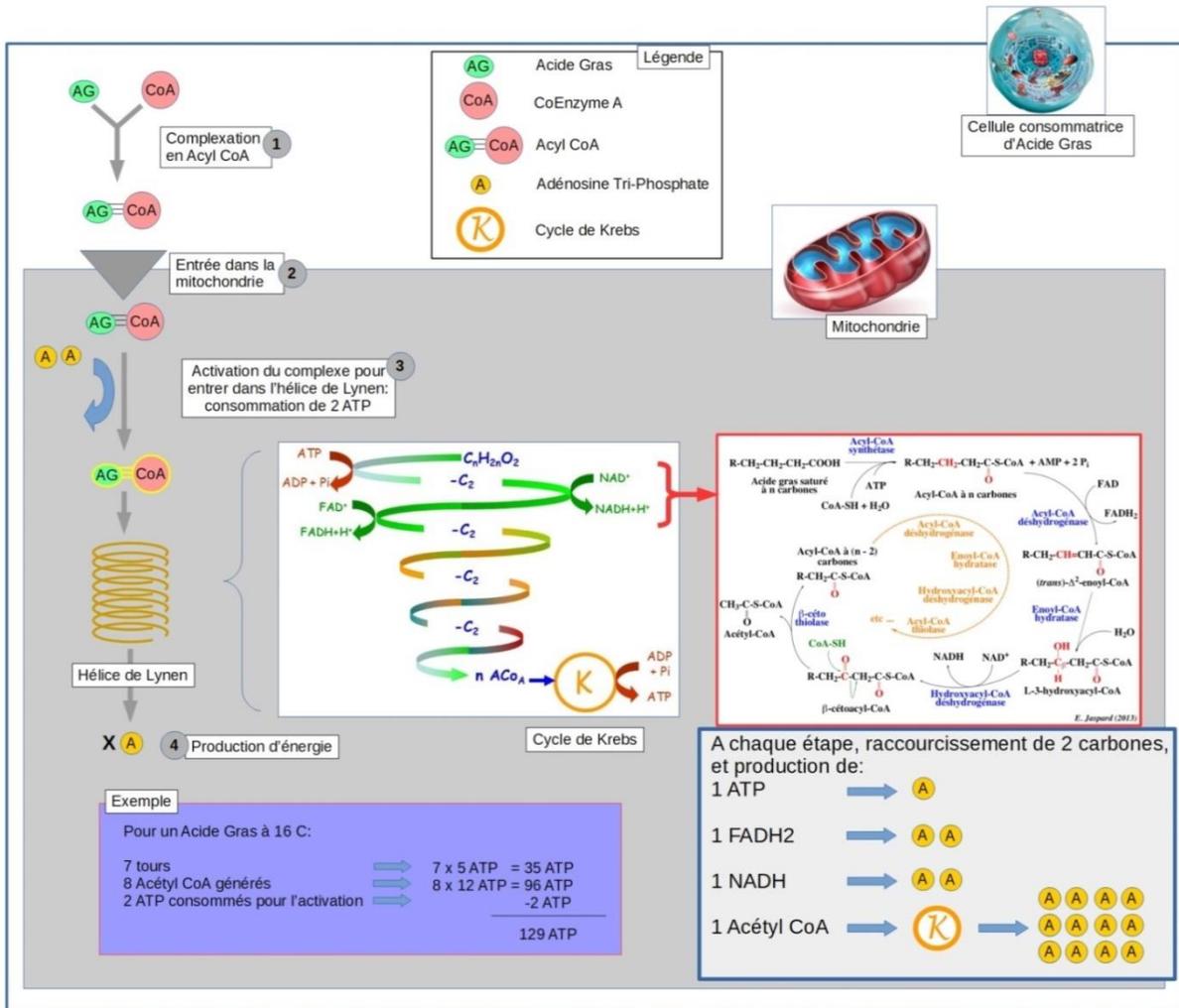


Schéma représentant l'assimilation des lipides alimentaires

➤ La production d'énergie

Les AG sont des substrats énergétiques particulièrement utilisés par les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le foie. La première étape de leur oxydation est semblable quelle que soit le devenir de l'AG considéré. Il s'agit de la formation d'un complexe AG Coenzyme A ou acyl-CoA permettant la solubilisation en phase aqueuse de l'AG. Cette première étape nécessite toujours l'hydrolyse de 2 ATP quelle que soit la longueur de la chaîne carbonée. Pour les AG à 12 carbones et plus, l'enzyme est l'acyl-Coenzyme A synthase. Cette enzyme est présente dans la membrane des peroxysomes hépatiques (fourniture de l'énergie pour la formation de peroxydes), dans le réticulum endoplasmique (formation d'acyl-CoA pour le stockage des AG) et dans la membrane externe des mitochondries (fourniture de l'énergie via la β -oxydation). Les AG à longue chaîne étant insoluble, ils ont besoin d'être transportés par une navette pour intégrer la mitochondrie où ils seront consommés. Les AG à chaîne courte (inférieure à 12 carbones) sont suffisamment hydrosolubles pour se passer de cette navette.

L'acyl-CoA ainsi parvenu jusqu'à la matrice mitochondriale peut entrer dans la voie d'oxydation. Il s'agit d'un processus répétitif (hélice de Lynen) conduisant à un raccourcissement progressif de la chaîne carbonée par unité de 2 carbones. Chaque étape produit 5 molécules d'ATP et 1 acétyl-CoA. S'il entre dans le cycle de Krebs, cet acétyl-CoA fournira 12 molécules riches en énergie (11 ATP et 1 GTP). Il est donc aisé de calculer pour chaque AG le nombre d'ATP fournis, pour peu que l'on connaisse la longueur de sa chaîne carbonée. Ainsi, un AG à 16 carbones devra effectuer 7 tours d'hélice pour donner 8 moles d'acétyl-CoA. Le nombre de liaisons riches en énergie obtenues par oxydation complète de cet AG est donc de $(7 \times 5) + (8 \times 12) = 131$ ATP. A cela se soustrait le coût d'activation du complexe, ce qui aboutit à un rendement de 129 ATP pour cet AG à 16 carbones.

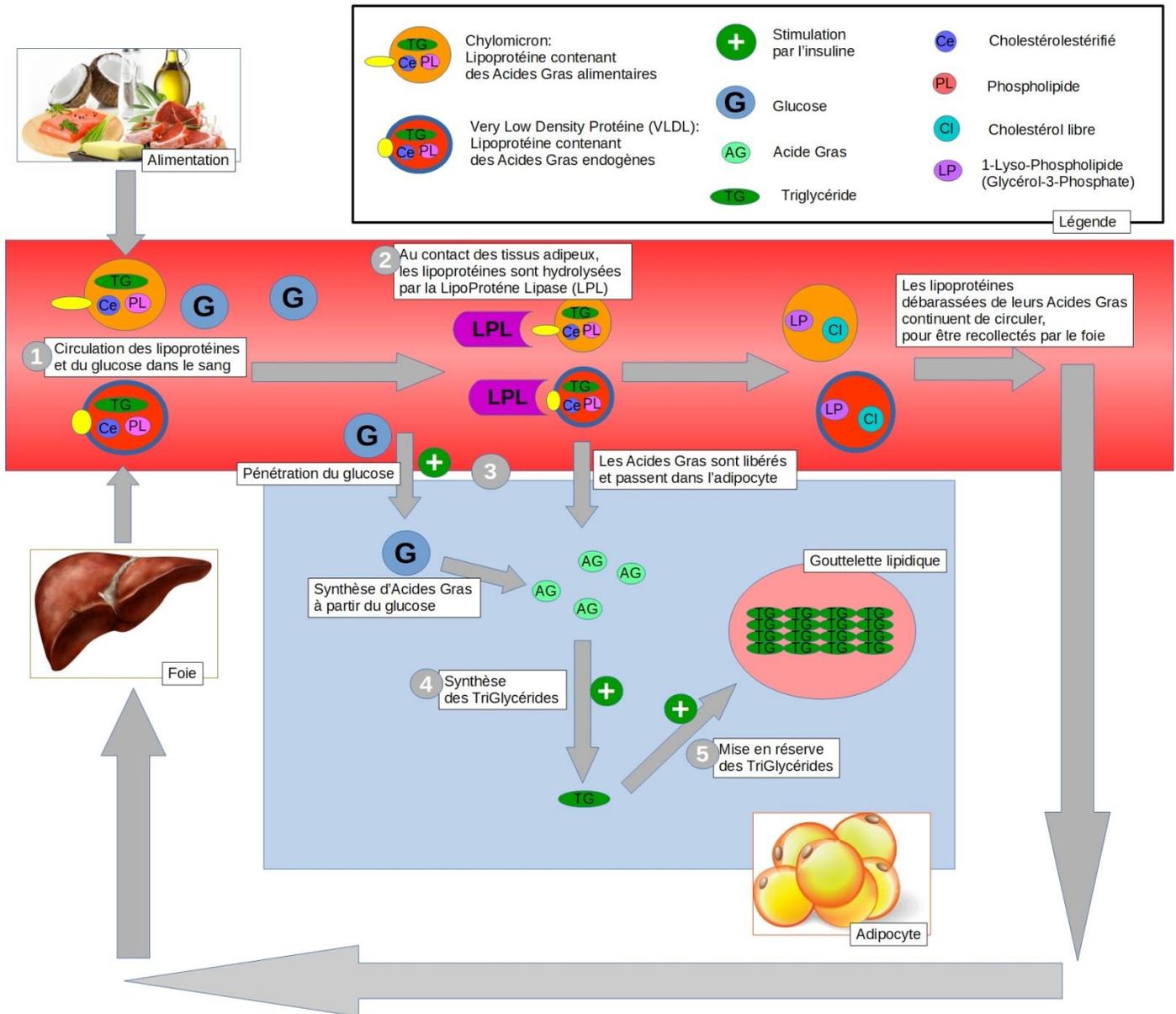


Représentation schématique de la production d'énergie à partir d'un acide gras

➤ La mise en réserve des lipides

En cas d'excès d'apport, l'organisme stocke les graisses excédentaires dans les tissus adipeux sous forme de TG. Ce stockage est d'un rendement élevé puisque la mise en stockage ne consomme que 2 à 3% de la masse énergétique de départ. Les acides gras stockés sous forme de triglycérides proviennent pour une part importante de l'alimentation. Les triglycérides, après leur hydrolyse intestinale et leur re-synthèse dans les entérocytes sont sécrétés sous la forme de chylomicrons dans la circulation sanguine. Les acides gras stockés dans les adipocytes peuvent également provenir d'une synthèse de novo à partir du glucose dans le foie (lipogénèse). Ils sont alors sécrétés dans la circulation sanguine sous la forme de triglycérides dans des « Very Low Density Lipoproteins » (VLDL). Ils peuvent également provenir d'une lipogénèse dans les adipocytes eux-mêmes.

Quelle que soit leur origine, exogène ou endogène, les acides gras doivent être activés en acyl-CoA dans les adipocytes et estérifiés pour finalement être stockés dans les gouttelettes lipidiques.



Représentation schématique de la mise en réserve adipocytaire de l'excès d'apport énergétique

➤ La mobilisation des réserves lipidiques : la cétogenèse

Normalement, l'acétyl CoA produite par la dégradation des AG (et les acides aminés cétoformateurs que sont la leucine et la lysine) entre dans le cycle de Krebs pour être convertie en molécules riches en énergie. En effet, l'acétyl CoA se condense avec de l'oxaloacétate pour former du citrate et continuer le cycle. Cependant, lors d'un jeûne, l'oxaloacétate est utilisé par la voie de la néoglucogénèse pour produire du glucose et fournir les tissus ne pouvant consommer d'autres substrats (voir précédemment : métabolisme des glucides). L'oxaloacétate n'étant plus disponible pour alimenter le cycle de Krebs, l'acétyl coA passe par une voie alternative : la voie des corps cétoniques.

Cette voie utilise l'acétyl coA pour produire des corps cétoniques. Ce sont des petites molécules diffusibles, qui sont au nombre de 3 : l'acéto-acétate, la β -hydroxybutyrate, et l'acétone. La cétogenèse (voie de production des corps cétoniques) a lieu exclusivement dans le foie ; tandis que la cétolyse (la voie de dégradation et utilisation des corps cétoniques) a lieu dans les tissus périphériques, les muscles, le cerveau et le cortex rénal. Ces 2 voies ont lieu dans les mitochondries. Il est à noter que le cerveau utilise le glucose de préférence. En cas de jeûne court, le cerveau n'utilise pas les CC. Cependant, lors d'un jeûne long, la concentration plasmatique en CC augmente, jusqu'à un certain seuil au-delà duquel le cerveau commence à les consommer.

La cétogenèse ne consomme pas d'ATP. Elle passe par une succession d'étape qui aboutit à la formation d'acéto-acétate. Celui-ci peut être décarboxylé en acétone avec le départ d'une molécule de CO₂, ou réduit en β -hydroxybutyrate par la consommation d'un NADH, H⁺.

La cétolyse a lieu dans les tissus périphériques. L'acéto-acétate est transporté dans le sang jusqu'à ceux-ci. Une fois capté, il est converti en 2 acétyl coA par une chaîne réactionnelle faisant notamment intervenir la 3-oxoacide CoA-transférase, enzyme absente du foie. La néoglucogénèse n'ayant lieu que dans le foie, l'OAA des tissus périphériques est disponible pour le cycle de Krebs.

Bilan de cette voie : Pour un AG à 16 carbones,

La cétogenèse hépatique a consommé 8 acétyl coA pour produire 4 β -hydroxybutyrate. Cette voie génère l'équivalent de 34 molécules d'ATP, mais a requis la consommation de 4 NADH, soit l'équivalent de 12 ATP. Le bilan net de la cétogenèse est donc de 22 molécules d'ATP pour cet AG à 16 carbones.

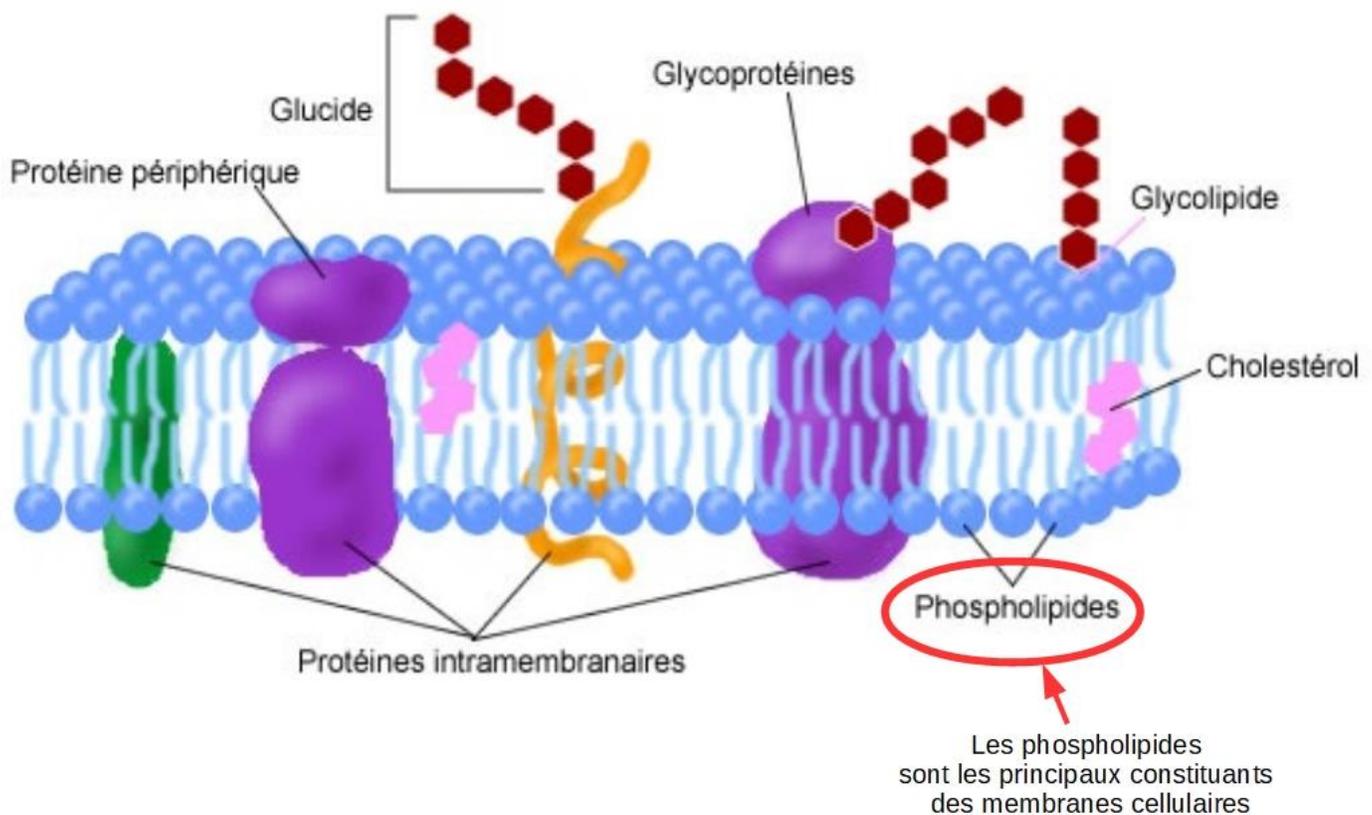
La cétolyse, génère 26 ATP par β -hydroxybutyrate, soit ici 104 ATP sans consommation d'ATP.

Ainsi, un AG à 16 carbones génère donc 126 ATP, contre 129 via la voie « classique ».

Cette voie apparemment rentable et pratique a cependant un inconvénient majeur. L'acétone formée passe dans le sang, et bien qu'éliminée par voie pulmonaire, est de comas cétosiques.

2.6.5. Rôle structural des lipides

Les lipides contribuent à l'architecture membranaire. La bicouche lipidique constitutive de la membrane cellulaire et mitochondriale est essentiellement constituée de lipides complexes dont 70 à 90 % sont représentés par des phospholipides. Cela est dû à leur caractère amphiphile, la « tête hydrophile » étant à l'extérieur, tandis que la « queue hydrophobe » à l'intérieur. Le cholestérol est également un élément constitutif important. L'abondance respective du cholestérol et des phospholipides et la composition en AG des phospholipides contribuent à moduler la fluidité des membranes et interagissent avec les protéines membranaires à activité biologique telles que les enzymes, les transporteurs membranaires et les récepteurs hormonaux. Une augmentation de l'activité et/ou du nombre de transporteurs de glucose et de récepteurs à l'insuline est observée lorsque le degré d'insaturation des AG augmente dans les phospholipides membranaires. La composition en AG des phospholipides est influencée par la disponibilité des AG dans le milieu extra-cellulaire, elle-même dépendante des apports alimentaires en lipides. Ainsi, la fonction structuro-modulatrice des lipides membranaires peut être modulée par les apports alimentaires en graisses.



Représentation schématique de la bicouche lipidique (Sources : cours-pharmacie.com)

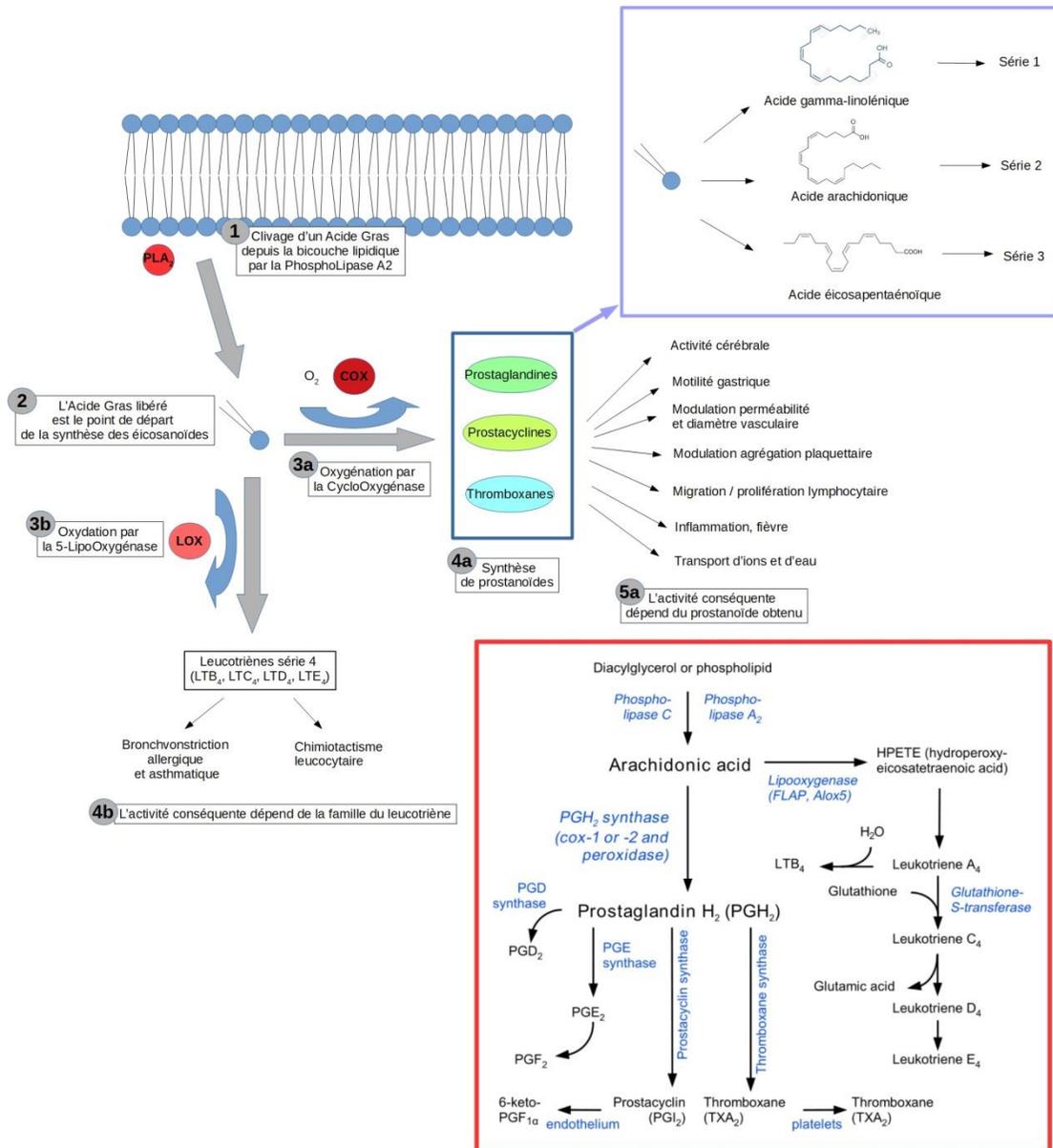
2.6.6. Rôle fonctionnel des lipides

➤ Synthèse des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont une classe de molécules issus de l'oxydation d'AGPI à 20C, que sont l'acide arachidonique (C20 :4, ω -6), acide dihomog- γ -linoléique (C20 :3, ω -6) et l'acide eicosapenténoïque (C20:5, ω -3). La synthèse des eicosanoïdes s'effectue après clivage de l'AG des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. L'AG ainsi libéré peut entrer dans 2 voies métaboliques.

Il peut être oxygéné et cyclisé par la cyclo-oxygénase (COX) pour former les prostanoïdes, qui peuvent être des prostaglandines, prostacyclines, ou thromboxanes. Ils sont impliqués dans de processus comme la réponse inflammatoire, la modulation du diamètre vasculaire, la modulation de l'agrégation plaquettaire, le transport d'eau et d'ion, la motilité gastrique ou l'activité cérébrale.

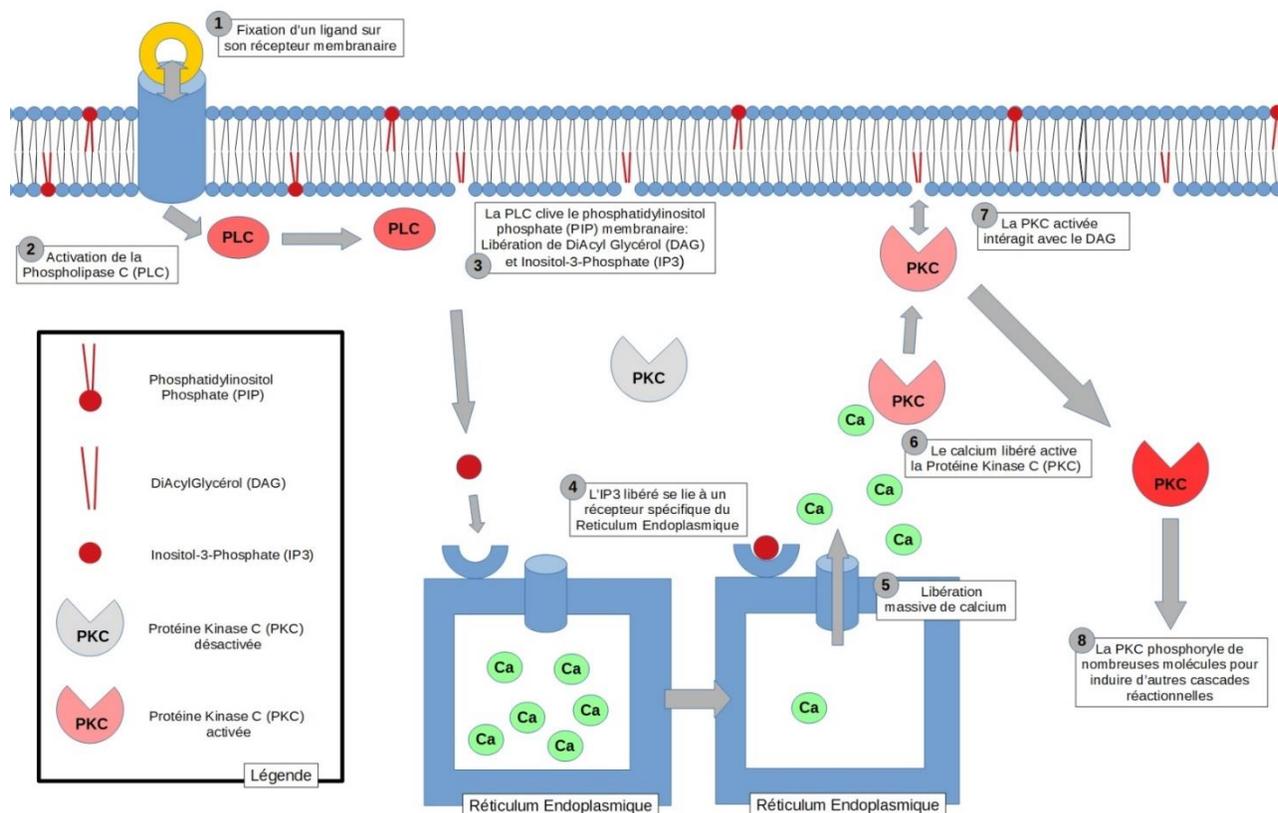
La seconde voie métabolique est celle des leucotriènes. Les leucotriènes résultent de l'action d'un second système d'oxydation présent dans divers tissus et au niveau des cellules sanguines. Ce second système est initié par la 5-lipoxygénase, et aboutit à la synthèse de leucotriènes, impliqués dans le chimiotactisme leucocytaire et la bronchoconstriction allergique et/ou asthmatique.



Représentation schématique des voies de synthèse des éicosanoïdes (Sources : Wikipédia.fr)

➤ Régulation de la transmission membranaire du signal

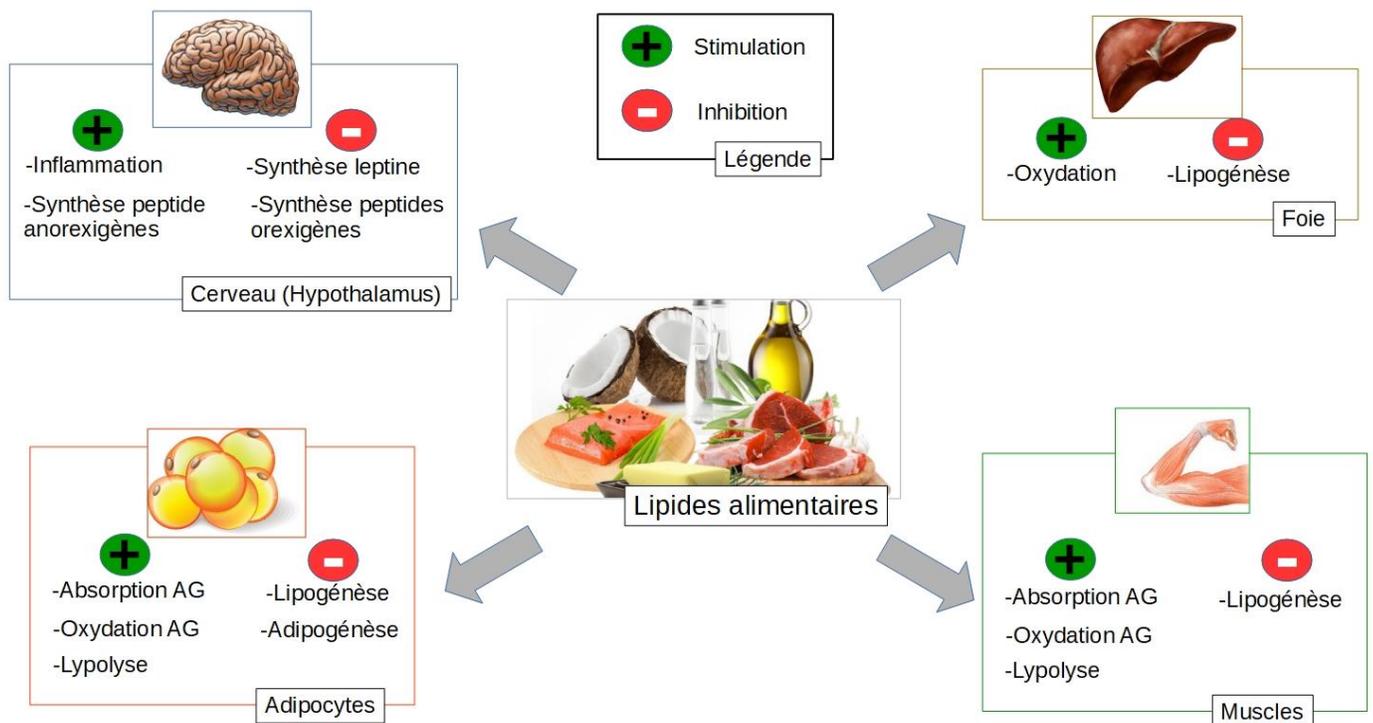
Au-delà de leurs effets structuraux, des lipides d'origine membranaire sont impliqués dans la production de second messager assurant le couplage fonctionnel entre le récepteur membranaire activé par la fixation de son ligand spécifique et l'effecteur intracellulaire. Il s'agit de diacylglycérols (DAG) et de phosphoinositides (PI) résultants du clivage de glycophospholipides situés dans le feuillet interne de la membrane plasmique par une activité phospholipase C. Ces molécules lipidiques activent la protéine-kinase C, enzyme capable de phosphoryler un grand nombre de protéines intracellulaires en présence de calcium et phosphatidylsérine. Il est possible que les DAG activent des isoformes différentes de la protéine-kinase C selon l'AG estérifié en position sn-2 du DAG produit, c'est-à-dire selon l'AG présent en position 2 dans le phospholipide initial. Ainsi, le DAG qui résulte du clivage des phospholipides de la classe inositol est riche en acides arachidonique et stéarique. A l'inverse, celui qui provient de la phosphatidylcholine reflète la composition en AG de ce phospholipide, riche en acides palmitique et oléique. De plus, l'enzyme responsable de l'inactivation du DAG par transformation en acide phosphatidique, la DAG kinase, a une affinité pour le DAG qui varie en fonction de la composition en AG du DAG. Ainsi, la composition en AG du DAG influe-t-elle sur la demi-vie intracellulaire du DAG, et probablement sur la nature du signal en aval.



Représentation schématique de la transmission du signal membranaire par les phospholipides

➤ Modulation de l'expression des gènes

Quelques travaux indiquent que les acides gras sont capables de moduler l'expression des gènes d'enzymes impliquées dans la lipogenèse hépatique (enzyme malique, acide gras synthase). Les mécanismes sont encore peu connus mais interviendraient à l'étape pré-translationnelle (transcription, stabilité de l'ARN messager). Cela aurait pour conséquence une augmentation du processus inflammatoire, oxydatif et lipolytique, et une diminution de la lipogenèse et de la synthèse de leptine et de peptides orexigènes (« hormones de la faim »). De même, l'expression de certains protooncogènes tels que c-myc ou ras semble modulée par le type d'AG présents dans l'alimentation de l'animal ou dans le milieu de culture. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension du rôle des AG dans les régulations du métabolisme intermédiaire et de la croissance cellulaire.



Représentation schématique de l'impact des lipides alimentaire sur certains mécanismes métaboliques

2.6.7. Les recommandations de consommation des lipides

D'un point de vue nutritionnel, les AG peuvent être répartis en 2 catégories : les AG essentiels, et non essentiels. Les AG essentiels sont les AG dont la fonction est vitale pour l'organisme. Ils peuvent à leur tour être répartis en 2 catégories :

- Les AG indispensables, nécessaires au développement et au bon fonctionnement du corps humain, mais que notre corps ne sait pas fabriquer. Ce sont l'acide α -linoléique (C18 :3, ω -3) précurseur des AG ω -3, et l'acide linoléique (C18 :3, ω -6), précurseur des AG ω -6. L'acide docosahexaénoïque (C22 :6 ω -3) du fait de sa synthèse insuffisante est également considéré comme un AG indispensable.
- Les acides gras conditionnellement indispensables, essentiels pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules mais qui peuvent être fabriqués à partir de leur précurseur s'il est apporté par l'alimentation. Ils sont donc rigoureusement requis si leur précurseur indispensable est absent. Les plus importants sont l'acide arachidonique (20 :4 ω -6), et l'acide eicosapentaénoïque (C20 :5 ω -3).
- Les AG non essentiels sont les AG dont la carence n'est pas délétère. On trouve notamment l'acide oléique (C18 :1, ω -6, majoritaire dans notre alimentation), et les acides gras saturés (AGS). Les acides gras saturés sont notamment constitués d'acides laurique, myristique et palmitique qui, en excès, sont athérogènes. D'autres AGS, notamment ceux à chaînes courtes et moyennes n'ont pas cet effet.

Selon l'ANSES, l'apport en lipides recommandés est de 35 à 40% de l'apport énergétique total. En cas de pratique sportive intense, cette part peut être réduite à 30-35% de l'AET. Qualitativement, les recommandations mises à jour en février 2019 sont :

	Acide gras	Référence nutritionnelle
AG indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide α -linoléique	1 %
	Acide docosahexaénoïque, DHA	250 mg
AG non indispensables	Acide eicosapentaénoïque, EPA	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	≤ 8 %
	Acides gras saturés totaux	≤ 12 %
	Acide oléique	15-20 %

Tableau représentant les Références nutritionnelles en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal/jour (Sources : ANSES 2019)

	Femme enceinte	Femme allaitante
Acide linoléique	4,0 %	4,0 %
Acide α -linoléique	1,0 %	1,0 %
Acide docosahexaénoïque	250 mg	250 mg
EPA+DHA	500 mg	500 mg

Tableau représentant les Références nutritionnelles en AGPI pour la femme enceinte consommant 2050 kcal et la femme allaitante consommant 2250 kcal par jour (ANSES 2019)

Acide linoléique	Acide α -linoléique	Acide arachidonique	DHA	EPA+DHA
2,7 % AE	0,45 % AE	0,5% AGT	0,32% AGT	EPA < DHA

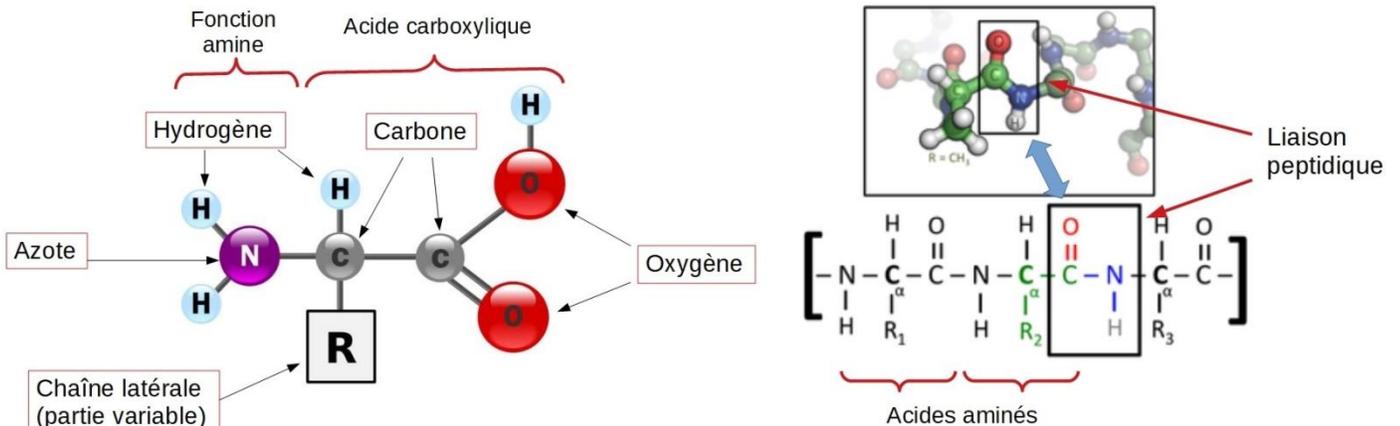
Tableau représentant les Références nutritionnelles en AGPI pour le nouveau-né/nourrisson (6 Premiers mois) (Sources : ANSES 2019)

2.7. Les protéines

2.7.1. Définition

Une protéine est une molécule biologique présente dans la quasi-totalité des cellules vivantes. Elles sont constituées d'Acides Aminés (AA) reliés entre eux par des liaisons peptidiques, et présentent différents niveaux d'organisation qui leur confèrent des propriétés particulières. Elles peuvent donc être schématiquement considérées comme de longues chaînes linéaires ou ramifiées, plus ou moins repliées sur elles-mêmes, organisées dans l'espace ou non. Cependant, le terme « protéine » est plus usuellement utilisé pour désigner ces chaînes lorsqu'elles sont constituées de plus d'une centaine d'AA. Pour des chaînes plus courtes, on parle d'oligopeptides (2-10 AA) ou peptides (10-100 AA).

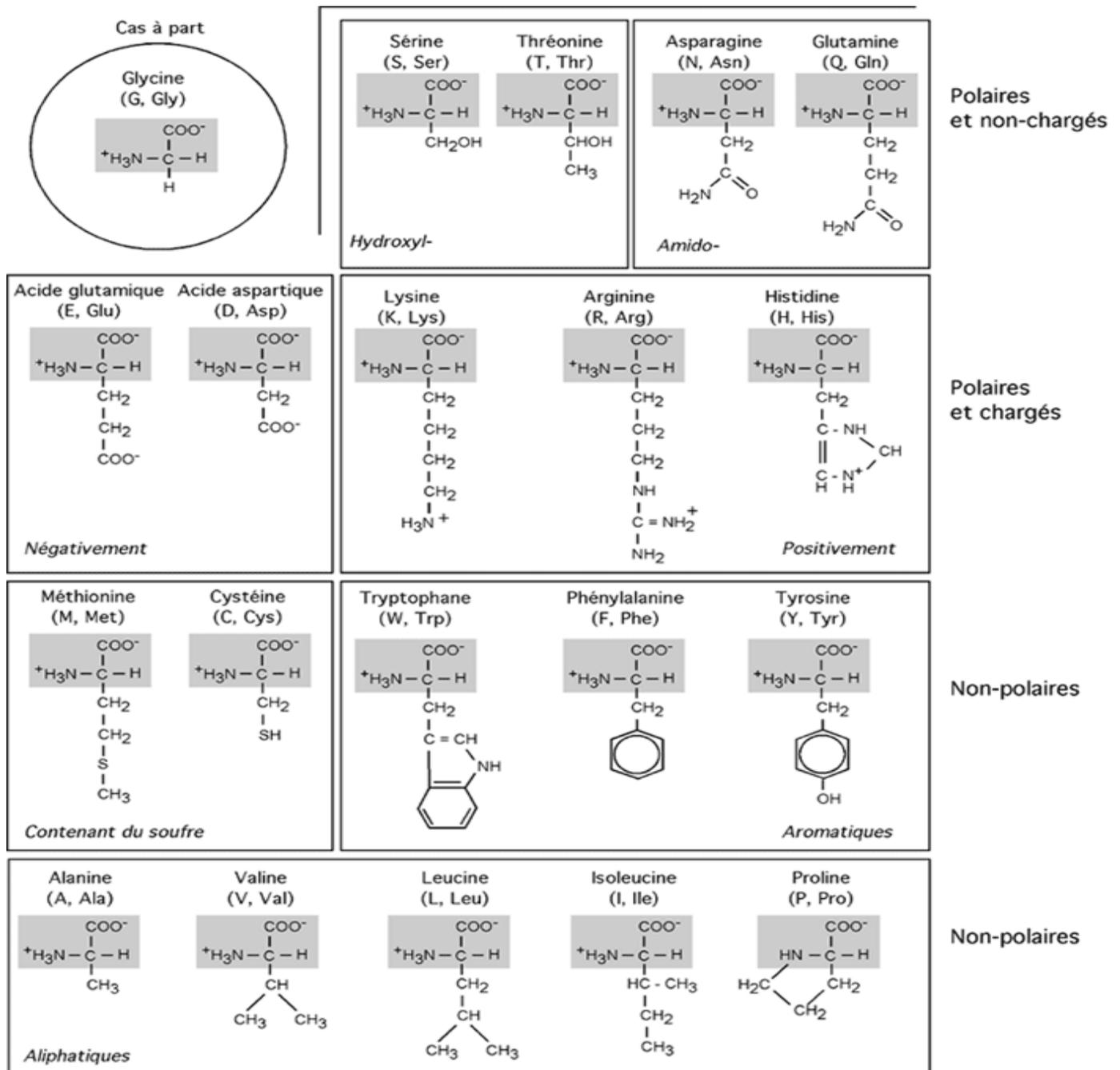
Un (AA) est une substance organique qui, tout comme les glucides et les lipides, contiennent des atomes de Carbone, Hydrogène, et Oxygène, tout en possédant en plus un ou plusieurs atomes d'Azote. On dit que ce sont des acides carboxyliques à fonction amine. Ils se différencient principalement par la nature de leur chaîne latérale, principale partie variable, notée R.



Représentation schématique d'un Acide Aminé (à gauche) et d'un fragment de protéine (à droite)

2.7.2. Classification

Il existe 20 AA protéinogènes universellement distribués chez tous les êtres vivants. Ces AA peuvent être classés de diverses façons. La plus courante, celle exposée ici, classe les AA en fonction de la nature de leur chaîne latérale.



Représentation schématique des 20 Acides Aminés protéinogènes universellement distribués chez tous les êtres vivants, classés selon la nature de leur chaîne latérale (Sources : Biochimiedesprotéines.ca)

Physiologiquement, on distingue les AA indispensables des AA non indispensables. La première catégorie regroupe les AA qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme humain. Ces AA doivent donc être obligatoirement apportés par l'alimentation. Ils sont au nombre de 9, plus un supplémentaire chez le nourrisson. Les AA non indispensables peuvent être synthétisés par l'organisme, et donc ne constituent pas un besoin vital stricto-sensu.

AA indispensables	AA non indispensables
Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Thréonine, Tryptophane, Valine + Arginine (nourrisson)	Alanine, Asparagine, Aspartate, Cystéine, Glutamine, Glutamate, Glycine, Proline, Sérine, Tyrosine + Arginine (adulte)

Tableau représentant la classification des Acides Aminés selon leur nécessité pour l'Homme

2.7.3. Sources de protéines

Les sources de protéines sont diverses, pouvant être d'origine végétale ou animale. Les protéines animales sont généralement plus riches en acides aminés indispensables que les protéines d'origine végétale. Elles sont également plus digestes et donc plus rapidement assimilées par l'organisme.

Aliments	Teneur en protéines pour 100 g d'aliment (en grammes)
Viande rouge (bœuf, agneau, porc...)	25-35
Volaille	20-30
Poisson	20-30
Œuf	10-15
Lait et produits laitiers	5-15

Tableau représentant les principales sources animales de protéines

En ce qui concerne les protéines végétales, leurs sources peuvent présenter une teneur limitante en certains acides aminés indispensables. C'est le cas de la lysine pour les céréales, et les acides aminés soufrés (méthionine, cystéine) pour les légumineuses. Ainsi, afin obtenir une alimentation équilibrée en acides aminés à partir de protéines végétales, il est nécessaire d'associer différents aliments végétaux : des graines de légumineuses (lentille, fèves, pois, etc....) avec des céréales (riz, blé, maïs, etc...).

Aliment	Teneur en protéines pour 100 g d'aliment (en grammes)
Spiruline	65
Soja ferme	35
Oléagineux	10-20
Légumineuses	10-20 (cruées) 8-15 (cuites)
Flocons d'avoine	13
Céréales complètes	5-10
Choux, brocolis	5
Pommes de terre	2

Tableau représentant les principales sources végétales de protéines

2.7.4. Rôles des protéines

Les protéines sont des molécules fondamentales dans tous systèmes biologiques. Leurs rôles sont très larges, et il est très difficile d'en répertorier tous les aspects. Leurs critères de classification et de fonction varient d'un domaine d'étude à un autre.

D'un point de vue général, on peut distinguer :

- Rôle énergétique : ils fournissent des molécules riches en énergie après leur dégradation, pour un rendement de 4 kcal/g de protéines consommées.
- Rôle structural : participent à la constitution des tissus musculaires, des phanères (cheveux, ongles, poils), de la matrice osseuse, de la peau, etc.
- Rôle fonctionnel : extrêmement variés, ils interviennent dans de nombreux processus biologiques, par exemple sous la forme d'enzymes digestives, d'hémoglobine, d'hormones, de récepteurs ou d'immunoglobulines (anticorps).
- Réserve azotée : ils constituent la source quasi-exclusive d'azote pour l'Homme, permettant la synthèse de bases azotées.

Certaines protéines peuvent être classées dans plusieurs catégories, exercer plusieurs fonctions simultanément ou à divers instants de son existence.

De plus, certains AA ont des fonctions spécifiques

Acide Aminé	Principale fonction spécifique
Alanine	Intermédiaire énergétique (synthèse de pyruvate)
Arginine	Vasodilatation artérielle (synthèse de monoxyde d'azote) Assimilation facilitée du magnésium
Asparagine	Synthèse d'oligosaccharides N-glycosylées Régulation de la perméabilité aux protons des aquaporines
Aspartate	Intermédiaire énergétique (fournit des précurseurs pour la néoglucogénèse) Biosynthèse d'acides nucléiques (pyrimidine) Neurotransmission activatrice Anabolisme par stimulation de synthèse d'hormones sexuelles (testostérone, progestérone)

Cystéine	<p>Pontage protéines (formation de ponts disulfures)</p> <p>Synthèse de mélanine</p> <p>Intermédiaire énergétique (précurseur de coenzyme A)</p> <p>Chélation de métaux lourds</p>
Glutamate	Neurotransmetteur impliqué dans la plupart des processus neuronaux
Glycine	<p>Neurotransmission, neuromodulation</p> <p>Précurseur de synthèse de porphyrine, créatine, hémoglobine, glutathion, acétylcholine</p> <p>Participe à la synthèse de collagène et acides biliaires</p>
Glutamine	<p>Récupération effort, métabolisme azoté</p> <p>Intégrité intestinale</p>
Histidine	<p>Transfert protons, Activation métalloprotéines</p> <p>Tampon pH sanguin</p>
Isoleucine	Intermédiaire métabolique mixte (néoglucogenèse et céto-genèse)
Leucine	Stimulation de synthèse protéique (signalisation de la voie mTORC1)
Lysine	<p>Métabolisme énergétique (dégradation AG)</p> <p>Récupération, cicatrisation, croissance osseuse, musculaire (synthèse collagène, os, cartilage)</p> <p>Probable anti herpétique</p>
Méthionine	<p>Amorce synthèse protéique</p> <p>Méthylation</p>
Phénylalanine	Précurseur synthèse adrénaline, noradrénaline, mélanine
Proline	Cicatrisation, conformation protéique
Sérine	<p>Catalyse, inhibition enzymatique</p> <p>Neurotransmission</p>
Thréonine	<p>Stimulation digestion</p> <p>Estérification</p>
Tryptophane	Synthèse sérotonine, mélatonine
Tyrosine	<p>Synthèse catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine)</p> <p>Synthèse hormones thyroïdiennes et mélanine</p>
Valine	<p>Croissance et récupération musculaire</p> <p>Neurostimulant</p>

Tableau représentant les différentes fonctions spécifiques des acides aminés

2.7.5. Métabolisme des acides aminés

2.7.5.1. Généralités

Pour un individu moyen pesant 70 kg, il existe un « stock » protéique d'environ 10 kg, et un pool d'AA libres circulants d'environ 70g. Ces 2 réservoirs sont en renouvellement constant, selon un turn-over d'environ 300g/j. Cependant, environ 1g/kg/j sont éliminés, ce qui requiert un apport exogène équivalent. Ces pertes sont principalement causées par la désamination oxydative (environ 75%), les pertes intestinales (environ 25%), et accessoirement par desquamation et sudation (environ 1%).

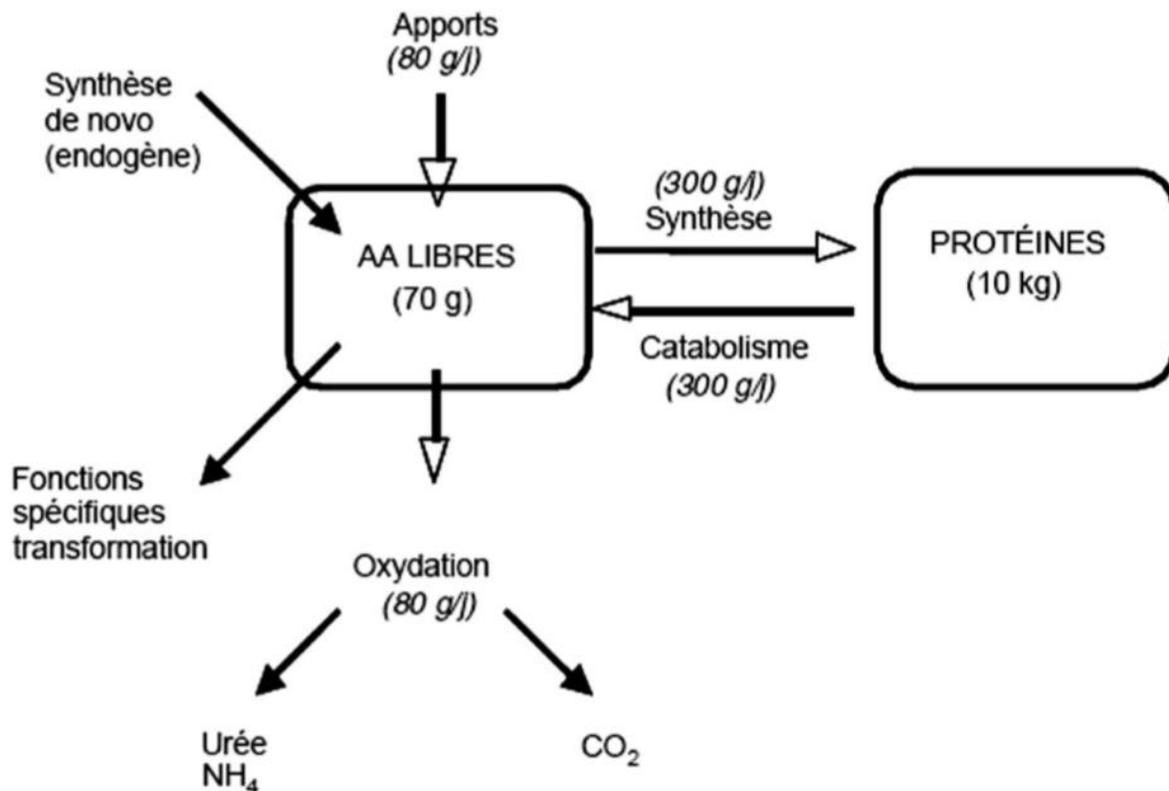


Schéma représentant la cinétique globale des protéines (Sources : campus.cerimes.fr)

2.7.5.2. Apport et assimilation des protéines

L'apport, la digestion et l'assimilation des protéines exogènes commencent dès la mastication. Ils subissent après leur ingestion une dénaturation par l'acide chlorhydrique gastrique, une digestion enzymatique par la pepsine et surtout les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase) et carboxypeptidase, libérant ainsi des acides aminés et des di- et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités. Les apports représentent chez un adulte en pays développé de 1 g à 1,5 g de protéine/jour (soit 70 g à 100 g). Cependant, la quantité d'acides aminés absorbée par le grêle n'est pas de 70 g à 100 g mais comprend en plus des protéines « sécrétées » par le tube digestif sous forme d'enzymes, de mucus, de débris cellulaires... Ces protéines « sécrétées » représentent environ 50 g et c'est donc un total quotidien de 150 g d'acides aminés qui vont arriver dans la veine porte. Ainsi, le premier organe rencontré par les acides aminés absorbés est le foie. Seule une fraction des acides aminés absorbés passe dans la circulation générale, le reste étant transaminé, oxydé ou incorporé dans les synthèses protéiques hépatiques : c'est l'extraction splanchnique. Note importante : le taux de protéines ingérés contribuant au flux de synthèse azoté dépend de l'aliment absorbé. Par exemple, près de 75% des protéines sont utilisés lorsqu'elles proviennent du lait de vache, lorsque près de 66% sont utilisées pour les produits céréaliers.

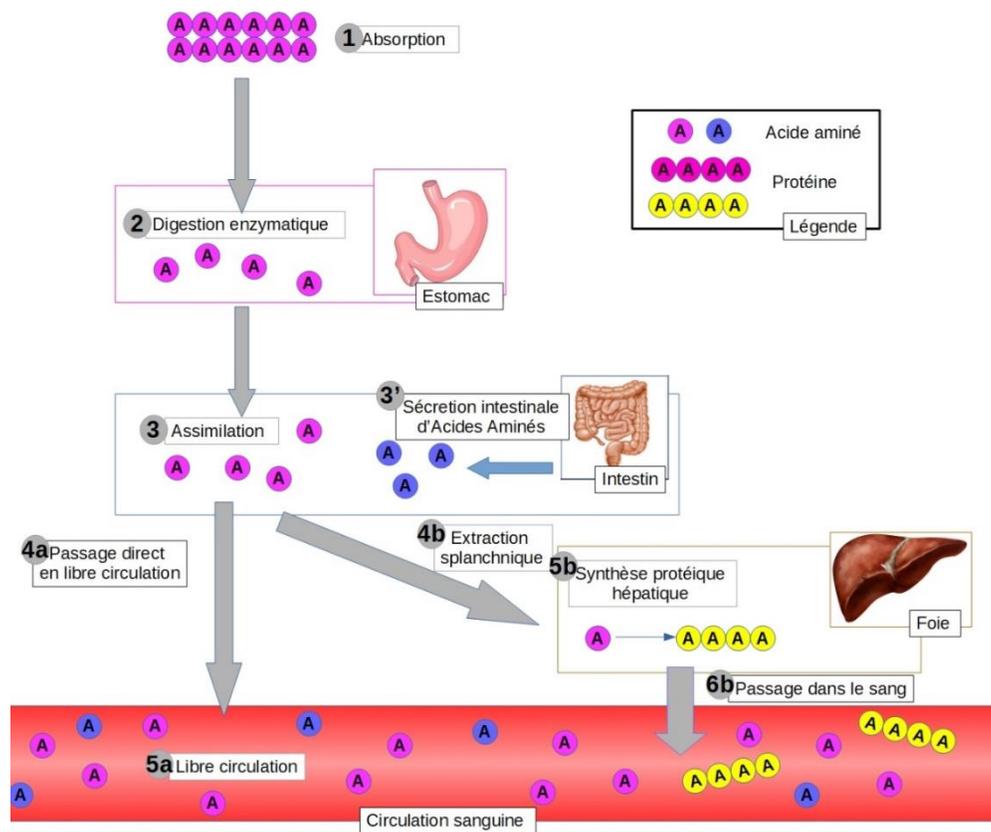


Schéma représentant le circuit des protéines exogènes depuis leur ingestion jusqu'à leur assimilation

2.7.5.3. La synthèse protéique

Chez l'homme adulte de 70 kg, le compartiment protéique est de 10-12 kg. Environ 42 % des protéines corporelles sont localisées dans le muscle squelettique, 15 % dans les tissus de structure tels que la peau, l'os et le sang, environ 10 % dans les tissus viscéraux, et le reste dans les autres tissus et organes. On peut noter que, malgré le très grand nombre de protéines de l'organisme, la moitié environ des protéines corporelles est représentée par quatre protéines : la myosine, l'actine, le collagène et l'hémoglobine. Le collagène représente à lui seul 25 % des protéines corporelles. Enfin, comme mentionné précédemment, les acides aminés sous forme libre, circulants et présents dans les tissus, sont une fraction faible de l'ensemble des acides aminés corporels (entre 70 et 90g).

La fonction principale des acides aminés est leur rôle précurseur de la synthèse des protéines corporelles. L'utilisation des acides aminés dans les synthèses protéiques dépend, pour chaque protéine corporelle, de nombreux facteurs, tels que sa composition en acides aminés, sa masse, sa vitesse de renouvellement et de l'équilibre entre synthèse et dégradation en réponse à des variations nutritionnelles ou physiologiques particulières, avec une contribution variable selon les tissus. Ainsi, les tissus splanchniques (foie et intestin) qui ne représentent que 10 % de la masse protéique corporelle représentent 50 % environ du renouvellement protéique corporel du fait d'une vitesse de renouvellement très rapide. A l'inverse, le tissu musculaire contribue pour seulement 25 % à leur renouvellement du fait de son renouvellement plus lent. Le renouvellement protéique est aussi régulé afin de modifier la masse de chaque protéine selon la demande, les échanges d'acides aminés entre les tissus et la circulation sanguine, permettant de rediriger les acides aminés en conséquence. En outre, il est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, diminuant de près de 75% du nourrisson à la personne âgée.

Les acides aminés libres circulant pénètrent d'abord dans les cellules à l'aide de transporteurs dont il existe au moins quatre types, chacun étant commun à plusieurs acides aminés, impliquant donc des phénomènes de compétition en cas de déséquilibre majeur entre les concentrations des acides aminés dépendant d'un même transporteur :

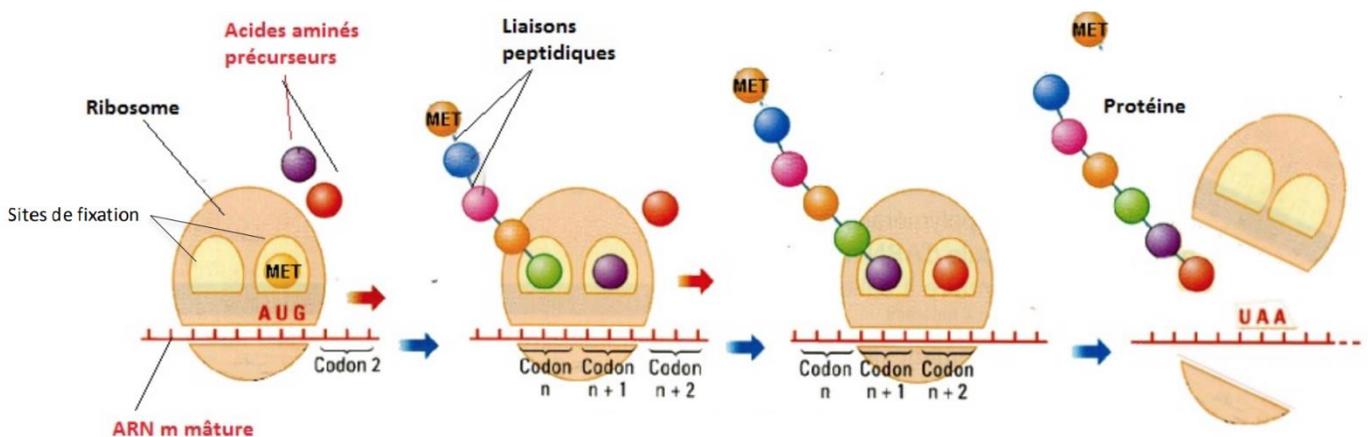
- Un transporteur pour les acides aminés neutres dont il existe plusieurs formes. La plupart de ces transporteurs sont sodium-dépendants et consomment de l'énergie
- Un transporteur pour les acides aminés basiques (lysine et cystéine)
- Un transporteur pour les acides aminés dicarboxyliques (aspartate, glutamate)
- Un transporteur pour les imino acides (proline).

La synthèse protéique se fait en 3 étapes : initiation, élongation, terminaison.

L'initiation se fait à partir d'un ARN messenger (ARNm), qui est une chaîne d'acides nucléiques issue de la transcription de l'information génétique. Cet ARNm porte la séquence d'AA que composera la protéine à synthétiser. Une fois mature, l'ARNm est traduit en peptide par un ribosome. Ce dernier se fixe sur l'ARNm au niveau d'une séquence initiatrice (séquence AUG, ou « codon start ») qui est commune à toutes les protéines, et correspond à la méthionine. Cela signifie que toutes les protéines commencent par une méthionine. Une fois fixée à l'ARNm, le ribosome lit la séquence inscrite, et la traduit en AA correspondant. Ceux-ci doivent être préalablement activés par des enzymes spécifiques à chaque AA, ce qui fait de la synthèse protéique un processus coûteux en énergie (environ 1 kcal/g de protéine synthétisée chez l'Homme). Le début de chaîne d'AA nouvellement formée est une amorce peptidique, sur laquelle l'élongation et les modifications seront portées. Plusieurs ribosomes peuvent se fixer sur un même ARNm, augmentant le taux de production peptidique, c'est l'amplification.

L'élongation, qui est la synthèse protéique proprement dite, se fait dans la continuité de l'initiation. Durant cette phase, la séquence d'AA immature subit différentes modifications, comme la maturation, la fonctionnalisation, l'acquisition de ses structures définitives ou l'adressage à d'autres compartiments.

La terminaison est l'arrêt de la traduction. Elle a lieu lorsque le ribosome lit sur l'ARNm une séquence d'arrêt (« codon stop »). A la lecture de cette séquence, la chaîne peptidique est libérée du ribosome, et le complexe ribosome/ARNm se dissocie.



Représentation schématique de la synthèse protéique (Sources : Beaussier-Mayans.fr)

2.7.5.4. Dégradation des protéines

➤ La protéolyse

Elle constitue la principale source d'acides aminés pour l'organisme (75 % contre 25 % pour les apports « exogènes »). Ses mécanismes ont été beaucoup moins étudiés que ceux de la synthèse protéique, en particulier en raison de difficultés méthodologiques mais un essor considérable est observé depuis 15 ans. En règle générale, les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases réparties en trois systèmes principaux :

Le protéasome (système ATP dépendant) : Il s'agit d'un volumineux complexe enzymatique composé de nombreuses sous-unités. Les substrats préférentiels de ce protéasome sont les protéines intracellulaires normales et anormales. Préalablement à son action, une ubiquitination est nécessaire (marquage de la molécule à dégrader par un peptide appelé ubiquitine). Il se fixe sur les protéines à dégrader (par liaison covalente au niveau des résidus lysine de la protéine). Une fois la protéine poly-ubiquitinée, elle est reconnue par le protéasome qui la dégrade en acides aminés et en peptides courts relâchant l'ubiquitine qui peut alors être réutilisée. Cette réaction consomme de l'ATP à deux niveaux, d'une part au moment de l'ubiquitination, d'autre part au moment de l'intervention du protéasome. Cette voie ATP dépendante représente probablement la majorité de la protéolyse au niveau musculaire. Elle est finement régulée par les circonstances nutritionnelles et hormonales.

Le système lysosomal : Les enzymes concernées sont les cathepsines, des protéases actives en milieu acide. Ces enzymes sont localisées essentiellement à l'intérieur des vésicules lysosomales qui incorporent par endocytose les protéines à dégrader. Elles agissent essentiellement sur les protéines intracellulaires à demi-vie longue, sur les membranes cellulaires, et sur les protéines extra cellulaires. L'endocytose peut également concerner un fragment d'organite voire un organite entier (macro-autophagie). À l'intérieur de la vésicule, les cathepsines vont dégrader la protéine substrat en peptides et en acides aminés qui seront libérés dans le cytosol. Le type de cathepsine et de façon générale l'importance de la protéolyse lysosomale varie selon l'organe considéré : ce mode de dégradation est particulièrement important dans les organes à renouvellement protéique rapide (foie). Il nécessite de l'énergie sous forme d'ATP pour maintenir le pH acide à l'intérieur des lysosomes.

Le système calpaïne-capastatine : Les calpaïnes (au nombre de trois) sont des protéases cytosoliques dont l'activité est étroitement fonction de la concentration intracellulaire en calcium. Elles sont plus spécialisées dans la dégradation des protéines du cytosquelette. La calpastatine est un inhibiteur puissant des calpaïnes, l'activité protéolytique globale dépendant de l'équilibre entre calpaïnes et calpastatine.

➤ Catabolisme oxydatif

Si la plupart des AA issus du catabolisme des protéines est recyclée (environ les 2/3), le reste est dégradé de manière irréversible. Ceci a pour but principaux le nettoyage et réorganisation de l'environnement protéique, la production d'énergie, et la signalisation/initiation d'autres mécanismes.

Le mécanisme de ce catabolisme se fait en 3 principales étapes :

- a) Le transfert du groupement amine sur un acide α -cétonique (le α -cétoglutarate), ou transamination : le but est de collecter, sous forme de L-glutamate, les groupements aminés de différents acides aminés.

Ceci est permis par le transfert du groupement amine de l'AA dégradé sur un α -cétoglutarate, qui devient une molécule de L-glutamate. L'AA désaminé devient un cétoacide.

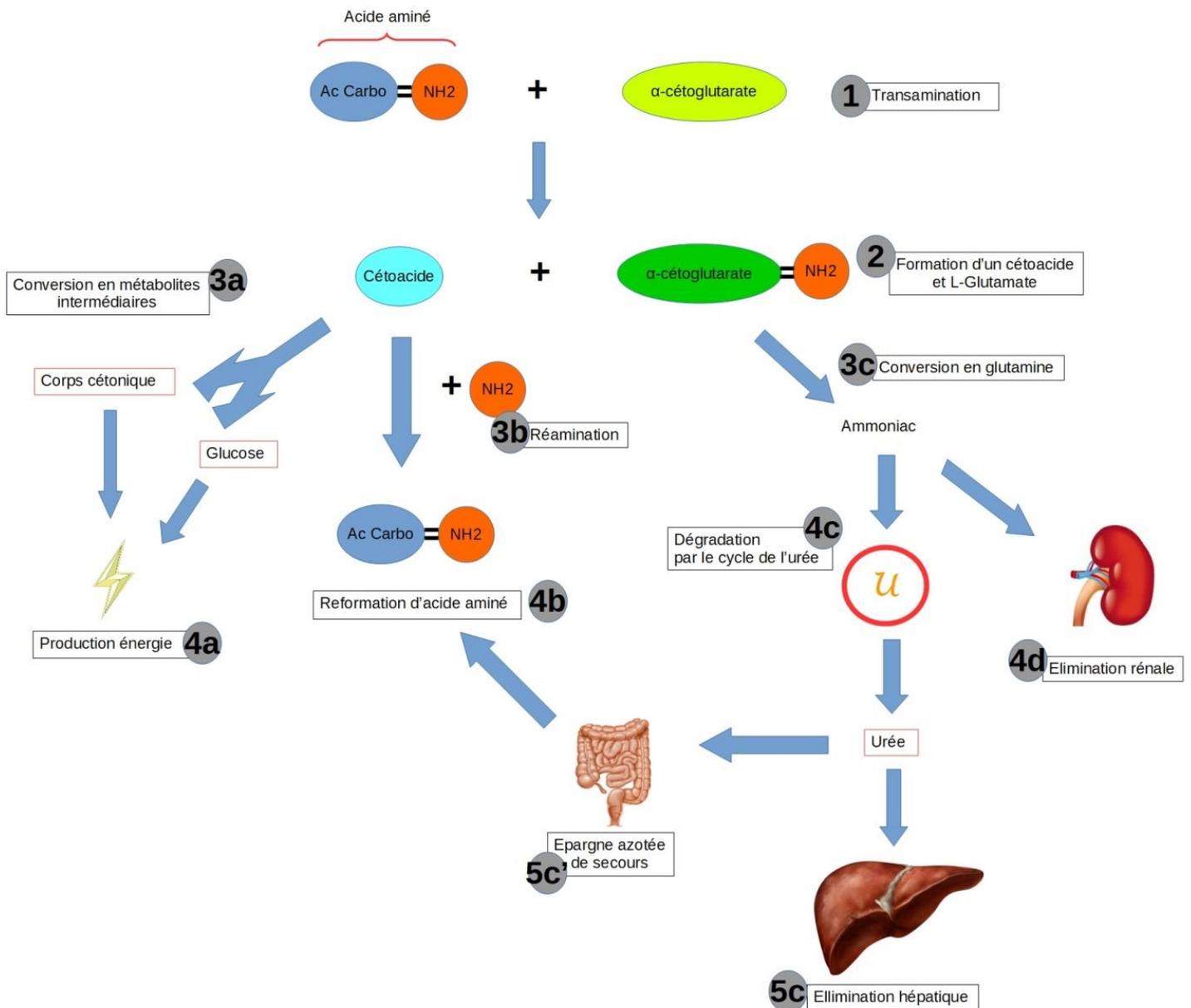
- b) La destinée du cétoacide formé varie selon l'AA initial, et l'organe de catabolisme, bien que la plupart du temps cela a lieu dans le foie. Ce cétoacide peut soit être réaminé en ce même AA, ou un AA différent ; soit être dégradé, pour fournir des précurseurs énergétiques à la néoglucogénèse, ou à la cétogénèse. Suivant le devenir des squelettes carbonés on classe les acides aminés en trois groupes :

- Les acides aminés glucoformateurs (glucogéniques) dont la dégradation du squelette carboné libèrent l'un des intermédiaires suivants : α -cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, succinyl-CoA et pyruvate. Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycine, sérine, cystéine ; et parmi les acides aminés essentiels : arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.
- Les acides aminés cétoènes (ou cétoniques) dont la dégradation du squelette carboné fournit l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA. Ici on trouve 2 acides aminés essentiels : leucine et lysine.
- Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoènes : tyrosine (non essentiel), phénylalanine, tryptophane et isoleucine (tous 3 essentiels).

- c) Le devenir du L-glutamate formé par l'amination de l' α -cétoglutarate : Le glutamate formé est converti en glutamine qui permet le transfert de l'ammoniac (toxique sous sa forme libre) sous une forme neutre entre les différents organes et en particulier vers le foie. Dans le foie, la glutamine redonne du glutamate et de l'ammoniac et le cycle de l'urée permet l'élimination de l'excès d'ammoniac sous une forme neutre, hydrosoluble et concentrée. L'urée, produit terminal du

métabolisme protéique, peut diffuser en partie dans l'intestin où elle est dégradée par des uréases bactériennes produisant de l'ammoniac qui peut être réabsorbé et revenir au foie. Ce mécanisme de « sauvetage » de l'azote pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'épargne protéique relative au cours du jeûne prolongé. La voie préférentielle d'élimination de l'azote en excès est le cycle de l'urée, mais l'azote peut également être éliminé par le rein sous forme d'ammoniac, qui représente environ 20 % de l'azote urinaire total. Cette proportion augmente dans les circonstances cataboliques, le jeûne, l'acidose et les insuffisances hépatiques.

Cette dégradation irréversible des AA justifie son apport alimentaire sus forme de protéines.



Représentation schématique du catabolisme des Acides Aminés

2.7.5.5. La régulation du métabolisme protéique

Le métabolisme protéique est régulé par 2 facteurs principaux : hormonal et nutritionnel :

- Le facteur hormonal implique les hormones anabolisantes, comme l'hormone de croissance IGF1, les catécholamines, et probablement l'insuline (son action anabolisante n'est démontrée que chez l'enfant en croissance. D'autres hormones inhibent le catabolisme, comme l'insuline et les catécholamines. Le glucagon les cytokines stimulent le catabolisme ; tandis que les hormones thyroïdiennes semblent impliquées dans l'équilibre anabolisme/catabolisme.
- Le facteur nutritionnel concerne l'apport en AA qui est anabolisante, jusqu'à un certain seuil au-delà duquel l'excès protéique est éliminé. L'apport énergétique sous forme glucidique et lipidique est également des stimulateurs de la synthèse protéique.

	Anabolisme	Catabolisme
Hormonal		
Insuline	Oui chez l'enfant en croissance Probablement nul chez l'adulte	Inhibition
Catécholamine	Stimulant	Inhibant
Hormone de croissance IGF1	Stimulant	
Glucagon		Stimulant probable
Cytokines		Stimulant en association au cortisol
Glucocorticoïdes		Stimulant
Hormones thyroïdiennes	Régulation équilibre anabolisme/catabolisme	
Nutritionnel		
AA	Stimulant	
Energie (glucide, lipides)	Stimulant	

Tableau représentant les facteurs régulant le métabolisme protéique

2.7.6. Recommandations de consommation des protéines

L'ANSES a mis à jour les repères de consommation quantitative et qualitative (consommation recommandée en AA indispensables) de protéines en 2016. Ceux-ci s'ajustent en fonction des diverses populations. Deux points sont cependant à relever :

- Il est conseillé de réduire la ration énergétique apportée par les protéines à 10-20% de l'AET, cette ration ne pouvant raisonnablement atteindre les 25% que chez la population sportive de haut niveau.
- Bien que des apports élevés (plus de 3 g/kg/j) en protéines ne démontrent pas d'effets néfastes convaincants, l'ANSES recommande de rester prudent, plaçant la limite supérieure de consommation journalière à 2,2 g/k/j.

Population concernée		Apport journalier recommandé (En g/kg/j)
Adulte sain non sportif haut niveau (< 5 séances/semaine d'une heure d'activité à 60 FC ou plus)		0,8-1
Personne âgée (>70 ans)		1
Femme enceinte et allaitante		1,2-1,4
Nourrisson	0-1 mois	1,8
	1-2 mois	1,5
	2-4 mois	1,3
	4-6 mois	1,1
Enfant, adolescent		0,9-1,1
Adulte sportif d'endurance		1-1,2
Adulte sportif de force		Croissance : 1,8-2,5 Maintien : 1,3-1,5

Tableau représentant les apports journaliers recommandés en protéines en fonction des différentes populations (Sources : ANSES 2016)

	His	Ile	Leu	Val	Lys	Soufrés Met + Cys	Aromatiq ues Phé + Tyr	Thré	Trp
Adulte sain	11	18	39	18	30	15	27	16	4
Personne âgée (>70 ans)	11	18	39	18	30	15	27	16	4
Femme enceinte et allaitante	15	24	50	28	42	21	41	24	7
Nourrisson (0-6 mois)	43	58	125	78	120	60	118	68	20
Enfant, adolescent	12	17	38	20	35	17	31	18	5

Tableau représentant les apports journaliers recommandés en Acides Aminés indispensables en fonction des différentes populations (Sources : ANSES 2016)

2.8. Les micronutriments

Outre les macronutriments, nécessaires en quantités importantes, leur utilisation métabolique nécessite des facteurs « oligodynamiques » indispensables que sont certains minéraux (oligoéléments) et des molécules organiques (vitamines). Ces facteurs nécessaires à l'état de traces sont appelés micronutriments. Ce sont des nutriments qui n'ont pas de propriété énergétique, mais qui ont un rôle fonctionnel indispensable pour l'organisme. Ils sont par exemple nécessaires à la bonne assimilation, transformation ou utilisation des macronutriments. L'organisme humain n'en synthétisant pas ou insuffisamment pour la plupart, l'apport convenable de micronutriments est issu d'une alimentation équilibrée et variée. Les micronutriments se répartissent en 2 catégories : les vitamines et les oligo-éléments, qui diffèrent principalement par leur nature : organique pour les premiers, et minéraux/halogénés pour les seconds.

2.8.1. Les vitamines

2.8.1.1. Les vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles sont les vitamines solubles dans l'eau, et insolubles dans les solvants organiques. Ce sont les vitamines B, présentes principalement dans les céréales, fruits et légumes secs ; tandis que les vitamines C, sont retrouvées surtout dans les fruits frais.

Vitamine Nom	Rôle	Apport moyen recommandé/jour	Conséquence de la carence	Conséquences de l'excès
Vitamine B1 Thiamine, ou aneurine	Métabolisme glucides	>1,3 mg	Polynévrites Œdèmes Myocardites Béribéri	Absence de toxicité en cas d'excès
Vitamine B2 Riboflavine	Métabolisme protides, lipides et glucides, Synthèse des flavines	>1,5 mg	Lésions des lèvres et des muqueuses buccales, Lésions de la langue Lésions des yeux	Absence de toxicité en cas d'excès
Vitamine B3 (ou PP) Nicotinamide ou niacine	Métabolisme des glucides, lipides et protéines Antipellagreuse	13-18 mg	Maladie du cuir chevelu Pellagre	Vasodilatation, rougeurs, prurits Diarrhées, gastralgies hépatite. Goutte, hyperglycémies.
Vitamine B5	Métabolisme des glucides, lipides et protéines	>5,8 mg	Lésions cutanées Arrêt de la croissance	Absence de toxicité en cas d'excès

Acide pantothénique	Synthèse de certaines hormones			
Vitamine B6 Pyridoxine	Métabolisme des lipides et acides aminés Synthèse vitamine B3	>2 mg	Lésions cutanées Troubles neurologiques (convulsions) Polynévrites	Polynévrites
Vitamine B8(ou H) Biotine	Métabolisme des acides gras, glucides et acides aminés Synthèse vitamines B9, B12	>50 µg	Troubles digestifs Ataxie Signes cutanés	Absence de toxicité en cas d'excès
Vitamine B9(ou M) Acide folique	Synthèse des purines, pyrimidines, acides aminés Méthylation l'ADN, ARN et protéines	250- 330 µg	Troubles digestifs Troubles neurologiques Asthénie	Très rares réactions allergiques, risque masquage hypovitaminoses B12, Atteintes neurologiques si non associée à la vitamine B1 et B6
Vitamine B12 Cyanocobalamine	Métabolisme acides nucléiques Synthèse méthionine Anti-anémique	>3 µg	Anémie de Biermer Glossite Douleurs neurologiques	Rares atteintes acnéiformes
Vitamine C Acide ascorbique	Synthèse collagène, Globules rouges Anti-scorbutique Stimulation défenses naturelles et immunitaires Antioxydant	90-110 mg	Scorbut Poly-infections et septicémies Maladies cardio-vasculaires et hypertension	Si dose massive (>20 AJR) : Possibilité de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiques et uriques), accroissement de la mobilisation minérale osseuse, Augmentation coagulation, Hyperuricémie, insomnies.

Tableau représentant les différentes vitamines hydrosolubles, leurs rôles, les conséquences de leur carence et leur apport moyen recommandé par jour (Sources : AFSSA 2001, CNRS, EFSSA 2015, Wikipédia.fr)

2.8.1.2. Les vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles sont des vitamines ne se diluant pas dans l'eau. Leur absorption présente un mécanisme particulier au niveau intestinal, encore mal connu à ce jour.

Vitamine Nom	Principales sources	Rôle	AJR	Conséquence carence	Conséquences excès
Vitamine A Rétinol	Carottes, Abricots, mangues, Légumes vert foncé, patates douces, Persil	Croissance, vision	500-750 µg	Défaut croissance Altération épithéliums Cécité Héméralopie	<u>Si 10 AJR pendant des mois :</u> Céphalées, nausées Troubles de la vision. Perte de cheveux, peau sèche Arthralgies, fragilité osseuse Hypersplénie, hépatomégalie Chez fumeurs, augmentation risque cancer poumons
Vitamine D Calcitriol	Poissons, Chocolat, Lait, Soleil	Anti-rachitisme Favorise absorption calcium et phosphore	10-15 µg	Rachitisme Ostéomalacie Hyperparathyroïdies	Céphalées, asthénie, digestifs polyurie, polydipsie, déshydratation, HTA, troubles statur pondéraux ; lithiases, calcification tissulaire; insuffisance rénale. troubles neurologiques Hypercalciurie, hypercalcémie, hyperphosphatémie,
Vitamine E Tocophérols Tocotriénols	Huiles végétales, tomates, épinards, poissons	Antioxydant, Anti-stérilité	>10 mg	Stérilité Anémie hémolytique du nouveau-né	Absence de toxicité en cas d'excès
Vitamine K1 Phylloquinone	Épinards, brocolis, asperges	Antihémorragique (coagulation sanguine)	35 µg	Hémorragie par avitaminose K	Si dose massive : Hépatotoxicité, Hypercoagulation
Vitamine K2 Ménaquinone	Choux, épinards, cressons, avocats	Fixation du calcium par les os			

Tableau représentant les différentes vitamines hydrosolubles, leurs principales sources, leurs rôles, les conséquences de leur carence et leur apport moyen recommandé (Sources : AFSSA 2001, CNRS, EFSSA 2015, Wikipédia.fr)

2.8.2. Les oligoéléments minéraux

Nom (Sources)	Principales fonctions	AJR	Principales conséquences de la carence	Principales conséquences de l'excès
Calcium (Produits laitiers, poissons gras, oléagineux, légumineuses, légumes verts)	Structure remodelage osseux, contraction musculaire et cardiaque, Coagulation sanguine, échanges cellulaires, perméabilité membranaire, libération d'hormones, Transmission influx nerveux	800-1000 mg	Anomalies rythme cardiaque Insomnies, palpitations Dépression Crampes, tétanie Rachitisme, Ostéoporose, Caries Ongles cassants, Eczéma	Hypercalciurie, hypercalcémie Nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Magnésium (Fruits, légumes, légumes secs, oléagineux, eaux minérales)	Structure osseuse, Régulation métabolisme glucidique et lipidique des tissus musculaires, cardiaques et nerveux.	350 mg	Palpitations, augmentation rythme cardiaque, tremblements Crampes, tétanie Fatigue, asthénie Anxiété, hyperémotivité, dépression, Insomnie Accidents cardio-vasculaires Goutte, Arthrose Troubles digestifs	Rare, et si insuffisance rénale : Hypotension artérielle, Nausées, vomissements, Dépression SNC, hyporéflexie Anomalies ECG, Risques cardiorespiratoires Syndrome anurique.
Phosphore (Fromage, fruits à coque, Viandes, volailles, œufs)	Structure osseuse, maintien équilibre acido-basique (pH), participation à la plupart des réactions biochimiques de l'organisme (constitue l'ATP) constituant essentiel de divers composés biologiques (l'ADN, ARN, phospholipides des membranes cellulaires.)	120-1600 mg	Très rare Troubles ossification	Très rare Perturbations hydroélectrolytiques (hyperkaliémie, hypercalcémie, hypernatrémie, hypomagnésémie et déshydratation)
Sodium (Charcuteries, produits laitiers, produits de la mer)	Régulation pression osmotique, équilibre hydro-électrolytique et masse hydrique organisme	400-5000 mg	Troubles psychiques et neurologiques pouvant aller à la convulsion, hyperhydratation intracellulaire	HTA si chronique

<p>Fer (Produits de la mer, foie et abats, viande rouge, légumineuses)</p>	<p>Fabrication et fonctionnement de l'hémoglobine et myoglobine (transport oxygène)</p>	<p>4-18 mg</p>	<p>Asthénie Pâleur cutanéomuqueux, sécheresse cutanée, ongles cassants, bourdonnements oreilles Essoufflement, palpitations Troubles gastro-intestinaux Troubles thermorégulation Infections à répétition</p>	<p>Irritation muqueuse gastro-intestinale avec douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et saignements Acidose métabolique, coagulopathie, instabilité hémodynamique (hypovolémie, hypotension) avec hypo perfusion des organes pouvant aller jusqu'à un état de choc. Hépatotoxicité, Encéphalopathie hépatique</p>
<p>Zinc (Produits de la mer, viandes, abats, légumineuses, germes de blé)</p>	<p>Activité enzymatique, protection vs radicaux libres, Renouveau cellulaire, cicatrisation et immunité</p>	<p>3-20 mg</p>	<p>Immunodépression, infections Asthénie, agnosie Troubles croissance, anorexie Difficultés apprentissage. Sécheresse peau, chute cheveux, pellicules, ongles cassants Retards dans la maturation sexuelle, impuissance, stérilité</p>	<p>Atteintes digestives, Atteintes hématologiques (anémie, neutropénie)</p>
<p>Sélénium (Produits de la mer, oléagineux, viandes)</p>	<p>Antioxydant, Immuno-stimulant</p>	<p>70-900 µg</p>	<p>Rare : Maladie de Keshan Goitre thyroïdien si associée à carence en iode</p>	<p>Nausée, vomissements asthénie, anorexie irritabilité ongles cassants, Perte de cheveux</p>
<p>Potassium (Bananes, pommes de terre, tomates, cacao, légumineuses)</p>	<p>Contraction musculaire, notamment cardiaque, transmission de l'influx nerveux</p>	<p>600-6000 mg</p>	<p>Troubles rythme cardiaque. Asthénie, polydipsie, nausées Crampe, myalgies, arthralgies, paralysie partielle voire totale</p>	<p>Paralysie, paresthésie aréflexie, apathie, Faiblesse musculaire Hypotension, Arythmie cardiaque, BAV, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, décès par arrêt cardiaque</p>

<p>Cuivre (Produits de la mer, viandes, certains légumes, légumineuses, oléagineux, céréales complètes)</p>	<p>Synthèse hormonale et globules rouges, Protection stress oxydatif</p>	<p>0,2-1,6 mg</p>	<p>Troubles cutanés, Retard de croissance, Anémie, infections, Ostéoporose, Maladies cardiovasculaires</p>	<p>Rare : Nausées, vomissements, gastralgies.</p>
<p>Iode (Sel iodé, produits de la mer)</p>	<p>Synthèse hormones thyroïdiennes, Métabolisme basal, Thermorégulation Développement intellectuel Fonction normal cœur et muscles, Croissance, maturation squelette Fonctions normal hormones sexuelles, fertilité, lactation Motilité gastro-intestinale</p>	<p>30-220 µg</p>	<p>>hypothyroïdie : Goitre Ralentissement psychomoteur troubles psychiques, Troubles digestifs, Crampes, myalgies, Anémie modérée Prise pondérale, Intolérance au froid, Diminution de la fonction ovarienne, stérilité, Règles irrégulières et abondantes, diminution de la lactation, augmentation cholestérolémie et triglycémie, Diminution fréquence cardiaque et pression artérielle</p>	<p>-Aigu : Hyperthyroïdies, Éruptions cutanées, Troubles gastralgiques, nausées, vomissements, hypothyroïdie réactionnelle, chocs hypovolémiques -Chronique : Iodisme, rhinites, conjonctivites, Dermatites, Gastro-entérites, Bronchites, Œdèmes angioneurotiques</p>

Tableau représentant les principaux minéraux et oligo-éléments, leurs principales sources, leur fonction, leur Apport Journaliers Recommandés (AJR), les principales conséquences de leurs carences et excès (Sources : AFSCA 2009, AFSSA 2001, CNRS, EFSSA 2015, Wikipédia.fr)

2.9. Les principales recommandations nutritionnelles pour une alimentation saine, et modèles de construction de repas équilibrés

Une alimentation saine aide à se protéger contre toutes les formes de malnutrition, et maladies non transmissibles citées précédemment. Une mauvaise alimentation et le manque d'exercice physique sont les principaux risques de santé à l'échelle mondiale. Des habitudes alimentaires saines commencent dès le plus jeune âge, permettant des bénéfices à long terme(118).

Le Programme National de Nutrition et Santé (PNNS) et l'OMS recherchent, élaborent et diffusent régulièrement des recommandations diététiques et alimentaires pour améliorer l'état de santé des populations. Les dernières recommandations préconisent certains principes aux effets démontrés :

- Consommer de l'eau à volonté, à table et entre les repas en limitant les boissons sucrées. Pas de boissons alcoolisées ni de prémix.
- Répartir l'apport énergétique macro-nutritionnel selon le principe 4-2-1 GLP (4 portions de glucides, pour 2 portions de lipides, pour 1 portion de protéines). Par exemple, 55% de glucides, pour 30% de lipides, pour 15% de protéines. Ces valeurs peuvent néanmoins évoluer selon l'état et le degré d'activité physique de chaque individu.
- Essayer si possible de préparer ses repas soi-même, ou au moins limiter les intermédiaires ou les périodes de longue conservation, en particulier pour les aliments fragiles ou à conservation délicate. Préférer des ingrédients de qualité, éviter les aliments industriels, avec additifs ou à traçabilité opaque.
- Consommer au moins 5 fruits et légumes par jour, pour leurs apports en vitamines, minéraux, fibres, et pour leur faible apport calorique. A chaque repas, ou en cas de petits creux, ils peuvent être consommés crus, cuits, naturels ou préparés, frais, surgelés ou en conserve. Privilégier cependant des produits locaux, variés et de saison afin de limiter l'emploi de pesticides, de polluants ou d'additifs industriels.
- Consommer à chaque repas des féculents pour leur apport en glucides complexes et l'effet de satiété qu'ils procurent. Favoriser les céréales complètes pour leurs hautes valeurs nutritives. Préférer les céréales à index glycémique bas, éviter celles particulièrement grasses comme les céréales fourrées.
- Consommer suffisamment, mais modérément des produits laitiers pour leur apport en calcium. Privilégier la variété, préférer les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés.

- Consommer sans excès (1 à 2 fois par jour), pour leur apport en protéines, de la viande, des œufs ou du poisson. En quantité inférieure à l'accompagnement. Pour les viandes : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras. Pour le poisson : au moins deux fois par semaine. Eviter les viandes transformées. Limiter les formes frites, panées et les cuissons excessives.
- Limiter sa consommation de matières grasses pour un maximum de 30% de l'apport énergétique total. La consommation de graisses saturées devrait rester inférieure à 10 % de l'apport énergétique total, dont moins de 1 % pour les acides gras « trans ». Privilégier les matières grasses végétales (huile d'olive, de colza, etc.) et les acides gras poly-insaturés. Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème).
- Limiter sa consommation de produits sucrés, en particulier les boissons sucrées à moins de 5% de l'apport énergétique total. Eviter les aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, chocolats, glaces).
- Limiter sa consommation de sel à moins de 5g par jour, soit un apport de sel de table de moins de 2g par jour, en privilégiant le sel iodé. Ne pas re-saler avant de goûter et réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson. Limiter les fromages et les charcuteries les plus salés et les produits apéritifs salés.

Dans tous les cas, privilégier la variété et l'équilibre, en adaptant l'apport à la dépense énergétique.

Nouveaux repères nutritionnels pour les adultes

1 poignée de fruits à coque sans sel ajouté



Au moins 5 fruits et légumes
(1 portion de fruit = 80-100g)
Pas plus d'1 verre de jus de fruit/jour



Au moins 2 fois par semaine des légumineuses

Ex : lentilles, pois chiches, haricots...
Les légumineuses peuvent être considérées comme des substituts aux volailles



Produits céréaliers complets ou peu raffinés tous les jours



2 produits laitiers par jour

1 portion = 150mL de lait, 125g de yaourt, 30g de fromage



Eau à volonté !

2 fois par semaine du poisson/fruits de mer

Limiter la consommation de viande rouge et privilégier la volaille

Se limiter à 500g de viande rouge/semaine



Limiter la consommation de charcuteries, de produits sucrés, de sodas et de sel

Se limiter à 150g de charcuterie/semaine
Privilégier le jambon blanc



Eviter les consommations excessives de matières grasses ajoutées

En quelques mots :

- diversifier son alimentation, ses modes d'approvisionnement, les origines des produits
- limiter ne veut pas dire interdire !
- éviter les grignotages
- tendre vers une alimentation durable avec des produits de saison, des circuits courts, des modes de productions respectueux de l'environnement
- le BIO peut aider à limiter l'exposition aux pesticides

Source : Haut Conseil de la Santé Publique Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les adultes du futur PNNS 2017-2021 - 16 Février 2017 <http://www.hcsp.fr/explorer/avisrapportsdomaine?clefr=600>

Infographie by Food, Health and Sciences Website : <http://quoidansmonassiette.fr/>

Image représentant les dernières recommandations nutritionnelles officielles (sources : ANSES)

➤ Les modèles de construction d'un repas équilibré

Le modèle « séquentiel »

Elaboré par le PNNS, il permet de construire un repas de manière complète et équilibrée.

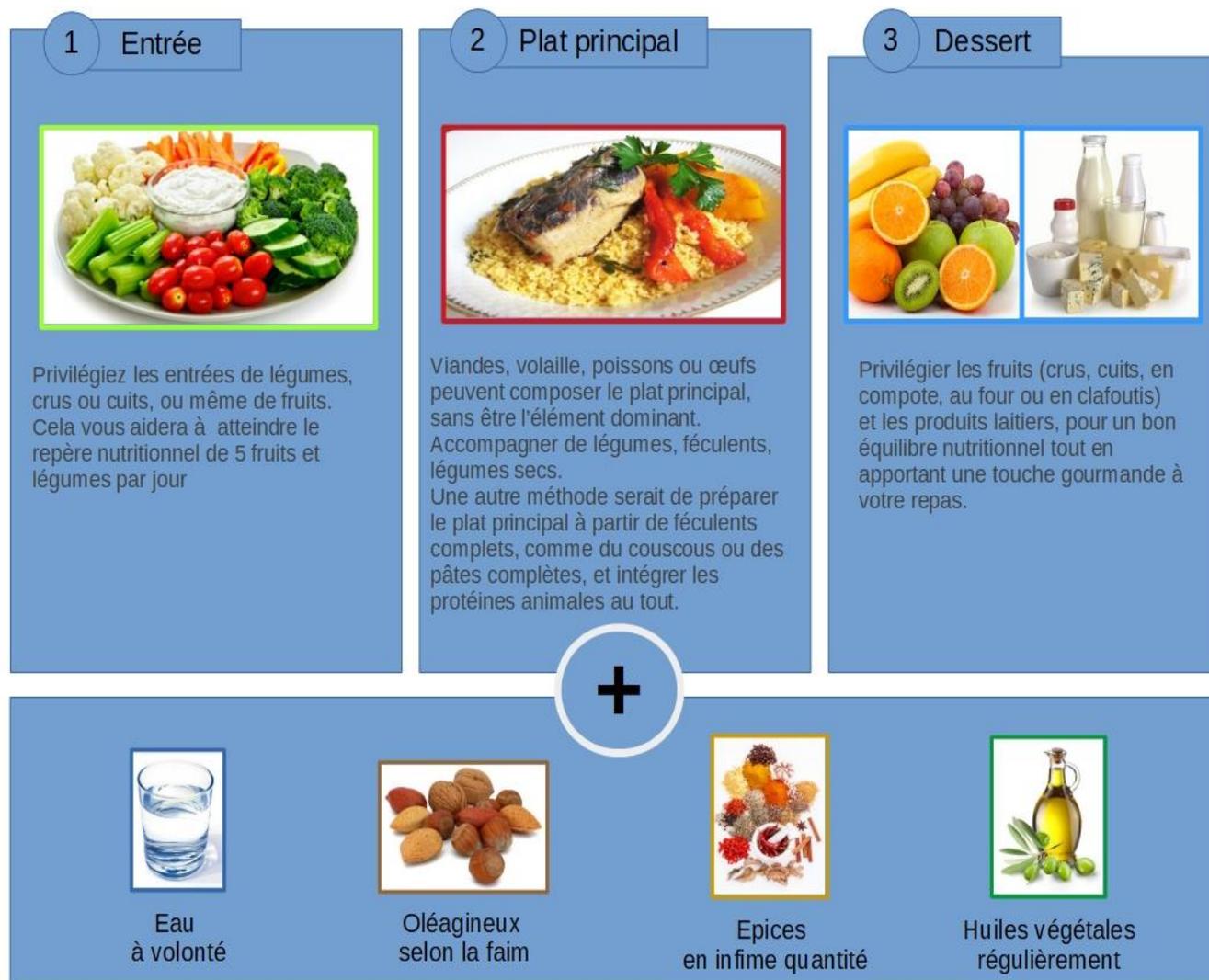
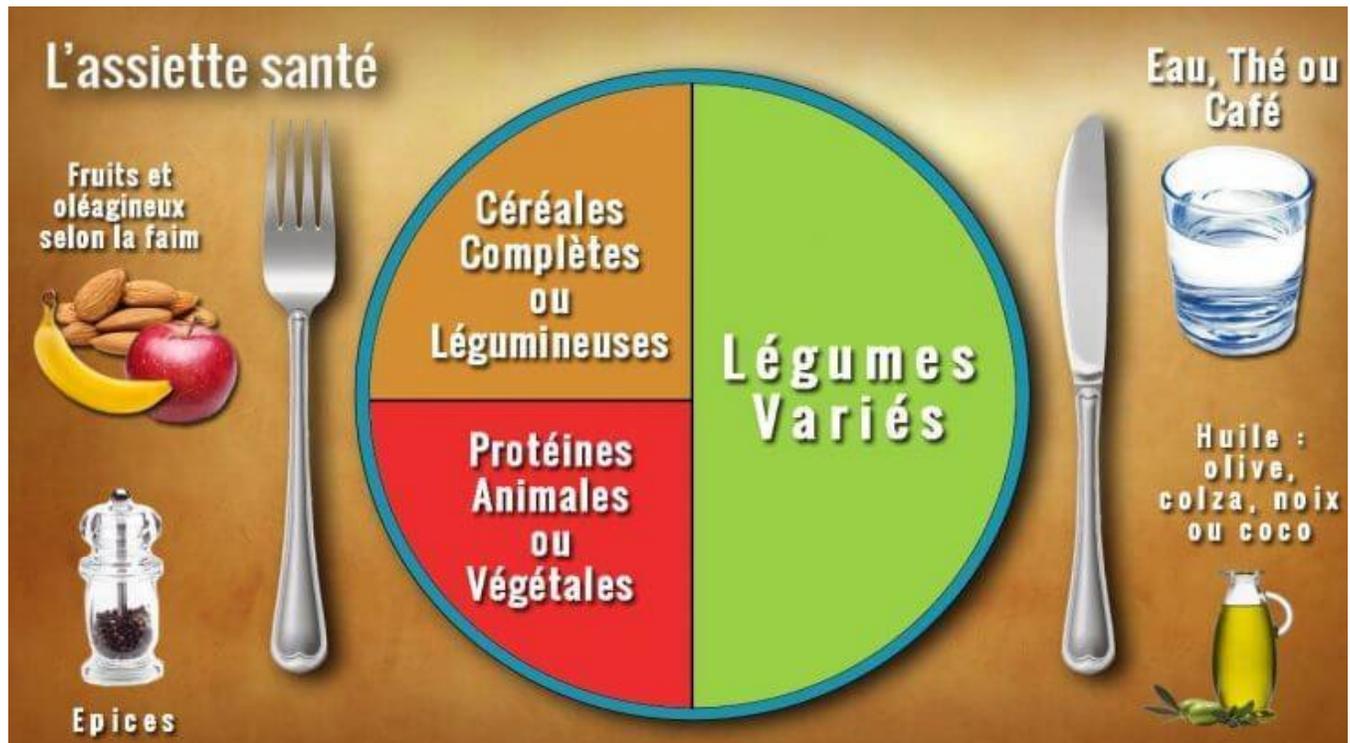


Schéma représentant le modèle de construction "séquentiel" d'un repas équilibré selon le Programme National de Nutrition et Santé (PNNS)

Ce modèle s'intègre dans la conception occidentale de la construction d'un repas, avec le modèle traditionnel "entrée/plat/dessert". Sa séquence "étape par étape" permet de construire un repas de manière méthodique et structurée.

Le modèle « assiette santé »

L'Assiette Santé a été conçue par des experts en nutrition du Harvard T.H. Chan School of Public Health (Harvard T.H.) et les éditeurs du Harvard Health Publications(119).



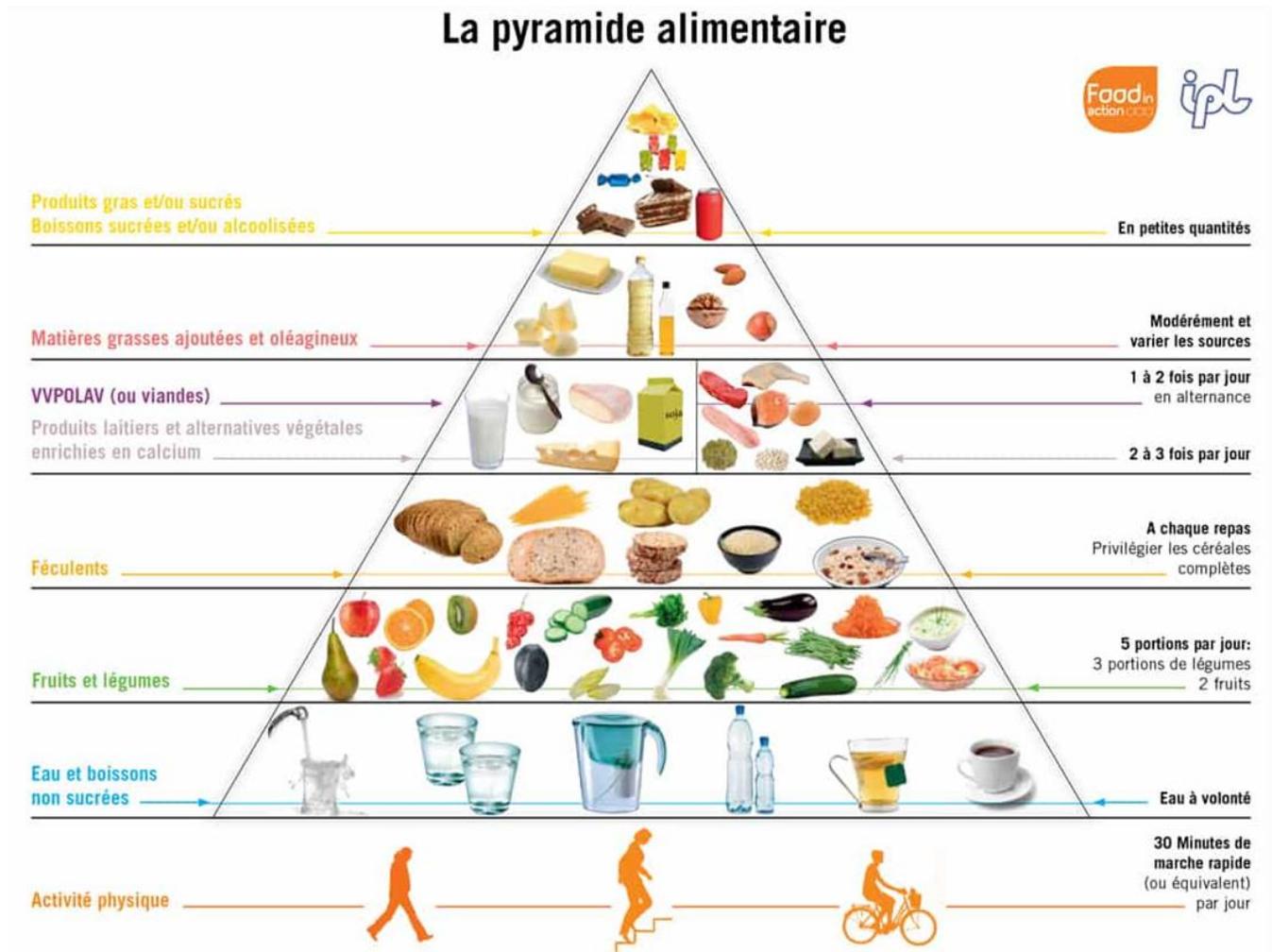
*Schéma représentant le modèle "Assiette Santé", selon la Harvard T.H. et le Harvard H.P.
(sources: Harvard Medical School)*

Ce modèle présente l'avantage d'être simple, tout en représentant plus clairement les proportions des principales catégories alimentaires.

Ainsi, les légumes représentent au moins la moitié de l'apport nutritionnel, tandis que les céréales et protéines en représentent chacun le quart. Les fruits et oléagineux servent à combler les faims, tandis que les épices et huiles végétales sont à apporter régulièrement, bien qu'en faibles quantités. L'hydratation sera privilégiée par l'eau, consommée à volonté, avec un minimum d'1,5 L d'eau par jour. Le thé et café, du fait de leur caractère excitant, sera à consommer avec modération. L'alcool sera à éviter.

Le modèle pyramidal

La pyramide alimentaire a été créée par le ministère américain de l'Agriculture (USDA) en 1992. Elle est l'outil de référence en santé publique pour la construction d'un repas équilibré. Elle connaît d'importantes modifications depuis sa création, afin d'intégrer les dernières découvertes en diététique(120).



Représentation schématique de la pyramide alimentaire, outil de référence pour la construction d'un repas équilibré selon les autorités de santé publique (Sources: FoodInAction.com)

Elle est constituée de 4 parties, de la base au sommet :

- Niveau 1 : Aliments à favoriser : Ce sont les meilleurs choix à faire pour une alimentation de qualité. Ils sont essentiellement composés de légumes frais ou surgelés non préparés, céréales complètes peu salées et/ou sucrées, alternatives végétales avec suffisamment de protéines, peu grasses et peu salées...
- Niveau 2 : Aliments tolérés : Ce sont les aliments qui ont leur place mais qui ne sont pas aussi performants sur le plan nutritionnel que les aliments à favoriser. Une consommation régulière est conseillée, mais avec modération. On y trouve les laitages entiers, smoothies, légumes préparés avec ajout de sel ou de matières grasses...
- Niveau 3 : Aliments à consommer occasionnellement : Eux aussi ont leur place mais cela signifie en pratique qu'il est préférable d'en diminuer la fréquence, sans toutefois l'interdire : eaux riches en sodium, compotes de fruits, pomme de terre, yaourts à la crème, poissons fumés, beurre...
- Niveau 4 : Aliments à éviter : Enfin, la pointe de la pyramide regroupe les aliments qui n'appartiennent pas aux autres familles et qui sont considérés comme peu recommandables du fait même que l'on pourrait s'en passer pour l'équilibre. On y trouve notamment les boissons sucrées, confiseries grasses et/ou sucrées, ou les plats à préparation industrielle.

Ce modèle présente l'avantage de prioriser les catégories alimentaires à privilégier, permettant ainsi de repérer simplement les aliments recommandés.

3. La Restriction Calorique (RC)

3.1. Définition

La Restriction Calorique (RC) ou régime hypocalorique est un type de régime amaigrissant consistant à réduire les apports caloriques habituellement ingérés, tout en se nourrissant de manière suffisante au niveau qualitatif, de sorte qu'il se passe une sous-nutrition sans atteindre le stade de la malnutrition.

3.2. Effets de la RC sur l'Homme

Le premier cas historiquement reporté fut celui de Luigi Cornaro (1484, Venise – 8 mai 1566, Padoue), un noble vénitien qui vécut ses 37 premières années en gourmandise excessive, jusqu'à frôler la mort. Sur conseils de son nutritionniste, il se mit à vivre une vie sobre, réduisant drastiquement ses apports alimentaires. Il vécut finalement jusqu'à l'âge de 103 ans

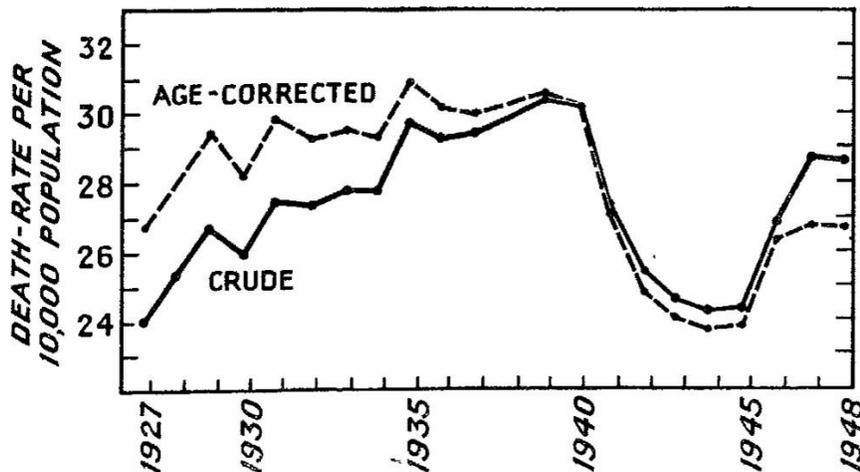


Tableau représentant Luigi Cornaro (1464-1566), vénitien mort centenaire malgré ses 37 premières années de vie surconsumériste (Sources : Wikipédia.fr)

Les études scandinaves du début du Xe siècle :

Bien plus tard, en 1917, la population danoise fut imposée d'un régime hypocalorique, bien qu'équilibré (apport en légumes, fruits, céréales complètes et poisson) pour s'adapter aux restrictions imposées par la première guerre mondiale. Ce régime qui dura 2 ans, fut l'objet d'études démontrant une diminution du taux de mortalité de 34%(121)

De la même façon, Oslo imposa un régime similaire entre 1941 et 1945 (réduction de l'apport calorique, tout en préservant l'apport de nutriments essentiels). Une diminution du taux de mortalité de 30% par rapport au taux d'avant-guerre fut observée(122).



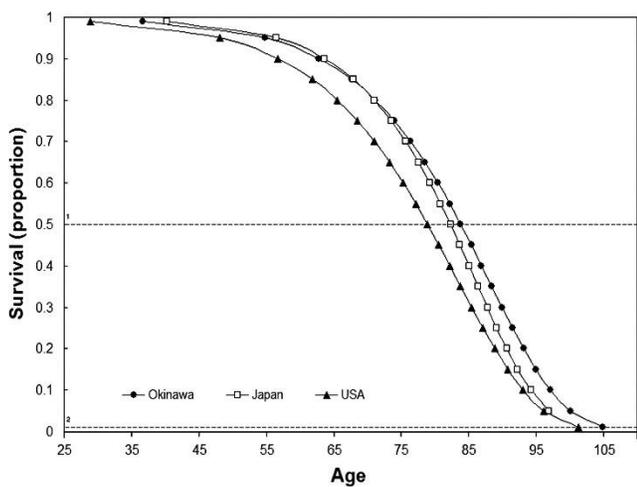
*Représentation graphique du taux de mortalité de la population norvégienne entre 1927 et 1948
(Strom et Jensen 1951)*

Les données d'Okinawa

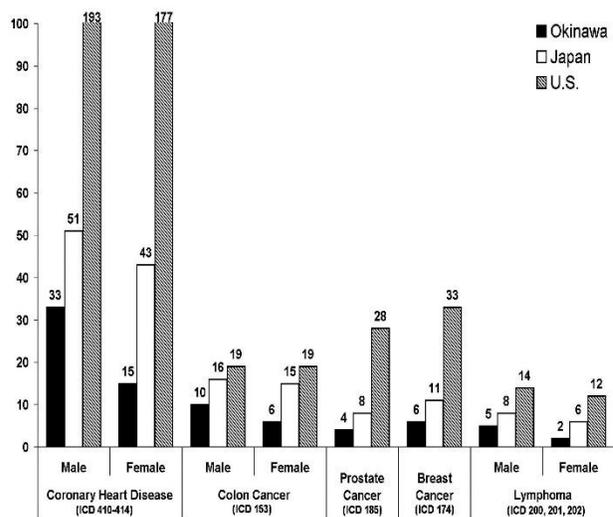
L'île d'Okinawa, au sud du Japon est un modèle de vie longue et en bonne santé : l'espérance de vie en bonne santé y bat des records et le taux de centenaire y est le plus élevé du monde selon l'OMS en 2018. Comparés aux japonais vivant « métropolitains » et les américains vivant aux Etats-Unis, ils subsistent d'un apport calorique 17% inférieur aux japonais, et 40% inférieur aux américains(123,124). De plus, leur alimentation est pauvre en protéine, et riche en fruits et légumes frais, soja, poisson et féculents pauvres en sucres.

Le taux de centenaire y est 4 à 5 fois supérieur à la moyenne des autres pays industrialisés, et la mortalité toutes causes confondues y était inférieure de 50% par rapport au reste de la population japonaise en 1995. D'autres rapports ont mis en évidence que le taux de mortalité par trouble cardiovasculaire et cancer y était significativement réduite par rapport aux au reste du japon, et

américains, et que durant la même année l'espérance de vie moyenne et maximale était meilleure chez les okinawan par rapport aux japonais et américains(124).



¹ Average life span (50th percentile survival).
² Maximum life span (99th percentile survival).



Représentations graphiques des courbes de survie (à gauche) et du taux de survenue d'évènements de santé (à droite) comparée entre une population américaine, et une population okinawane (Willcox et al 2007)

	Okinawa	Reste du Japon	Etats-Unis
Espérance de vie moyenne (années)	83,8	82,3	78,9
Espérance de vie maximale (années)	104,9	101,1	101,3

Tableau représentant l'espérance de vie moyenne et maximale comparée entre les populations okinawanes, japonaises, et américaines durant l'année (Sources : Blanco et al.)

Malheureusement, la modification des habitudes alimentaires de la population de l'île fut modifiée ces dernières décennies, notamment par l'arrivée de chaînes de fast-food. On y observe désormais une augmentation de l'IMC et du taux de mortalité. Ainsi, en 2018, l'espérance de vie la naissance de la population d'Okinawa est peu différente du reste du Japon, bien que celle des populations âgées de plus de 65 ans y reste supérieure (OMS 2018).

3.2.1. Données provenant d'études cliniques ciblées

Des études indépendantes sur des RC sur le court terme ont été conduites, démontrant une réduction de la dépense énergétique (DE) :

- L'expérience de Webb et Abrams en 1983 était une RC de 1000 kcal/j pendant 6 semaines : réduction de la DE de 12%(125)
- L'étude de Heyman et al. en 1992 consistait en un RC de 20% pendant 3 semaines : réduction de la DE de 100 +/- 27 kcal/j(126)
- Les essais de Velthuis-te Wierik et al. en 1995 consistaient en une RC de 20% pendant 10 semaines : réduction de la DE de 255 +/- 151 kcal/j(127)

En outre, les essais de Velthuis-te Wierik et al. ont mis en évidence une réduction du métabolisme basal de la masse grasse diminuée, soulignant une plasticité métabolique. De plus, y fut observée une diminution de la pression sanguine (systolique: 124 à 111 mmHg, diastolique: 79 à 74 mmHg), une diminution des marqueurs d'altération de l'activité fibrinolytique, marqueurs prédictifs d'accidents cardiovasculaires, ainsi qu'une baisse significative de la glycémie (4,8 à 4,6 mmol/L)(128). Cependant, ces études furent sur une période relativement courte, où l'adaptation métabolique était encore instable. D'autres essais plus spécifiques et significatifs étaient nécessaires pour mieux comprendre les effets de la RC sur l'Homme sur le long terme.

L'étude CALERIE

L'étude CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects in Reducing Intake Energy) est une étude financée par la US-National Institute of Health. Elle est la première étude clinique contrôlée portant sur la RC humaine sans malnutrition, menée en parallèle par 3 centres de recherches :

- Pennington Biomedical Research Center (Baton Rouge, Louisiana),
- Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University (Boston, Massachusetts)
- Washington University School of Medicine (St. Louis, Missouri)

Elle comporte 2 phases à ce jour.

➤ CALERIE-1 :

La phase 1, étude pilote avait pour objectif d'évaluer la faisabilité et les effets d'une RC sur le long terme. Elle fut menée pendant 6 mois(129), puis prolongée à 12 mois(130).

A Pennington :

2 groupes furent comparés

- Groupe 1 : RC de 25%, n= 12
- Groupe 2 : contrôle, n = 12

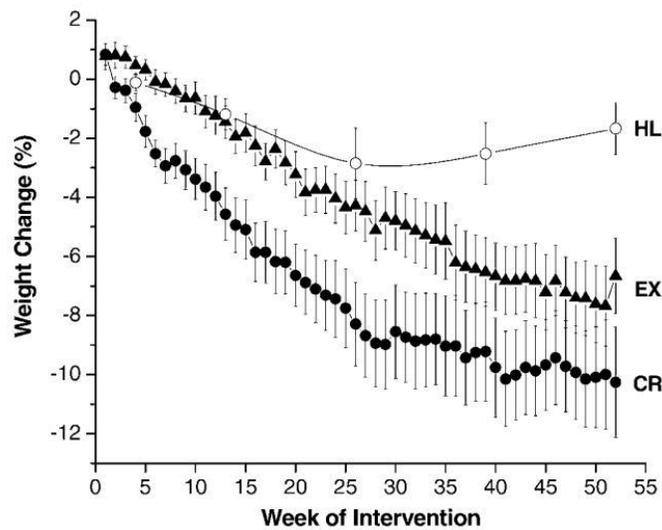
Ces études ont montré les résultats suivants :

- Une adaptation métabolique, avec une réduction des dépenses énergétiques au repos Etant donné que le coût métabolique d'une activité donnée n'a pas changé durant cette période, et que l'apport énergétique a diminué, les chercheurs ont supposé que le sujet faisait des ajustements comportementaux (conscients ou inconscients) pour réduire le taux d'activité physique durant la RC(129,131,132).
- La température corporelle a diminué de 0,2 C chez les 25%RC
- Diminution du taux d'insuline, amélioration du métabolisme glucidique, et risque potentiel de développer un diabète de type 2.
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline de 40%, avec amélioration des fonctions des cellules Béta supposable(133). Par ailleurs, une RC de 1000 kcal/j pendant 16 semaines chez des sujets âgés obèses (55 +/- 2 ans; 35,3 +/- 1,3 kg/m²) a amélioré leur sensibilité à l'insuline de 46%(134).
- Réduction de dépôt d'adipocytes dans le foie(133)

Etonnamment, des marqueurs associés à des risque de développer des maladies cardiovasculaires, comme HDL, LDL, Pression artérielle, Homocystéines, fibrinogènes, protéines C, TNFa, Facteur VIIc n'ont pas été affectés par la RC(135). De plus, des marqueurs associés à la RC et à l'âge comme la sécrétion d'IGF1, de GH, et de DHEA étaient inchangés(136). Ceci peut s'expliquer par la jeunesse et bonne santé des participants.

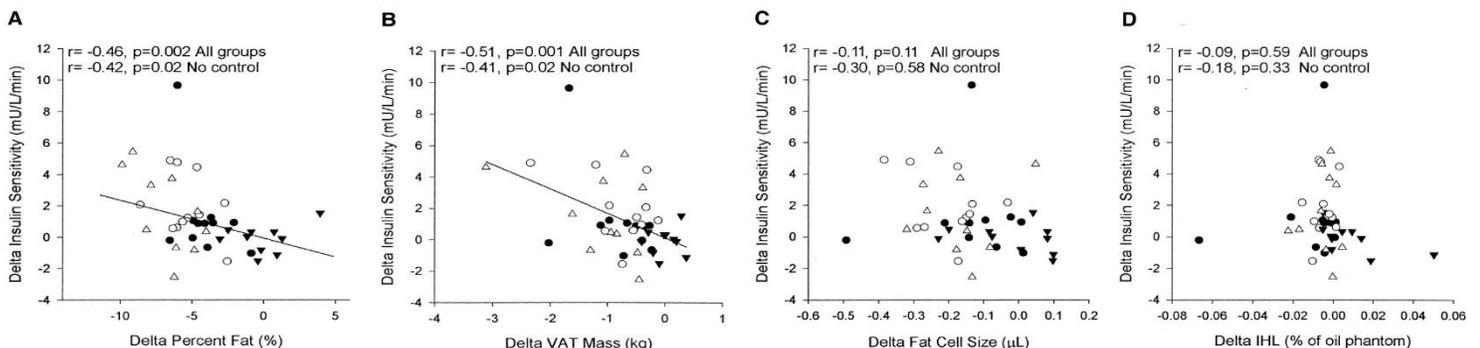
Malgré tout, en prenant en compte Le HDL, cholestérol total, pression systolique, âge et sexe, il apparaît que 6 mois de RC à 25% diminue le risque de développer des maladies cardiovasculaires dans les 10 ans de 29%(135).

Pour la première fois dans l'histoire de la RC chez l'Homme, une diminution des marqueurs du stress oxydatif fut relevée(137). Ceci était associé à un une augmentation du taux de mitochondries dans le muscle squelettique de 35%, supposant que cette augmentation pourrait induire la réduction du stress oxydatif en réduisant le taux d'oxydation par mitochondrie. Cependant, les enzymes du cycle de Krebs, de la B-oxydation et le complexe cytochrome oxydase II sont restés inchangés.



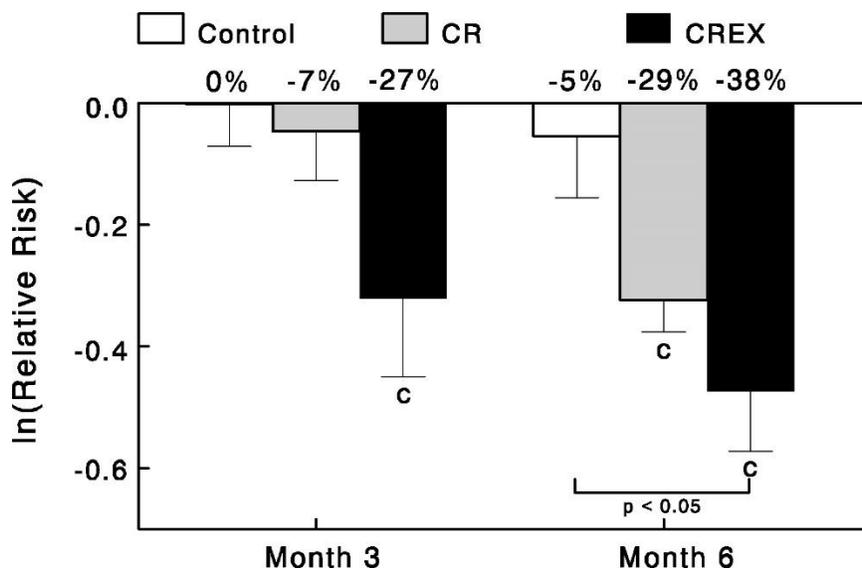
Représentation graphique de l'évolution de l'IMC des participants de l'étude CALERIE

HL = Healthy Lifestyle, EX = Exercice, CR = Caloric Restriction (Racette et al 2006)



Représentations graphiques des sensibilités à l'insuline des participants à l'étude CALERIE:

En Blanc, les sujets restreints, en noir les sujets nourris à volonté (Johnson et al 2016)



Représentation graphique du risque cardiovasculaire des participants de l'étude CALERIE :

Control = Sujets nourris à volonté, CR = Caloric Restriction, CREX = Caloric Restriction + Exercice
(Heilbroon et al 2009)

A Washington :

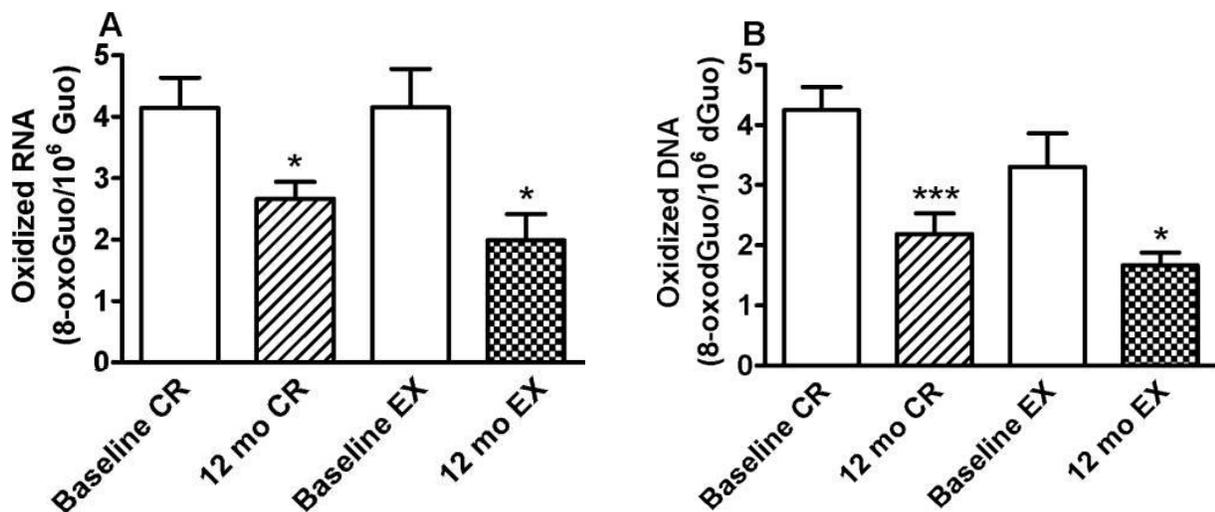
Une population de 48 personnes, femmes et hommes, d'IMC=23,5-29,9 kg/m², âgés de 50 à 60 ans furent aléatoirement répartis en 3 groupes(138) :

- Groupe 1 : RC de 20%
- Groupe 2 : augmentation de la dépense énergétique de 20% par exercice d'endurance
- Groupe 3 : Contrôle

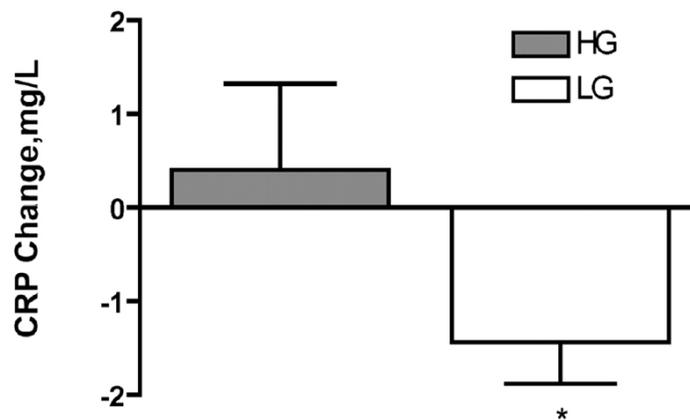
Résultats :

- Réduction de l'IMC (27,4 +/- 0,3 à 24,4 +/- 0,6) et de la graisse abdominale de 37% pour le G1(138)
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline, du taux d'adiponectine, réduction du taux d'insuline, de LDL-C, et de protéine C pour le G1(130)
- Diminution du taux de stress oxydatif et amélioration de la fonction diastolique du Ventricule Gauche chez G1 et G2(139,140)
- Diminution de la densité osseuse, de la masse musculaire, de la puissance et des capacités respiratoires proportionnellement à la diminution du poids(141,142)

Contrairement aux essais sur les animaux, aucun changement significatif fut observé quant aux taux d'IGF1, d'œstradiol, cortisol et de testostérone (130,141,143)



Représentation graphique du niveau d'oxydation du matériel génétique chez les participants de l'étude CALERIE (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$) (Hofner, Fontana et al 2008)



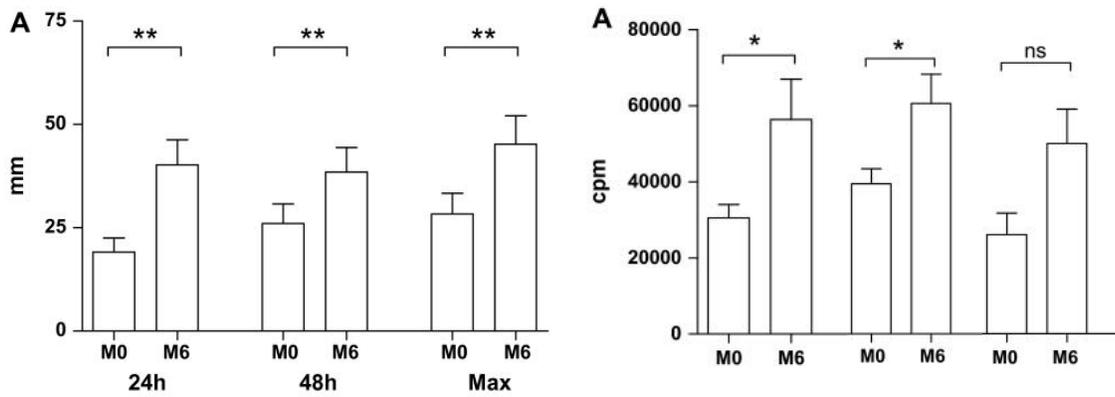
Représentation graphique du taux de protéine C, reflet de l'inflammation auprès des participants de l'étude CALERIE: HG = High Glycemia, LG = Low Glycemia (Pittas et al 2006)

A Tuft :

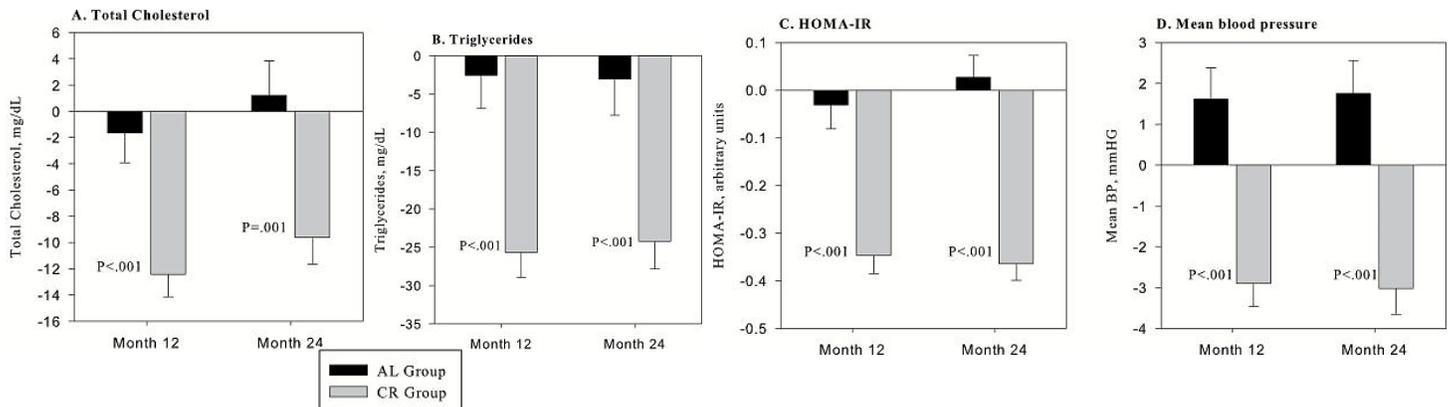
L'essai porta sur une population de 34 personnes saines, IMC = 27.6 +/- 1.4 kg/m², âge = 35 +/- 6 ans. L'objectif était d'évaluer la réponse métabolique suivant la charge glycémique appliquée chez des sujets en RC de 30% (Faible vs Forte charge glycémique)(144)

Les résultats furent les suivants :

- Diminution significative de l'IMC dans les 2 groupes(144)
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline, diminution du taux d'insuline dans les 2 groupes (144)
- Réduction du taux de protéines C chez les faibles CG, mais pas chez les forts CG(145)
- Amélioration des fonctions des Cellules T et synthèse des prostaglandines E2 (146)



Représentation graphique de la réponse immunitaire observée lors de l'étude CALERIE : Réaction d'hypersensibilité (à gauche), Réponse immunitaire au contact d'antigènes (à droite), respectivement à la Concanavaline A, la PhytoHémagglutinine et les Anticorps Anti-CD3 (* : $0,01 < P < 0,05$; ** : $0,001 < P < 0,01$; ns: non significatif) (Ahmed et al 2009)



Représentation graphique de l'effet de la Restriction calorique sur divers marqueurs biochimique, observé lors de l'étude CALERIE : Effets sur le cholestérol total (A), les Triglycérides (B), la résistance à l'insuline (C) et l'élévation de la Pression artérielle (D) (AL = At Libidum, CR = Caloric Restriction) (Ravussin, Redman et al 2015)

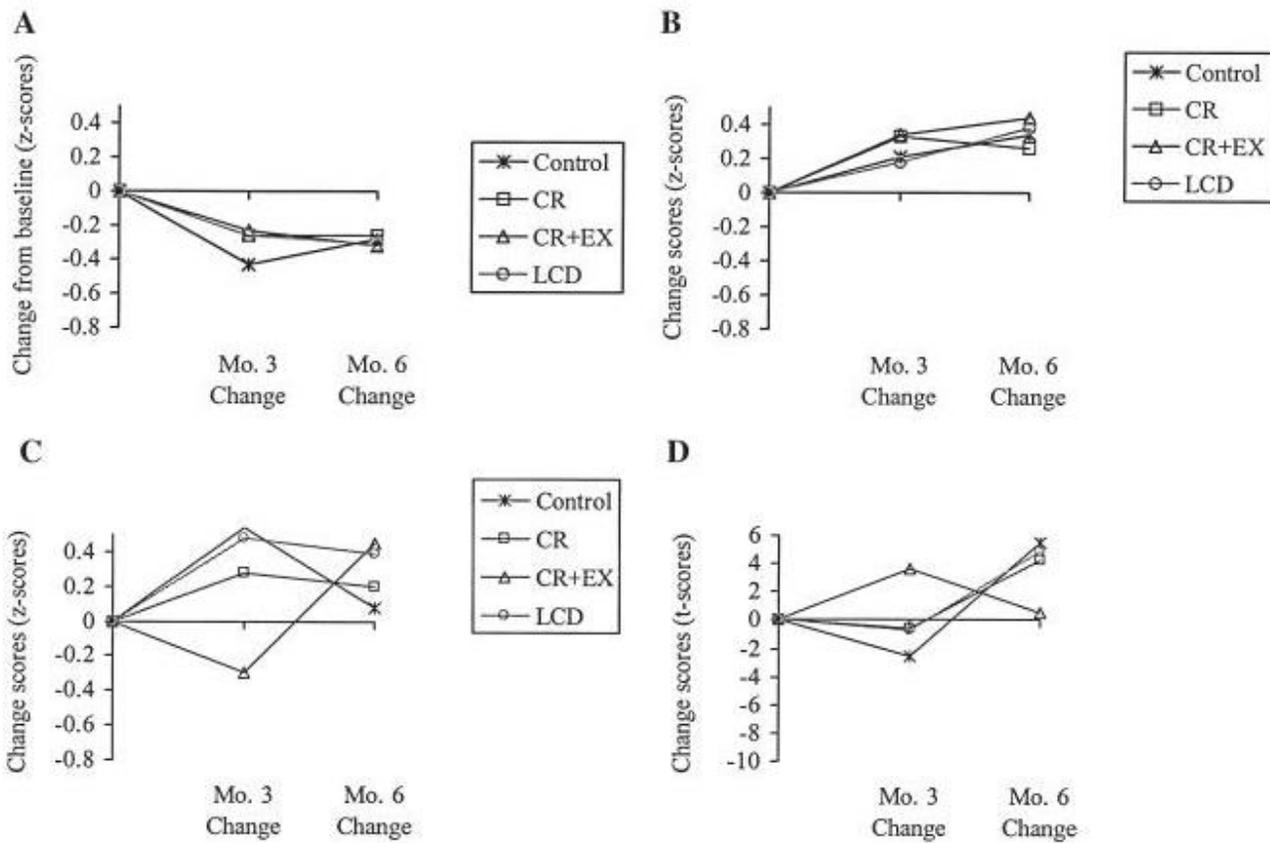
➤ CALERIE 2 :

CALERIE 1 fut trop courte pour pouvoir observer les adaptations métaboliques observées chez les animaux. La phase 2 est une étude randomisée multicentrique, qui a été construite en tenant compte des leçons tirées de la phase 1. Son objectif était de vérifier l'hypothèse que la restriction calorique de 25% sur l'Homme pendant deux ans pouvait donner les mêmes résultats que chez l'animal(147). Une population de 218 participants, femmes et hommes non obèses, âgés de 21 à 51 ans, furent répartis aléatoirement en 2 groupes :

- Groupe 1, n = 143, RC de 25% pendant 24 mois
- Groupe 2, n = 75, nourris à volonté

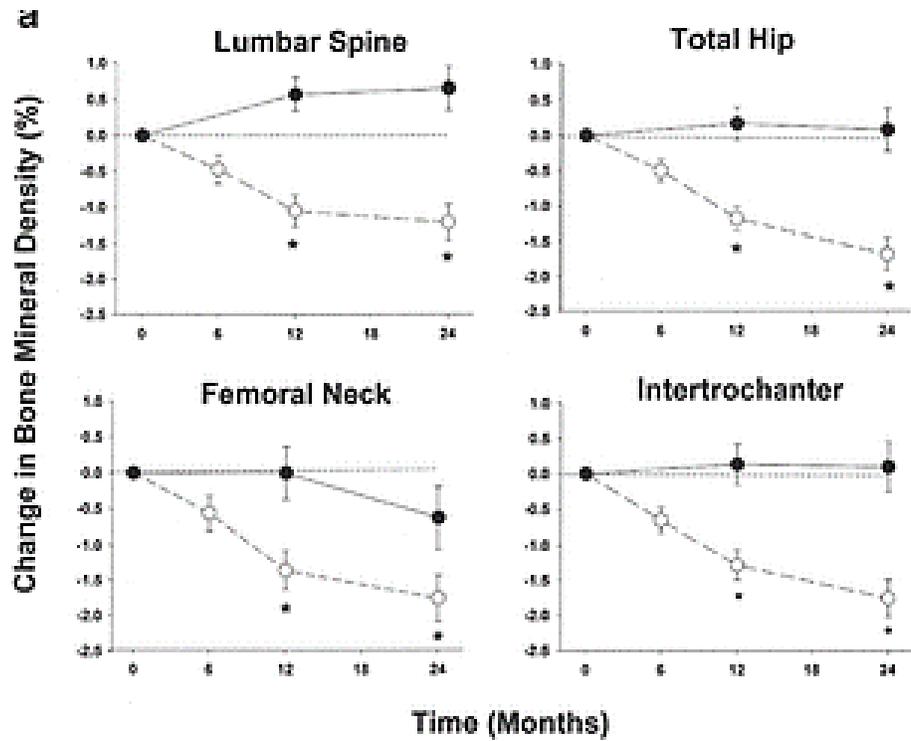
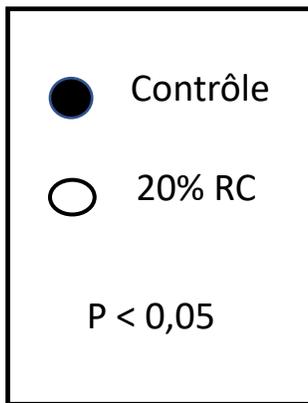
Résultats :

- Réduction de la masse corporelle de 11,5 % et de la masse grasse de 23% pour le groupe 1(147)
- Cholestérol total, LDLC, TG, TNF α , pression sanguine, protéine C, résistance à l'insuline ont significativement diminué, tandis que le HDL-C a augmenté, même chez les sujets sains(147)
- Augmentation de l'IGFBP1, diminution de la leptine, et de la T3, démontrant une adaptation métabolique(148)
- Contrairement aux rongeurs, pas de variation significative de IGF1, cortisol et température corporelle(148)
- Réduction de la dépense énergétique, et diminution du stress oxydatif(147)



Représentation graphique de l'évolution des capacités cognitive des participants de l'étude CALERIE: Effets sur la compréhension verbale (A), la mémoire auditive (B), la mémoire visuelle (C) et le maintien de performance cognitives (D)

(Control = Non restraints, CR = Caloric Restriction, CR + EX = CR + Exercice, LCD = Low Caloric Diet) (Martin et al 2007)



Représentation graphique de l'évolution de la densité minérale osseuse des participants de l'étude CALERIE (Villareal et al 2016)

➤ Biosphere 2

Biosphère II est un site expérimental construit pour reproduire un système écologique artificiel clos situé à Oracle, dans le désert de l'Arizona, en bordure des monts Santa Catalina. Roy Walford, médecin, et 7 autres scientifiques s'y enferment pendant 24 mois entre 1991 et 1993 pour estimer la viabilité de dômes écologiques en vue d'une conquête spatiale.

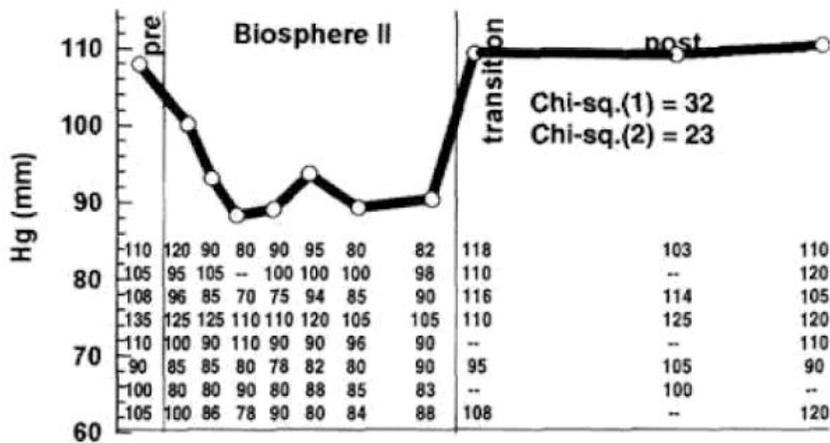
Durant cette période, ils subissent accidentellement une RC de 30% forcée pendant 18 mois. L'alimentation fut cependant équilibrée, riche en végétaux, quantité suffisante de protéines, et fibres.

Résultats :

- Réduction de l'IMC de 15% (23,9 à 19,7)
- Réduction des risques de développer des maladies cardiovasculaires, hypertension, hypercholestérolémies et diabète de manière significative chez l'adulte sain(149)
- Réduction du cholestérol, insuline, TG, globules blancs, augmentation de la cortisolémie (149)
- Le HDL, les pressions sanguines systoliques et diastoliques diminuèrent en dessous de seuils considérés comme normaux(150).
- Pas de réduction de IGF1, DHEA, et testostérone (151)
- Dépense énergétique/24h inférieure par rapport à un groupe contrôle une semaine et 6 mois après l'expérience(152)



Photo représentant l'équipe de scientifique s'enfermant dans la Biosphere 2 en 1991, menée par le médecin Roy Walford (à droite) (Sources : Walford et al. 2002)



Représentation graphique de la pression artérielle systolique des 8 scientifiques de l'expérience Biosphere 2 (Sources : Walford et al. 2002)

➤ L'étude CRON :

La Calorie Restriction Organisation, une organisation basée aux Etats-Unis, dont les membres s'imposent une RC drastique sans malnutrition est une des rares preuves concrètes de l'influence de la RC sur l'Homme.

Ce sont des hommes et femmes consommant environ 1800 kcal/j depuis environ 15 ans en moyenne, soit environ 30%RC par rapport à un régime standard d'un américain moyen. Leur IMC est très bas (19,7 +/- 1,8 kg/m²), et leur alimentation est variée, équilibrée, avec beaucoup de légumes, peu de sucres, et parfois des compléments alimentaires. Ceci est important à noter car cette alimentation peut à elle seule induire des modifications métaboliques, et donc biaiser l'impact de la RC seule.

Bien que des données sur la longévité ne soient pas encore disponibles, il semble apparaître que les modifications métaboliques observées soient comparables à ceux observés chez les animaux lors de longues périodes de RC :

- Tous les marqueurs de risque cardiovasculaires, pression sanguine, et protéine C ont des taux remarquablement bas, même pour les personnes de plus de 70 ans(153)
- TNFa, IL6, glycémie et insuline sont bas, sensibilité à l'insuline augmente, suggérant l'adaptation métabolique aux risques cardiovasculaires. Diminution de l'épaisseur de l'intima/media des artères carotidiennes(154)
- Amélioration des fonction du VG, diminution de la voie sympathique, amélioration de la voie parasympathique, entraînant une meilleure modulation du rythme cardiaque(155)
- Rythme cardiaque comparable à ceux d'individus 20 ans plus jeunes (155)

- Adaptations hormonales responsables de pathologies liées à l'âge comme les cancers comparables à ceux relevés chez les rongeurs(156)
- Réduction significative de la Température corporelle(154)
- Les taux de testostérone et d'œstradiol abaissée , pas d'influence sur la DHEA(157)
- Les voies métaboliques régulant le stress oxydatif tels que PI3K/AKT, ou AMPK/SIRT furent comparables à ceux d'individus plus jeunes, démontrant encore l'effet anti-âge de la RC(159)
- Activation de transcription de gènes anti-âge comme SOD2, DDB1(réparation de l'ADN) ou les gènes d'autophagie Beclin-1, et LC3(159)
- HSP70 et GRP78, protéines chaperonnes clés dans la régulation du stress métabolique étaient significativement plus élevés (160)

L'étude CRON amène une forte suggestion que la RC améliore les processus de réparation cellulaire et d'autophagie, permettant de nettoyer la cellule de toute structure dysfonctionnelle, en plus de réguler des voies clés impliquées dans l'amélioration de l'état de santé, et l'augmentation de la longévité.

Paramètre	RC (n = 18)	Contrôles (n = 18)	P
Tchol, mg/dl	158 ± 39	205 ± 40	0.001
LDL-C, mg/dl	86 ± 28	127 ± 35	0.0001
HDL-C, mg/dl	63 ± 19	48 ± 11	0.006
Tchol/HDL-C ratio	2.6 ± 0.5	4.5 ± 1.3	0.0001
TG, mg/dl	48 ± 15	147 ± 89	0.0001
TG/HDL-C ratio	0.8 ± 0.3	3.5 ± 2.8	0.0001
PA systolique, mmHg	99 ± 10	129 ± 13	0.0001
PA diastolique, mmHg	61 ± 6	79 ± 7	0.0001
Glycémie à jeun, mg/dl	81 ± 7	95 ± 8	0.0001
Insulinémie à jeun, mUI/ml	1.4 ± 0.8	5.1 ± 2	0.0001
Hs-CRP, µg/ml	0.3 ± 0.2	1.6 ± 2.2	0.001

Tableau représentant les données obtenues par l'étude CRON (Fontana et al 2004)

3.2.2. Autres effets observés de la RC :

➤ Effet sur les capacités psycho-cognitives :

Les études sur les RC modérées (RC de 20%) pendant les courtes périodes d'essai n'ont démontré aucune diminution des capacités psychologiques ou cognitives(161). Elles n'ont également démontré aucune diminution de la qualité de vie, aucune altération du trouble du comportement alimentaire, ni souffrance physique ou mentale. Certaines études semblent même démontrer une amélioration de la qualité de vie perçue, et une diminution des troubles psychiques (MEADS score) après 4, 6 et 24 mois de 25%RC sans malnutrition(147,162).

Cependant, Une RC plus sévère, observée chez la CRON, réduit la motivation et les pulsions sexuelles (corrélables aux taux réduits de testostérone).

➤ Effets sur la densité osseuse :

Aucun effet délétère fut observé sur la densité osseuse après 6 mois de 25%RC, bien que le turnover osseux fût augmenté(132). L'étude CALERIE 2 a révélé cependant une diminution de la densité osseuse en des points critiques de fractures causées par l'ostéoporose(163), expliqués en partie par l'adaptation métabolique, suggérant une possible contre-indication de la RC chez les sujets prédisposés à l'ostéoporose.

Néanmoins, l'architecture de l'os trabéculaire du radius distal, les taux de CTX-1, et ALP, respectivement indicateurs de robustesse, résorption et formation osseuse ne s'altéraient pas de manière persistante chez les RC chroniques avec alimentation équilibrée (164)

Des études comparables chez les rongeurs et macaques suggèrent une diminution de la densité osseuse, mais augmentation de sa robustesse, indiquant que d'autres études sont nécessaires(165).

➤ Effet sur les capacités physiques :

Les précédentes études ont démontrées une diminution de l'endurance et force maximale corrélables à la diminution de l'IMC(166). Cependant, une augmentation de la VO₂expirée/VO₂ totale suggère que bien que la masse corporelle diminue, les capacités physique / masse corporelle augmente(167).

3.2.3. Les effets d'une RC sévère : la Minnesota semi-starvation study

Des effets métaboliques et psychologiques d'une RC sévère sur l'être humain en bonne santé furent observés lors de la Minnesota semi-starvation study(168):

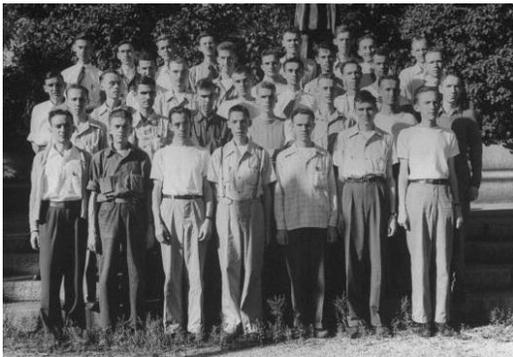
Ce fut la seule étude connue menée sur des êtres humains portant sur des RC sévères. Son objectif fut de comprendre les effets d'une alimentation réduite comme lors de guerres.

Elle porta sur 32 jeunes hommes de 24 ans. Ils subirent une RC de 40% pendant 6 mois. De plus leur régime alimentaire était de mauvaise qualité, avec un faible apport protéique.

Résultats :

- Perte d'environ 25% du poids, dont 67% de masse grasse, et 17% de masse sèche
- Faiblesse chronique, diminution des capacités respiratoires, œdème des membres inférieurs
- Comportements délétères apparus au bout de 6 semaines : stress, confusion, apathie, hystérie, dépression, pensées suicidaires.

L'étude fut arrêtée au bout de 6 mois, lorsque les sujets perdirent près de 25% de leur masse originelle, avec une IMC avoisinant les 16 kg/m². Leur état physique et psychologique retourna à la normale lorsqu'ils furent lentement renourris. Un allongement de l'espérance de vie fut observée(169).



Photos représentant les participants à la Minnesota Starvation study: avant (à gauche), après (à droite)

➤ Effets supplémentaires d'une RC sévère reportés :

Une carence en protéine et nutriments essentiels conduit à entre autres :

- Petite stature (170)
- Retard de développement et dysfonctionnement des fonctions reproductrices(171)
- Un taux bas de production stéroïdienne (172)
- Une fonction immunitaire déficiente(173)
- D'autres études démontrent qu'une RC sévère (supérieure à 35%), bien que sans malnutrition est corrélé à des carences en potassium, phosphate, hypotension orthostatique, hypoglycémie chronique, hypothermie, anémie, fractures osseuses et dysfonctions reproductrice(174) .

3.2.4. Bilan des effets de la RC sur l'Homme

Effets positifs

Une RC à 20-25% démontre :

- Réduction de l'IMC, de la masse grasse, et de la dépense énergétique
- Réduction des risques de développer des maladies cardiovasculaires, hypertension, hypercholestérolémies et diabète de manière significative chez l'adulte sain.
- Adaptation métabolique, réduction de l'insulinémie, de la sensibilité à l'insuline, et de la glycémie à jeun.
- Réduction de la synthèse d'hormones antagonistes pléiotropes (hormones responsables de pathologies liées à l'âge comme le cancer)
- Réduction du stress métabolique, de l'inflammation, augmentation des processus de contrôle, réparation et nettoyage cellulaire, suggérant une protection accrue contre les cancers et dysfonctionnements locaux.
- Probable augmentation de l'espérance de vie, et de l'espérance de vie en bonne santé, supposable par les effets biologiques obtenus. Des études épidémiologiques restent néanmoins nécessaires.

Effets négatifs :

Hormis une diminution des capacités physiques proportionnelles à la réduction de l'IMC, et une probable légère réduction de la Température corporelle, une RC modérée (20-25%) sans malnutrition ne semble démontrer aucun effet négatif, que ce soit physique ou psychologique.

Cependant, une RC plus sévère (dépassant les 30%) est délétère :

- Retard de croissance et de fertilité, déficit immunitaire
- Carences graves en micronutriments
- Faiblesse chronique, diminution des capacités respiratoires
- Troubles psycho cognitifs (stress, confusion, apathie, hystérie, dépression...)

3.3. Les mécanismes de la RC

Bien que des effets de la RC ont été clairement établis sur des levures, vers, mouches, souris, les mécanismes chez l'Homme sont encore mal élucidés.

Cependant, plusieurs pistes solides ont été explorées :

La RC modérée a des effets pléiotropes (dont les effets changent suivant le contexte), améliorant le fonctionnement de plusieurs voies métaboliques.

Ceci conduit à des effets bénéfiques sur l'organisme.

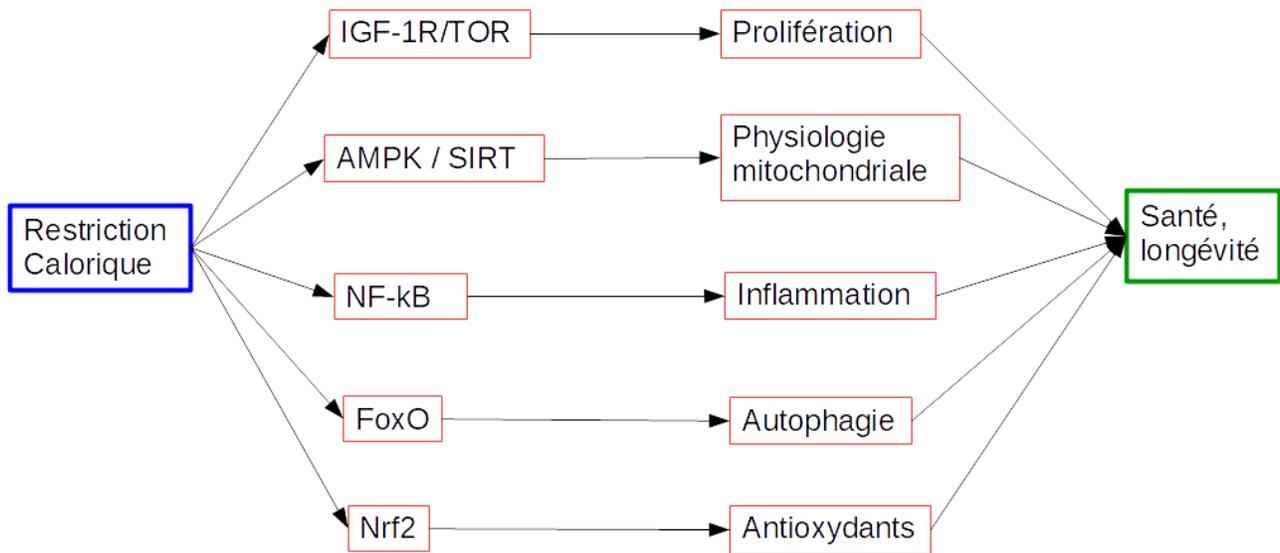


Schéma représentant les mécanismes cellulaires mis en évidence lors d'une restriction calorique modérée

➤ Effets sur le matériel génétique

Le raccourcissement des télomères, l'accumulation des dommages sur l'ADN (nucléaire comme mitochondrial) et la réduction des processus de réparation sont des causes bien connues du processus du vieillissement. La RC démontre des effets stabilisants de ce raccourcissement et une augmentation du processus de réparation génétique, pouvant donc être cause de réduction de vieillissement en meilleur état de santé*.

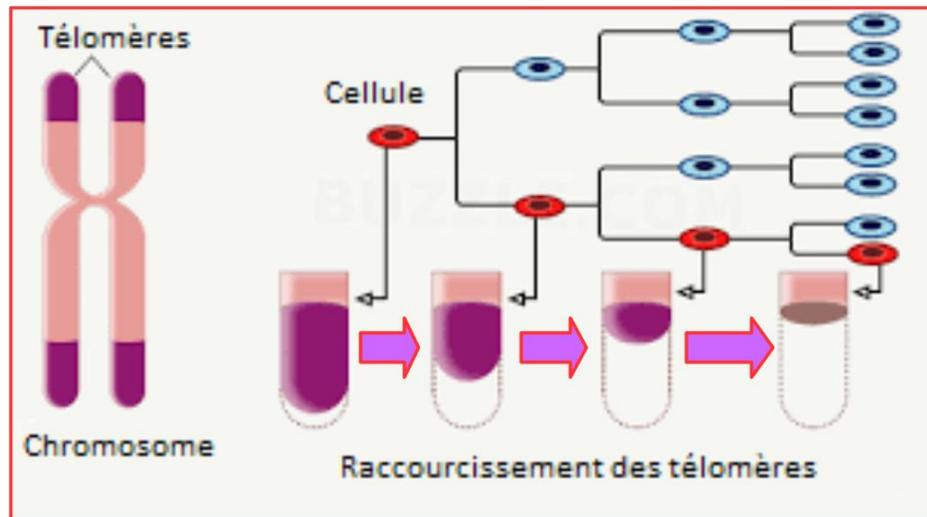


Schéma représentant le mécanisme de raccourcissement des télomères, facteur de vieillissement génétique

➤ Effets sur l'épigénétique :

La recherche sur la longévité démontre que celle-ci dépend de l'inné pour 25% (43), suggérant un impact environnemental prépondérant (voir facteurs environnementaux de la longévité). Par ailleurs, l'épigénétique est un système régulant l'expression génétique en réponse aux stimuli extérieurs (44) Certaines voies épigénétiques régulant le processus de santé et vieillissement sont sensibles à l'apport nutritif. Par exemple, plus la chromatine est compacte, plus elle est conservée, car inaccessible aux modifications telles que méthylation, acétylation ou phosphorylation, responsables entre autres de la senescence génétique. Certains enzymes agissant sur la structure de l'ADN sont sensibles aux métabolites énergétiques, comme ceux du cycle de l'acide tricarboxylique, glycolyse, Béta-oxydation ou NAD+.

La RC stimule les voies de rajeunissement épigénétique, notamment en modifiant le degré de compaction génétique et réduisant le stress nutritionnel*.

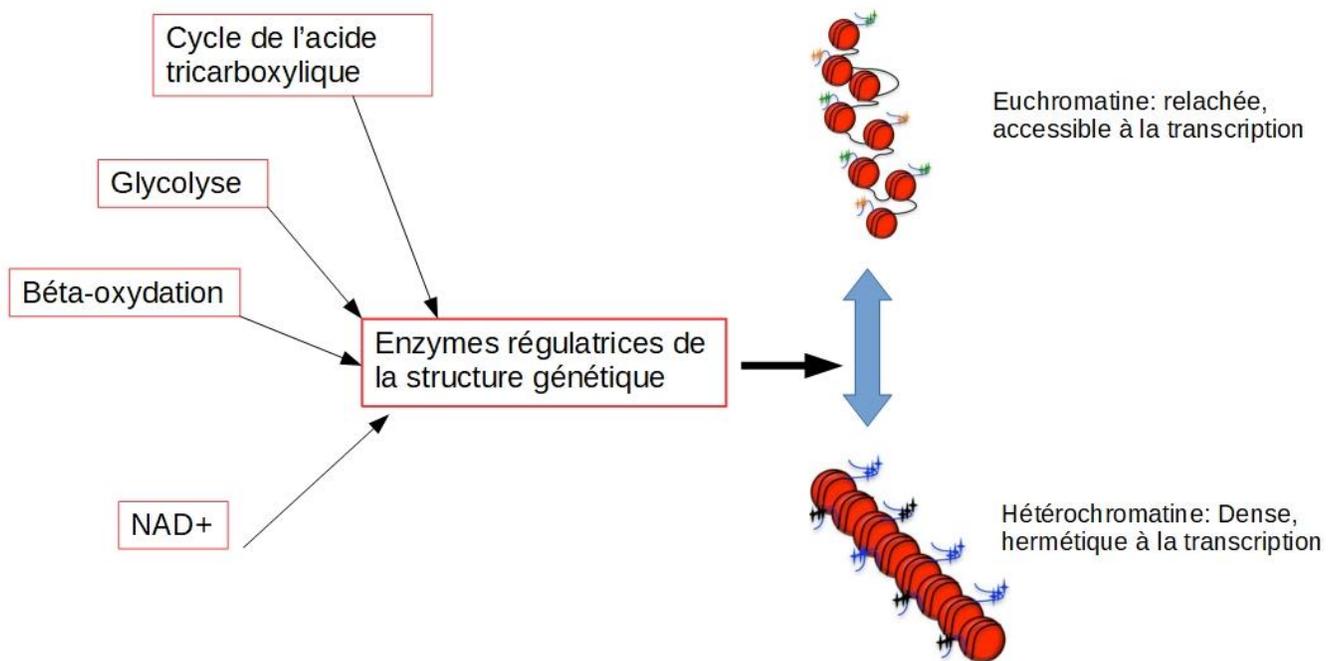
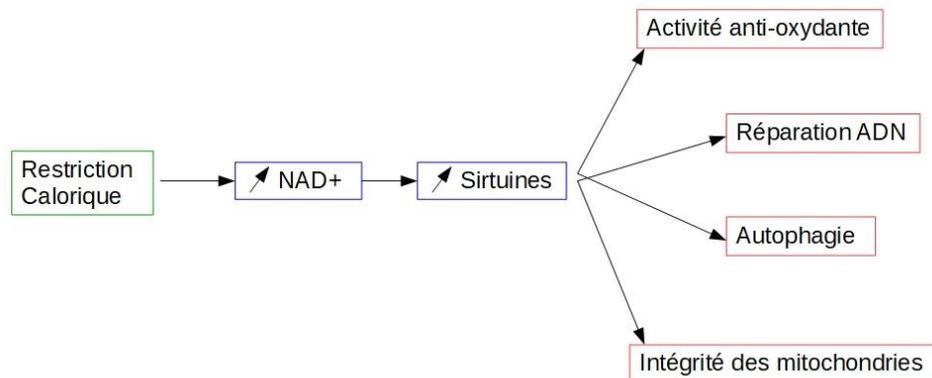


Schéma représentant l'effet de certaines voies métaboliques sur le degré de compaction de l'ADN, et donc de son accessibilité à la transcription

➤ Les protéines sirtuines :

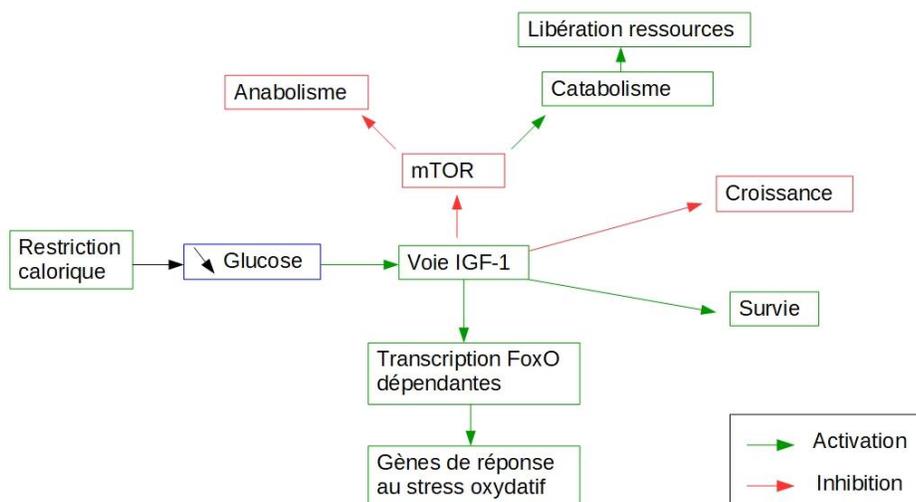
Il existe des protéines NAD⁺dépendantes retrouvées dans la plupart des organismes biologiques : les sirtuines. Sensibles au NAD⁺, elles ont pour principale fonction la régulation d'enzymes de réparation cellulaire. Une RC entraîne une augmentation de NAD⁺, intégrée par les sirtuines comme un ordre de réparation et nettoyage cellulaire. Lors d'une RC, le taux de NAD⁺ augmente, activant ces voies de réparation.



Les sirtuines détectent une carence en glucides par l'accumulation de NAD, stimulant des voies de régénération cellulaire

➤ Les voies IGF-1/mTOR :

La déplétion en glucose, comme lors d'une RC active des voies métaboliques pro-survie, comme celle des IGF-1 (Insuline-like Growth Factor 1) ou du mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) chez les rongeurs(47) comme chez les humains(28)



La voie des IGF-1 est sensible aux dépletions en glucose, balançant la répartition des ressources vers la survie et le recyclage.

➤ Effets sur la protéostasie:

La protéostasie est le mécanisme de préservation de l'intégrité des protéines, en préservant la balance catabolisme/anabolisme. Un système complexe de mécanismes interdépendants permet un "contrôle qualité" et le nettoyage d'anomalie dans la cellule, assuré par un système de protéines chaperonnes et d'autophagie préservant contre la dégénérescence protéique. La RC démontre des effets stimulants de système de nettoyage. (49)

➤ Effets sur la mitochondrie et le stress oxydatif:

Comme démontré précédemment, la respiration cellulaire était responsable de production de radicaux oxygénés qui déstabilisent les membranes cellulaires (voir Stress oxydatif). Une augmentation de ces radicaux oxygénés est l'une des principales théories de la sénescence.

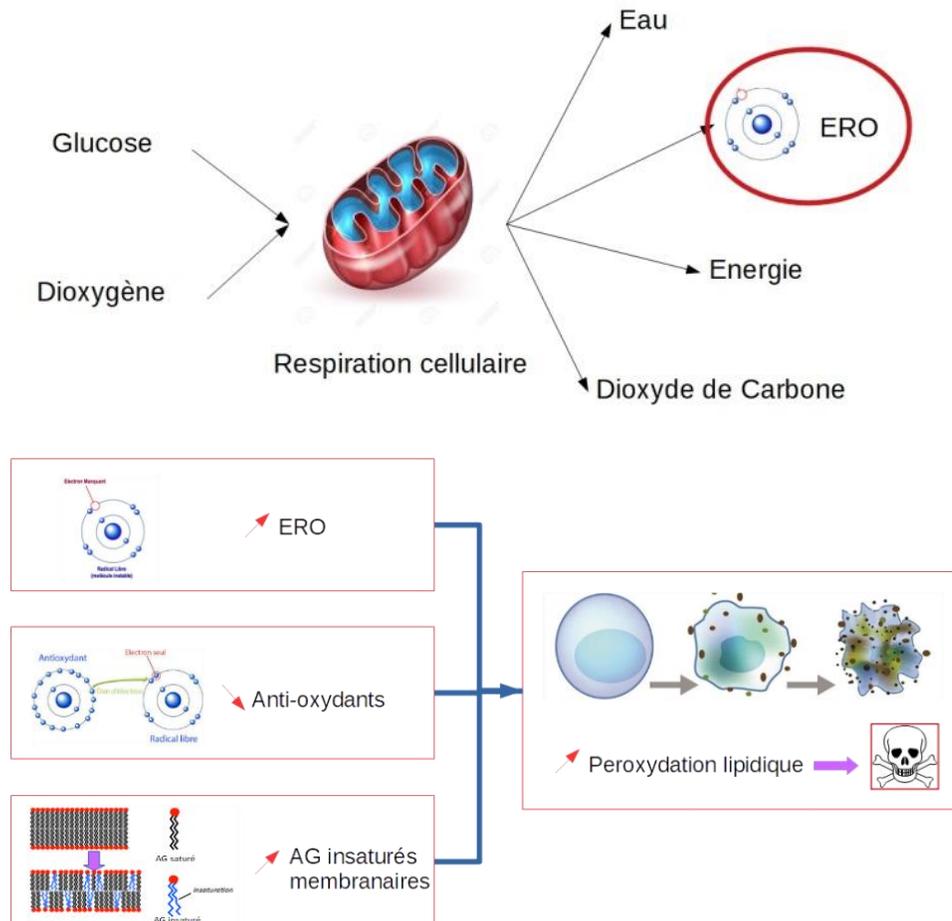


Schéma représentant le mécanisme de production d'espèces réactives de l'oxygène, et leurs effets sur la sénescence cellulaire.

Par son augmentation de l'activité antioxydante endogène, et diminution de la sensibilité à la peroxydation lipidique des membranes, la RC modérée contribue à la réduction des dommages du stress oxydatif.(50,175)

De plus, Une voie sensible au niveau d'énergie et nutritionnel constituée d'AMPK, sirtuines, IGF1, TOR et FoxO sont impliquées dans la synthèse et turnover mitochondrial, ainsi que le métabolisme oxydatif. La RC stimule cette voie, aboutissant à un métabolisme respiratoire plus efficace, et une meilleure protection contre les dommages cellulaires.

Il semble ainsi que la RC stimule la recherche et l'élimination de systèmes inefficace ou superflus, et stimule, améliore et protège les systèmes "rentables" (31,176).

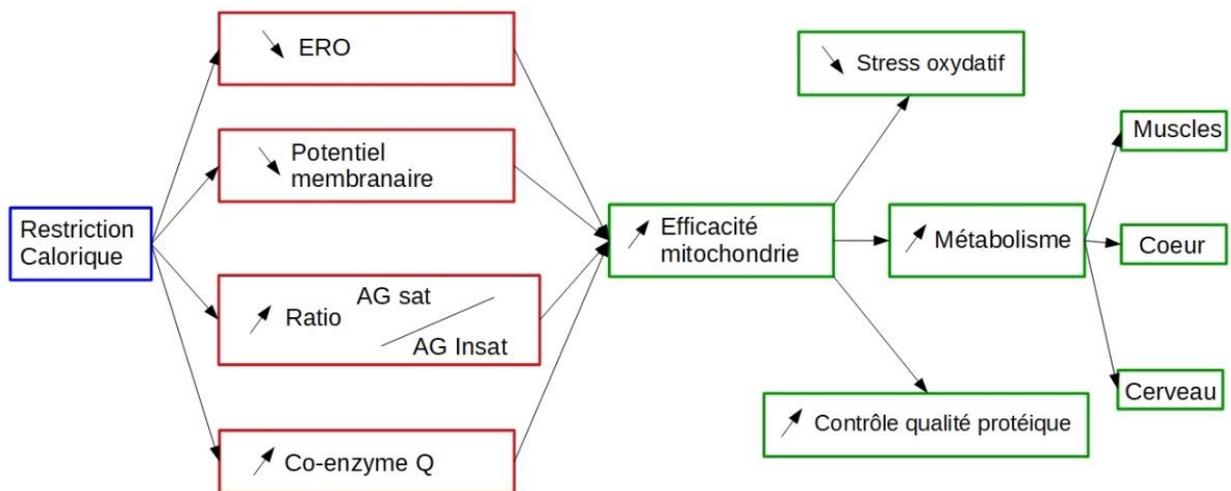


Schéma représentant les effets de la RC sur l'efficacité métabolique, et donc le stress oxydatif

➤ Effets sur l'inflammation:

L'hypothèse inflammatoire du vieillissement avance que l'inflammation s'accumule avec l'âge, favorisant stress oxydatif et pathologies chroniques, notamment via l'activation de médiateurs pro-inflammatoires. Cette inflammation serait due à un déséquilibre entre apport et dépense énergétique, ainsi que l'accumulation de radicaux libres via le stress oxydatif et nutritionnel.

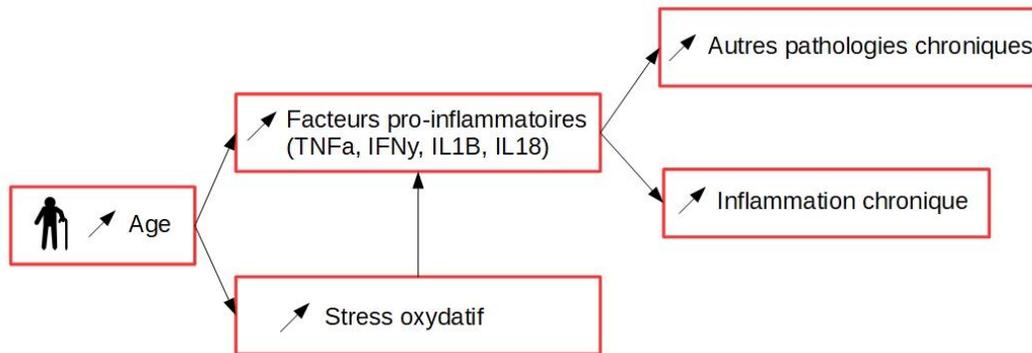


Schéma représentant les facteurs pro-inflammatoires s'accumulant avec l'âge, favorisant la senescence et l'apparition de pathologies chroniques

La RC démontre des effets anti-inflammatoires d'une part en réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène, et d'autre part en favorisant la défense anti-oxydante, qu'elle soit métabolique, hormonale ou génétique(177,178). Ceci se fait par la modulation de gènes comme NFκB ou des métalloprotéinases.

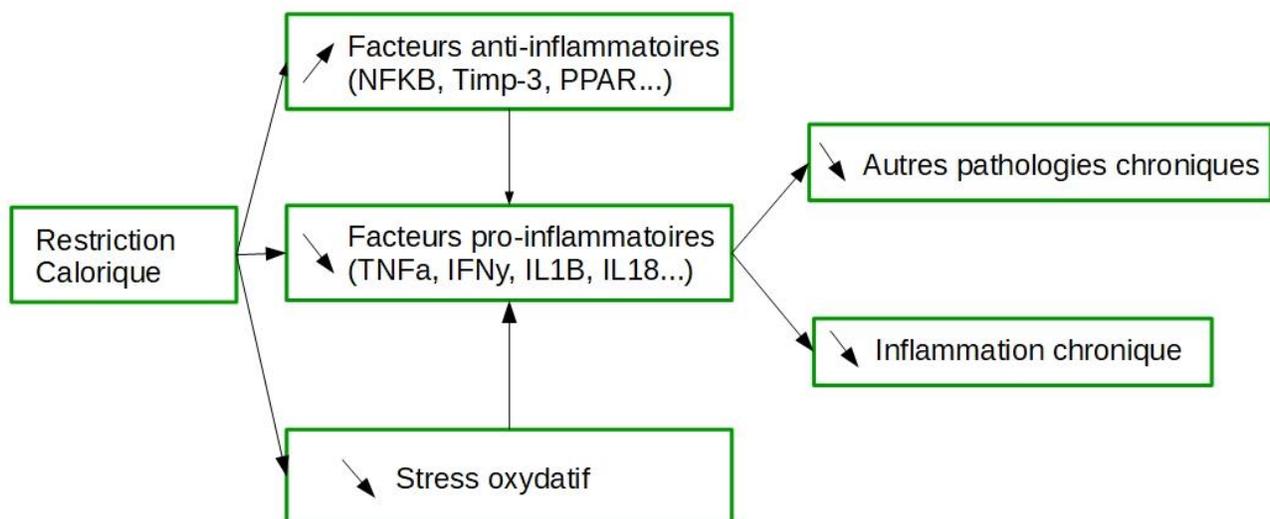


Schéma représentant les mécanismes de la RC sur les processus inflammatoires

4. Pratique diététique et conseil à l'officine

4.1. Détection des personnes à risque de pathologies chroniques liées à l'alimentation

La détection des personnes à risque de pathologies chroniques liées à l'alimentation se fait par une étude des principaux facteurs de risques, et leurs symptômes apparents :

- Clinico-Biologique :
 - Poids : un patient dont l'IMC est supérieure à 30 est considéré comme obèse. A l'inverse, si son IMC est inférieur à 19, on parle de maigreur. Comme vu précédemment, l'obésité est facteur reconnu de nombreuses pathologies chroniques, comme les pathologies cardio-vasculaires, tandis que la maigreur excessive favorise la survenue d'infections et de traumatismes ostéo-musculaires. Le praticien pourra apprécier l'IMC par l'observation directe, ou à défaut, par une pesée avant repas si possible, associée à la mesure de la taille du patient. Il est également possible de mesurer la circonférence abdominale, reconnu comme indicateur fiable du surpoids.
 - Tension artérielle : l'hypertension favorise l'apparition de maladies cardio-vasculaires. Elle est mesurée en officine par tensiomètre radial le plus souvent, parfois huméral. Une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg mesurée à 3 reprises à 3 minutes d'intervalle chacune, pendant 3 jours, de préférence à la même heure. Le patient est préférentiellement assis, détendu, ne devant pas manger, boire, fumer ou faire un exercice physique intense dans la demi-heure qui précède les prises et pendant celles-ci. Et éviter de prendre cette tension après un stress, une angoisse ou une émotion intense.
 - La mesure de valeurs biologiques spécifiques comme la glycémie à jeun, HbA1c, fonction rénale, cholestérolémie et triglycéridémie pour le diabète, ou l'albuminémie pour les hypoprotidémies sont de bons marqueurs de l'état physiopathologique du patient.
 - La santé buccale du patient peut également aiguiller sur des habitudes alimentaires particulières(179).
- Aspect socio-économique(180–182) :
 - Des recherches démontrent que les personnes les plus sujettes à une alimentation délétère sont les personnes à faible niveau socio-économiques (personnes issues de milieux modestes, à faible revenus, et/ou à faible niveau d'éducation). De même, certaines professions sédentaires favorisent l'apparition de maladies chroniques.
 - Antécédents familiaux et personnels : des antécédents de pathologies chroniques, qu'ils soient familiaux ou personnels sont des facteurs de risque d'en développer de nouvelles.

- L'accessibilité alimentaire, comme leur prix ou leur disponibilité, régulent également le niveau de consommation d'aliments sains ou délétères.
- Aspect psycho-social (183,184):
 - La personnalité et les habitudes du patient sont de très bons indicateurs de l'état de santé, et de la prédictibilité d'apparition de pathologies chroniques :
 - Le défaut d'activité physique est un critère majeur, puisqu'il a pour conséquence le déséquilibre de la balance énergétique vers l'anabolisme, donc la prise de poids. De même, vivre dans des zones résidentielles exemptes d'aménagements sportifs favorise la sédentarité. Etant donné l'impact du niveau d'activité physique sur l'apparition ou la protection contre les pathologies chroniques, interroger le patient sur ce sujet donne des indications majeures.
 - Certaines habitudes ou contraintes, comme un faible temps consacré au repas, la consommation d'aliments préparés ou la prise de repas hors-domicile sont des causes d'alimentation délétère.
 - Certaines habitudes, comme le grignotage, la réponse au stress par l'alimentation excessive, ou les troubles du comportement alimentaire accentuent une alimentation peu saine. Le praticien peut apprécier ces troubles par l'interrogatoire, l'analyse et l'écoute attentive.
- La réalisation de bilans nutritionnels comme le MiniNutritional AssessmentTM de NestléTM, ou d'évaluation de la consommation permettent de standardiser et objectiver l'état nutritionnel du patient.

4.2. Conseils de nutrition pour les personnes atteintes de pathologies chroniques

En ce qui concerne l'aspect nutritionnel des personnes atteintes de pathologies chroniques, les recommandations sont sensiblement les mêmes que ceux présentés pour un adulte sain (voir « Recommandation nutritionnels »). Cependant, des ajustements spécifiques à ces pathologies chroniques sont nécessaires.

- Maladies cardiovasculaires et HTA(185,186) :
 - Il est recommandé dans ce modèle de favoriser une alimentation riche en poissons maigres et gras (merlu, saumon, lotte, cabillaud, maquereau, hareng...), légumes frais (haricot, épinard, bette, carotte, poivron, radis, concombre, courge...), fruits frais (pomme, poire, pêche, abricot, nectarine, kiwi, orange...), céréales complètes (blé, seigle, avoine, orge, quinoa, riz, millet...), Légumineuses (pois, haricot, lentille, soja...), « bonnes » matières grasses telles que les huiles (huile d'olive pour la cuisine, huiles de colza et olive pour les vinaigrettes, huile de noix, noisette, sésame, noisette, avocat...), fruits et graines protéolégumineux(es) (noix, noisette, amande, pistache, tournesol, courge...)
 - Augmenter sa consommation de fibres alimentaires
 - Réduire sa consommation de sel à moins de 1500 mg de sodium par jour : limiter le sel lors de la préparation culinaire, toujours goûter un plat avant de le saler, assaisonner à l'aide de poivre, d'herbes et d'épices, éviter de poser la salière sur la table et consommer des portions raisonnables de certains aliments fortement contributeurs aux apports en sel, comme le pain, les charcuteries sèches ou les fromages.
 - Privilégier une bonne hydratation par l'eau en évitant les boissons sucrées de type soda
 - Pratiquer une activité physique régulière (au moins 30 minutes de marche active par jour)
- Diabète : les fluctuations glycémiques étant mal maîtrisées chez les personnes atteintes de diabète, il est recommandé de consommer des glucides à faible index glycémique, de préférence des glucides complexes, comme les céréales complètes ou des légumineuses(187).
 - Prendre trois repas équilibrés par jour et, au besoin, des collations. Évitez de sauter des repas. Respecter un horaire de repas régulier. Ceux-ci devraient être espacés d'environ 4 à 6 heures. Les collations devraient être prises de 2 à 3 heures après le repas, s'il y a lieu.
 - Manger une variété d'aliments provenant des différents groupes alimentaires : légumes et fruits, féculents, lait et substituts, viandes et substituts.
 - Choisir des aliments riches en fibres alimentaires : légumes et fruits, produits céréaliers à grains entiers, légumineuses, noix et graines, etc.

- Limiter la consommation d'aliments sucrés et peu nutritifs (gâteaux, pâtisseries, sucreries, chocolat, biscuits, cassonade, miel, mélasse, sirops, confitures, etc.). Ceux-ci ne devraient être consommés qu'en petite quantité et de façon occasionnelle.
- Privilégiez l'eau pour s'hydrater plutôt que les jus de fruits et les boissons sucrées.
- En cas de consommation de substituts du sucre (aspartame, sucralose, cyclamates, saccharines, stevia, etc.) ou des produits qui en contiennent, le faire avec modération.
- En cas de consommation d'alcool, le faire de préférence en mangeant et respecter les quantités recommandées.
- Porter une attention particulière aux portions et à la répartition des aliments contenant des glucides : fruits, féculents, lait et substituts, légumineuses, certains légumes et aliments avec sucre ajouté.
- Obésité(188) : La nécessité de perdre du poids chez les individus obèses demande une alimentation pauvre en sucres rapides, pauvre en graisses (notamment saturées), et une activité physique accrue. Ceci permet une balance énergétique négative.
- Cancer : la ligue contre le cancer résume les conseils diétético-nutritionnels en fonction du type de cancer considéré. Dans tous les cas, une surveillance de l'évolution pondérale, une IMC comprise entre 20 et 25 Kg/m², une activité physique régulière, un arrêt du tabac et une consommation d'alcool inférieure à 1 verre par jour sont recommandés(189,190).
 - Cancer du côlon et du rectum : Incorporer suffisamment de fibres dans le régime alimentaire, en mangeant des fruits et des légumes, du pain complet, des pâtes complètes, des légumineuses... Consommer peu (max. 500 g par semaine) de viande rouge comme le bœuf, le porc et l'agneau, et évitez autant que possible la viande transformée (charcuterie, pâté, salami, saucisse, haché préparé...). Veiller à un apport en calcium et vitamine D suffisant.
 - Cancer du foie
 - ↳ Limiter la consommation d'alcool à maximum 1 verre par jour. Dans l'idéal, s'abstenir de consommer de l'alcool.
 - Cancer de l'œsophage, du pharynx et du larynx
 - ↳ La prise de compléments de vitamine E peut permettre d'atténuer les effets secondaires durant un traitement pour un cancer de la tête, du cou ou de l'œsophage. Par contre, il convient d'arrêter cette prise après les traitements. Une utilisation prolongée pourrait en effet faire augmenter le risque de rechute et de mortalité.

➤ Cancer de la prostate

Manger suffisamment de fruits (2 portions par jour, soit environ 250g) et de légumes (300g par jour). Limiter la consommation de graisses saturées, principalement présentes dans les produits gras d'origine animale (beurre, viandes grasses, produits laitiers entiers...).

Selon les résultats d'une étude récente, une consommation importante d'acides gras oméga-3 de poisson (poisson gras ou complément d'huile de poisson) pourrait faire augmenter le risque de cancer de la prostate. Il est donc préférable d'éviter les compléments alimentaires d'huile de poisson. Quant au poisson lui-même, il vaut mieux en limiter la consommation à deux fois par semaine (poisson maigre ou demi-gras : cabillaud, haddock, sole, raie, merlan, thon, dorade, truite, flétan,...), voire à une fois par semaine s'il s'agit de poisson gras (saumon, hareng, sardine, anguille...).

➤ Cancer du sein

Incorporer suffisamment de fibres dans le régime alimentaire, en mangeant des fruits et des légumes, du pain complet, des pâtes complètes, des légumineuses...

Limiter la consommation de graisses saturées, principalement présentes dans les produits gras d'origine animale (beurre, viandes grasses, produits laitiers entiers...). Contrairement à ce qu'on a longtemps cru, une consommation modérée d'aliments à base de soja ne semble pas présenter de risque pour les personnes qui ont eu un cancer, même en cas d'hormonothérapie.

- Maladies neurodégénératives(191) : La principale conséquence des maladies neurodégénératives est la dénutrition liée à la perte d'autonomie du patient. Ainsi, il est recommandé d'enrichir les repas par des aliments à forte densité nutritionnelle et/ou énergétique, de vérifier que ces repas soient bien pris, d'adapter l'alimentation aux troubles de comportement du patient, et de surveiller l'état nutritionnel du patient et de son aidant. D'autres spécificités peuvent également être mis en lumière :
 - La consommation d'acides gras polyinsaturés (trouvés dans les noix, les graines, le poisson et les légumes verts à feuilles) et d'acides gras mono-insaturés (présents dans l'huile d'olive, l'avocat et les noix) diminue le risque de dépression. Plus particulièrement, la consommation de graisse type « Oméga-3 » diminuerait le risque de psychoses.
 - Un régime riche en extraits de fraise, myrtilles ou mûres conduirait à une régression des déficits liés à l'âge portant sur les fonctions nerveuses et le comportement, sur les fonctions d'apprentissage et sur la mémoire. Les anthocyanines de ces baies rouges peuvent induire à forte dose, des mécanismes permettant d'éliminer les déchets cellulaires qui, accumulés dans le cerveau, sont en partie responsables de déficits cognitifs.
 - Le traitement de la schizophrénie optimisé par une complémentation en vitamines B (B6, B8, B12) permettrait de réduire significativement les symptômes psychiatriques.
 - Le raisin et donc le vin contiennent beaucoup de resvératrol, puissant antioxydant, dont l'effet neuroprotecteur dans le cas de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer a été démontré chez l'animal. Les épinards et les brocolis sont aussi des sources de resvératrol.
 - La consommation d'aliments riches en vitamine A (foie) ou précurseurs de vitamine A (abricots, carottes) permet à l'organisme de produire l'acide rétinoïque, substance jouant un rôle primordial dans la plasticité cérébrale et la formation de nouveaux neurones, donc intéressante pour les personnes âgées et celles souffrant de la maladie d'Alzheimer.

4.3. Conseils à associer à la mise en place et au suivi d'un programme de restriction alimentaire

4.3.1. Prérequis

La restriction calorique consiste en la réduction drastique de la ration calorique, tout en assurant un apport qualitatif convenable. C'est une pratique qui n'est pas sans risque et peut, si mal pratiquée, conduire à de graves carences alimentaires. Sa principale indication est préventive, et non curative. Toute mise en place d'un tel régime doit se faire sous l'avis et la surveillance stricte d'un médecin nutritionniste ou à défaut d'un professionnel compétent et adapté.

- Tout adulte sain après avis médical peut pratiquer une restriction calorique à condition d'être régulièrement suivi par un professionnel compétent et adapté.
- En raison de leurs besoins accrus pour la croissance, la restriction calorique est déconseillée chez les enfants et adolescents sains. Toutefois si le patient le désire vraiment, un programme de diète adapté peut être mis en place sous la surveillance stricte d'un médecin nutritionniste ou à défaut un professionnel compétent et adapté.
- Pour les mêmes raisons tout régime hypocalorique et à proscrire chez la femme enceinte et allaitante.
- En raison de sa fragilité accrue et dans son plus grand risque de dénutrition, la personne âgée constitue un terrain particulier pour la pratique d'un régime hypocalorique. Celui-ci peut s'il le souhaite, et en cas d'avis médical favorable, pratiquer une restriction calorique à condition d'adapter ses apports nutritionnels et de bénéficier d'un suivi accru par des professionnels compétents et adaptés.
- Étant donnés les effets amaigrissant de la restriction calorique, celle-ci peut être conseillée au sujet obèse ou en surpoids. Elle doit tout de même être modérée, adaptée, et régulièrement suivie par un professionnel compétent et adapté.
- Étant donnés les effets bénéfiques sur la glycémie, l'insulinémie, la cholestérolémie et la tension artérielle, la restriction calorique peut-être proposée en complément de mesures hygiéno-diététiques adaptées, d'un état stabilisé et d'un avis médical favorable.
- Bien que des effets positifs aient été démontrés en oncologie, il convient de rester prudent quant à la pratique d'un tel régime par un individu considérablement affaibli. Si toutefois celui-ci le souhaite et en l'absence de toute contre-indication médicale il est possible de mettre en place un régime hypocalorique sans malnutrition et sous la surveillance accrue de professionnels compétents et adaptés.

Dans tous les cas la restriction calorique ne peut être effectuée seul, doit être régulièrement suivie par un professionnel compétent et adapté, et arrêtée ou au moins ajustée en cas d'effets indésirables imputables à cette pratique (tremblements, vertiges, palpitations, asthénies, nausées...).

4.3.2. Mise en place d'une restriction calorique :

a) L'entretien motivationnel(192) : Permet de définir et clarifier les réelles motivations du patient. Il est crucial, et doit donc être clairement approfondi. Ceci permettra par la suite une meilleure observance du régime. Il existe de nombreux outils et de nombreuses manières de les utiliser, comme des questionnaires spécifiques ou les 5 pourquoi. Certains principes semblent plus efficaces cependant :

- Manifester de l'empathie
- Révéler d'éventuelles contradictions
- Rester neutre et impartial
- Renforcer le sentiment de liberté
- Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle
- Utiliser autant que possible des questions ouvertes
- L'écoute en écho (la reformulation du discours)

b) Définir les objectifs : Permet de clarifier les objectifs à atteindre afin d'accorder les engagements du patient et du professionnel. Ceux-ci sont également en accord avec l'état physiologique du patient :

- Valeur de la ration calorique :

➤ Calcul du besoin dû au Métabolisme de Base (MB): Formule de Harris-Benedict-Roza-Shizgal pour les personnes de moins de 70 ans ou moins de 124,9 kg ; ou Black et al. pour les personnes de plus de 70 ans, ou plus de 125 kg.

	Femme	Homme
<70 ans Et/ou <124,9 kg	$9,740 \times P$ $+ 172,9 \times T$ $- 4,737 \times A$ $+ 667,051$	$13,707 \times P$ $+ 492,3 \times T$ $- 6,673 \times A$ $+ 77,607$
>70 ans Et/ou >125 kg	$230 \times (P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13})$	$259 \times (P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13})$
P = Poids (en kg), T = Taille (en m), A = Age (en années)		

Tableau représentant les méthodes de calcul du Métabolisme de Base suivant la population considérée (Sources : Harris-Benedict, Roza-Schizgal, Black et al)

- Questions sur les habitudes de vie : donne une approximation de la dépense calorique totale quotidienne, et donc le besoin calorique total quotidien.
 - Evaluation de l'état nutritionnel du patient : un questionnaire sur les habitudes alimentaires et une analyse biologique permettent d'évaluer l'état nutritionnel du patient, et donc écarter tout risque pour la santé de celui-ci.
- c) Restreindre progressivement : instaurer de faibles restrictions, suivre l'effet par suivi pondéral, bilans nutritionnels et ressentis personnels. Puis instaurer une nouvelle restriction par paliers si le précédent est toléré.
 - d) S'assurer d'un régime complet en macro et micro-nutriments afin d'éviter toutes carences, ajusté en fonction de l'état physiologique du patient.
 - e) Limiter la RC à 25% de l'AJR, seuil au-delà duquel des effets délétères commencent à apparaître. Une RC de 10 à 20% semble être l'idéal.
 - f) Rester disponible, notamment pendant les moments critiques du régime, comme les réductions de palier.
 - g) Un suivi pondéral est à effectuer à chaque entretien qui doit avoir lieu dans des intervalles maximums d'un mois. Toute perte de poids non désirée supérieure à 5% entre 2 entretiens demande l'arrêt du régime et une réévaluation nutritionnelle.
 - h) L'élaboration d'un carnet de suivi, ainsi qu'une éducation nutritionnelle du patient améliore l'observance, l'autonomie du patient et la réduction d'effets indésirables.

4.4. Quelques pratiques complémentaires pour optimiser la RC

4.4.1. Améliorer l'observance du régime

L'observance désigne ici l'adéquation entre le comportement du patient et le régime proposé(193). Elle varie selon l'état physiopathologique du patient, les contraintes du régime, des facteurs psychosociaux, mais aussi selon la pertinence de la mise en place du suivi. En effet, le suivi de principes hygiéno-diététiques s'avère surtout bénéfiques sur le long terme, impliquant donc une observance « chronique »(194). Pour cela, certains principes semblent faire consensus(195) :

- L'éducation thérapeutique et hygiéno-diététique(196) : L'information du patient est le premier pas pour mettre en place une bonne observance, le patient étant plus conscient, il devient plus responsable. Elle doit se faire en termes simples, clairs et compréhensibles. Elle porte sur sa physiologie et ses mécanismes, sur les objectifs nutritionnels et ses motivations, les bénéfices attendus, mais aussi les risques et effets secondaires du régime. Toutefois, le professionnel ne peut pas se contenter de délivrer une information, un programme et des recommandations. Il doit aussi explorer la perception du patient sur celles-ci et évaluer ce qu'il a retenu de l'information qu'il a reçue, par questionnement ou reformulation par exemple. L'exploration cognitive, comportementale et émotionnelle du patient est indispensable, car la connaissance de la situation et ses conséquences est rarement suffisante pour changer durablement un comportement.
- La qualité de la relation patient/soignant : une relation de confiance, où le soignant est encouragé à développer une implication affective où la compréhension, le non-jugement, la non-moralisation, l'écoute et l'encouragement sont essentiels. Il cherchera à mettre en place une coopération négociée qui aboutira à un contrat d'observance, améliorant ce dernier(197).
- En ce qui concerne les repas, il est plus simple de suivre un régime lorsque la saveur, le goût, la texture, et/ou la palatabilité sont attractives. Le fait de cuisiner soi-même ses repas en améliorent la qualité, et favorise la responsabilisation de l'observant.
- Des repas simples, conviviaux, variés et exempts d'interdits (dans le cadre d'une consommation modérée) favorisent l'adhérence psycho-socio-émotionnel.
- Afin d'éviter de compter les calories et de « craquer », il peut être judicieux d'élaborer des programmes nutritionnels lors d'entretiens réguliers. Ceux-ci sont plus efficaces lorsqu'ils sont clairs, raisonnables et flexibles.
- L'élaboration d'un carnet de suivi, ou la tenue d'un journal diététique par le patient est un excellent moyen d'améliorer l'observance. Le sujet peut ainsi noter ses impressions et réflexions, pour prendre un recul sur son vécu.
- La participation à des groupes de parole est également un excellent moteur de changement et d'observance, l'individu étant encouragé par la norme sociale commune.

4.4.2. L'Activité Physique (AP)

4.4.2.1. Définitions

L'activité physique correspond à tous les mouvements de notre corps produits par la contraction des muscles et qui entraînent une dépense en énergie supérieure à celle du repos(198).

Ses bénéfices sont détaillés dans “Facteurs comportementaux”: ils permettent la prévention du diabète, de l'obésité, des maladies cardio-vasculaires, de cancers, de maladies respiratoires et maladies neurodégénératives, en plus d'améliorer la qualité et la quantité du sommeil, la santé globale et la qualité de vie.

L'AP peut être pratiquée au quotidien (activités domestiques, travail, transport, promenades...) ou dans le cadre d'activités sportives. Quatre grands types d'activité physique peuvent être distingués :

- L'endurance: capacité à effectuer une AP sur une durée prolongée, sans interruption, sans essoufflement ni douleur musculaire notable.
- Le renforcement: Permet de construire et entretenir la force et la constitution musculaire, afin de prévenir les chutes et blessures.
- La souplesse: Permet d'augmenter l'amplitude articulaire, afin de permettre une plus large palette de mouvement.
- Equilibre: Permet une meilleure stabilité, donc de prévenir des chutes.

Contexte	Activité physique d'endurance	Renforcement musculaire	Équilibre	Souplesse
Domestique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marche rapide, en montée ➤ Montée d'escaliers ➤ Travaux ménagers (passer l'aspirateur...) ➤ Jardinage, Bricolage 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marche rapide, en montée ➤ Montée d'escaliers ➤ Port de courses ou de charges ➤ Bricolage incluant des travaux de force, jardinage (creuser, bêcher, pelleter etc.) ➤ Gym suédoise 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se tenir debout sur une jambe ➤ Se tenir debout en fermant les yeux 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Travaux ménagers
Déplacements actifs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Montée d'escaliers ➤ Marcher ou prendre son vélo pour se rendre dans un commerce de proximité, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Montée/descente d'escaliers 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utiliser le vélo, la trottinette ➤ Marcher en suivant une ligne sur le sol, ou le bord d'un trottoir 	
Loisir	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marche prolongée, nordique ➤ Natation ➤ Vélo ➤ Rameur ➤ Course à pied ➤ Gymnastique aérobic, aquatique ➤ Danse 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Musculation ➤ Vélo ➤ Danse ➤ Natation ➤ Gymnastique aquatique ➤ Tai-chi ➤ Yoga ➤ Pilate 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vélo ➤ Danse ➤ Pétanque ➤ Golf ➤ Tai chi, Yoga ➤ Marche, exercices posturaux et d'équilibration à partir de supports instables ou sous conditions sensorielles particulières 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tai chi, Yoga, Pilate ➤ Exercices d'assouplissements spécifiques (étirements)

Tableau représentant des exemples d'activités physique pour chaque type d'objectif recherché, en fonction du contexte de pratique (Sources: mangerbouger.fr)

Une AP se mesure également par son intensité. Plus cette intensité augmente, plus les dépenses énergétiques seront importantes.

Pour les professionnels de santé Les différentes activités physiques peuvent être classées en 5 grandes catégories en fonction de leur intensité, estimée en MET (cette mesure représente un multiple de l'énergie dépensée au repos) et détaillés dans le tableau ci-dessous :

Pour le grand public Les différents types d'activités physiques peuvent être classés en 5 catégories en fonction de leur intensité subjective, c'est-à-dire ce qui est ressenti par chacun pendant l'activité. En conséquence, en pratiquant le même effort deux individus peuvent avoir des ressentis très différents. Toutefois, certaines approximations peuvent être effectuées en se référant à un adulte moyen, de 30-40 ans, pratiquant une activité physique régulière modérée (environ 30 mn de marche active par jour).

Type d'activité	Valeur en MET	Effets observés	Exemples d'activités
Activités sédentaires	< 1,6 MET	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas d'essoufflement ➤ Pas de transpiration ➤ Effort ressenti sur une échelle de 0 à 10 : < 2 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Regarder la télévision ➤ Lire, écrire, travail de bureau (position assise)
Activités de faible intensité	1,6 - 3 METs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas d'essoufflement ➤ Pas de transpiration ➤ Effort ressenti sur une échelle de 0 à 10 : 3 à 4 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marcher (< 4 km/h) ➤ Promener son chien ➤ Conduire (voiture) ➤ S'habiller, manger, déplacer de petits objets ➤ Activités manuelles ou lecture (debout)
Activités d'intensité modérée	3 - 6 METs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essoufflement modéré ➤ Conversation possible ➤ Légère transpiration ➤ Effort ressenti sur une échelle de 0 à 10 : 5 à 6 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marcher d'un bon pas (~ 100 pas/min ou 4-6,5 km/h) ➤ Course à pied (< 8 km/h) ➤ Vélo (<15 km/h) ➤ Monter les escaliers (vitesse faible) ➤ Nager (loisirs)
Activités d'intensité élevée	6 - 9 METs ;	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essoufflement marqué, conversation difficile ➤ Transpiration abondante ➤ Effort ressenti sur une échelle de 0 à 10 : 7 à 8 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Marche (> 6,5 km/h ou en pente) ➤ Course à pied (8 - 12 km/h) ➤ Vélo (15-25 km/h) ➤ Monter rapidement les escaliers ➤ Déplacer des charges lourdes
Activités d'intensité très élevée	≥ 9 METs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essoufflement très important ➤ Conversation impossible ➤ Transpiration très abondante ➤ Effort ressenti sur une échelle de 0 à 10 : > 8 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Course à pied (>10 km/h) ➤ Cyclisme (> 25 km/h) ➤ Saut à la corde

Tableau représentant les différents niveaux d'intensité d'une activité physique, perçue selon une échelle objective, des sensations subjectives et des exemples d'activité associées (Sources: Mangerbouger.fr)

4.4.2.2. Les recommandations

L'activité physique doit être adaptée à chacun. En cas de pratique sportive intense, il est conseillé d'effectuer un suivi médical régulier, et de bien s'hydrater, en particulier en cas de forte chaleur.

Il est recommandé de procéder de manière progressive, cela se traduit(199) :

- Lors de chaque occasion de pratique, par une augmentation progressive de l'intensité, en essayant de commencer par un échauffement musculaire et de terminer par des étirements. Ceci permet de prévenir lésions et courbatures.
- Au fur et à mesure des séances de pratique, par une augmentation progressive de la durée, puis de la fréquence de pratique, et enfin de l'intensité de l'activité physique, en fonction de ses capacités.
- Il est aussi fortement recommandé de varier les activités physiques dans leurs types et leur intensité.
- Pour en tirer un maximum de bénéfice, notamment sur la qualité du sommeil, il est recommandé de pratiquer de préférence de jour, en extérieur si possible. La plage horaire idéale se situe entre 15h et 19h, lorsque la température corporelle est la plus élevée, permettant une meilleure adaptation à l'effort. Tout autre moment ou contexte reste cependant bénéfique. De plus, L'AP pratiquée le soir est plutôt déconseillée du fait de la forte production d'hormones « éveillantes » (catécholamine, cortisol, etc.) pendant l'adaptation à l'effort, et la durée de dissipation de chaleur. Cependant, cela ne fut véritablement démontré que lors d'efforts intenses (>60% FCMax) et de longue durée (>40 mn)(Oda 2014 « pre-sleep exercice »).

L'OMS a publié en 2010 une synthèse de recommandation en matière d'activités physiques en fonction de l'âge, dont voici le résumé(200) :

- De 5 à 17 ans
 - Accumuler au moins 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à soutenue.
 - Le fait de pratiquer une activité physique pendant plus de 60 minutes apporte un bénéfice supplémentaire pour la santé.
 - L'activité physique quotidienne devrait être essentiellement une activité d'endurance. Incorporées au moins trois fois par semaine des activités d'intensité soutenue, notamment celles qui renforcent le système musculaire et l'état osseux.

- De 18 à 64 ans
 - Pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
 - L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.
 - Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
 - Des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués au moins deux jours par semaine.
- 65 ans et plus :
 - Pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
 - L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.
 - Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, augmenter la durée de l'activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
 - Si la mobilité est réduite, pratiquer une activité physique visant à améliorer l'équilibre et à prévenir les chutes au moins trois jours par semaine.
 - Pratiquer des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires au moins deux jours par semaine.
 - S'il est impossible de pratiquer la quantité recommandée d'activité physique en raison de l'état de santé, être aussi actifs physiquement que les capacités et l'état le permette.

4.4.3. Le repos, la récupération

Les bénéfices du régime et de l'effort de l'organisme en général sont observés pendant les phases de récupération(201).

C'est pour cela qu'une récupération de qualité, notamment grâce à un sommeil construit et de qualité est importante. Ses bénéfices sont globaux : neuro-psychologiques, émotionnels, cardio-vasculaires, hormonaux, immunologiques, ostéo-musculaires... Le Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS) du centre Hospitalo-Universitaire Vaudois, la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil, ainsi que la fondation du sommeil proposent des recommandations pour un sommeil de qualité(202–204).

- Dormir un minimum de 7h à un maximum de 9h pour plus de 95% de la population. Mettre un réveil pour se lever.
- Dormir à des heures régulières afin de favoriser un rythme circadien efficace, l'idéal se situe entre 21h et 7h suivant les chronotypes.
- S'exposer à la lumière naturelle solaire pendant la journée, même pour quelques minutes. Les écrans et appareils « UV » ne rendent pas un tel bénéfice.
- Préférer les sommeils monophasiques plutôt que des sommeils interrompus.
- En raison de son élévation de la température corporelle, éviter les activités physiques intenses et prolongées tard le soir. De même, les douches chaudes réchauffent le corps et allongent le temps d'endormissement. Les douches tièdes, ou fraîches (sans être froides) favorisent l'endormissement.
- Comme pour l'activité physique, éviter les activités intellectuelles trop stimulantes, comme tenter de résoudre des problèmes ou ruminer des flots de pensées anxiogènes. Des exercices de relaxation comme la méditation, l'art créatif simple ou la sophrologie sont d'excellents exemples.
- Eviter les somnifères, drogues et l'alcool qui, bien que favorisent l'endormissement, déstructurent le sommeil, le rendant moins réparateur. Des recherches récentes suggèrent que la prise chronique de mélatonine pourrait avoir des effets néfastes chez les femmes enceintes, allaitantes et patients atteints d'épilepsie.
- Eviter de manger trop gras, salé, sucré, épicé le soir. Manger léger mais suffisamment pour ne pas s'endormir avec la faim. Une soupe, des légumes ou une salade légère sont suffisants. De même, éviter de s'allonger dans l'heure qui suit le repas. Dans l'idéal, respecter une durée d'environ 2h entre le dîner et le coucher.
- Dans la chambre, aménager pour qu'elle soit au calme, tempérée (entre 19 et 21°C dans l'idéal), et aérée. Si possible, dormir dans le noir total, afin de favoriser la sécrétion de

mélatonine, l'hormone du sommeil. Dans la même idée, éviter les écrans une heure avant de se coucher, la lumière bleue étant démontrée comme allongeant le temps d'endormissement, et diminuant la qualité du sommeil.

- Investir dans un matelas et un oreiller adapté.
- Eviter de traîner et travailler au lit afin que le cerveau n'associe celui-ci qu'au sommeil et activités sexuelles. Lire reste possible, mais au maximum 30 mn.
- En cas de réveils nocturnes, éviter les activités stimulantes. Sortir simplement du lit, aller dans une autre pièce quelques minutes sans trop s'éclairer, puis revenir au lit. Des recherches indiquent que regarder l'heure pendant la nuit déclenche un calcul inconscient du temps de sommeil restant par le cerveau, induisant une légère anxiété. Cacher l'heure réduit légèrement le temps d'endormissement après un réveil nocturne.

Si malgré ces conseils le sommeil reste perturbé, ou s'il est difficile de les suivre (ex : travail nocturne), consulter un spécialiste du sommeil est recommandé. Dormir impacte le reste de la vie quotidienne, investir dessus est primordial.

5. Différents régimes et typologie alimentaires alternatifs à la RC

5.1. Le jeûne intermittent

Le jeûne intermittent (JI) est un terme recouvrant une famille de régimes alimentaires consistant à alterner des périodes de jeûne et des périodes d'alimentation normale. L'objectif est de réduire le poids, dont la masse grasse, améliorer la sensibilité à l'insuline, et assurer le turn-over des adipocytes par la mobilisation des réserves énergétiques.

Le JI peut être regroupé en 3 catégories :

- Le jeûne complet : consiste en l'arrêt total de s'alimenter, éventuellement consommer de l'eau, voire du thé/café, mais sans sucre.
- Le jeûne partiel : Consiste en s'alimenter très peu les jours de « jeûne » : moins de 20% du besoin calorique.
- Les fenêtres d'alimentation restreintes : consiste en s'alimenter durant une fenêtre limitée de temps (exemple : 8h d'alimentation par 24h, ou 12h d'alimentation par 24h...)

Les effets de ce régime ont surtout été démontrés sur des individus sains, de poids normal ou en surpoids(205):

- Réduction de la masse grasse, du cholestérol LDL, des Triglycérides, de la Pression Artérielle, amélioration de la sensibilité à l'insuline
- Pas de réduction de la masse maigre
- Amélioration de la réponse au stress oxydatif, de la réparation de l'ADN et de l'autophagie
- Sensation de faim chronique, légèrement comblée par un faible apport calorique quotidien (moins de 20% du besoin journalier)

Jeûne intermittent	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Simple à mettre en place➤ Une efficacité démontrée pour les sujets sains de poids normal et en surpoids➤ Pas de perte de masse maigre	<ul style="list-style-type: none">➤ Une sensation de faim lors de phases de jeûne.➤ Un effet « yo-yo » en cas d'excès

Exemples de jeûnes intermittents : Jeûnes religieux, Fast-Mimicking Diet.

5.2. Le régime « low carb »

Le principe de ce jeûne consiste à réduire l'apport en glucide à moins de 10% de l'AJR, et augmenter l'apport en lipides à plus de 65% de l'AJR. Ceci a pour mécanisme de mobiliser la voie des corps cétoniques, et donc réduire les complications liées à une consommation excessive en sucres.

Les effets démontrés de ce régime se sont surtout illustrés en neurologie, notamment par la réduction du nombre de crises d'épilepsies pharmaco-résistantes (206). Une perte de poids sur le long terme supérieure aux régimes pauvres en graisse a également été relevé(207). Enfin, un potentiel effet bénéfique sur certains biomarqueurs comme l'insulinémie, la Triglycémie ou la pression artérielle, et une satiété comblée le rendent abordable sous certaines conditions.

Régime « low carb »	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Perte de poids efficace sur la durée➤ Des effets démontrés en neurologie➤ Satiété comblée	<ul style="list-style-type: none">➤ Restrictif et difficile à suivre➤ Quelques carences en micronutriments possibles.

Exemples de régimes « low carb » : régime cétogène, régime Atkins.

5.3. Régimes hyperprotéidiques

Ce régime a pour principe de réduire sa consommation de glucides et de graisses, tout en augmentant sa consommation de protéines (régime d'épargne protéique). Le but est de réduire l'incidence des maladies causées par des excès de sucre et graisse, tout en conservant la synthèse protéique.

Les effets le plus souvent relevé sont une perte de poids efficace, souvent spectaculaire durant les premières semaines(208) ainsi qu'une satiété souvent comblée.

Cependant, ce régime s'avère être inefficace sur le long terme avec une reprise de poids après la période d'adaptation(209) De plus, une dénutrition par réduction d'absorption d'aliments riches en fibres et micronutriments (céréales complètes, légumineuses, fruits et légumes frais...) et un risque accru de lésions rénales, d'hyperuricémie, et de risque CV sont régulièrement relevés(208,210,211)

Régime hyperprotéinés	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Perte de poids efficace les premières semaines➤ Satiété comblée	<ul style="list-style-type: none">➤ Inefficace sur la durée➤ Carences en micronutriments fréquentes➤ Risques accrus de maladies métaboliques et cardio-vasculaires

Exemples de régimes hyperprotéinés : Régime Dukan, Régime ProtiFast.

5.4. Régimes « naturels »

Les régimes naturels consistent à se nourrir comme nos ancêtres de l'époque préhistorique : exclusion de produits issus de l'agriculture et de l'industrie comme les céréales, légumineuses, laitages, huiles, glucides raffinés... L'alimentation est exclusivement constituée de viandes maigres d'herbivores élevés en liberté, de fruits et légumes poussant selon des conditions « naturelles » (de saison, sans produits ajoutés...). Ceci est justifié par le fait que nous n'avons pas encore eu le temps de nous adapter à notre régime alimentaire actuel, ce qui est la cause de nombreux troubles.

Les effets démontrés de ce régime sont certaines pertes de poids, et une réduction de maladies métaboliques dues à la consommation de produits industriels délétères(212). Cependant, des carences, notamment en calcium, une inadaptation de ce régime à notre mode de vie, et une toxicité accrue causée par la digestion d'aliments crus semblent limiter ce régime(213).

Régime « naturels »	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Quelques effets cardio-vasculaires bénéfiques démontrés➤ Satiété comblée	<ul style="list-style-type: none">➤ Assez peu efficace sur la durée➤ Toxicité de certains aliments crus➤ Carences en micronutriments fréquentes➤ Inadapté à notre mode de vie actuel

Exemples : Régime sans gluten, paléo, Seignalet.

5.5. Régime méditerranéen

Ce régime consiste en s'alimenter selon les traditions des populations méditerranéennes, et conformément aux recommandations des médecins de l'antiquité (Hippocrate, Galien, Avicenne...).

Ce régime se compose principalement de fruits, légumes, céréales et légumineuses, agrémentés de poisson et laitages en moindre quantité, ainsi que d'oléagineux, huile d'olive et herbes aromatiques.

Les charcuteries et viandes rouges sont très peu présentes. Suivant les pays, on peut également trouver une consommation modérée de vin rouge.

En outre, ce régime s'accompagne également d'une plus grande durée consacrée aux repas, qui conservent leur convivialité.

Les effets bénéfiques de ce régime sont nombreux, les principaux étant la protection et réduction du nombre de maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension, le cancer colorectal, les maladies cardio-vasculaires ou encore neurodégénératives(214–216).

Régime méditerranéen	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Effets protecteurs vis-à-vis de nombreuses maladies chroniques➤ Possible effets curatifs pour certaines maladies chroniques➤ Recommandé par de nombreux médecins depuis l'antiquité<ul style="list-style-type: none">➤ Convivial et satiétogène➤ Nombreuses variantes possibles	<ul style="list-style-type: none">➤ Difficile d'accès dans certaines parties du monde

Exemples : régime crétois, cuisine provençale, cuisine marocaine.

5.6. Régime végétarien et ses dérivés

Le principe général de ces régimes est d'exclure partiellement (végétarisme, flexitarisme, pescétarisme) ou totalement (végétalisme) les aliments d'origine animale. Les motivations de ce régime dépassent souvent la simple volonté d'être en bonne santé, puisqu'elle défend également le droit des animaux, et la réduction de la pollution produite par l'élevage intensif.

Les effets bénéfiques de ces régimes sont démontrés dans de nombreuses études, comme la réduction de la mortalité totale(217), ou l'incidence de nombreuses maladies chroniques. Ceci est principalement dû à l'exclusion d'aliments augmentant ces taux (viandes rouges, œufs, laitages...).

Cependant, quelques études démontrent une carence en vitamine B12 chez les végétaliens, une réduction de la densité osseuse, et une possible augmentation du taux de dépression vraisemblablement dû aux interdictions alimentaires(217–219). Enfin, un régime excluant toute protéine d'origine animale pourrait être une cause de réduction de masse musculaire et de performance physiques dans des activités de force pure(220).

Végétarisme et dérivés	
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">➤ Effets protecteurs vis-à-vis de nombreuses maladies chroniques➤ Régime suivi par de nombreuses éminentes personnalités (Pythagore, Gandhi, Einstein...)<ul style="list-style-type: none">➤ Ecologique➤ La quasi-totalité des nutriments peuvent être trouvés ailleurs que dans les produits d'origine animale.	<ul style="list-style-type: none">➤ Carences en vitamines B12 chez les végétaliens nécessitant une alimentation enrichie➤ Quelques dépressions relevées, plus relative à l'interdit alimentaire qu'au régime en lui-même.➤ Réduction de la masse musculaire et de la force pure dans des conditions à hautes exigences

Exemples :

- Végétarisme : exclusion totale de la chair animale (inclusion plus ou moins partielle de laitages et œufs)
- Flexitarisme : Exclusion partielle de la chair animale
- Pescitarisme : Exclusion partielle de la chair animale, inclusion de poisson et produits de la mer
- Végétalisme : Exclusion totale de tous produits d'origine animale, produits de la mer, laitages, miel et œufs compris.
- Véganisme : végétalisme total : exclus les mêmes catégories que le végétalisme, mais également des produits non comestibles sur des animaux comme les cosmétiques ou les vêtements (fourrure, soie, cuir...)

5.7. Les régimes minceur et leur impact sur la santé

5.7.1. Quelques chiffres

D'après l'étude INCA 2(221) :

- 23,6 % des adultes déclarent suivre ou avoir suivi un régime amaigrissant l'année précédant l'enquête.
- 30 % des femmes ayant un IMC « normal »⁹ et 15 % des femmes minces (IMC < 22), ont suivi un régime amaigrissant pendant l'enquête ou avaient suivi un régime amaigrissant pendant l'année précédant l'enquête.
- Le surpoids et l'obésité touchent respectivement 32 % et 15 % des personnes de plus de 18 ans en France ; 60% des femmes et 44% des hommes souhaitent peser moins.
- Chez les adolescentes de 11 à 14 ans, 47 % souhaitent peser moins.

D'après le rapport d'expertise réalisé par l'Anses(222) :

- 80 % des sujets reprennent du poids un an après la fin de leur régime
- Pour plus de 80 % des phases de régime étudiées, l'apport en protéines est supérieur à l'apport nutritionnel conseillé (ANC). Pour certains d'entre eux, les apports sont deux à trois fois supérieurs aux ANC.
- Plus de la moitié des phases de régime étudiées présente des apports en lipides supérieurs à l'ANC et 40% sont en dessous.
- 74% des phases de régimes proposent des apports en fibres inférieurs à l'ANC et parfois près de dix fois moindre.
- Seulement 26 % des phases de régimes étudiées respectent les recommandations d'apport en fibres.
- Pour 61 % des phases de régimes étudiées, le besoin nutritionnel moyen (BNM) en fer chez la femme n'est pas couvert.
- Le BNM en calcium chez l'adulte n'est pas couvert pour 23 % des phases de régime.
- La moitié des régimes étudiés proposés aux femmes correspond à des apports en magnésium inférieurs au besoin nutritionnel moyen.
- Pour 58% des phases de régimes étudiées, les apports en sodium sont supérieurs à la limite recommandée par l'OMS.
- 26 % des phases de régimes étudiées ne couvrent pas le besoin nutritionnel moyen pour la vitamine C.
- Dans 77 % des cas, les apports en vitamine D sont inférieurs au BNM, et les apports en vitamine E insuffisants dans 32 % des phases de régime.

5.7.2. Définition

Les régimes amaigrissants sont des pratiques alimentaires destinées à perdre du poids ou de la masse grasse, soit directement, soit par l'intermédiaire de pratiques complémentaires, et ceci dans un objectif sanitaire, psychosocial, esthétique, et/ou de performance.

A la suite des découvertes des bienfaits théoriques de la RC, et devant le besoin grandissant de modérer le risque sanitaire lié aux dérives alimentaires et à aux épidémies d'obésité, de nombreux chercheurs, professionnels de santé et industriels ont élaboré des régimes amincissants.

Devant l'offre pléthorique de méthode et pratique alimentaires, ainsi qu'en l'absence de réelle régulation, les autorités de santé française ont saisi en 2009 une commission d'expert pour statuer sur les risques des principaux régimes du marché.

De cette commission, l'ANSES publia un rapport en novembre 2010 appelé « Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement », dont le résumé est présenté plus bas.

5.7.3. Méthode de travail

L'expertise, conduite dans un cadre collectif et contradictoire par un groupe de travail composé d'experts dans divers domaines de la nutrition, a été réalisée en deux volets :

- Identification et caractérisation des régimes amaigrissants afin de déterminer leurs impacts sur les apports nutritionnels ;
- Analyse de la littérature scientifique afin d'identifier les conséquences biologiques d'éventuels déséquilibres nutritionnels, physio-pathologiques et psycho-comportementaux des régimes amaigrissants.

Au-delà de la population générale, une attention particulière a été portée à certaines catégories de la population se trouvant dans des situations physiologiques et de vulnérabilité particulière : enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes, personnes âgées, sportifs ou sujets ayant une activité physique intense.

5.7.4. Les différents régimes analysés

Le nombre de régime sur le marché évoluant chaque année, il est difficile d'en établir une liste exhaustive. La commission s'est concentrée sur les plus populaires, qui sont généralement des chefs de files de typologies de régimes. Beaucoup d'autres régimes sont analogues, et ont donc des effets similaires. Ceux-ci sont ici classés par ordre alphabétique:

- Régime du Dr Atkins : il comprend quatre phases. La première phase dure au moins deux semaines, durant lesquelles les sources de glucides (le sucre, les produits sucrés, les féculents, les légumineuses, les fruits, le lait, le yogourt etc.) sont à éviter et ne doivent pas dépasser 20 g de glucides par jour. La deuxième phase réintroduit graduellement des aliments contenant des glucides, comme des fruits, des produits céréaliers et des laitages. Cette phase dure jusqu'à ce que la perte de poids restante soit de 2 à 4 kg. La troisième phase ou phase de stabilisation permet d'augmenter de 10 g l'apport glucidique journalier. Quand le poids souhaité est stable pendant quatre semaines, il est possible de passer à la dernière phase. Cette dernière dure à vie et la quantité de glucides dépend de chaque individu et du niveau d'exercice physique.
- Régime Californien du Dr Guttersen : la phase 1 dure 10 jours durant laquelle les produits à base de farine raffinée, le sucre raffiné, les friandises à base d'édulcorants, les fruits, le vin, la pomme de terre sont supprimés afin de réduire l'accoutumance au sucre. Les quantités sont précisées en pourcentage de taille de l'assiette. La phase 2, à suivre jusqu'à l'atteinte du poids souhaité, inclut des fruits, un plus vaste choix de légumes, du yaourt maigre nature. Les friandises sans sucre sont permises, de même qu'un verre de vin par jour
- Régime « citron détox » : il n'est pas au sens propre un régime mais s'apparente plus à un jeûne. Ce dernier est donc constitué d'une boisson composée principalement de jus de citron et de sirop d'érable et de palme. Le citron aurait pour rôle d'agir « comme un détergent interne pour dissoudre les graisses en excès ». Ce régime doit être suivi entre 5 et 7 jours pour les débutants et durant 10 jours pour les personnes considérées comme plus expérimentées.
- Régime de la Chrononutrition du Dr Delabos : il a pour principe « d'associer la consommation d'aliments à l'horloge biologique du corps ». Le petit déjeuner doit être riche en lipides mais sans contenir de sucre, le déjeuner doit être riche en protéines, le goûter doit comporter des fruits et du chocolat noir et le dîner doit être « léger ». Ce régime nécessite de ne pas intervertir l'ordre des repas, de ne pas manger « à contretemps », de ne pas augmenter la part de « végétal » dans les plats, de calmer sa faim avec « l'animal » mais jamais avec le « végétal », etc.
- Régime du Dr Cohen proposé dans l'ouvrage « Maigrir, le grand mensonge » : la première étape, « le régime à effet booster », a pour objectif d'obtenir un amaigrissement rapide (5 kg en 15 jours), grâce à une alimentation pauvre en « sucres » (moins de 40 g/jour). Cette étape

ne doit pas être suivie plus d'un mois. La deuxième étape est le « régime équilibré » : selon l'auteur son niveau calorique doit être compris entre 1200 et 1500 kcal et nécessite une surveillance rigoureuse de l'alimentation tout en permettant de conserver une vie sociale. La troisième étape est la phase de consolidation durant laquelle il est recommandé qu'un des deux repas principaux respecte les menus des régimes évoqués plus haut. Au cours de ces étapes, l'auteur explique que si le poids est repris ou si la perte de poids connaît un palier, il est possible de revenir quelques jours au régime proposé au cours de la phase 1.

- Régime du Dr Dukan proposé dans l'ouvrage « Je ne sais pas maigrir » : la phase 1 du régime ou « phase d'attaque » (régime des protéines « pures ») est d'une durée de 5 jours. La « phase de croisière » (régime des protéines « alternatives ») consiste en une alternance de jours d'alimentation exclusivement protéique et de jours d'alimentation protéique associée à des légumes d'une durée moyenne d'une semaine par kilogramme perdu. La phase de consolidation du poids obtenu (durée de 10 jours pour chaque kg perdu) comprend les aliments protéinés consommés pendant la « phase d'attaque », les légumes consommés pendant la « phase de croisière », auxquels s'ajoutent une portion de fruit par jour (sauf la banane, les raisins, et les cerises), 2 tranches de pain complet par jour, 40 g de fromage affiné, 2 cuillères à soupe de son d'avoine, 25 minutes de marche. Par semaine, il est possible de consommer 2 portions de féculent, du gigot d'agneau, du rôti de porc et 2 repas de gala, tout en gardant 1 jour d'alimentation protéique. La phase de stabilisation définitive doit comporter un jour fixe par semaine d'alimentation du régime d'attaque (le jeudi, à vie) et les 3 cuillères à soupe de son d'avoine par jour. L'abandon des ascenseurs est préconisé.
- Régime du Dr Fricker proposé dans l'ouvrage « Maigrir vite et bien » : il consiste en une première phase de perte de poids (entre 3 et 8 semaines) durant laquelle les protéines ont une place importante. Cette phase est à base de viande, de poisson, de laitages, de fruits et d'au moins 400 g de légumes, « pauvres en glucides ». Ils sont accompagnés d'une « petite quantité » de matières grasses. Cette phase repose sur trois repas quotidiens. La perte de poids alléguée pendant cette période pour une femme se situe entre 1 et 1,5 kg par semaine et pour un homme entre 1,5 et 2,5 kg. La deuxième phase du régime autorise la consommation de produits céréaliers et certains féculents à hauteur de 100 à 150 g cuits par jour et d'un morceau de pain de 50 à 60 g. Une réadaptation de l'organisme, pendant au moins deux semaines, à une alimentation plus copieuse, est préconisée. La dernière étape du régime autorise la consommation à volonté, d'aliments riches en « glucides lents ». Des repères pour stabiliser le poids atteint sont mentionnés.
- Régime Mayo : il dure 14 jours durant lesquels les matières grasses, les sucres, les féculents, les légumes secs et les laitages sont interdits.

- Régime Miami du Dr Agatston : la phase 1 du régime dure 2 semaines durant lesquelles le pain, le riz, les pâtes, les pommes de terre, les tartes, les viennoiseries ainsi que tous les fruits sont supprimés. Durant la phase 2, à suivre jusqu'à l'atteinte du poids souhaité, ces aliments sont à nouveau permis. La phase 3, qui est à adopter définitivement, n'est plus considérée par l'auteur comme un régime amaigrissant mais comme une hygiène de vie.
- Régime Montignac proposé dans l'ouvrage « Je mange donc je maigris ! » : la phase 1 du régime doit durer au moins 2 mois et consiste à ne jamais mélanger les « mauvais » glucides (ex. pain blanc) avec les lipides (ex. viande) au cours d'un même repas. Il faut également éviter les éléments glucidolipidiques (ex. chocolat, avocat), les pommes de terre, le riz blanc et les pâtes blanches et ne manger que des farines non raffinées et du pain complet. La phase 2 du régime sert au maintien du « nouvel équilibre pondéral ». Elle reprend les principes de la phase 1 (ex. ne pas mélanger les lipides et les glucides, ne pas manger de sucre, boire le moins possible en mangeant etc.).
- Régime du Dr Ornish : régime végétarien très pauvre en lipides. La consommation de viande, de poisson, de sauces d'avocats, d'olives, de beurre, etc. doit être évitée. Les légumes et les fruits peuvent être consommés à volonté. Il est également recommandé de manger plusieurs petits plats plutôt que trois repas par jour.
- Régime Scarsdale du Dr Tarnower : il est d'une durée de 14 jours durant lesquels les boissons alcoolisées et les matières grasses sont supprimées. La perte de poids est estimée par l'auteur à 0,5 kg/j et jusqu'à 9 kg ou plus en deux semaines.
- Régime Soupe au chou : il consiste à boire un bol de soupe à chaque repas pendant 7 jours. A cela s'ajoute des fruits (J1), des légumes (J2), des fruits et des légumes (J3), des bananes et du lait écrémé (J4), du bœuf et des tomates (J5), du veau ou bœuf et des légumes (J6), du riz complet, du jus de fruits non sucré et des légumes (J7).
- Régime Weight Watchers : il est axé sur la motivation et le soutien des pairs apportés aux membres au cours de rencontres hebdomadaires. Il fonctionne avec un nombre déterminé de points en fonction de la personne (taille, poids, âge et sexe). L'unité appelé le « ProPoints » est basée sur la mesure de l'énergie restant disponible dans l'organisme, une fois l'aliment transformé. Ainsi, chaque aliment est évalué en unité « ProPoints ». Ce « budget Propoint » doit être utilisé selon un certain nombre de recommandations journalières : manger au minimum 200 g de fruits et 300 g de légumes, consommer 2 à 3 produits laitiers par jour, boire 1,5 L de liquide (au moins 1 L d'eau), consommer 2 cuillères à café de graisse végétale, prendre des glucides au moins à 2 repas, manger des protéines au moins à un repas et pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes.

- Régime Zone de M. Sears : ce régime distingue les hommes des femmes et considère que la prise de poids dépend des niveaux d'insuline. Ainsi, les aliments « dangereux », tels que les pâtes, le riz, les céréales, le pain, les fruits secs, jus de fruit etc...doivent être « retirés de la cuisine ». D'après l'auteur, la répartition en macronutriments en fonction de l'apport énergétique total doit être la suivante : 40% de glucides, 30% de lipides et 30% de protéines.

5.7.5. *Synthèse du rapport*

Dans un premier temps, les exemples de régimes amaigrissants cités plus haut ont été soumis à une analyse nutritionnelle. Cette dernière a consisté en leur caractérisation selon leurs apports énergétiques, en protéines, glucides, lipides, vitamines et minéraux. Cette caractérisation révèle que ces exemples de régimes amaigrissants et leurs différentes phases peuvent induire des déséquilibres nutritionnels et des inadéquations d'apports. Pour plus de la moitié des phases de régimes, les apports en sodium sont supérieurs à la limite recommandée par l'OMS et parfois ils correspondent à plus du double de cette recommandation. Trois phases de régimes sur 4 conduisent à des apports en fibres inférieurs à l'apport nutritionnel conseillé jusqu'à dix fois moindre. Cette analyse a également permis de proposer une classification des différentes phases des régimes en fonction d'une part de leurs apports et d'autre part de la contribution des protéines, glucides et lipides à l'apport énergétique total. Toutefois, cette analyse ne peut être considérée comme une hiérarchisation des différents régimes amaigrissants évalués.

Dans un second temps, l'analyse bibliographique a permis de souligner le risque d'apparition de conséquences néfastes pour la santé, associées à la pratique de régimes amaigrissants. Ces risques recouvrent notamment des perturbations physiologiques (d'ordres osseux et musculaire ou atteintes hépatiques et rénales), des modifications profondes du métabolisme énergétique et de la régulation physiologique du comportement alimentaire ainsi que des perturbations psychologiques (troubles du comportement alimentaire). Ces dernières modifications sont souvent à l'origine du « cercle vicieux » d'une reprise de poids, éventuellement plus sévère, à plus ou moins long terme. D'autres risques ont été identifiés pour les populations spécifiques, notamment dénutrition (personne âgée), troubles hormonaux (adolescente, sportif) et perturbations de la croissance (fœtus, enfant et adolescent). Les travaux menés permettent de préciser les principaux risques associés aux différentes catégories de régimes amaigrissants.

Pour la population générale,

- L'amaigrissement ne se fait pas uniquement aux dépens des réserves de masse adipeuse mais conduit rapidement à l'affaiblissement du sujet par perte de masse musculaire, quel que soit le niveau d'apport protéique.
- De plus, les régimes amaigrissants sont délétères pour l'intégrité du capital osseux (masse osseuse, ostéopénie et risque fracturaire) : une diminution en moyenne d'un à deux pourcents de la densité minérale osseuse est observée pour une perte de poids de 10 %.
- Les apports énergétiques permettant le maintien du poids après un régime amaigrissant sont inférieurs à ceux qui permettraient le maintien d'un poids stable avant régime amaigrissant, ce qui favorise la reprise de poids, préférentiellement sous forme de masse grasse.

- Cette reprise de poids concerne 80 % des sujets après un an et augmente avec le temps. Le principal facteur de stabilisation du poids est l'activité physique dès le début de la restriction calorique et son maintien après cette phase de restriction.
- Les régimes très hypocaloriques peuvent induire de façon aiguë une mort subite, en lien avec des troubles du rythme cardiaque. La fluctuation du poids pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire et de syndrome métabolique.
- Par ailleurs, les régimes très hypocaloriques provoquent des inflammations et fibroses modérées aux niveaux hépatique et portal ainsi que des calculs biliaires.
- Les régimes hyperprotéiques non hypocaloriques proposent des apports protéiques dépassant le seuil des apports satisfaisants (2,2 g/kg/j), d'où l'importance d'un bilan rénal chez les sujets à risque d'insuffisance rénale, avant tout régime amaigrissant. Les régimes hypoglucidiques sont fréquemment associés à des troubles digestifs passagers, constipation liée à la baisse des apports en fibres. La dépression et la perte de l'estime de soi sont des conséquences psychologiques fréquentes des échecs à répétition des régimes amaigrissants.
- Sur le plan comportemental, la restriction cognitive et la perturbation du comportement alimentaire induite augmente le risque de reprise de poids, au-delà même du statut pondéral initial.

Pour les populations spécifiques,

- La restriction énergétique au cours de la grossesse (2ème et 3ème trimestres) ainsi que les déficits nutritionnels sous-jacents ralentissent la croissance fœtale et peuvent avoir des conséquences sur la santé ultérieure de l'individu. Le niveau de la production lactée est affecté par la malnutrition protéino-énergétique. Si la qualité du lait maternel est relativement stable, la teneur en iode, celles en certaines vitamines hydrosolubles et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sont influencées par l'alimentation maternelle, ce qui peut retentir sur la croissance et le développement de l'enfant.
- Chez l'enfant et l'adolescent, la restriction calorique, associée ou non à une restriction protéique, entraîne un ralentissement de la croissance et du développement pubertaire. A ces risques, s'ajoutent des risques d'aménorrhées primaires ou secondaires, mais aussi de tendinites, de déminéralisation osseuse et de carence martiale, notamment chez la jeune sportive. L'impact négatif de la perte de poids serait plus marqué chez les personnes âgées en ce qui concerne notamment la perte de masse musculaire et la minéralisation du squelette.
- Chez le sportif amateur, la pratique associée d'une activité physique et d'un régime amaigrissant s'accompagne à court terme : de risques cardiovasculaires lors de la reprise d'une activité physique chez un sujet sédentaire depuis plusieurs années et présentant des facteurs

de risque vasculaire ; et de risques de malaises (hypoglycémique, vagal, et/ou aggravé par la déshydratation) lorsque cette restriction alimentaire est prononcée.

- Chez des sportifs ayant une activité physique et sportive intense, notamment ceux suivant un régime permettant le maintien d'une masse grasse faible (sports où la maîtrise du poids est un facteur de réussite), des modifications qualitatives du régime alimentaire sont associées à des perturbations hormonales (baisse de la testostéronémie, carence œstrogénique) pouvant être délétères (perte osseuse chez la femme). Ces troubles sont en rapport avec la restriction calorique et non le stress de l'exercice.

Le rapport conclut que la recherche de la perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques qu'il convient de communiquer aux populations concernées. Sa prise en charge nécessite donc un accompagnement par un professionnel -médecin ou un diététicien. Le rapport interpelle également sur l'importance de l'activité physique lors de la mise en œuvre de régime amaigrissant. La caractérisation des risques liés aux régimes amaigrissants réalisée par l'Anses devra être complétée par une évaluation du risque plus complète intégrant notamment des données d'exposition et des données relatives aux produits diététiques destinés aux régimes hypocaloriques et aux compléments alimentaires revendiquant des allégations à visée amaigrissante, dès lors que celles-ci seront disponibles. Par ailleurs, ce travail doit être considéré comme la préfiguration d'une démarche plus large et globale d'évaluation et de recherche visant à mieux comprendre les déterminants biologiques, physio-pathologiques et psycho-comportementaux de la prise et de la reprise de poids.

5.7.6. Les conclusions du rapport d'expertise

Face au fort développement de pratiques alimentaires d'amaigrissement sans aucune justification ni suivi médical, l'Anses a réalisé une évaluation des risques liés à ce type de pratique. Elle met en évidence un certain nombre de risques d'ordres nutritionnel et psychologique et pointe l'importance d'un suivi médical adapté à la situation de chaque personne.

En direction des populations concernées, la recherche de la perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques, en particulier lorsqu'il est fait appel à des pratiques alimentaires déséquilibrées et peu diversifiées. Ainsi, la prise en charge d'une demande d'amaigrissement nécessite un accompagnement médical spécialisé. Cet accompagnement doit être adapté au statut pondéral (IMC, tour de taille) du patient.

En l'absence d'excès de poids, les régimes à visée amaigrissante, qu'ils soient proposés par des médecins ou des non-médecins, sont des pratiques à risques. Le public doit donc être averti des conséquences néfastes à court, moyen ou long terme de la pratique de ces régimes, d'autant plus que ceux-ci sont déséquilibrés, associés à des troubles sévères du comportement alimentaire, et peuvent conduire à terme à un possible gain de poids irréversible.

La prise en charge de l'obésité, du surpoids ou d'une prise de poids importante nécessite un diagnostic précis des causes, une analyse du contexte et une estimation des conséquences ; elle nécessite de poser l'indication de perdre du poids ou non, et de définir les objectifs et les moyens à mettre en œuvre qui ne se limitent pas à la simple prise en charge diététique ; elle doit viser une réduction adaptée et prudente du poids, planifiée précocement (afin de pouvoir agir sur les facteurs à l'origine) puis une stabilisation avec des moyens appropriés, tout en veillant à préserver l'état de santé physique et psychologique à moyen et long terme.

En résumé :

- **Rien ne peut remplacer, en termes de santé, une alimentation équilibrée, diversifiée, en veillant à préserver un équilibre énergétique.**
- **Pour réduire les risques de reprise de poids, l'évolution des habitudes alimentaires doit être associée à une activité physique régulière.**
- **L'obésité est une maladie chronique multifactorielle et sa prise en charge nécessite une démarche interdisciplinaire (médecin nutritionniste, endocrinologue, diététicien, psychologue, etc.).**

	Energie (kcal/j)	Energie (kJ/j)	Lipides (g/j)	Lipides %AET	Protéines (g/j)	Protéines %AET	Glucides (g/j)	Glucides %AET	Fibres (g/j)	Fer (mg/j)	Calcium (mg/j)	Magnésium (mg/j)	Potassium (mg/j)	Sélénium (µg/j)	Sodium (mg/j)	Vitamine B9 (µg/j)	Vitamine C (mg/j)	Vitamine D (µg/j)	Vitamine E (mg/j)
Atkins1	1152		75	59	102	35	13	5	3	10,4	294	126	1734		2934	135	67,0		3
Atkins2	1627		105	58	134	33	35	9	8	12,6	1701	294	2562		4046	391	95,0		7
Atkins3	1990		114	52	125	25	95	19	13	8,7	889	233	3339		3604	282	226,0		10
Californien1	1127	4718	58	47	88	31	60	21	14	11,5	451	292	1957	66	2011	271	70,5	2,3	19
Californien2	1415	5954	50	32	86	24	148	42	33	13,2	869	386	3987	72	3932	683	605,5	0,1	12
Chrononut	2419	10141	111	41	138	23	214	35	28	18,3	1034	339	3834	72	2524	308	85,0	1,8	9
Chrononut+	2638	11051	126	43	155	23	218	33	28	20,0	1121	360	4124	85	3073	388	88,3	2,9	10
Cohen1	1261	5255	83	59	87	27	43	14	14	11,5	1057	217	1741	40	2299	309	46,7	5,7	15
Cohen2	1504	6303	73	44	102	27	107	28	22	14,3	980	312	3764	42	1598	471	147,3	0,5	7
Citron détox	574	2405	1	1	1	1	133	93	2	3,5	353	75	788	9	63	26	81,6	0,0	0
Dukan1	1844	7751	68	33	246	53	58	13	3	18,6	2013	403	4178	149	5243	696	66,8	5,6	11
Dukan2	1873	7855	86	41	217	46	53	11	3	14,5	1596	318	3612	206	3306	456	26,3	23,0	13
Dukan3	2233	9370	97	39	230	41	104	19	10	16,7	1874	401	4054	215	3663	519	53,0	23,2	14
Fricker1	940	3945	42	40	95	40	45	19	9	6,8	1118	224	2254	53	1935	44	129,7	1,6	8
Fricker1+	1207	5078	44	33	111	37	88	29	13	7,8	1484	276	3168	58	2056	559	209,2	2,0	9
Fricker2	1101	4633	37	30	95	35	95	34	11	9,6	896	216	2664	79	1633	305	35,8	0,4	11
Fricker2+	1531	6450	45	27	114	30	163	42	22	12,4	1305	317	4175	85	1811	595	223,2	0,9	13
Fricker3	1035	4349	36	31	71	28	105	41	17	9,5	498	199	2256	42	1288	299	65,6	3,5	6
Fricker3+	1392	5859	45	29	90	26	157	45	25	11,3	958	286	3614	49	1508	455	147,9	3,8	8
Mayo	668	2792	35	47	55	33	32	19	10	9,6	397	141	1638	41	691	377	91,5	4,3	4
Miami1	1287	5379	75	52	108	34	44	14	16	11,6	1254	344	3643	89	4184	509	206,8	1,2	13
Miami2	1150	4834	64	50	65	23	72	25	23	8,3	1507	246	2496	40	2140	492	288,8	0,4	10
Miami3	1515	6335	84	50	94	25	90	24	19	10,3	1071	302	3200	60	2613	394	196,5	2,1	9
Montignac1	1317	5507	70	48	89	27	80	24	18	11,8	1008	273	3417	64	1963	264	100,2	0,4	9
Montignac1+	1383	5788	70	46	89	26	94	27	18	11,9	1014	275	3455	64	1967	264	108,2	0,4	9
Montignac2	1143	4770	56	44	44	15	83	29	20	11,0	521	202	2734	42	1263	315	100,4	2,3	10
Ornish	1273		13	9	48	15	258	81	38	24,0	1053	477	4026		3358	615	380,0		7
Scarsdale	700	2943	24	31	65	37	54	31	7	5,9	190	145	1961	44	984	148	95,3	4,3	5
Soupe au chou	594	2513	10	15	42	28	82	55	35	11,0	976	313	3484	13	2169	416	423,4	0,0	6
Weightwatchers	1462		42	26	73	20	207	57	26	28,0	1147	325	3773		2243	636	207,0		29
Zone	1637	6856	75	41	108	26	108	27	43	15,4	1007	355	4255	56	1151	822	381,1	2,8	11
Inca2	1855	7754	80	39	74	16	199	43	16	11,5	850	262	2681	48	2533	268	94,3	2,4	11
ANC*			35-40	0,83 g/kg			50-55	25	16,0	900	360			50,0		300	110,0	5,0	12,0
BNM*									12,3	693	299			38,5		213	84,7	3,9	9,2
Valeur OMS 2007*														1967					

Grille de lecture

- Fibres : les cellules sur fond rouge correspondent à des apports inférieurs à l'ANC.
 - Fer, calcium, magnésium, sélénium, vitamines B9, C, D, et E : les cellules sur fond rouge correspondent à des apports inférieurs au BNM. Les cellules sur fond jaune correspondent à des apports supérieurs à l'ANC.
 - Sodium : les cellules dont les valeurs sont en rouge correspondent à des apports supérieurs à la valeur proposée par l'OMS (5 g/j de sel soit 1967 mg/j de sodium).
 - AET : Apport énergétique total
- *Seules les valeurs de référence utilisées sont mentionnées dans le tableau.

Tableau représentant les différents apports des régimes analysés par l'ANSES lors de l'évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement en 2010 en fonction des besoins journaliers moyens chez la femme (Source : ANSES 2010)

	Energie (kcal/j)	Energie (kJ/j)	Lipides (g/j)	Lipides %AET	Protéines (g/j)	Protéines %AET	Glucides (g/j)	Glucides %AET	Fibres (g/j)	Fer (mg/j)	Calcium (mg/j)	Magnésium (mg/j)	Potassium (mg/j)	Sélénium (µg/j)	Sodium (mg/j)	Vitamine B9 (µg/j)	Vitamine C (mg/j)	Vitamine D (µg/j)	Vitamine E (mg/j)
Atkins1	1152		75	59	102	35	13	5	3	10,4	294	126	1734		2934	135	67,0		3,0
Atkins2	1627		105	58	134	33	35	9	8	12,6	1701	294	2562		4046	391	95,0		7,0
Atkins3	1990		114	52	125	25	95	19	13	8,7	889	233	3339		3604	282	226,0		10,0
Californien1	1602	6681	101	57	107	27	65	16	20	15,2	650	478	2645	67,7	2012	310	70,7	2,3	38,6
Californien2	1415	5954	50	32	86	24	148	42	33	13,2	869	386	3987	72,5	3932	683	605,5	0,1	11,8
Chrononut	2419	10141	111	41	138	23	214	35	28	18,3	1034	339	3834	72,0	2524	308	85,0	1,8	9,1
Chrononut+	2638	11051	126	43	155	23	218	33	28	20,0	1121	360	4124	84,6	3073	388	88,3	2,9	9,8
Cohen1	1261	5255	83	59	87	27	43	14	14	11,5	1057	217	1741	40,1	2299	309	46,7	5,7	14,7
Cohen2	1504	6303	73	44	102	27	107	28	22	14,3	980	312	3764	42,3	1598	471	147,3	0,5	7,1
Citron détox	574	2405	1	1	1	1	133	93	2	3,5	353	75	788	9,0	63	26	81,6	0,0	0,2
Dukan1	1844	7751	68	33	246	53	58	13	3	18,6	2013	403	4178	148,8	5243	696	66,8	5,6	10,7
Dukan2	1873	7855	86	41	217	46	53	11	3	14,5	1596	318	3612	205,7	3306	456	26,3	23,0	13,0
Dukan3	2233	9370	97	39	230	41	104	19	10	16,7	1874	401	4054	214,9	3663	519	53,0	23,2	13,9
Fricker1	940	3945	42	40	95	40	45	19	9	6,8	1118	224	2254	52,8	1935	44	129,7	1,6	8,2
Fricker1+	1207	5078	44	33	111	37	88	29	13	7,8	1484	276	3168	57,5	2056	559	209,2	2,0	9,4
Fricker2	1101	4633	37	30	95	35	95	34	11	9,6	896	216	2664	79,4	1633	305	35,8	0,4	11,1
Fricker2+	1531	6450	45	27	114	30	163	42	22	12,4	1305	317	4175	85,1	1811	595	223,2	0,9	13,3
Fricker3	1035	4349	36	31	71	28	105	41	17	9,5	498	199	2256	42,3	1288	299	65,6	3,5	6,1
Fricker3+	1392	5859	45	29	90	26	157	45	25	11,3	958	286	3614	48,5	1508	455	147,9	3,8	8,3
Mayo	668	2792	35	47	55	33	32	19	10	9,6	397	141	1638	41,3	691	377	91,5	4,3	4,2
Miami1	1287	5379	75	52	108	34	44	14	16	11,6	1254	344	3643	89,5	4184	509	206,8	1,2	12,7
Miami2	1150	4834	64	50	65	23	72	25	23	8,3	1507	246	2496	39,6	2140	492	288,8	0,4	9,7
Miami3	1515	6335	84	50	94	25	90	24	19	10,3	1071	302	3200	59,8	2613	394	196,5	2,1	8,9
Montignac1	1317	5507	70	48	89	27	80	24	18	11,8	1008	273	3417	64,2	1963	264	100,2	0,4	9,3
Montignac1+	1383	5788	70	46	89	26	94	27	18	11,9	1014	275	3455	64,4	1967	264	108,2	0,4	9,3
Montignac2	1143	4770	56	44	44	15	83	29	20	11,0	521	202	2734	41,7	1263	315	100,4	2,3	10,0
Ornish	1273		13	9	48	15	258	81	38	24,0	1053	477	4026		3358	615	380,0		7,0
Scarsdale	700	2943	24	31	65	37	54	31	7	5,9	190	145	1961	44,0	984	148	95,3	4,3	4,7
Soupe au chou	594	2513	10	15	42	28	82	55	35	11,0	976	313	3484	12,8	2169	416	423,4	0,0	6,2
Weightwatchers	1462		42	26	73	20	207	57	26	28,0	1147	325	3773		2243	636	207,0		29,0
Zone	2471	10316	144	53	130	21	139	22	48	18,7	1093	424	4901	64,1	1118	915	435,8	2,9	18,7
Inca2	2500	10450	100	36	100	16	262	42	19	15	984	325	3287	58,8	3447	307	91,3	2,7	11,9
ANC*				35-40	0,83 g/kg			50-55	25	9,0	900	420		60,0		330	110,0	5,0	12,0
BNM*										6,9	693	349		46,2		234	84,7	3,9	9,2
Valeur OMS 2007*															1967				

Grille de lecture

- Fibres : les cellules sur fond rouge correspondent à des apports inférieurs à l'ANC.
- Fer, calcium, magnésium, sélénium, vitamines B9, C, D, et E : les cellules sur fond rouge correspondent à des apports inférieurs au BNM. Les cellules sur fond jaune correspondent à des apports supérieurs à l'ANC.
- Sodium : les cellules dont les valeurs sont en rouge correspondent à des apports supérieurs à la valeur proposée par l'OMS (5 g/j de sel soit 1967 mg/j de sodium).
- AET : Apport énergétique total

*Seules les valeurs de référence utilisées sont mentionnées dans le tableau.

Tableau représentant les différents apports des régimes analysés par l'ANSES lors de l'

« Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement » en 2010 en fonction des besoin journaliers moyens chez l'homme (Source : ANSES 2010)

Types de régime	<i>Hyperprotéique</i> > 27 % de l'AET	<i>Hyperglucidique</i> > 55 % de l'AET	<i>Hyperlipidique</i> > 40 % de l'AET
<i>Extrêmement hypocalorique</i> (< 800 kcal)	<i>Mayo Scarsdale</i>	<i>Citron détox Soupe au chou</i>	
<i>Très hypocalorique</i> (800 -1200 kcal)	<i>Atkins 1 Californien 1 (femmes) Fricker 1, 2 et 3</i>		<i>Atkins 1 Californien 1 (femmes) Miami 2 Montignac 2</i>
<i>Hypocalorique</i> (1200-1500 kcal)	<i>Cohen 1 Fricker 1+ et 3+ Miami 1</i>	<i>Ornish Weight Watchers</i>	<i>Cohen 1 Miami 1 Montignac 1 et 1+</i>
<i>Non hypocalorique</i> (> 1500 kcal)	<i>Atkins 2 Cohen 2 Dukan 1, 2 et 3 Fricker 2+</i>		<i>Atkins 2 et 3 Californien 1 (hommes) Chrononutrition Chrononutrition + Cohen 2 Dukan 2 Miami 3 Zone</i>

Tableau représentant l'apport nutritionnel relatif en macro-nutriments des différents régimes analysés par l'ANSES (Source : ANSES 2010)

Conclusion :

Depuis les quelques derniers millénaires, l'Homme a changé de mode de vie. Il est passé du chasseur-cueilleur nomade, à l'agriculteur sédentaire. L'accélération de l'industrialisation de ces derniers siècles est une nouveauté pour sa physiologie qui ne s'y est aujourd'hui pas encore bien adapté. C'est l'une des raisons expliquant la drastique augmentation des maladies chroniques, jusqu'alors moins problématiques.

Les découvertes de certains bienfaits de la restriction calorique et des régimes en général démontre qu'une consommation plus raisonnée et raisonnable est une solution efficace et fiable à de nombreux problèmes de santé publique, socio-économiques et écologiques.

Cette consommation raisonnée n'est cependant qu'un aspect de la démarche holistique qu'est l'observance de bonnes habitudes de vie, tout comme une activité physique et sociale régulière, ou encore un repos de qualité. D'ailleurs, c'est surtout le suivi de ces principes multidisciplinaires qui permet les meilleurs bénéfices sur le long terme.

En outre, cette pratique peut être délétère : les risques de dénutrition et de carences sont réels et peuvent être dramatiques chez des sujets déjà fragilisés. Et, de nombreux régimes proposés sur le marché diététique, vectorisés par des croyances erronées et/ou contradictoires, peuvent causer plus de problèmes qu'au départ.

En tout état de cause, si les recherches sur la restriction calorique sont aujourd'hui insuffisantes pour en encourager la pratique, elles ont néanmoins mis à jour des mécanismes inédits sur le fonctionnement, vieillissement, et même le rajeunissement physiologique.

Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives pharmacologiques, telles que le développement de « Caloric-Restriction Mimetics », des molécules stimulant les voies de la restriction calorique, permettant à terme des bénéfices identiques aux régimes « rajeunissants », avec des contraintes réduites.

Ces nouvelles manipulations biotechnologiques pourraient ainsi repousser les limites biologiques de l'Homme, et qui constituerait un nouveau pas vers le transhumanisme.

Bibliographie :

1. Constitution [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution>
2. Les dépenses de santé en 2014 - Résultats des Comptes de la santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/comptes-nationaux-de-la-sante/article/les-depenses-de-sante-en-2014-resultats-des-comptes-de-la-sante>
3. Les Français vivent plus longtemps, mais leur espérance de vie en bonne santé reste stable - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/les-francais-vivent-plus-longtemps-mais-leur-esperance-de-vie-en-bonne-sante>
4. Espérance de vie en bonne santé – Indicateurs de richesse nationale | Insee [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3281641?sommaire=3281778>
5. Longévité humaine : 150 ans et plus ? Presse Médicale. 1 sept 2009;38(9):1211-2.
6. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
7. Causes de décès en 2012 | Insee [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012788#tableau-TCRD_069_tab1_departements
8. Produits et addictions, vue d'ensemble - OFDT [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/vue-d-ensemble/#consequ>
9. Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants>
10. Qu'est-ce que le diabète ? | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/var/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition>
11. Définition et facteurs favorisants de l'HTA [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-hta/definition-facteurs-favorisants>
12. Mukamal K, Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. BMJ. 22 mars 2017;356:j1340.
13. OMS | La sédentarité, une cause majeure de maladies et d'incapacités [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/release23/fr/>
14. Comprendre le surpoids et l'obésité de l'adulte [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-adulte/definition-causes-risques>
15. Les anomalies du cholestérol et des triglycérides [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trop-de-cholesterol-et/ou-de-triglycerides-dans-le-sang/definition-causes-consequences>

16. Comprendre les troubles anxieux (anxiété grave) [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete>
17. Comprendre l'accident vasculaire cérébral [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/avc/avc-comprendre>
18. Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2018 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2017-resultats-des-comptes-de-la-sante-edition-2018>
19. Les chiffres clés du cancer en France [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: /article/26089_les-chiffres-cles-des-cancers
20. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
21. Budget - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Budget#toc-les-d-penses>
22. OMS | Affections respiratoires chroniques [Internet]. WHO. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/respiratory/fr/>
23. Asthme [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
24. OMS | La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. WHO. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/respiratory/copd/fr/>
25. Diabète [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
26. La démence [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
27. ameli.fr - Prévalence départementale des pathologies [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/prevalence-departementale-par-pathologie/maladies-neurologiques-ou-degeneratives.php>
28. Hjelmborg J vB, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 1 avr 2006;119(3):312.
29. Sur Patrick J, Afshin Ashkan. Abstract P116: The Impact of Diet Low in Fruits and Vegetables on Cardiovascular Disease Burden Across 195 Countries in 2015. *Circulation.* 7 mars 2017;135(suppl_1):AP116-AP116.
30. Key TJ. Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer.* 4 janv 2011;104(1):6-11.
31. Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* [Internet]. 5 nov 2014 [cité 5 août 2019];4(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225228/>

32. Bertolio ML, Mukamal KJ, Cahill LE, Hou T, Ludwig DS, Mozaffarian D, et al. Changes in Intake of Fruits and Vegetables and Weight Change in United States Men and Women Followed for Up to 24 Years: Analysis from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* [Internet]. 22 sept 2015 [cité 5 août 2019];12(9). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578962/>
33. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. juill 2012;16(7):626-30.
34. Klinder A, Shen Q, Heppel S, Lovegrove JA, Rowland I, Tuohy KM. Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota. *Food Funct*. avr 2016;7(4):1788-96.
35. Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr*. juill 2012;142(7):1304-13.
36. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies | *The BMJ* [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d6617>
37. Les bienfaits du café et de la caféine sur le diabète de type 2 et la santé (étude) [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/les-bienfaits-du-cafe-et-de-la-cafeine-sur-le-diabete-de-type-2-et-la-sante>
38. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 11 févr 2014;129(6):643-59.
39. Tea and Coffee Consumption and Cardiovascular Morbidity and Mortality | *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.109.201939>
40. Tea Consumption and Incidence of Type 2 Diabetes in Europe: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036910>
41. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2 juin 2010;102(11):771-83.
42. Caffeine consumption and self-assessed stress, anxiety, and depression in secondary school children [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668773/>
43. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med*. 5 déc 2016;14(1):207.

44. Li H, Li J, Shen Y, Wang J, Zhou D. Legume Consumption and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality [Internet]. *BioMed Research International*. 2017 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8450618/>
45. Becerra-Tomás N, Díaz-López A, Rosique-Esteban N, Ros E, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. Legume consumption is inversely associated with type 2 diabetes incidence in adults: A prospective assessment from the PREDIMED study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37(3):906-13.
46. Mazza E, Fava A, Ferro Y, Moraca M, Rotundo S, Colica C, et al. Impact of legumes and plant proteins consumption on cognitive performances in the elderly. *J Transl Med*. 22 2017;15(1):109.
47. Al-Ghamdi S. The association between olive oil consumption and primary prevention of cardiovascular diseases. *J Fam Med Prim Care*. oct 2018;7(5):859-64.
48. Foscolou A, Critselis E, Panagiotakos D. Olive oil consumption and human health: A narrative review. *Maturitas*. déc 2018;118:60-6.
49. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: Results from the - Recherche Google [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Dietary+protein+sources+and+risk+for+incident+chronic+kidney+disease%3A+Results+from+the&aq=chrome..69i57.709j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
50. Salter AM. The effects of meat consumption on global health. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot*. avr 2018;37(1):47-55.
51. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS One*. 2011;6(6):e20456.
52. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 6 mai 2008;98(9):1574-81.
53. Chai W, Morimoto Y, Cooney RV, Franke AA, Shvetsov YB, Le Marchand L, et al. Dietary Red and Processed Meat Intake and Markers of Adiposity and Inflammation: The Multiethnic Cohort Study. *J Am Coll Nutr*. juill 2017;36(5):378-85.
54. Association between Fish Consumption and Prefrontal Function during a Cognitive Task in Male Japanese Workers: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123972>
55. de Groot RHM, Ouwehand C, Jolles J. Eating the right amount of fish: inverted U-shape association between fish consumption and cognitive performance and academic achievement in Dutch adolescents. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. mars 2012;86(3):113-7.
56. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. avr 2012;15(4):725-37.

57. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Due KM, May AM, Romaguera D, Vergnaud A-C, et al. Fish consumption and subsequent change in body weight in European women and men. *Br J Nutr.* 28 janv 2013;109(2):353-62.
58. Engeset D, Braaten T, Teucher B, Kühn T, Bueno-de-Mesquita HB, Leenders M, et al. Fish consumption and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Epidemiol.* janv 2015;30(1):57-70.
59. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* mai 2011;93(5):1142-51.
60. Dairy product consumption and development of cancer: an overview of reviews | *BMJ Open* [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e023625>
61. Facteurs de croissance du lait et des produits laitiers: l'Anses publie son avis concernant leur impact sur le risque de développement de cancer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/facteurs-de-croissance-du-lait-et-des-produits-laitiers-lanses-publie-son-avis-concernant>
62. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin L-Q. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* sept 2011;65(9):1027-31.
63. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet.* 24 nov 2018;392(10161):2288-97.
64. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* janv 2015;101(1):87-117.
65. Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzijarani M, Esmailzadeh A. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes* 2005. déc 2012;36(12):1485-93.
66. van den Heuvel EGHM, Steijns JMJM. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):164-78.
67. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2011;26(4):833-9.
68. Meta-Analysis of Milk Consumption and the Risk of Cognitive Disorders [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5188477/>
69. Miranda JM, Anton X, Redondo-Valbuena C, Roca-Saavedra P, Rodriguez JA, Lamas A, et al. Egg and Egg-Derived Foods: Effects on Human Health and Use as Functional Foods. *Nutrients.* 20 janv 2015;7(1):706-29.
70. Keum N, Lee DH, Marchand N, Oh H, Liu H, Aune D, et al. Egg intake and cancers of the breast, ovary and prostate: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Br J Nutr.* 14 oct 2015;114(7):1099-107.

71. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation*. 10 avr 2012;125(14):1735-41, S1.
72. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. nov 2010;33(11):2477-83.
73. Dam RM van, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ*. 16 sept 2008;337:a1440.
74. Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. sept 2012;55(3):163-70.
75. Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, et al. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation*. 24 juill 2018;138(4):345-55.
76. 5 healthy habits may increase life expectancy by decade or more [Internet]. *Harvard Gazette*. 2018 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2018/04/5-healthy-habits-may-increase-life-expectancy-by-decade-or-more/>
77. Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>
78. Boseley S. No healthy level of alcohol consumption, says major study [Internet]. *the Guardian*. 2018 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <http://www.theguardian.com/society/2018/aug/23/no-healthy-level-of-alcohol-consumption-says-major-study>
79. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 - *The Lancet* [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31310-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31310-2/fulltext)
80. Loneliness and social isolation causal association with health-related lifestyle risk in older adults: a systematic review and meta-analysis protocol | *Systematic Reviews* | Full Text [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-0968-x>
81. Over nearly 80 years, Harvard study has been showing how to live a healthy and happy life [Internet]. *Harvard Gazette*. 2017 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2017/04/over-nearly-80-years-harvard-study-has-been-showing-how-to-live-a-healthy-and-happy-life/>
82. Rico-Uribe LA, Caballero FF, Martín-María N, Cabello M, Ayuso-Mateos JL, Miret M. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PloS One*. 2018;13(1):e0190033.
83. Hegeman A, Schutter N, Comijs H, Holwerda T, Dekker J, Stek M, et al. Loneliness and cardiovascular disease and the role of late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. janv 2018;33(1):e65-72.

84. Loneliness, social network size, and immune response to influenza vaccination in college freshmen. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898866>
85. Kim ES, Hagan KA, Grodstein F, DeMeo DL, De Vivo I, Kubzansky LD. Optimism and Cause-Specific Mortality: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 01 2017;185(1):21-9.
86. Purpose in life is associated with mortality among community-dwelling older persons. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414613>
87. The Blue Zones: areas of exceptional longevity around the world on JSTOR [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/43050798>
88. Christen Y. [Environmental factors of longevity]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1 mars 2003;32(8):370-6.
89. How Much Does Social Status Matter to Longevity?-Evidence from China's Academician Election. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676999>
90. Kaplan RM, Kronick RG. Marital status and longevity in the United States population. *J Epidemiol Community Health*. sept 2006;60(9):760-5.
91. Spoerri A, Schmidlin K, Richter M, Egger M, Clough-Gorr KM, Swiss National Cohort (SNC). Individual and spousal education, mortality and life expectancy in Switzerland: a national cohort study. *J Epidemiol Community Health*. sept 2014;68(9):804-10.
92. Harman D. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol*. 1 juill 1956;11(3):298-300.
93. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21977319>
94. Cervantes Gracia K, Llanas-Cornejo D, Husi H. CVD and Oxidative Stress. *J Clin Med* [Internet]. 20 févr 2017 [cité 5 août 2019];6(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332926/>
95. Charlesworth B. Fisher, Medawar, Hamilton and the Evolution of Aging. *Genetics*. 1 nov 2000;156(3):927-31.
96. Ogrunc M, Fagagna F d'Adda di. Never-ageing cellular senescence. *Eur J Cancer*. juill 2011;47(11):1616-22.
97. Les théories du vieillissement. *Médecine Longévit*. 1 déc 2011;3(4):155-74.
98. Network theory of aging. *Exp Gerontol*. 1 juill 1997;32(4-5):395-9.
99. Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature*. nov 1977;270(5635):301-4.
100. Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*. 1 août 2010;1(2):72-4.

101. Bartke A, List EO, Kopchick JJ. The somatotropic axis and aging: Benefits of endocrine defects. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* avr 2016;27:41-5.
102. Schoeftner S, Blasco MA. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. *Nat Cell Biol.* févr 2008;10(2):228-36.
103. Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study | *The Journals of Gerontology: Series A* | Oxford Academic [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/61/10/1059/600461>
104. Spencer RP. Organ/body weight loss with aging: evidence for co-ordinated involution. *Med Hypotheses.* févr 1996;46(2):59-62.
105. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med.* janv 2006;12(1):17-25.
106. Merchant HA, Liu F, Orlu Gul M, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm.* 30 oct 2016;512(2):382-95.
107. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7446727>
108. Manini TM. Energy Expenditure and Aging. *Ageing Res Rev.* janv 2010;9(1):1.
109. Renal Aging: Causes and Consequences. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143966>
110. Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2013;42(2):349-70.
111. Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging - Recherche Google [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Diabetes+and+Altered+Glucose+Metabolism+with+Aging&oq=Diabetes+and+Altered+Glucose+Metabolism+with+Aging&aqs=chrome..69i57.675j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
112. Computationally Modeling Lipid Metabolism and Aging: A Mini-review. *Comput Struct Biotechnol J.* 1 janv 2015;13:38-46.
113. Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM. Alterations in human muscle protein metabolism with aging: Protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia. *BioFactors Oxf Engl.* avr 2014;40(2):199-205.
114. Ageing and calcium metabolism. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403126>
115. Renwick AG, Flynn A, Fletcher RJ, Müller DJG, Tuijtelaars S, Verhagen H. Risk-benefit analysis of micronutrients. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* déc 2004;42(12):1903-22.

116. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol.* janv 2007;211(2):173-80.
117. The cellular immune system comes of age - *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30420-7/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30420-7/abstract)
118. Nutrition et santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/nutrition-et-sante>
119. Boston 677 Huntington Avenue, Ma 02115 +1495-1000. L'Assiette Santé (French – Canada) [Internet]. The Nutrition Source. 2015 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/french_canada/
120. La pyramide alimentaire - Manger Bouger [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <http://mangerbouger.be/La-pyramide-alimentaire-55983>
121. Hindhede M. Fettminimum1. *Skand Arch Für Physiol.* 1920;39(1):78-131.
122. Strom A, Jensen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940-1945. *Lancet Lond Engl.* 20 janv 1951;1(6647):126-9.
123. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. :7.
124. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2007;1114:434-55.
125. Webb P, Abrams T. Loss of fat stores and reduction in sedentary energy expenditure from undereating. *Hum Nutr Clin Nutr.* juill 1983;37(4):271-82.
126. Underfeeding and body weight regulation in normal-weight young men | *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.1992.263.2.r250>
127. Velthuis-Te Wierik EJM, van Leeuwen REW, Hendriks HFJ, Verhagen H, Loft S, Poulsen HE, et al. Short-Term Moderate Energy Restriction Does Not Affect Indicators of Oxidative Stress and Genotoxicity in Humans. *J Nutr.* 1 oct 1995;125(10):2631-9.
128. Loft S, Wierik EJV, Berg H van den, Poulsen HE. Energy restriction and oxidative DNA damage in humans. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 juill 1995;4(5):515-9.
129. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2005;81(1):69-73.
130. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* nov 2006;84(5):1033-42.

131. Martin CK, Heilbronn LK, Jonge L de, DeLany JP, Volaufova J, Anton SD, et al. Effect of Calorie Restriction on Resting Metabolic Rate and Spontaneous Physical Activity. *Obesity*. 2007;15(12):2964-73.
132. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Jonge L de, Williamson DA, Delany JP, et al. Metabolic and Behavioral Compensations in Response to Caloric Restriction: Implications for the Maintenance of Weight Loss. *PLOS ONE*. 9 févr 2009;4(2):e4377.
133. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of Calorie Restriction With or Without Exercise on Insulin Sensitivity, β -Cell Function, Fat Cell Size, and Ectopic Lipid in Overweight Subjects. *Diabetes Care*. juin 2006;29(6):1337-44.
134. Johnson ML, Distelmaier K, Lanza IR, Irving BA, Robinson MM, Konopka AR, et al. Mechanism by Which Caloric Restriction Improves Insulin Sensitivity in Sedentary Obese Adults. *Diabetes*. janv 2016;65(1):74-84.
135. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, Smith JV, Martin CK, Rood JC, et al. CALORIC RESTRICTION ALONE AND WITH EXERCISE IMPROVES CVD RISK IN HEALTHY NON-OBESE INDIVIDUALS. *Atherosclerosis*. mars 2009;203(1):206-13.
136. Redman LM, Veldhuis JD, Rood J, Smith SR, Williamson D, Ravussin E. The effect of caloric restriction interventions on growth hormone secretion in non-obese men and women. *Aging Cell*. févr 2010;9(1):32-9.
137. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al. Calorie Restriction Increases Muscle Mitochondrial Biogenesis in Healthy Humans. *PLOS Med*. 6 mars 2007;4(3):e76.
138. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al. One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. sept 2006;61(9):943-50.
139. Hofer T, Fontana L, Anton SD, Weiss EP, Villareal D, Malayappan B, et al. Long-Term Effects of Caloric Restriction or Exercise on DNA and RNA Oxidation Levels in White Blood Cells and Urine in Humans. *Rejuvenation Res*. août 2008;11(4):793-9.
140. The effects of caloric restriction- and exercise-induced weight loss on left ventricular diastolic function | *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01236.2007?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
141. Bone Mineral Density Response to Caloric Restriction–Induced Weight Loss or Exercise-Induced Weight Loss: A Randomized Controlled Trial | *Geriatrics* | *JAMA Internal Medicine* | *JAMA Network* [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/769549>
142. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 2007;102(2):634-40.

143. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell.* oct 2008;7(5):681-7.
144. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial | *The American Journal of Clinical Nutrition* | Oxford Academic [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcn/article/85/4/1023/4648864>
145. The Effects of the Dietary Glycemic Load on Type 2 Diabetes Risk Factors during Weight Loss - Pittas - 2006 - *Obesity* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2006.258>
146. Ahmed T, Das SK, Golden JK, Saltzman E, Roberts SB, Meydani SN. Calorie Restriction Enhances T-Cell-Mediated Immune Response in Adult Overweight Men and Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* nov 2009;64A(11):1107-13.
147. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, Das SK, Fontana L, Kraus WE, et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* sept 2015;70(9):1097-104.
148. Fontana L, Villareal DT, Das SK, Smith SR, Meydani SN, Pittas AG, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell.* févr 2016;15(1):22-7.
149. Walford RL, Harris SB, Gunion MW. The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 déc 1992;89(23):11533-7.
150. Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* juill 1999;23(7):715-22.
151. Calorie Restriction in Biosphere 2 | *The Journals of Gerontology: Series A* | Oxford Academic [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/57/6/B211/564317>
152. Walford RL, Mock D, MacCallum T, Laseter JL. Physiologic changes in humans subjected to severe, selective calorie restriction for two years in biosphere 2: health, aging, and toxicological perspectives. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* déc 1999;52(2 Suppl):61-5.
153. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 27 avr 2004;101(17):6659-63.
154. Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction in humans. *Exp Gerontol.* août 2007;42(8):709-12.
155. Stein PK, Soare A, Meyer TE, Cangemi R, Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell.* août 2012;11(4):644-50.

156. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* févr 2010;31(2):89-98.
157. Cangemi R, Friedmann AJ, Holloszy JO, Fontana L. Long-term effects of calorie restriction on serum sex-hormone concentrations in men. *Aging Cell.* avr 2010;9(2):236-42.
158. Sonntag WE, Lynch CD, Cefalu WT, Ingram RL, Bennett SA, Thornton PL, et al. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* déc 1999;54(12):B521-538.
159. Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, JeBailey L, Krzysik-Walker S, Villareal DT, et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell.* août 2013;12(4):645-51.
160. Yang M, Hu FB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS, et al. Nut consumption and risk of colorectal cancer in women. *Eur J Clin Nutr.* mars 2016;70(3):333-7.
161. Velthuis-te EW, Van H den B, Schaafsma G, Hendriks HF, Brouwer A. Energy restriction, a useful intervention to retard human ageing? Results of a feasibility study. *Eur J Clin Nutr.* févr 1994;48(2):138-48.
162. Williamson DA, Martin CK, Anton SD, York-Crowe E, Han H, Redman L, et al. Is caloric restriction associated with development of eating-disorder symptoms? Results from the CALERIE trial. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* janv 2008;27(1S):S32-42.
163. Villareal DT, Fontana L, Das SK, Redman L, Smith SR, Saltzman E, et al. Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* janv 2016;31(1):40-51.
164. Villareal DT, Kotyk JJ, Armamento-Villareal RC, Kenguva V, Seaman P, Shahar A, et al. Reduced bone mineral density is not associated with significantly reduced bone quality in men and women practicing long-term calorie restriction with adequate nutrition. *Aging Cell.* févr 2011;10(1):96-102.
165. Tatsumi S, Ito M, Asaba Y, Tsutsumi K, Ikeda K. Life-long caloric restriction reveals biphasic and dimorphic effects on bone metabolism in rodents. *Endocrinology.* févr 2008;149(2):634-41.
166. Larson-Meyer DE, Redman L, Heilbronn LK, Martin CK, Ravussin E. Caloric restriction with or without exercise: the fitness versus fatness debate. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2010;42(1):152-9.
167. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 5 janv 2016;315(1):36-46.
168. Keys A, Brožek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. The biology of human starvation. (2 vols). Oxford, England: Univ. of Minnesota Press; 1950. xxxii, 1385. (The biology of human starvation. (2 vols)).

169. Kalm LM, Semba RD. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. *J Nutr.* juin 2005;135(6):1347-52.
170. Eveleth PB, Eveleth PB, Tanner JM. *Worldwide Variation in Human Growth.* CUP Archive; 1976. 512 p.
171. Lee: The! Kung San: men, women and work in a foraging... - Google Scholar [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20!Kung%20San%3A%20Men%2C%20Women%2C%20and%20Work%20in%20a%20Foraging%20Society&publication_year=1979&author=R.B.%20Lee
172. Ellison PT, Panter-Brick C, Lipson SF, O'Rourke MT. The ecological context of human ovarian function. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1993;8(12):2248-58.
173. Martorell: Interrelationships between diet, infectious... - Google Scholar [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Interrelationships%20between%20diet%2C%20infectious%20disease%2C%20and%20nutritional%20status&publication_year=1980&author=R.%20Martorell
174. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet Lond Engl.* 1 févr 2003;361(9355):407-16.
175. Cantó C, Auwerx J. Caloric restriction, SIRT1 and longevity. *Trends Endocrinol Metab.* 1 sept 2009;20(7):325-31.
176. Carter CS, Hofer T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Molecular mechanisms of life- and health-span extension: role of calorie restriction and exercise intervention. *Appl Physiol Nutr Metab.* oct 2007;32(5):954-66.
177. Csiszar A, Gautam T, Sosnowska D, Tarantini S, Banki E, Tucsek Z, et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 6 juin 2014;307(3):H292-306.
178. Morgan TE, Wong AM, Finch CE. Anti-Inflammatory Mechanisms of Dietary Restriction in Slowing Aging Processes. *Mech Diet Restrict Aging Dis.* 2007;35:83-97.
179. Santé bucco-dentaire de la personne âgée : répercussions sur la nutrition [Internet]. OpenAIRE - Explore. [cité 6 août 2019]. Disponible sur:
https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup_wf_001::700eb15eb0da563473feb8769ce5a5d6
180. Économie/nutrition - Le niveau socio-économique, source d'inégalités nutritionnelles dans une famille | Le niveau socio-économique, source d'inégalités nutritionnelles dans une famille Inégalités nutritionnelles au sein des ménages: la pauvreté joue-t-elle un rôle?, in: *Cah Nutr Diet*, 41 (2006), pp. 75-85. Presse Médicale. 1 juin 2006;35(6):1101.
181. Socio-economic disparities in the consumption of vegetables, fruit and energy-dense foods: the role of motive priorities [Internet]. OpenAIRE - Explore. [cité 6 août 2019]. Disponible sur:

https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____1593::03ab7dd0f0b42eee6b37790bd42cd327

182. Garnon P. Alimentation et mondialisation. *Pour*. 1 mars 2014;(215-216):209-24.
183. Anderson ES, Winett RA, Wojcik JR. Self-regulation, self-efficacy, outcome expectations, and social support: Social cognitive theory and nutrition behavior. *Ann Behav Med*. 1 oct 2007;34(3):304-12.
184. Experiences and Perceptions of Adults Accessing Publicly Available Nutrition Behavior-Change Mobile Apps for Weight Management. *J Acad Nutr Diet*. 1 févr 2018;118(2):229-239.e3.
185. Masson E. Recommandations diététiques pour prévenir les maladies cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/260242/recommandations-dietetiques-pour-prevenir-les-mala>
186. Alimentation et maladies cardiovasculaires | Nutrition et pathologies | Nutri Pro [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-pathologies/coeur-et-vaisseaux/pathologies-cardiovasculaires/articles/nutrition-et-pathologies-cardiovasculaires>
187. Diabète et alimentation : les fondamentaux [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/equilibre-alimentaire/diabete-alimentation-fondamentaux>
188. Nutrition et obésité - Ressources pour les professionnels de santé - Manger Bouger Professionnel [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/pro/sante/alimentation-19/nutrition-et-pathologies/nutrition-et-obesite.html>
189. Alimentation et cancer | Ligue contre le Cancer [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/25942_alimentation-et-cancer
190. L'alimentation pendant et après un cancer [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/aide-aux-patients/lalimentation-pendant-et-apres-un-cancer>
191. Barberger-Gateau P, Rullier L, Féart C, Bouisson J. Alimentation et vieillissement cérébral : une relation complexe, DIET AND CEREBRAL AGEING, A COMPLEX RELATIONSHIP. *Gerontol Soc*. 20 oct 2010;33 / n° 134(3):107-21.
192. Netgen. L'entretien motivationnel dans la thérapie cognitivo-comportementale des patients obèses [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-242/L-entretien-motivationnel-dans-la-therapie-cognitivo-comportementale-des-patients-obeses>
193. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? - EM|consulte [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/156964>
194. Fournier T. 1.15. Régime et observance. In: Esnouf C, Fioramonti J, Laurieux B, éditeurs. *L'alimentation à découvert* [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2017 [cité 6 août 2019]. p. 53-4.

(À découvert). Disponible sur: <http://books.openedition.org.lama.univ-amu.fr/editionscnrs/10274>

195. Favoriser l'observance thérapeutique [Internet]. Infirmiers.com. 2010 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/les-grands-dossiers/diabete/favoriser-observance-therapeutique.html>
196. Éducation thérapeutique. Médecine Mal Métaboliques. 1 août 2011;5(4):7-9.
197. Autonomie du patient et relation médecin-patient. Médecine Mal Métaboliques. 1 sept 2013;7(4):317-23.
198. Activité physique [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
199. Synthèse des nouvelles recommandations sur l'activité physique et la (...) - Manger Bouger Professionnel [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/pro/collectivites-locales/agir-74/outils-et-contacts-pour-agir/synthese-des-nouvelles-recommandations-sur-l-activite-physique-et-la-sedentarite.html>
200. OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé [Internet]. WHO. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommandations/fr/
201. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*. 15 nov 2014;102:345-57.
202. Norm M-Z, in. Les 10 bonnes habitudes à adopter [Internet]. Fondation Sommeil - Troubles du sommeil. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://fondationsommeil.com/les-10-bonnes-habitudes-adopter/>
203. L'hygiène du sommeil [Internet]. CHUV. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/bien-dormir/lhygiene-du-sommeil/>
204. Les recommandations Sommeil [Internet]. SFRMS. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <http://www.sfrms-sommeil.org/recommandations/les-recommandations-sommeil/>
205. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. oct 2017;39:46-58.
206. Le régime cétogène et ses variants : certitudes et doutes. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mai 2009;165(5):430-9.
207. Bueno NB, Melo ISV de, Oliveira SL de, Ataíde T da R. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. oct 2013;110(7):1178-87.
208. Floegel A, Pischon T. Low carbohydrate-high protein diets. *BMJ*. 19 juin 2012;344:e3801.
209. Hansel B, Giral P, Coppola-Xaillé A, Monfort G, Regnault M, Bruckert E. L'enquête Internet nationale « Dukan, et après ? » : premiers résultats. *Obésité*. 1 sept 2011;6(3):146-53.

210. Zhao W-T, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao T-T. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 16 nov 2018 [cité 29 juill 2019];97(46). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257679/>
211. Effects of high-protein intake on bone turnover in long-term bed rest in women [Internet]. OpenAIRE - Explore. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____3665::ce2925f222ae6c9163eec8d114d50b49
212. Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutr Res.* 1 juin 2015;35(6):474-9.
213. Are Diets from Paleolithic Times Relevant Today? *J Acad Nutr Diet.* 1 août 2012;112(8):1296.
214. Benyaich A. The effects of the Mediterranean Diet on Chronic Diseases: Cardiovascular Diseases, Oxidative Stress, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, Blood Pressure, Cancer, Neurodegenerative Disease and Obesity. *Nutr Res Rev* [Internet]. nov 2017 [cité 29 juill 2019]; Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01629438>
215. Tsygankova DP, Krivoschapova KE, Barbarash OL. THE MEDITERRANEAN DIET: CARDIOPROTECTIVE EFFECTS IN DIFFERENT COUNTRIES. *Российский Кардиологический Журнал.* 1 juill 2018;0(6):207-11.
216. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol.* 15 mars 2011;57(11):1299-313.
217. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 1999;70(3):516s-24s.
218. Effect of vegetarian diet on bone mineral density: A Bayesian meta-analysis. *Bone.* 1 mai 2009;44:S78.
219. Depressive Symptoms and Vegetarian Diets: Results from the Constances Cohort [Internet]. OpenAIRE - Explore. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=doajarticles::49303c3ef46c67e067700afd48b94208>
220. Incollingo AR. Increased Dietary Protein in Sedentary Vegans and Vegetarians and Its Effect on Body Composition and Strength [Internet] [M.S.]. [Ann Arbor, United States]; 2020 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://search-proquest-com.lama.univ-amu.fr/docview/2228236361/abstract/A77AFDF1FA664BFAPQ/1>
221. INCA 2 : les résultats d'une grande étude | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-2-les-r%C3%A9sultats-dune-grande-%C3%A9tude>
222. Régimes amaigrissants | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9gimes->

amaigrissants#targetText=Un%20rapport%2C%20fruit%20d'un,et%20publi%C3%A9%20en
%20novembre%202010.