



HAL
open science

Perspectives de l'utilisation d'un jeûne intermittent préventif dans l'avènement des pathologies chroniques rencontrées au cabinet du médecin généraliste

Chloé Orioli

► **To cite this version:**

Chloé Orioli. Perspectives de l'utilisation d'un jeûne intermittent préventif dans l'avènement des pathologies chroniques rencontrées au cabinet du médecin généraliste. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02861193

HAL Id: dumas-02861193

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02861193>

Submitted on 8 Jun 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Chloé ORIOLI

Le 23 Avril 2019

TITRE

**Perspectives de l'utilisation d'un jeûne intermittent
préventif dans l'avènement des pathologies chroniques
rencontrées au cabinet du médecin généraliste**

Directeur de thèse : Docteur Yannick BARNIER

JURY

Président :

Professeur LAMBERT Philippe

Assesseurs :

Professeur RENARD Eric

Docteur DE JONG Audrey

Docteur BARNIER Yannick

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Chloé ORIOLI

Le 23 Avril 2019

TITRE

**Perspectives de l'utilisation d'un jeûne intermittent
préventif dans l'avènement des pathologies chroniques
rencontrées au cabinet du médecin généraliste**

Directeur de thèse : Docteur Yannick BARNIER

JURY

Président :

Professeur LAMBERT Philippe

Assesseurs :

Professeur RENARD Eric

Docteur DE JONG Audrey

Docteur BARNIER Yannick

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER
Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX
Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELLISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE
LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER
Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques

GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis

PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques

VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale

UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**Maîtres de conférence de 1^{ère} classe**

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

A mes maîtres, membres de ce jury :

- Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, de juger et soutenir ce travail. Je vous remercie également pour votre humanité et bienveillance au cours de mon parcours Universitaire. Les mots et le soutien que vous m'avez communiqués lors de notre première rencontre, ont su me porter jusqu'à la fin de ces études.

- Monsieur le Professeur Eric RENARD,

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et d'avoir jugé mon travail portant sur ce vaste questionnement autour de la nutrition en y donnant un avis éclairé.

- Madame le Docteur Audrey DE JONG,

Merci Audrey, de m'avoir formée en réanimation et d'avoir soutenu depuis le début mon engouement pour ce sujet. Je te remercie également d'avoir apporté ce regard critique sur l'analyse de la littérature scientifique, qui a d'autant plus de valeur, connaissant ton brillant parcours universitaire.

- Monsieur le Docteur Yannick BARNIER,

Un grand merci d'avoir défendu ce vaste projet autour d'un questionnement de Sciences Humaines et Sociales, d'avoir toujours été à l'écoute et d'avoir accepté de bien vouloir diriger cette thèse. J'ai été enrichie par notre collaboration durant ce travail.

A mes maîtres :

- Je tenais à exprimer toute ma gratitude à Monsieur le Professeur Emmanuel DE LA COUSSAYE, coordonnateur du DESC de médecine d'urgence, pour avoir accepté ma candidature et pour m'avoir permise de rejoindre la profession au sein de son service du CHU de Nîmes.
- A Monsieur le Professeur Samir JABER,
Je vous présente ma plus grande reconnaissance pour m'avoir reçue dans votre service et de m'avoir formée à la réanimation. Je vous remercie également de l'opportunité que vous m'avez offerte de travailler au sein de la Clinique Saint-Jean et de la confiance que vous m'avez accordée pour ce poste.
- A Monsieur le Professeur Bernard Marie PARRATE, pour son merveilleux enseignement d'anatomie et sa gestion du cursus du premier cycle médical de Besançon. Je vous exprime mes plus grands remerciements de m'avoir reçue et formée dans votre service de médecine physique de rééducation. La toxine botulique n'a plus de secret pour moi maintenant !
- A Monsieur le Professeur Régis AUBRY, pour son incroyable enseignement autour de l'éthique médicale et pour la direction de mon mémoire sur la pudeur en milieu hospitalier.
- Au Docteur Jean-Paul CERVONI, d'avoir fait de moi « la reine de la ponction d'ascite » pendant mon externat et de m'avoir formée en hépatologie.
- Au Docteur Pierre-Géraud CLARET,
Merci de m'avoir formée en médecine d'urgence et d'avoir organisé mon intégration et mon arrivée au sein du CHU CAREMEAU.
- A mon équipe des Urgences de Nîmes qui m'a donné envie de poursuivre dans cette voie avec eux.
- Aux Docteurs Coralie LABARIAS pour ses enseignements en gériatrie, une de mes matières de prédilection.

- A mes maîtres de stage de Perpignan:

-Le Docteur Denis DELAY : Merci pour ton humanité et ton sens de l'écoute dans la relation de soin. Cette qualité se perd tellement dans ce monde à « toute vitesse », tu es un exemple de bonté pour moi.

-Le Docteur Patrick BARTHELEMY : Merci Patrick de m'avoir fait confiance dans cette pratique du soin et pour ta pédagogie. Merci de m'avoir confortée dans mon envie de pratiquer l'ostéopathie dans le futur par ton enseignement.

-Le Docteur Yves MERCEY : Merci Yves pour ta générosité dans la prise en charge des patients et ta qualité en tant que maître de stage. Travailler au pied du magnifique massif des Albères a été un réel plaisir.

- Au Docteur Chevalier et à Véronique, sa compagne. Merci pour votre générosité, votre confiance et votre accueil. Vous avez été des piliers de leçon de vie pour moi et des tremplins de la femme et du médecin que je suis devenue. Je vous en suis infiniment reconnaissante.
- Au cabinet de médecine de Bagnols sur Cèze des Docteurs Allaoui, Therrond, Therral et à Cathy, la mascotte de ce cabinet, où il fait bon exercer.
- A Marie-Ange : Merci pour ton incroyable soutien dans le semestre le plus compliqué de cet internat. Ton écoute, ta compréhension et ton aide m'ont redonné confiance en moi et en mes projets. Je t'exprime aussi toute ma reconnaissance de m'avoir formée à la médecine d'urgence. Tu resteras, à tout jamais, un modèle de bonté et de force pour moi et je suis profondément touchée que tu partages aujourd'hui le symbole de la fin de mon cursus en ma compagnie et celle de mes proches.

A tous les chefs du service qui m'ont prise dans leur équipe et à tous les praticiens d'avoir fait de ces études du compagnonnage de haute qualité.

A ma famille:

- A mon père,

« C'est à la fin des vendanges qu'on compte les barils ». Tu m'as appris la bienveillance et la confiance en soi que tout enfant devrait recevoir dans une éducation. Tu m'as toujours soutenu dans mes choix mêmes si certains t'ont déçu ou fait peur. Tu as su me donner cette rage de vaincre qui font de moi cette jeune femme au caractère bien trempé, prête à tout pour réaliser ses projets. Tu m'as porté lorsque j'étais au plus bas. Je n'ai jamais eu les mots pour te dire au combien je t'en suis reconnaissante et au combien je t'aime. Nous y voilà enfin arrivés au travers de ces «*TOT HOMINES TOT SENTENTIAE* » et à grands coups de « BANZAI ».

- A ma mère,

La plus brillante et la plus forte des femmes que je connaisse. Tu as été mon pilier, mon exemple... Ta générosité et ton dévouement de mère n'a pas de fin tu es de l'ordre de l'exceptionnelle en la matière. Je suis d'une fierté absolue de porter en moi ton sens du partage et ton ouverture d'esprit. Je tiens de toi cette émotivité et cet amour qui me pousse à m'épanouir chaque jour dans ma vie de femme. Je t'aime infiniment.

- A mon frangin,

le Mat !!! On en aura traversé des épreuves tous les deux fréro ! Je sais que tu es la personne à qui je peux tout dire, qui ne me jugera jamais et qui sera toujours là pour moi et inversement. Une complicité hors paire depuis notre enfance qui apporte tout le sens qu'à la vie liée au partage. Je serai ta protectrice et tu seras mon chevalier pour toujours. Cette thèse c'est aussi un peu de toi car je n'aurais jamais parcouru tout ce chemin sans toi. Reste ce grand mec passionné et rempli de doute, toujours dans l'écoute des plus rejetés. Je suis si fière de toi et je t'aime.

A toute ma famille qui m'a toujours tout donné et soutenue

A Beybey, l'homme de ma vie...

A mes amis, l'essentiel d'une vie...et toutes les personnes venues me soutenir ce jour !

A mes co-internes et équipes médicales et para-médicales pour notre collaboration.

A la danse, ma passion...



*Nouvelle de Franz Kafka, adaptée du journal « Die neue Rundschau » de 1922 et
publiée aux éditions « livre de poche » 1999*

L'histoire est celle d'un jeûneur professionnel dans un cirque.

*Il constate que l'enthousiasme, autrefois suscité pour le jeûne n'est plus le même. Le peu d'intérêt que le public lui porte le
condamne alors à mourir de faim tant il voulut se faire remarquer en établissant un nouveau record.*

Table des matières

Résumé	17
Liste des abréviations	18
I. INTRODUCTION	19
II. MATERIEL ET METHODES	22
1) Analyse de la littérature grise et des phénomènes médiatiques.....	23
2) Analyse bibliographique : une revue narrative de la littérature scientifique ...	24
III. RESULTATS	27
Chapitre 1 : un regard historique et socio-culturel	27
1) Définitions des différents types de jeûne.....	27
2) Histoire millénaire du jeûne.....	29
3) Le jeûne religieux : une technique de purification de l'âme.....	31
4) La naissance d'une méthode thérapeutique : le modèle soviétique.....	34
5) L'Allemagne : pionnière en la matière.....	37
6) Et en France ? De la médiatisation vers un regain d'intérêt scientifique.....	42
7) Des fondements d'une médecine conventionnelle vers une approche intégrative : le patient dans sa globalité ?.....	52
Chapitre 2 : Examen de la littérature scientifique et critique	57
1) La physiologie du jeûne.....	57
2) Le jeûne périodique ou intermittent, une stratégie efficace dans la perte de poids.....	64

3) De l'amélioration des facteurs métaboliques vers la prévention cardiovasculaire.....	73
4) Vieillesse cellulaire et stress oxydatif.....	79
5) La prévention des maladies neuro-dégénératives	85
6) L'implication dans les processus anti-inflammatoires.....	91
7) Le jeûne et cellule cancéreuse	100

Chapitre 3 : Perspectives en médecine générale et ébauche d'un protocole d'étude clinique ambulatoire.....109

1) La médecine générale : une médecine préventive, un rôle de santé publique.....	110
2) La place des règles hygiéno-diététiques au cabinet, l'éducation thérapeutique.....	111
3) La montée de l'obésité et du diabète en France.....	114
4) Régimes par intermittence : procédures et perspectives.....	120
5) De l'efficacité et l'innocuité sanitaire vers l'établissement d'un protocole d'étude à l'intention du médecin généraliste.....	123
6) Ebauche d'un protocole d'étude clinique en ambulatoire.....	131

IV.DISCUSSION.....134

V. CONCLUSION.....137

VI. SUBVENTION ET CONFLIT D'INTERÊT.....139

VII.BIBLIOGRAPHIE.....139

VIII.ANNEXES162

Résumé

Introduction : Hippocrate, encore considéré comme le père de la médecine moderne, préconisait déjà dans l'antiquité le jeûne comme remède. Devant le regain d'intérêt médiatique récent mettant en lumière ses nombreuses « vertus » qui interroge les scientifiques, nous avons voulu répondre à la question de son absence dans le système de soin français. Pour cela nous avons mené une enquête, à la fois socio-culturelle et historique, complétée par l'examen de la pertinence des dernières études en science fondamentale et en recherche clinique portant sur le jeûne intermittent.

Matériel et méthode : Nous nous sommes basés sur l'examen du discours médiatique, de la littérature grise et des bases de données scientifiques PubMed et Cochrane puis nous avons présenté nos résultats à l'aide d'une synthèse narrative de cette littérature.

Résultats : L'absence du jeûne thérapeutique en France est plurifactorielle. Par sa dimension spirituelle, l'Etat le classe dans le rang des médecines « holistiques » à risque de dérives sectaires. Pourtant sa pratique est institutionnalisée et admise en Russie et en Allemagne et interroge la science depuis une dizaine d'années. De plus, encore focalisée sur le cahier des charges de « l'Evidence Based Medicine », auxquels les protocoles des interventions diététiques ne peuvent actuellement répondre par manque de puissance, la France rejette actuellement cette méthode. Cependant les missions de santé publiques se dirigent de plus en plus vers les interventions non médicamenteuses et laissent ainsi émerger une ré-ouverture du sujet, comme en témoigne le discours médiatique. Les recherches scientifiques portant sur les modèles murins suggèrent un bénéfice en terme de réduction des cytokines pro-inflammatoires, de neuro-protection via une protéine appelée BDNF ainsi qu'une viabilité et une fonction mitochondriale accrue avec l'implication de la cétose et de l'autophagie via le processus de jeûne. A l'échelle humaine, les dernières méta-analyses convergent vers la non infériorité d'un régime par jeûne intermittent versus une restriction calorique classique en terme d'efficacité dans la perte de poids. Elles y confèrent cependant une supériorité en terme de contrôle du syndrome métabolique. Concernant son utilisation préventive dans le cancer, les experts recommandent d'être prudents avec une telle stratégie diététique chez les malades en chimiothérapie bien qu'ils ne déconseillent pas une utilisation ponctuelle de restriction calorique intermittente, à la lumière des derniers essais cliniques et expérimentations animales, prometteurs mais dont la puissance ne garantit pas l'innocuité. Enfin les dernières études de sécurité sanitaire semblent s'ouvrir à de plus larges cohortes et ne montrent pas d'effets indésirables graves avec cette méthode. L'ensemble nous a permis de rédiger un protocole destiné aux patients de médecine générale avec un modèle de restriction calorique intermittent journalier, en prévention primaire du syndrome métabolique.

Discussion : L'absence du jeûne préventif ou thérapeutique en France semble lié à une multitude de facteurs, à la fois historique, sociétaux et d'une médecine occidentale. Cette dernière est basée sur une solidité scientifique à laquelle le cahier des charges des interventions diététiques ne peut répondre actuellement.

Conclusion : La pratique du jeûne thérapeutique est millénaire, nous avons documenté son regain d'intérêt médiatique encore en expansion ainsi que les nouvelles pistes de découverte scientifiques innovantes. Nous espérons, à l'aide de notre protocole d'étude, ouvrir la voie d'une recherche clinique future ambulatoire. Dans un intérêt de santé publique, l'idée d'explorer comme intervention non-médicamenteuse l'utilisation d'un jeûne intermittent dans la prévention des pathologies chroniques rencontrées en médecine générale nous semble prometteuse.

Mots clés : jeûne, jeûne intermittent, restriction calorique intermittente, obésité, interventions non médicamenteuses, médecine générale.

Liste des abréviations

- AMA : American Medical Assessment
- ADCR : Alternate Day Calorie Restriction
- ADF : Alternate Day Fasting
- ÄGHE : Ärztesgesellschaft Heilfasten und ErnÄhrung (Association médicale jeûne et nutrition)
- EBM : Evidence Based Medecine
- ECR : Essai(s) Contrôlé(s) Randomisé(s)
- ESCNM : Europäische Gesellschaft für Naturheilverfahren (Association Européenne de médecine naturelle)
- FFJR : Fédération Francophone de Jeûne et Randonnée
- CER : Continue Energy Restriction (restriction d'énergie continue)
- CERN : Centre d'enseignement et de recherche en nutrition humaine
- HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
- HOMA-IR : Homeostasis Model Accessment of Insuline Résistance
- INCa : Institut National du Cancer
- IER : intermittent Energy Restriction (restriction d'énergie intermittente)
- IF : Intermittent Fasting
- INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- ISUPNAT : Institut Supérieur de Naturopathie à Paris
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques
- MIVILUDES : Mission Interministérielle De Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires
- NCCAM : National Center for Complementary and Alternative Medicine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- TRF : Time Restricted Feeding (alimentation restreinte dans le temps)
- WONCA : World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians. C'est l'Organisation mondiale des médecins généralistes.

I. INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, nous assistons à un changement dans les mentalités de nos sociétés modernes et industrialisées pour un regain d'intérêt d'une alimentation équilibrée et de qualité¹. Parallèlement à cette envie de « mieux manger », la médiatisation de nombreux régimes « santé » a vu le jour avec une attention toute particulière portée au jeûne intermittent ces dernières années.² En effet depuis le reportage Arte diffusé en 2011 « Le jeûne, une nouvelle thérapie ? » de Thierry de LESTRADE³ qui expose l'hypothèse du jeûne comme alternative thérapeutique, les médias et la science se sont emparés d'une question cruciale :

« Le jeûne est-il bénéfique ou non pour la santé ? ».

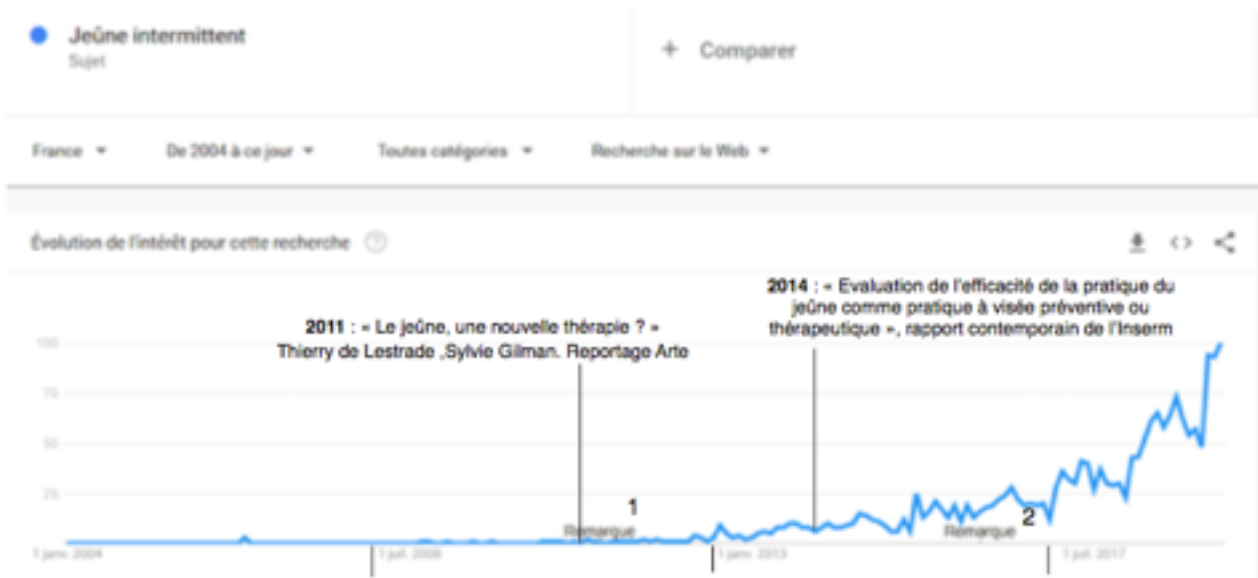
En 2014 , Le rapport d'experts de l'INSERM « Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique » quant à lui conclut que « Les études qui s'intéressent au jeûne en tant que pratique thérapeutique sont à ce jour encore peu nombreuses et leur qualité méthodologique est souvent insuffisante et surtout limitée par la dimension particulière du jeûne. »

Partant de ce constat, nous avons souhaité réouvrir la question de l'efficacité du jeûne thérapeutique, cinq ans après, en y intégrant les dernières recherches scientifiques concernant le **jeûne intermittent**.

¹ Sondage IFOP pour WWF paru le mardi 10 octobre 2017 où 67 % des Français se disent prêts à réduire leur consommation de protéines animales en privilégiant une meilleure qualité et 62 % de personnes déclarent acheter des produits bio.

² recherche Google : « jeune intermittent » Résultats : 508 000 pages retrouvées Samedi 23 février 2019

³ Reportage Arte « le jeûne , une nouvelle thérapie ? Thierry de Lestrades et Sylvie Gilman , 2011



Evolution de l'intérêt pour cette recherche : Les résultats reflètent la proportion de recherches portant sur un mot clé donné, dans une région pour une période spécifique, par rapport à la région où le taux d'utilisation de ce mot clé est le plus élevé (valeur de 100). Ainsi, une valeur de 50 signifie que le mot clé a été utilisé moitié moins souvent dans la région concernée, et une valeur de 0 signifie que les données pour ce mot sont insuffisantes.

Nous y avons intégrer deux références en fonction de leur date de parution et deux remarques :

la remarque 1 montre le début du centre d'intérêt, la remarque 2 sa courbe spectaculaire d'ascension.

Une recherche google trends montre l'intérêt grandissant pour le sujet de janvier 2004 à fin février 2019.

A l'aide d'une enquête sociologique sur documents, nous tenterons de répondre à une problématique composite :

-Peut-on expliquer autrement que par la littérature scientifique l'absence du jeûne dans les pratiques médicales en France ?

-La science dispose t-elle de suffisamment de données pertinentes pour valider cette pratique en terme d'innocuité et de potentiels effets bénéfiques sur certaines pathologies et lesquelles ?

Ce qui nous amènera à discuter la problématique suivante :

Peut-on envisager à plus ou moins long terme de proposer à nos patients de soins primaires une approche préventive par un jeûne intermittent dans la genèse des pathologies chroniques à forte prévalence rencontrées en médecine générale ?

Nous présenterons le sujet dans une synthèse narrative, en trois parties :

- Dans une première partie nous nous attacherons à dresser un état des lieux historique et socio-culturel afin de rappeler les fondements de cette pratique et de trouver des pistes pour comprendre en quoi il n'est pas utilisé dans le système de soin français.
- Dans une seconde partie nous établirons une revue narrative de la littérature traitant du jeûne et plus particulièrement du jeûne intermittent qui exposera les différentes avancées scientifiques sur le sujet en terme d'efficacité sanitaire dans différentes pathologies.
- Enfin nous mettrons en lumière à travers les rôles invoqués de la médecine générale son possible intérêt en pratique ambulatoire. Nous y verrons ainsi par le biais des dernières études cliniques, étudiant les effets secondaires et l'innocuité de la pratique, une ouverture à la réalisation d'un protocole clinique à proposer aux médecins généralistes.

II. MATERIEL ET METHODE

Typologie d'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive se basant sur une approche des Sciences Humaines et Sociales, l'analyse de documents en santé, qui s'organise autour de trois paradigmes afin de répondre à la question posée. Les trois paradigmes ⁴ sont :

- herméneutique : organisé autour du sens
- nomothétique : organisé autour de la preuve
- pragmatique : organisé autour du possible

Ainsi la méthodologie utilisée nécessite de diviser le travail en deux parties distinctes.

- La première partie dresse un état des lieux historique et socio-culturel des connaissances autour de la question du jeûne et répond à une approche socio-historique, laquelle est influencée et influence la recherche scientifique à proprement parler.
- La seconde partie s'attache à réaliser une revue narrative de la littérature scientifique concernant les recherches et publications les plus pertinentes concernant le jeûne et **jeûne intermittent principalement** pour y discuter une ouverture sur une pratique en ambulatoire.
- Enfin l'objectif secondaire de ce travail consiste à la réalisation des grandes lignes d'un protocole clinique ambulatoire incluant les résultats.

La recherche documentaire s'étend de fin juin 2016 à fin Février 2019.

⁴ Astolfi J-P. Trois paradigmes pour les recherches en didactique. Revue française de pédagogie [Internet]. 1993 [cited 2019 Apr 10];103(1):5–18. Available from: https://www.persee.fr/doc/rfp_0556-7807_1993_num_103_1_1293

i) Analyse de la littérature grise et des phénomènes médiatiques

- L'utilisation de la littérature grise⁵, de la presse et des supports médiatiques nous aide à saisir l'état de la question dans notre société.

Phénomènes médiatiques :

- Le moteur de navigation utilisé était Google Chrome pour les recherches internet.
- La lecture des derniers ouvrages littéraires affiliés à la santé-bien être par le jeûne et le jeûne intermittent.
- Nous avons utilisé aussi la presse via la lecture de journaux et magazines féminins sur « la santé et le bien-être ».
- La visualisation de reportages télévisuels ou l'écoute d'émissions radiophoniques a également participé au questionnement sur le sujet.

Littérature Grise :

- L'utilisation de SUDOC a permis de recenser les thèses d'exercices portant sur le sujet pour établir un comparatif des données et une ouverture au sujet.
- Les rapports d'experts , les missions de santé publique.

Les critères de sélection : accessibilité, ouvrages de « référence » « best-seller », documentaires les plus visionnés, thèses et rapports d'experts récents.

Critères d'exclusion : sites internet à caractère sectaire ou ne répondant pas à la problématique posée.

⁵ Définition de la littérature grise par la 3ème conférence internationale du Luxembourg 1997: « ce qui est produit par toutes les instances du gouvernement , de l'enseignement et de la recherche publique, du commerce et de l'industrie sous un format papier ou numérique, et qui n'est pas contrôlé par l'édition commerciale » source wikipedia : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Litt%C3%A9rature_grise&oldid=155158632

2) Analyse bibliographique : une revue narrative de la littérature scientifique

- stratégie de la recherche documentaire :

Il était convenu au départ de cibler un sujet précis, d'actualité, pouvant répondre à une question de santé publique et plus particulièrement destiné à une approche englobant la médecine générale et ses rôles en matière de médecine préventive et de suivi. La question du jeûne thérapeutique et de son traitement par la communauté scientifique ainsi que celui dans « l'arène médiatique » m'est donc apparue comme une évidence ; car les patients sont de plus en plus inquiets et acteurs de leur santé dans le système de soin et attachent de plus en plus une attention particulière au maintien de celle-ci par l'alimentation. Il s'agissait dès lors de cibler la question précise à laquelle les recherches documentaires devaient répondre et d'envisager leurs limites.

Une revue narrative est une typologie de recherche qui se base sur une méthodologie précise répondant à un objectif principal, en posant des limites définies via des critères d'inclusion et d'exclusion. Elle sélectionne les études en déterminant la qualité de celles-ci avant de présenter les résultats.

- les moteurs de recherche :

L'utilisation de bases de données de revues internationales MEDLINE via le moteur de recherche PUBMED a été employée dans cette analyse pour couvrir le plus large ensemble des parutions à l'échelle mondiale. Les mots clés affinant la recherche ont été principalement des termes anglais :

fasting, intermittent fasting, alternative-day-fasting [MeSH Terms]

Afin d'identifier les parutions spécifiquement écrites en français la recherche a été élargie également aux bases de données Science Direct et CISMef.

L'examen des revues systématiques de la base de données Cochrane a constitué une pierre angulaire pour identifier les méta-analyses traitant du sujet.

- Critères d'inclusion

Les articles sélectionnés devaient traiter de l'analyse :

- de la physiologie du jeûne et jeûne intermittent,
- de l'analyse des changements métaboliques en période de jeûne et jeûne intermittent,
- des études expérimentales traitant du jeûne vis à vis d'une pathologie spécifique,
- des revues systématiques de la littérature concernant le sujet déjà réalisées.

Les études ciblées n'avaient pas de date limite dans la recherche car trop peu d'articles sont parus à l'heure actuelle. Les modèles animaux et humains étaient inclus regroupant donc des revues de biologie moléculaire en partie et de neurophysiologie.

- Critères d'exclusion

Les revues de la littérature concernant le jeûne religieux (Ramadan) ont été exclues ainsi que celles concernant le jeûne militant ou encore pré-opératoire. Les articles traitant de la restriction calorique sans élément comparatif avec le jeûne intermittent ont également été exclus de cette analyse.

- Classement des données recueillies

Le logiciel Zotero a permis d'ordonner par grandes thématiques les données recueillies pour appuyer l'analyse finale.

Chaque article trouvé était rangé dans la catégorie thématique la plus appropriée traitant des sujets suivants :

- le jeûne et jeûne intermittent : physiologie
- le jeûne et jeûne intermittent : obésité et perte de poids
- le jeûne et jeûne intermittent : effets métaboliques et cardioprotection
- le jeûne et jeûne intermittent : prévention du cancer et thérapeutique couplée à la chimiothérapie.
- le jeûne et jeûne intermittent : immunité et inflammation

- L'analyse des résultats:

Par la suite, l'analyse des résultats s'est faite en sous-catégories en prenant en compte :

- les modèles animaux pertinents si la recherche expérimentale humaine n'était pas assez avancée.
- les modèles humains en sélectionnant les articles les plus pertinents.
- Pour évaluer la pertinence des articles nous avons choisi de sélectionner les études « innovantes » (nouveaux paramètres étudiés, plus large cohorte) sur le sujet et de critiquer leur méthodologie. Pour les hypothèses déjà pré-établies nous avons conservé les études humaines qui se rapprochaient le plus d'une méthodologie scientifique reconnue comme de qualité par la HAS. A savoir :

.Echantillonnage : large cohorte

. Essais contrôlés randomisés :

- les résultats des méta-analyses des revues systématique relatives à chaque thématique ont été un critère de choix
- « L'impact factor » des revues a également été pris en compte ainsi que les conflits d'intérêt relatifs à la structure des expérimentations, son financement, et celui des auteurs pour pouvoir critiquer cette littérature.

Au total nous avons présenté nos résultats au travers d'une revue narrative de la littérature.

Nb: L'exposé de la méthodologie relative à la réalisation du protocole sera traitée au sein de son chapitre.

III. RESULTATS

Chapitre I : Un regard historique et socio-culturel

Pour comprendre ses fondements, il s'agit ici de définir l'empreinte historique et socio-culturelle rapportée au jeûne.

I) Définitions des différents types de jeûne.

- L'étymologie :

Le mot « jeûne » vient du latin « jejunium » qui signifie « neutre ».⁶

En Allemand le terme « fasten » trouve son origine dans le mot gothique « fastan » qui évoque le « renoncement volontaire ».⁷

- La définition :

Le « jeûne » est la privation partielle ou totale (à l'exception, le plus souvent, d'eau), forcée ou non, de toute alimentation pendant un certain temps.⁸

Le jeûne a une dimension à la fois physiologique, spirituelle et est utilisé depuis des siècles comme technique de purification dans les religions.

- Le jeûne est **complet ou hydrique**, où le sujet ne boit que de l'eau.
- Le jeûne est **partiel** comme la technique Buchinger avec des bouillons dilués apportant environ 200 Kcal par jour.

⁶ définition du dictionnaire libre wiktionnaire : <https://fr.wiktionary.org/wiki/jejunium#la>

⁷ rédaction L. Histoire du jeûne (1/2) [Internet]. Participation et Spiritualité Musulmanes. 2013 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.psm-enligne.org/sante/2349-histoire-du-jeune-12>

⁸ JEÛNE : Définition de JEÛNE [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <http://www.cnrtl.fr/definition/je%C3%BBne>

Au jeûne dit « continu » :

- il peut être qualifié de **court**
- ou alors **prolongé** à partir du 5ème jour et s'il s'étend au delà .
- Le jeûne est dit **périodique** s'il va au delà de 2 jours à 21 jours.⁹

On y oppose :

- Le jeûne « intermittent »¹⁰ ou « *intermittent fasting* » qui est un terme recouvrant une famille de régimes alimentaires consistant à alterner des périodes de jeûne et des périodes d'alimentation normale.

Il regroupe les termes :

-«*Intermittent Energy Restriction* »(IER), la restriction intermittente qui consiste à jeûner un jour sur deux, encore appelée « *Alternate Day Fasting* » (ADF).

-«*Alternate Day Modified Fasting*» qui comprend le régime 5/2 ou le fait de jeûner « un jour par semaine ».

-«*Time Restricted Feeding*» (TRF) ou l'alimentation en temps restreint qui consiste à restreindre sa fenêtre alimentaire journalière à 8h alimentation minimum pour 16 h minimum de jeûne avec plusieurs modèles existants ¹¹:

-le 8H/16H

-le 6H/18H

-le 4H/20H

⁹ Wilhelmi de Toledo F, « L'art de jeûner : Manuel du jeûne thérapeutique Buchinger », Jouvance éditions, 2005

¹⁰ Jeûne intermittent. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 26]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Je%C3%BBne_intermittent&oldid=156220375

¹¹ Le guide complet du jeûne, Dr Jason FUNG, Thierry Souccar Editions, Vergèze, 2017

2) Histoire millénaire du jeûne dans la médecine

- Dans l'antiquité grecque, vers 460-370 avant JC, Hippocrate évoquait déjà le fait de ré-alimenter les malades comme une hérésie :

« Sans doute, en un cas où la faiblesse est le résultat de la douleur et de l'acuité de la maladie, c'est un plus grand mal de faire prendre, en quantité, de la boisson, de la ptisane ou des aliments, dans la pensée que la débilité provient de la vacuité des vaisseaux. Mais il est honteux aussi de ne pas reconnaître qu'un malade est faible par inanition, et d'aggraver son état par la diète. Cette erreur n'est pas sans quelque danger, quoiqu'elle en ait bien moins que la précédente, mais elle est beaucoup plus ridicule ». (J.Lemar 2011)

- Claude Galien (131-201 après JC), médecin romain, prescrivait le jeûne afin de maintenir la régulation des humeurs du corps.
- Le Perse Avicenne (980-1038) exposait le jeûne comme l'une des plus importantes vertus pour la santé.
- Paracelse (1493-1541) prescrivait le jeûne dans le traitement de nombreuses affections de l'époque et y vantait la capacité de « médecine intérieure » maîtresse de l'autorégulation du corps.
- Friedrich Hoffmann (1660-1742), médecin de la famille des rois de Prusse, écrivit l'un des premiers ouvrages sur le sujet intitulé « Mäsigung und Fasten Kurieren Kann » (comment soigner des maladies graves par la modération et le jeûne).

C'est ensuite aux Etats-unis au XIXème siècle que l'on assiste à la renaissance de la pratique médicale du jeûne ¹²:

- En 1877, un médecin de famille aux Etats-unis souffrant de rhumatismes articulaires aigus et de problèmes gastro-intestinaux décide de lui-même de jeûner pour en guérir. Le Dr Henri TANNER (1831-1918)¹³, constate après quarante jours de jeûne que ces petits maux ont disparu. Malgré les revendications de cette découverte à la presse locale , la communauté médicale de l'époque ainsi que le Clergé ne crurent pas à ses dires. Dans l'année 1880, le Dr Willian Alexander Hammond, directeur de

¹² Thierry DE LESTRADE, « le jeûne, une nouvelle thérapie ? » , éditions La découverte , Arte éditions , 12 Novembre 2015 , chapitre 1 : Les temps de la « médecine héroïque » , l'Amérique de la fin du XIXème siècle.

¹³ source wikipedia : [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Henry_S._Tanner_\(doctor\)&oldid=845425250](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Henry_S._Tanner_(doctor)&oldid=845425250)

l'American Neurological Association, propose le premier programme de jeûne médical encadré à une jeune fille dénommée Molly Fincher qui affirmait survivre depuis de longues années en jeûnant. Le Dr Tanner profite de cette opportunité pour prendre sa place et c'est ainsi que le 28 juin 1880 débute au Clarendon Hall à Manhattan la première expérience de jeûne de longue durée supervisée par une commission médicale.

- La même année 1877 aux Etats-Unis, Le Dr Edward Hooker DEWEY (1837-1904)¹⁴, chirurgien diplômé de l' Université du Michigan en 1864 et exerçant dans l'Armée des Etats-Unis, décide de faire jeûner son fils atteint de diphtérie . Lorsqu'il constate sa guérison, il devint un fervent adepte du jeûne thérapeutique. Bien que ses expérimentations sur ses patients rapportent des guérisons surprenantes il n'arrive pas à en établir une preuve d'ordre scientifique. En 1890, à la lecture d'un ouvrage de physiologie humaine¹⁵ du professeur Gerald FYEO (professeur de médecine au King's College de Londres) qui rapporte que, lors d'une mort par famine, le corps a perdu 97% de masse grasse, 30% de sa masse maigre, 56% du poids du foie mais que le cerveau et le système nerveux sont restés intacts. DEWEY y trouve alors un fondement qui définira les « principes » de la physiologie du jeûne : en l'absence de nourriture, le corps se met à fonctionner comme une réserve de nourriture, il épuise une certaine partie mais choisit d'en préserver d'autres. En parallèle du lancement d'une école en la matière et de la formation de disciples , en 1894, il édite un ouvrage intitulé « the true science of living, the new Gospel of health»¹⁶ dans lequel il énonce un nouveau concept d'habitude de vie pour les américains qui consiste à manger moins en sautant le petit déjeuner. C'est le début du « No-Breakfast plan » qui constituera son succès avec sa méthode référée dans son ouvrage « No-breakfast plan et fasting cure »¹⁷ en 1900 (traduit en français et allemand en 1921). Le jeûne intermittent était né.

¹⁴ source wikipedia: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Edward_H._Dewey&oldid=877965293

¹⁵ A manual of physiology; for students of medicine, Yeo, Gerald F.

¹⁶ The true science of living : the new gospel of health ..., Dewey Norwich, Pentecost réédité par Conn. : C.C. Haskell, 1908, ©1894 .
source : <http://books.google.com/books?id=vOQrAQAAMAAJ>

¹⁷ The Project Gutenberg eBook of The No-Breakfast Plan, by Edward Hooker Dewey. 1900
source : <http://www.gutenberg.org/files/27128/27128-h/27128-h.htm>

3) le jeûne religieux : une technique de purification de l'âme

La majorité des religions intègre le jeûne au sein de leurs pratiques. Le jeûne est alors perçu comme un moyen de purification de l'âme afin de se rapprocher de Dieu.¹⁸

- Dans la Grèce Antique il était pratiqué dans les mystères éleusiniens en l'honneur à Déméter, déesse de la fertilité.
- Moïse a jeûné quarante jours sur le Mont Sinai.
- Dans la Bible Jésus jeûna aussi pendant quarante jours.

- Dans le christianisme l'héritage du jeûne se retrouve par la pratique du Carême qui se déroule quarante jours avant la fête de Pâques chez les catholiques en référence au Christ. De moins en moins pratiqué par les fidèles au cours des siècles on y retrouve quand même le principe au travers du Vendredi Saint et du Mercredi des cendres, qui est le jour d'entrée dans le Carême. Traditionnellement, avant la cérémonie de la confession, qui est le sacrement de tout fidèle de la pénitence et de la réconciliation qui le rapprochera de Dieu, on respecte un jeûne sec.

- Dans le judaïsme, on célèbre le Yom Kippour qui est le jour du Grand Pardon, considéré comme le Shabat des Shabat de la Torah. Le Tisha Be Av ou 9 Av est une commémoration intégrant également le jeûne en rapport aux deuils et aux calamités.

- Dans la religion Islamique (au VIIème siècle) le Coran s'est révélé à Mohammed après la pratique du jeûne et ses fidèles le pratiquent durant le mois du Ramadan en sa mémoire . Le Jeûne, perçu comme aumône constitue un des cinq piliers fondateurs de l'Islam. Le terme Ramadan signifiant « retrouver la paix en soi ».
- Dans l'hindouisme (III ème siècle avant-JC) la privation de nourriture est une marque de dévotion et de sacrifice pour les divinités, la nourriture étant sacrée pour les hindous . L'âme se voit ainsi purifiée avant la méditation.
- Dans le jaïnisme (VIIème siècle avant JC) jeûner constitue un véritable aboutissement spirituel et y est pratiqué de façon prolongée et extrême.
- Dans le bouddhisme (Vème siècle avant JC) on le prescrit encore de manière mesurée par l'abandon de toute nourriture solide après le repas du midi.

¹⁸ Le grand livre du jeûne de J.C.Noyé (Albin Michel, Paris, 2007)

- Dans le shintoïsme au Japon, le jeûne est pratiqué avant les cérémonies de culte afin de se purifier intérieurement.
- Chez les Mormons aux Etats-Unis (XIXème siècle) , on jeûne un dimanche par mois.

Le déclin des pratiques religieuses en France s'observe actuellement, et ce depuis les modifications du mode de vie, contemporaine du « baby boom ».

Les années 1960 d'après-guerre mondiale apparaissent comme une période de bouleversement des habitudes pour le peuple français. La densification de l'offre, la facilité d'accès aux produits et l'augmentation du budget alloué à l'alimentation ont considérablement modifié le panier de la ménagère et modifié le comportement alimentaire de la population. Les habitudes nutritionnelles nationales semblent ancrées sans évolution depuis cette période alors que les produits de l'industrialisation deviennent de plus en plus transformés. Ce n'est que dans les années 1980 que les pouvoirs publics se saisissent de la question du lien entre alimentation et santé¹⁹.

On peut voir un parallélisme entre l'essor de l'industrie, la naissance de la consommation et du système d'abondance, la crainte de « manquer » avec celle du déclin des pratiques religieuses et la montée en masse de l'obésité dans nos sociétés modernes.

De cette connotation d'ordre spirituel et religieux qui lui est associée, le questionnement autour du jeûne évoque, en plus de sa dimension de « charlatanisme », une crainte par rapport aux dérives d'ordre sectaire. En 2012 la MIVILUDES l'évoquait dans son rapport comme une attention particulière à porter à l'égard des nouvelles méthodes nutritionnelles dérivées de l'hygiénisme. Dans son nouveau rapport de 2017²⁰ elle évoque 2300 signalements de dérives sectaires et note dans son résumé :

« L'engouement pour les thérapies alternatives, pour les méthodes de développement personnel, pour les pseudo-psychothérapies, pour les pédagogies alternatives... offre des opportunités nouvelles pour des mouvements et des leaders qui cherchent à exercer une emprise sur leurs adeptes. »

¹⁹ (2012). 1 - Évolutions des consommations, pratiques alimentaires et recommandations nutritionnelles. Dans : , . INRA, Comportements alimentaires (pp. 5-26). Versailles, France: Editions Quæ.

²⁰ Remise du rapport annuel de la Miviludes au Premier ministre | Miviludes [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.derives-sectes.gouv.fr/missions/actualites/remise-du-rapport-annuel-de-la-miviludes-au-premier-ministre>

Sur son site internet, dans la rubrique « s'informer », « quelles sont les situations à risque ? »²¹, un chapitre entier est dédié aux dérives de la nutrition par les cures de jeûne:

« Certaines organisations peuvent faire de la nutrition une forme d'alternative pour la santé. La quête de la pureté ou du bien-être, récurrente dans la mouvance sectaire, est souvent utilisée comme moyen d'attirer de nouveaux adeptes. Cette quête requiert dans certains groupes et à travers des méthodes non conventionnelles à visée thérapeutique, la mise en oeuvre de pratiques de détoxination alliant exercice physique, frugalité ou encore jeûne.

Ces pratiques, lorsqu'elles comportent des règles alimentaires déséquilibrées, carencées voire extrêmes, associées au discours sectaire, ont révélé leur redoutable efficacité dans les processus d'emprise mentale ayant conduit, dans certains cas, au suicide ou à une mort prématurée d'adeptes atteints de pathologies engageant le pronostic vital, par refus de protocoles thérapeutiques éprouvés.

Aujourd'hui, les cures de jeûne sont recommandées par certains pseudo thérapeutes sous différentes formes allant du jeûne modifié (absorption d'un seul type d'aliment : jus de fruit, légumes, bouillon, tisanes...), à la mono diète (consommation d'un seul aliment comme le raisin, les cerises, les pommes, les poireaux...) voire au jeûne intégral (consommation de liquide, l'eau en général).

De nombreux séjours, généralement d'une semaine, sont organisés en milieu rural autour de la pratique du jeûne et de la marche associée à des prestations diverses, notamment du yoga, du shiatsu, de la kinésiologie, de la programmation neurolinguistique, de l'hypnose, de la sophrologie, des élixirs floraux, du "rebirth", du chamanisme, de la bio-respiration, du biomagnétisme et des cours de cuisine végétarienne. Les organisateurs font état de formation à la naturopathie.

Ces expériences de régénération par le jeûne et diverses pratiques naturelles de santé peuvent être d'une durée plus longue. Quelle que soit leur dénomination (stages, retraites, séjours...) elles ont en commun d'être coûteuses et de favoriser l'isolement des stagiaires constituant ainsi un moyen pour leurs promoteurs d'asseoir une véritable emprise sur eux. »

²¹ Quelles sont les situations à risque? | Miviludes [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <https://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-qu'une-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/les-d%C3%A9rives-sectaires-dans-le-domaine-de-la-sant%C3%A9/que-0>

4) La naissance d'une méthode thérapeutique : Le modèle soviétique²²

Les premières expérimentations humaines concernant le jeûne thérapeutique datent des années 1970 en URSS.

Un psychiatre de l'époque le Dr Youri Nicolaev s'oppose à l'avènement des neuroleptiques apparus dans les années 1950 en matière de traitement curatif des maladies mentales, les jugeant inefficaces sur le long terme et pourvoyeurs d'effets secondaires. Il décide de traiter ses malades atteints de schizophrénie par des cures répétées de jeûne, en basant l'analyse de ses résultats sur l'observation de l'amélioration des symptômes. Il s'aperçoit que la forme hypochondriaque de la maladie répond particulièrement bien à ce traitement et que la dysmorphophobie et les idées délirantes des patients s'estompent peu à peu. Il élargit ensuite ses indications pour les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) avec les mêmes résultats probants. Il définit clairement un protocole de traitement par le jeûne qu'il appelle « RDT », le « régime de décharge thérapeutique » qui se compose de cinq étapes :

- privation totale de nourriture : les 2 à 3 premiers jours marqués par une perte de poids rapide, la faim, une irritabilité, des troubles du sommeil et des crampes intestinales avec parfois une exacerbation des symptômes. L'hémodynamique quant à elle reste stable.
- la phase d'acidose : entre le troisième et le cinquième jour avec une disparition de la faim mais pouvant s'accompagner d'états nauséux, de vertiges et sensation de faiblesse de l'organisme .
- la phase de compensation et d'équilibre : entre le quatrième et le septième jour où l'état thymique du patient s'améliore, la faiblesse disparaît et la perte de poids se stabilise à 200g de perte par jour.
- la rupture du jeûne : phase de ré-alimentation progressive par jus avec reprise du transit.
- la ré-alimentation normale : entre le quatrième et le sixième jour , un retour de l'appétit avec une normalisation de la tension et de la glycémie. Une amélioration des symptômes du patient en cas de réussite.

²² Thierry DE LESTRADE, « le jeûne, une nouvelle thérapie ? » , éditions La découverte , Arte éditions , 12 Novembre 2015 , chapitre 5 : URSS la reconnaissance du jeûne thérapeutique.

Au total le Dr Nicolaev aura supervisé 7000 cures d'une durée moyenne de trente jours et le 3 Avril 1972, un article du Los Angeles Times²³ expose pour la première fois ces expérimentations au grand public outre Atlantique dans le contexte de guerre froide.

Satisfait de ces travaux mais estimant qu'ils se faisaient de manière empirique il décide alors de solliciter le gouvernement soviétique pour l'aider à confirmer ses recherches. Fort de notoriété après la parution de son ouvrage en 1973 intitulé « La santé par le jeûne »²⁴, un plan d'étude sur les effets du jeûne sur les maladies somatiques est défini à l'échelle de l'Union Soviétique la même année.

C'est le Docteur Alexandre Kokosov, directeur de l'institut de pneumologie de Leningrad (devenue Saint-Petersbourg) qui reprend la direction de ces recherches au sein de sa discipline après avoir lui-même expérimenté le jeûne. L'indication de référence devient alors l'Asthme bronchique et le critère de jugement principal, l'amélioration de la qualité de vie des patients avec la diminution des traitements médicamenteux. Lors de ses observations il en vient à définir un nouveau concept hypothétique : la capacité d'autoguérison propre à l'organisme.

C'est la « sanogenèse » qu'il compare à la « pathogenèse », qui est quant à elle, le processus de fabrication des maladies.

Il explique lors d'une entrevue avec l'équipe journalistique de Thierry de Lestrade en 2010 que ce processus serait en lien avec un stress positif de l'organisme face au jeûne qui serait différent du stress négatif que peut engendrer une famine. Ce stress engendrerait des mécanismes d'adaptation de l'organisme qui se traduisent par un important bouleversement hormonal et neuro-endocrinien. Il affirme que les recherches scientifiques actuelles le démontrent.

Son successeur et associé le Dr Sergueï Osinine complète cette hypothèse dans l'asthme en étudiant au microscope la réaction des cellules mastocytaires face au jeûne : au bout de douze jours de jeûne l'histamine diminue.

²³ Murray SEEGER, « Soviet cure-all : eat nothing for 30 days », Los Angeles Times, 3 Avril 1972

²⁴ Youri S.NICOLAEV , « La Santé par le jeûne » , 1911 .

Lors de cette interview il énonce au sujet de l'asthme : *« je vais le répéter encore une fois parce que c'est très important, lors du jeûne, on élimine les facteurs qui provoquent la maladie, qui déclenchent les spasmes et les oedèmes, on efface les racines de l'asthme ».*

Les études se multiplient dès lors en Union Soviétique avec pour exemple les recherches sur le tube gastro-intestinal menées par le professeur Valéry Maximov à l'Institut de la nutrition de l'Académie des sciences de Moscou.

En 1988, dans une volonté d'inscrire la pratique du jeûne dans une mission de Santé Publique l'Etat soviétique établit des indications et contre-indications à la réalisation de cette méthode et organise un remboursement des soins.

-Indications : pathologies des bronches, pathologies cardio-vasculaires, pathologies gastro-intestinales, pathologies endocriniennes, pathologies articulaires ou osseuses, pathologies de la peau.

-Contre-indications : cancer, tuberculose, hépatite chronique, diabète de type 1, hyperthyroïdie, thrombophlébite, anorexie mentale.

En 1991 l'éclatement de l'Union Soviétique marquera la fin de son système de remboursement des soins. La pratique de cette méthode étant cependant bien intégrée dans les mentalités les cures de jeûne se poursuivent encore à l'heure actuelle mais sont désormais devenues payantes.

5) L'Allemagne : pionnière en la matière

C'est en s'inspirant de l'ouvrage du Dr DEWEY qu'un médecin allemand, Siegfried MÖLLER, lance la méthode en ouvrant le premier centre à Dresde en 1905. L'ouvrage de Dewey sera traduit dans sa langue d'origine par la suite, répandant la méthode en Allemagne dès le début du XXème siècle.

En 1926, le Dr Otto Buchinger entreprend de jeûner au sein de la clinique de Möller pour soigner sa maladie : le rhumatisme articulaire aigu à streptocoque.

En 1953 il crée au bord du lac de Constance, à Überlingen, la clinique la plus réputée encore aujourd'hui qui a suscité l'intérêt du reportage d'Arte, diffusé en 2011, de Thierry de Lestrade et réouvert la question de la « ré-appropriation » du jeûne comme méthode thérapeutique : la clinique Buchinger.

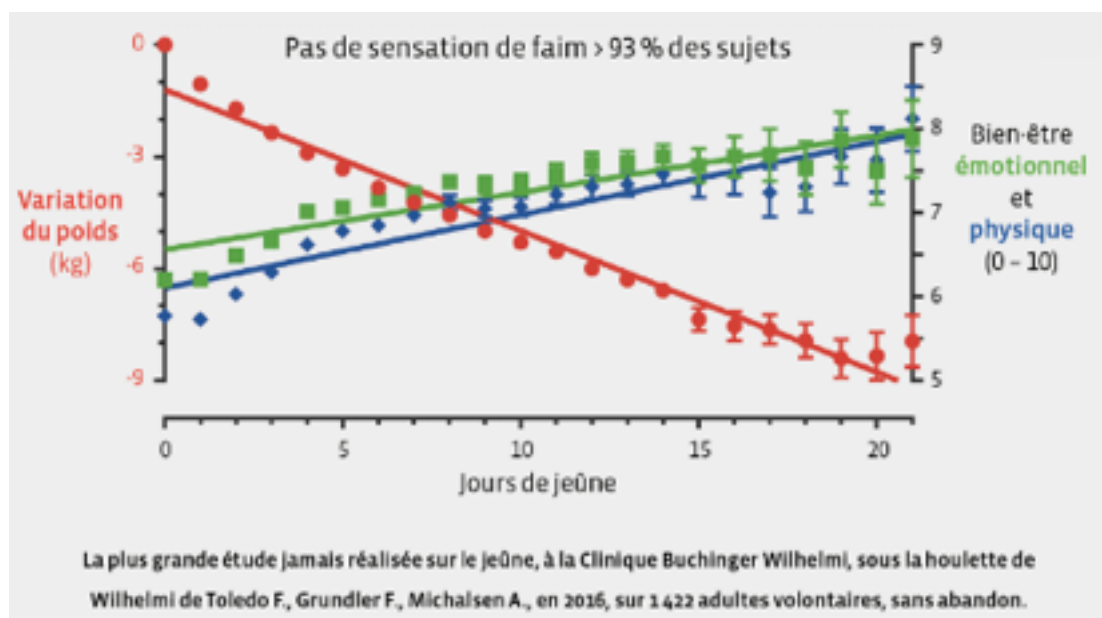
A sa tête aujourd'hui, le Dr Wilhemi De Toledo, semble être une pièce maîtresse de son essor dans le système de soins allemand voire international. Son but étant de promouvoir les congrès, formations de thérapeutes et d'identifier les centres de jeûne pour en tisser une organisation en «réseaux», qu'elle nomme «écosystèmes»²⁵. Ce médecin d'origine suisse va même plus loin en voulant y établir une validité scientifique à l'aide d'études sur de larges cohortes de patients jeûneurs. Sur le site dédié à la clinique²⁶, est présenté un onglet «Recherche» où elle y vante la plus grande étude scientifique au monde publiée sur l'effet du jeûne thérapeutique selon la méthode Buchinger chez l'humain. Nous avons développé une de ces études dans le chapitre 3.

²⁵ Wilhemi de Toledo, conférence 2015, évoque un « mouvement de réforme (die Reforme Bewegung), un mouvement populaire pour la protection de la santé des gens dans le contexte de l'industrialisation naissante » Source Rapport Nacre 2017 p67.

²⁶ Science BUCHINGER WILHELMI [Internet]. [cited 2019 Mar 28]. Available from: <https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/wissenschaft/>

Les résultats démontrent notamment les points suivants :

- Le jeûne mobilise l'énergie stockée dans les tissus adipeux du corps humain et inverse la balance métabolique.
- Le jeûne entraîne une perte de poids significative
- Il réduit le tour de taille
- Il fait baisser les taux de cholestérol et de lipides sanguins
- Il normalise la tension artérielle
- Il améliore l'HbA1c
- Il améliore les symptômes de certaines maladies
- 93 % des sujets n'ont pas eu faim
- Il améliore l'humeur et le bien-être
- Le jeûne avec suivi médical a montré peu d'effets secondaires indésirables (innocuité) qui ont disparu souvent après les trois premiers jours. Le reste ayant pu être traité efficacement sans imposer l'arrêt de la thérapie (faisabilité).



En résumé, l'auteur émet l'hypothèse d'une « *approche sûre et bien tolérée de la prévention des maladies liées à l'âge et du traitement des troubles métaboliques chroniques, y compris le problème du surpoids* ». C'est cette approche qui nous a intéressée de développer dans notre analyse scientifique.

Une autre de ces études est actuellement en collaboration avec le Dr Yvon Le Maho du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) de Strasbourg et souhaite étudier sur 16 hommes sains l'impact du jeûne sur la fonte musculaire et la performance physique. Peut-être le début d'une collaboration étroite entre notre système de médecine conventionnelle française et celle du jeûne thérapeutique ?

Pour compléter ces « écosystèmes » :

-On dénombre à l'heure actuelle plus de 20 centres agréés pour cette méthode qui sont médicalisés. Près de 10 établissements hospitaliers publics y intègrent un service spécifique de jeûne thérapeutique. D'ailleurs l'hôpital de la Charité à Berlin y a un secteur dédié et lance des études expérimentales ou observationnelles sur les patients, reconnues par l'Etat, pour participer à la recherche clinique. Le Docteur Andreas Michalsen, directeur de cette section, a participé à la publication de la large cohorte allemande Buchinger. Nous avons choisi d'en inclure une autre également dans la partie Cancer.

-En 1986 l'association médicale jeûne et nutrition est fondée : la Ärztesgesellschaft Heilfasten und Ernährung (ÄGHE). Elle se consacre à la divulgation et à la recherche concernant le jeûne thérapeutique en Allemagne.

-A l'échelle européenne cette fois-ci une association allemande de médecine naturelle poursuit les mêmes objectifs : c'est l'Europäische Gesellschaft für Naturheilverfahren (ESCNM).

Le système de soins prend en charge à 100% dans certains cas le jeûne thérapeutique par le biais d' assurances privées.

Le système allemand semble donc bien intégrer cette méthode dite « alternative » dans ses moeurs en la rendant médicalisée et remboursée.

Mais alors quelles explications pourrait-on trouver à une disparité aussi forte avec ce pays frontalier ?

La naturopathie et ses médecines apparentées semble intégrées dans les traditions de ce pays²⁷ puisqu'un sondage allemand affirme que 81% de la population préfère utiliser des remèdes naturels pour se soigner. On enseigne d'ailleurs la médecine alternative à l'hôpital de la Charité de Berlin et une coopération se crée entre les deux courants de pensées. De plus les praticiens en médecines naturelles doivent réussir un examen officiel du Ministère de la Santé pour obtenir le statut de Heilpraktiker (« praticien de santé »)²⁸.

Dans ce contexte on aurait pu initialement penser que les allemands sont des moins « gros consommateurs » de médicaments que les français. Pourtant depuis une dizaine d'années la tendance est inversée comme le montre le rapport d'une étude²⁹ du LIR (association pour la santé) en collaboration avec l'ESSEC (école de commerce) sur le taux d'évolution de la consommation de médicaments par pays de 2000 à 2011.

Tableau 1 : taux d'évolution moyens annuels par classe 2011/2000 - Hors Pays-Bas

	Anti-Ulcéreux	Anti-biotiques	Anti-dépresseurs	Anxiolytiques	Anti-asthmatiques	Anti-diabétiques	Anti-hypertenseurs	Hypolipémiants
Allemagne	11,60%	0,10%	10,60%	-3,10%	0,20%	5,10%	7,90%	11,00%
Belgique	13,90%	0,00%	5,70%	-1,20%	-1,50%	3,30%	6,70%	10,30%
Espagne	11,60%	-1,10%	7,00%	1,20%	0,60%	3,80%	5,40%	13,90%
France	8,70%	-1,50%	2,80%	-1,00%	2,50%	2,80%	4,80%	4,80%
Italie	14,00%	0,60%	10,10%	-0,50%	0,80%	2,60%	5,60%	16,20%
Royaume-Uni	9,20%	2,70%	6,40%	-0,90%	1,70%	7,30%	5,50%	21,40%

²⁷ 81 % des Allemands préfèrent utiliser des remèdes naturels plutôt qu'allopathiques [Internet]. La Vie.fr. [cited 2019 Apr 6]. Available from: http://www.lavie.fr/hebdo/2014/3571/81-des-allemands-preferent-utiliser-des-remedes-naturels-plutot-qu-allopathiques-05-02-2014-49563_581.php

²⁸ Medinat. Heilpraktiker : le statut allemand des praticiens en médecine douce [Internet]. Actualité Medinat. [cited 2019 Apr 6]. Available from: www.medinat.fr/blog/41/heilpraktiker-le-statut-allemand-des-praticien

²⁹ LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf [Internet]. [cited 2019 Apr 10]. Available from: http://www.puppem.com/Documents/LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf

L'Allemagne est devenue la troisième puissance derrière les Etats-Unis et le Japon concernant le marché pharmaceutique. Les prix comparatifs avec la France explosent, ce qui peut peut-être conduire la population à s'engager dans la recherche de thérapeutiques alternatives pour se soigner. Pour exemple l'Aspirine, qui reste le médicament le plus consommé au monde, coûte en moyenne 5,47 euros chez nos voisins alors qu'il coûte entre 2,30 et 5,95 euros en France. Les pharmaciens peuvent facturer une surtaxe qui s'élève à 3% du prix d'achat dans ce pays³⁰.

Tableau exemple

Nom du médicament en France	Prix le moins cher constaté en France	Prix le plus cher constaté en France	Prix moyen constaté en Allemagne	Nom du médicament en Allemagne	Conditionnement
Médicaments sans ordonnance					
Aspirine du Rhône 500 mg	2,30	5,95	5,47	Aspirin 0,5	20 cpm *
Paracétamol 500 mg (G)	1,90		1,97	Paracétamol Ratiopharm 500 mg (G)	16 cpm
Ibuprofène 200 mg (G)	1,00	1,95	2,86	Ibuprofen 200 mg (G)	20 cpm
Vicks Vaporub Pommeade	6,39	9,95	15,97	WICK Vaporub Erkaeltungssaibe N	100 g
Imodiumcaps 2mg	3,20	4,60	8,41	Imodium 2mg	12 gélules
Niquitin comprimés	15,90	17,80	22,95	Niquitin mini Lutschtabletten	60 cpm
Médicaments sur ordonnance					
Viagra 100mg	99,9	139,00	160,84	Viagra 100 mg	12 cpm
Levothyrox 100 ug	2,74		4,56	Euthyrox 100 ug	30 cpm *
Pilules contraceptives					
Diane 35	9,9	28,45	30,85	Diane 35	3 x 21 cpm
Minidril	5,06		25,93	Femigina	3 x 21 cpm
			32,81	Micrognon	3 x 21 cpm

Légende :
 cpm = comprimés
 * = modif conditionnement
 G = générique

Centre Européen de la Consommation
 Zentrum für Europäischen Verbraucherschutz e.V.

A travers les frontières ?

Dans les pays frontaliers à l'Allemagne, on note une grande disparité.

En Suisse, la méthode semble peu à peu intégrer le milieu hospitalier, comme le témoigne le diaporama du centre hospitalier universitaire de Lausanne :

«Y a t-il des effets bénéfiques à faire un jeûne ?»
 de C.Mottet et S.Sierro (praticiens hospitaliers).

Notre pays semble au contraire « hermétique » à lui attribuer un intérêt dans la pratique courante scientifique. S'il n'est pas répandu dans notre médecine, quelle place occupe alors le jeûne en France ?

³⁰ RESUME-FR-FINAL.pdf [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: https://www.cec-zev.eu/fileadmin/user_upload/eu-consommateurs/PDFs/publications/etudes_et_rapports/RESUME-

6) Et en France ? De la médiatisation vers un regain d'intérêt scientifique

Ce que nous rapportent les médias :

Dans les magazines « santé, bien-être »^{31 32 33}, le jeûne apparaît parfois comme un régime en vogue visant à prendre soin de sa beauté et être acteur de sa santé et fait polémique.



³¹ Jeûner, est-ce vraiment bénéfique sur la ligne et la santé ? [Internet]. Santé Magazine. 2017 [cited 2019 Feb 10]. Available from: <https://www.santemagazine.fr/programme-minceur/regimes-minceur/jeuner-est-ce-vraiment-benefique-sur-la-ligne-et-la-sante-171774>

³² Science-et-vie.com. Le jeûne est-il bon pour la santé ? Valter Longo répond à vos questions en direc... - Science & Vie [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/le-jeune-est-il-bon-pour-la-sante-valter-longo-repond-a-vos-questions-en-direct-42848>

³³ Santé revue n°62 fév/mar/avr 2014 - Page 10 - 11 - Santé revue n°62 fév/mar/avr 2014 - Santé revue - santé / bien-être - médecine - Famille - 1001mags - Magazines en PDF à 1 € et GRATUITS ! [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://fr.1001mags.com/parution/sante-revue/numero-62-fev-mar-avr-2014/page-10-11-texte-integral>

La Presse française y consacre beaucoup d'articles. Pour exemples:

- Dans le journal Le Monde³⁴, en août 2013 :
L'article évoque la controverse liée au sujet depuis le recensement de nombreux stages « jeûne et randonnée » développés sur le territoire français. On y dénombre à l'époque près de 5000 stagiaires par an pour une trentaine de centres appartenant à la



« Fédération Française de Jeûne et Randonnée ». Il s'attache à y apporter un regard plus éclairé auprès de spécialistes en Nutrition. Alors que le Dr Laurence Plumey expose cette pratique comme une « hérésie », celle-ci générant un stress organique, son confrère, le Dr Daniel Tomé, (médecin nutritionniste à l'INRA) reste plus mesuré dans ses propos. Il s'oppose à un jeûne radical et long mais consent à trouver dans le jeûne, en cures courtes répétées, un moyen de lutte contre le système d'abondance de la société occidentale où les personnes mangent trop. Enfin l'article conclut avec Bernard Schmitt, directeur du Centre d'Enseignement et de Recherche en Nutrition humaine (CERN) qui explique que les corps cétoniques produits lors d'un jeûne agissent comme un puissant stimulant du cerveau, rendant ainsi l'expérience « euphorisante ».

- Dans le Figaro magazine on retrouve un article publié en 2017³⁵ « Cancer : le jeûne en complément du traitement ? » « Les approches alimentaires pourraient réduire la toxicité des thérapeutiques habituelles ». Le Dr Laurent Schwartz, oncologue, met en garde contre cette pratique à risque chez le patient cancéreux au même titre que ces confrères de l'université de Leiden (Pays-Bas) qui ont publié un article faisant le point en 2015 au BioMed Central Cancer. L'article avance que le jeûne prolongé et les régimes de restriction calorique ne retiennent pas l'attention des médecins car «ils provoquent des pertes de poids inacceptables chez des patients atteints de cancer» selon ces oncologues, et ce, malgré les dernières découvertes du Dr Valter

³⁴ Le jeûne, en vogue mais controversé, est-il si bon pour la santé ? 2013 Aug 15 [cited 2019 Feb 26]; Available from: https://www.lemonde.fr/planete/article/2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html

³⁵ Cancer : le jeûne en complément du traitement ? [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/article/cancer-le-jeune-en-complement-du-traitement/>

Longo, chercheur et biologiste à l'université de Californie du Sud (Los Angeles), publiées récemment.

- Le journal *Nouvel Observateur* ³⁶ en septembre 2013, interviewe Thierry de Lestrade à la suite de son reportage télévisuel. Il nous explique comment Valter Longo est à la fois perçu comme fou et avant-gardiste dans le domaine de la science. Ce chercheur américain, qualifié de bio-gérontologue, est spécialiste à l'Université de Californie en recherche moléculaire sur le vieillissement. Ses premiers résultats publiés en février 2012 dans la revue « *Science transnationale Medecine* » ³⁷ mettent en alerte la communauté médicale scientifique. En effet ce qu'il expose va à l'encontre de ce qui nous a été instruit jusqu'à maintenant. Les modèles de rats étudiés répondraient mieux à la chimiothérapie en l'absence de nourriture. C'est le point de départ de la controverse autour du jeûne.

Les émissions Télévisuelles :

- En Mars 2015, le célèbre nutritionniste français Jean Michel Cohen³⁸ est interviewé dans le Grand direct de la santé sur Europe 1 ³⁹. Il se prononce comme favorable à la lumière des dernières avancées scientifiques, de proposer aux patients en bonne santé (non cancéreux, non diabétiques, pas aux femmes enceintes) un régime par jeûne intermittent en limitant sa fenêtre alimentaire par exemple de 12h à 20h (saut du petit-déjeuner) ou alors de 8h à 16h (saut du dîner). Il rapporte que cette stratégie serait efficace «à niveau calorique égal» pour faire pencher la balance énergétique de manière négative et activer ainsi la perte de poids. D'autre part il insiste sur le fait que ce type de régime serait plus facilement intégrable dans la vie de tous les jours car bon nombre des patients adoptent déjà ce rythme de vie à moindre mesure

³⁶ Thierry de Lestrade : «Qui peut affirmer que le jeûne affaiblit l'organisme?» [Internet]. Bibliobs. [cited 2019 Jan 31]. Available from: <https://bibliobs.nouvelobs.com/documents/20130921.OBS7954/thierry-de-lestrade-qui-peut-affirmer-que-le-jeune-affaiblit-l-organisme.html>

³⁷ Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2019 Apr 10];4(124):124ra27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608686/>

³⁸ Jean-Michel Cohen. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jean-Michel_Cohen&oldid=156858353

³⁹ Le jeûne intermittent : comment ça marche ? Le Grand direct de la santé Europe 1, Mars 2015

« les sauteurs de petits déjeuner », « les personnes qui mangent léger le soir ou sautent le dîner ». En rapport avec son expérience personnelle des patients jeûneurs, il rapporte que les personnes qui avaient arrêté de maigrir au cours de leur régime pouvaient y trouver une stratégie efficace pour passer le palier de perte de poids et que la notion d'engouement dans le régime revenait. Il souligne enfin que le régime « à jeun » est une pratique médicale utilisée dans la plupart des affections digestives pour restaurer les parois intestinales (exemple de MICI) et que contrairement aux idées reçues ce type de régime de jeûne court n'entraînerait pas de mécanismes compensatoires de la faim et de l'effet yoyo de stockage que l'on retrouve par contre dans les régimes restrictifs.

- En Octobre 2015, le magazine de la santé sur Arte⁴⁰ invite le Professeur Jean François TOUSSAINT, physiologiste et directeur de recherche de la société biomédicale et d'épidémiologie du sport, et le Docteur Patrick SEROG, médecin nutritionniste à débattre ensemble du sujet. Au regain d'intérêt du jeûne dans notre société le Professeur Toussaint explique que le pic épidémique de l'obésité ainsi que les grands débats concernant les pesticides dans l'alimentation et la peur grandissante des consommateurs a été un point clé dans la volonté de se « détoxifier » avec une dimension probablement spirituelle en ce sens et qu'il faudra savoir y faire la part des choses . Il estime cependant que « d'avoir chaque jour une capacité à se réguler soi-même en dehors de méthodes lourdes comme les techniques chirurgicales » peut constituer un point intéressant dans ces techniques quand on parle de traitement de l'obésité (ici une question sur l'anneau gastrique).

Alors que la médiatisation du jeûne tient une place de plus en plus importante dans notre société, à contrario les dernières recommandations scientifiques ne vont pas à l'heure actuelle en ce sens .

- Le 10/01/2014 l'INSERM⁴¹ publie un rapport intitulé « Evaluation de l'efficacité de la pratique jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique » Revue de la littérature médicale scientifique et de la littérature destinée aux professionnels.

⁴⁰ Gisbert Bölling. Le jeûne thérapeutique et le jeûne du bien-être [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=XMNWcYGAe6c>

⁴¹ Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique , rapport INSERM , janvier 2014

Les conclusions de ce rapport spécifient que la littérature scientifique de l'époque ne permet pas d'émettre de recommandations sur le sujet car il existe encore trop peu d'études bien menées : large cohorte, essais contrôlés randomisés, analyses statistiques de bonne qualité avec étude des facteurs de confusion par des analyses en sous-groupes et des analyses multivariées. Cependant elles soulignent le fait que des études randomisées et en double aveugle, pour augmenter la puissance de ces dernières sont difficiles à obtenir en pratique car les patients sont forcément au courant du régime qu'ils suivent et le fait de randomiser crée un fort taux d'abandon (sujets perdus de vue).

- Le réseau NACRe publie en 2017⁴² avec l'Institut National du Cancer une revue systématique analysant l'ensemble de la littérature scientifique sur le sujet et conclut en une absence de preuve d'un effet du jeûne chez l'être humain (bénéfique ou délétère) en prévention ou pendant un cancer.
- Plus récemment en octobre 2018, La revue Prescrire⁴³ émet un avis relatif à la pratique d'un jeûne dans la pathologie cancéreuse comme une incertitude scientifique. Ils ne déconseillent pas pour autant, comme déraisonnable, de longues périodes quotidiennes sans manger à la lumière des dernières études scientifiques (ce qui se rapporterait à l'utilisation d'un modèle par alimentation restreinte dans le temps). Ils soulignent que chez ce type de malades lourds et chroniques des régimes restrictifs plus intenses et longs ou céto-gènes ne sont pas recommandés.

Cependant le regain d'intérêt pour la réouverture du sujet se fait clairement ressentir au travers des congrès, journées de nutrition, dans la littérature grise, avec les thèses d'exercices et par la lecture de l'augmentation du nombre d'articles scientifiques parus sur PubMed.

⁴² Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www6.inra.fr/nacre/content/download/5448/46454/version/4/file/Rapport+NACRe-Je%C3%BBne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf

⁴³ La Revue Prescrire , Octobre 2018, Tome 38 n°420 , page 773

A l'aide de SUDOC, nous avons pu recenser trois thèses d'exercice en médecine et une thèse en pharmacie :

- La plus populaire, très bien menée et utilisée dans le rapport Inserm date de 2011 et s'intitule « *L'appellation « jeûne thérapeutique » est-elle fondée ou usurpée : éléments de réponse d'après une revue de la bibliographie chez l'animal et chez l'homme* » de Jérôme LEMAR.⁴⁴
- une de 2016, fait un lien avec la médecine générale « *Quelle réponse le médecin généraliste peut-il apporter aux patients sur l'intérêt d'un jeûne court avant une chimiothérapie anti-néoplasique ? Une revue systématique de la littérature* », de Sophie CHEVALIER et Louise POPOT.⁴⁵
- « *Restriction calorique et jeûne thérapeutique : effets bénéfiques sur la santé* », 2018, ACHOURI Afaq, une thèse de pharmacie de la Bibliothèque de Montpellier.⁴⁶
- une récente se penche sur les phases adaptatives au jeûne et énonce les pistes de recherches actuelles : « *le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?* » 2018, Pauline KIZILIAN.⁴⁷

Le rapport NACRe 2017, énonçait l'absence de thèse socio-anthropologique menée sur le sujet de la place du jeûne en France. Il en dresse cependant une ébauche. A priori, un travail est actuellement en cours à l'Université Paul Valéry, des Sciences humaines et Sociales de Montpellier.

⁴⁴ Jérôme LEMAR, « *jeûne thérapeutique* » est-elle fondée ou usurpée : éléments de réponse d'après une revue de la bibliographie chez l'animal et chez l'homme », sous la direction du Dr Patrick LEMOINE, Université Médecine de Grenoble, 2011

⁴⁵ Sophie CHEVALIER et Louise POPOT, « *Quelle réponse le médecin généraliste peut-il apporter aux patients sur l'intérêt d'un jeûne court avant une chimiothérapie anti-néoplasique ? Une revue systématique de la littérature* », sous la direction du Dr Julie DUPOUY, Université de Toulouse, 2016

⁴⁶ ACHOURI Afaq, « *Restriction calorique et jeûne thérapeutique : effets bénéfiques sur la santé* », sous la direction du Dr Olivier PAYET, Université de Pharmacie et Biologie de Montpellier, 2018

⁴⁷ Pauline KIZILIAN, « *le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?* », sous la direction du Dr Jean-Loup MOUYSSSET, Université Lyon, 2018

Quelles pratiques en France ?

Ce qui nous apparaît comme le plus sujet au questionnement reste l'engouement français, récent et grandissant, pour la participation à des stages de «jeûne et randonnées». En effet le rapport NACRe 2017 estimait entre 4000 et 5000 jeûneurs/an en France. Alors que le journal le Monde, en 2013, y faisait déjà référence, en y estimant près de 30 centres agréés, le site de la fédération francophone fait état, en 2019, de près de 70 organisateurs de stages avec une centaine de lieux et une proposition de 1200 stages/an. Cette fédération a créé un label FFJR, depuis 1990, répondant à un cahier des charges précis pour assurer l'organisation et la qualité des stages organisés qu'il propose. Cette charte de certification (mise en [annexe 2](#)) expose les points suivants :

- Avoir suivi une formation en Naturopathie auprès de l'ISUPNAT (Institut Supérieur de Naturopathie à Paris)
- Avoir suivi une formation FFJR de 3 jours à Paris
- Avoir suivi une formation chez « l'Amandier » centre FFJR
- Avoir pratiqué soi-même 3 jeûnes dont un de deux semaines consécutives, un jeûne simple de 7 jours et un auprès de l'un des 5 membres de la commission FFJR (tous chez des organisateurs agréés FFJR).
- Avoir obtenu le brevet de secourisme premier niveau et obtenu le brevet de randonnées pédestre de la fédération française.
- Avoir appliqué le code de déontologie et accepter qu'un membre de la commission passe pour certification.

Bien qu'elles puissent s'apparenter à «des règles de bonnes pratiques» et à une certaine éthique (évitant les organismes sectaires redoutés), les définitions de cette charte renvoient une image très commerciale de l'organisation de ces stages. L'organisateur y est « auto-entrepreneur », avec un « label » renvoyant à une certification de la qualité de gestion de son « entreprise ». Enfin malgré certaines bases de secourisme et des notions de médecine naturopathique, aucun des centres n'est médicalisé alors qu'ils prônent « la santé et le bien-être ». Enfin le prix des stages renseignés peut y être exorbitant allant sur des séjours à 4000/euros la semaine. Le jeûne est-il devenu un commerce de la santé ? Pourrait-on éviter le risque de ces dérives commerciales, en l'institutionnalisant dans nos pratiques médicales, basées sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques de la santé des citoyens ?

La santé, avec le corps comme premier substrat, peut-elle s'engager éthiquement dans une démarche commerciale et rejoindre les dérives médicales déjà présentes dans notre société occidentale ?

FÉDÉRATION FRANCOPHONE DE JEÛNE ET RANDONNÉE® - LABEL FFJR

En quête de sens et de retour aux sources, vous êtes de plus en plus nombreux à être sensibles aux expériences, démarches et valeurs qui mettent en avant le bien-être, la santé et la (re)découverte de soi et du monde. C'est la raison pour laquelle le jeûne, et plus précisément la formule Jeûne et Randonnée®, connaît un véritable essor depuis quelques années.

Si ce concept -consistant à jeûner tout en réalisant une randonnée en pleine nature- attire, il est primordial de bien s'y engager pour que cette démarche devienne tant une véritable pause qu'une régénération pour le corps. C'est dans cette optique que plus de 70 organisateurs se sont regroupés, depuis plus de 20 ans en association : la FFJR (Fédération Francophone de Jeûne et Randonnée), qui promeut le Label « Agréé FFJR Jeûne et Randonnée ».

Quel est l'intérêt du Label « Agréé FFJR Jeûne et Randonnée » ?

Le label FFJR est le 1^{er} organisme national de certification des organisateurs de stages Jeûne et Randonnée® depuis 1990. Sa vocation est de rassembler tous les professionnels respectant des critères de formation stricts et une charte qualité rigoureuse vis-à-vis de l'accompagnement et de l'éthique. Ce label qualité est l'assurance de faire appel à des professionnels qualifiés, et bienveillants.

La FFJR, c'est aussi le choix !

La force de la FFJR c'est aussi la diversité des organisateurs agréés (Plus de 70), la diversité des lieux (plus de 100 lieux et plus de 1200 stages /An), des équipements, des activités et des tarifs. En quelques clics, il est possible de trouver une offre adaptée en sélectionnant **votre lieu, vos dates de stages ou votre organisateur.**



Page d'accueil du site de la fédération FFJR

En annexe I :

Comme cela est régulièrement fait en Sciences Humaines et Sociales, je fais l'examen de ma subjectivité aux travers d'une expérience personnelle : « *D'où je parle ? Déroulement d'un stage de jeûne et randonnées de la FFJR* » (une observation participante).

Une étude sociologique⁴⁸ a été menée en 2010, par Jean-François Barbier-Bouvet, auprès de 569 jeûneurs des centres pour déterminer leurs motivations et établir un profil :

- Le profil du jeûneur :

- Une majorité de femme (71%),
- 54 % âgés de 45 à 60 ans,
- avec un niveau d'étude : 90 % ont obtenus leur BAC.
- La majorité est chrétienne (69%) , 27,5% sans religion et 3,5% d'une autre religion.

⁴⁸ Barbier-Bouvet (2010), « jeûner aujourd'hui, une pratique personnelle et spirituelle », Enquête sociologique, assise du jeûne, 13-14 Février, Saint-Etienne.

- Les motivations du jeûneur :
 - 60% déclarent vouloir purifier, détoxifier et revitaliser leur organisme, comme motivation première de leur séjour.
 - 48 % souhaitent prendre du recul par rapport à leur vie quotidienne.
 - 41% aspirent à retrouver une paix intérieure
 - 38% souhaitent se redécouvrir en étant plus à l'écoute de leur corps.

Par ces résultats nous pouvons conforter la dimension spirituelle associée au jeûne. Au delà de l'aspect diététique pur, il semblerait qu'une quête et un retour vers soi lui soit associés, véhiculant un message « presque d'ordre religieux » et rendant sa crédibilité scientifique douteuse au travers de ce message.

- Bien que la pratique du jeûne ne semble pas admise en France, pourquoi certains français y ont de plus en plus recours via ces stages de médecine « alternative » ?

Nous avons retrouvé à ce sujet, un résumé de la première des études de l'éthique alimentaire menée par l'Observatoire société et consommation (Obsoco)⁴⁹. Elle y décrit en 2017 que :

- 82 % des Français ont le sentiment d'être plus attentifs à leur alimentation qu'il y a trois ans.
- Seulement 8,7 % déclaraient n'avoir rien changé à leurs habitudes.
- Qu'il existerait schématiquement 4 profils de consommateurs :

1. 62%, Les adeptes du régime standard : ils sont attachés à leur modèle classique mais font quelques efforts sur la qualité des produits.
2. 20%, Les opportunistes : ne mangent que des produits sains.
3. 11%, Les sensibilisés : ils sont flexibles. Ils ont tendance à restreindre le alimentation ou à transformer leur régime alimentaire.
4. 7%, Les radicaux : qui sont les plus engagés vers de nouveaux modes alimentaires allant de l'alimentation biologique , au régime végétarien et s'engageant dans les circuits « alternatifs » comme le jeûne ou la « détox ».

⁴⁹ [Dossier] Manger sain, les Français en ont de plus en plus envie [Internet]. Isa-conso.fr. [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://www.isa-conso.fr/dossier-manger-sain-les-francais-en-ont-de-plus-en-plus-envie,270572>

Cette dernière serait, selon Philippe Moati, directeur du sondage Toluna sur le même thème, une population qui s'imposerait un régime strict, exprimant presque un message politique et militant .

Cette appellation de « radicaux » fait penser à un mouvement extrémiste qui déferait donc les conventions standards, inculquées à la majorité de la population française.

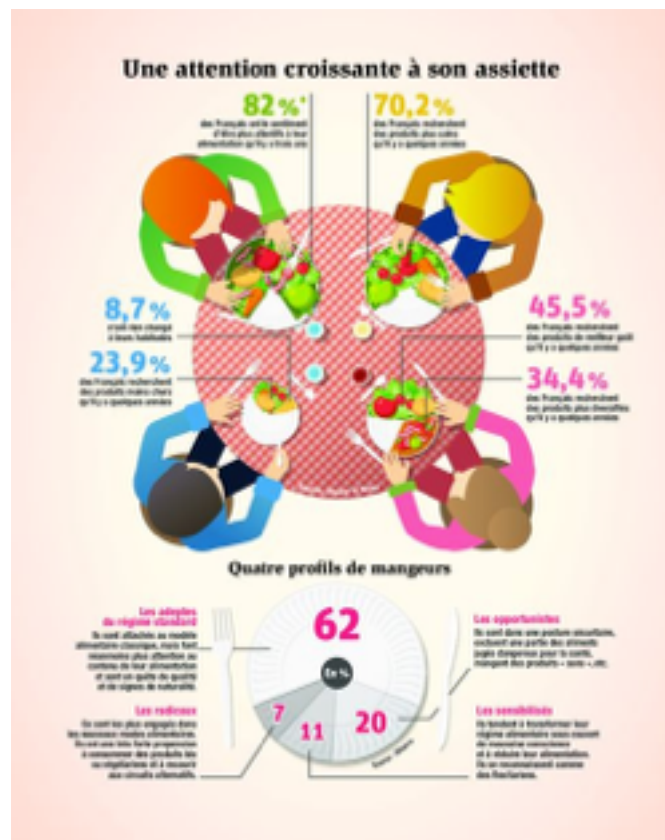


Schéma résumé du dossier « Manger Sain, les Français ont de plus en plus envie »

Le jeûne, alors considéré comme une médecine dite « alternative », intrigue, « endoctrine », et pose question.

7) Des fondements d'une médecine conventionnelle vers une approche intégrative : le patient dans sa globalité

Pour comprendre d'où vient cette disparité entre nos pays voisins et notre médecine conventionnelle française il s'agit de replacer le concept de jeûne dans ses fondements originels.

Comme nous l'avons vu historiquement parlant, la pratique du jeûne aussi millénaire qu'elle fût à l'origine a perdu de son essor avec la disparition des pratiques religieuses appliquées au christianisme. Des médecines jugées comme « traditionnelles », « alternatives » ou encore « non conventionnelles » ont cependant participé à la préservation de ce « culte » à visée sanitaire. Il s'agit des courants naturopathique, hygiéniste et plus récemment celui de la médecine intégrative, ce dernier étant promu par les centres de jeûne thérapeutique allemands. Nous allons dans cette partie nous intéresser aux considérations actuelles de ces courants par notre système de soin et mettre en lumière en quoi il fait controverse dans une médecine qui se veut « traiter » le patient dans sa globalité lorsqu'on évoque la médecine en soins primaires.

Il convient avant tout de définir les concepts de ces médecines non conventionnelles :

- Médecine Naturopathique⁵⁰:

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé : «la Naturopathie est un ensemble de méthodes de soins visant à renforcer les défenses de l'organisme par des moyens considérés comme naturels et biologiques ».

Elle la classe comme la troisième médecine traditionnelle mondiale après les médecines traditionnelles chinoise et ayurvédique. Appartenant au domaine de la recherche « holistique » elle faisait partie en 2012 des axes les plus à risques de dérives sectaires selon le rapport MIVILUDES. Comme nous l'avons évoqué précédemment elle fait partie intégrante de la formation des organisateurs de centre de la FFJR.

⁵⁰Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013.

- Médecine hygiéniste⁵¹: Elle ne doit pas être confondue avec le courant de pensées des théories politiques et sociales sur la préservation de l'hygiène et la promotion de santé publique du XXème siècle. Son concept est né aux Etats-Unis au début du XIXème siècle par la divulgation des courants de pensées qui considèrent que le corps humain est capable de se guérir tout seul si l'on respecte ses besoins primaires. Cette approche se base sur l'alimentation « naturelle » et rejette le concept d'évolution des civilisations vers le système d'abondance. Son « père fondateur » est le Dr H.Shelton que nous présenterons dans la partie historique qui va suivre.

- Médecine intégrative⁵²:

il s'agit de la combinaison pouvant allier les meilleurs soins de la médecine scientifique occidentale à ceux des approches complémentaires dans le but de maintenir la santé et d'améliorer le bien-être.

Le National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) indique⁵³ que la médecine intégrative est une combinaison entre les thérapies issues de la médecine conventionnelle et celles issues de la médecine alternative et complémentaire, pour lesquelles il existe des données scientifiques de haute qualité quant à la sécurité et à l'efficacité des traitements.

Son mouvement est né dans les années 1990 aux Etats-Unis et a ensuite pris essor au Canada avec la formation de centres référents.

- A ce sujet le Professeur Larry Willms, agrégé de clinique à la Division des sciences cliniques de l'École de médecine du Nord de l'Ontario à Sioux Lookout, en Ontario, publie, dans une revue de médecine familiale, ses perspectives en matière de soins

⁵¹ Hygiénisme (Shelton). In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 29]. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hygi%C3%A9nisme_\(Shelton\)&oldid=139922734](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hygi%C3%A9nisme_(Shelton)&oldid=139922734)

⁵² Médecine intégrative : une approche globale de l'humain [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=medecine-integrative-approche-globale-humain>

⁵³ Joly-Li J. Interview : D'une Médecine Cumulative à la Médecine Intégrative. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 20];(4). Available from: <http://hdl.handle.net/2042/61677>

pour le médecin généraliste⁵⁴. Il évoque que la montée de l'obésité et de ses complications au cours des dernières décennies représente une menace pour la santé, qui ne peut pas être traitée de manière adéquate par les médicaments et la chirurgie et qu'il ne faut pas omettre dans l'exercice des médecins en soins primaires l'implication des facteurs de style de vie, sociaux ou spirituels.

« Asclépios, le dieu grec de la médecine, avait deux filles : Panacée – qui représente le remède, le traitement de la maladie par le médicament –, et Hygie – qui symbolise l'hygiène et la médecine préventive. Du combat entre les deux, c'est Panacée qui est ressortie victorieuse, et le corps médical occidental en est l'héritier. Mais Hygie trouve de plus en plus d'écho dans le public... et le jeûne fait peut-être partie de cette démarche. » propos du professeur Bernard Schmitt pour le magazine Le Monde⁵⁵.

- La naissance de la controverse, des bases historiques pour comprendre :

Comment expliquer à l'heure actuelle, le clivage marqué entre la médecine conventionnelle et la médecine « non conventionnelle », allopathique ?

Il faut se replonger pour cela dans l'histoire des Etats-Unis. Dans son ouvrage « Le jeûne, une nouvelle thérapie », Thierry de Lestrade retrace l'histoire du scindement qui a marqué l'Amérique du XIXème siècle et a lancé la controverse autour de l'homéopathie et des médecines apparentées comme « non scientifiques ».

On peut rapporter les premiers faits à l'Antiquité, où déjà, deux médecines s'opposaient, véhiculant une philosophie du soin différente : Empiriques contre Rationalistes.

-Les Empiriques voient en la nature une force de guérison « vis medicatrix naturae » (« le pouvoir de guérison » de la doctrine d'Hippocrate)

-Les Rationalistes la considèrent comme dangereuse avec la volonté de la comprendre pour la vaincre.

Entre le XIVème et le XVIIIème siècle cette opposition est marquée, en Europe notamment, par la « chasse aux sorcières », femmes « guérisseuses », par l'Eglise.

⁵⁴ Willms L, St Pierre-Hansen N. La fusion: la médecine intégrative est-elle l'avenir de la médecine familiale ?. Can Fam Physician . 2008; 54 (8): 1085-7, 1093-5.

⁵⁵ Le jeûne, en vogue mais controversé, est-il si bon pour la santé ? 2013 Aug 15 [cited 2019 Feb 26]; Available from: https://www.lemonde.fr/planete/article/2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html

A l'aube du XIX^{ème} siècle, l'Amérique nouvelle est épargnée par cette guerre aux médecines naturelles. Le médecin Allemand Samuel Hahnemann (1755-1853) introduit le concept de médecine à faible dose qui séduit ce pays. L'essor de l'Homéopathie est spectaculaire jusqu'au milieu du siècle. La médecine «orthodoxe» des Etats-Unis entreprend de mettre fin à son apogée. En 1847, est fondée l'American Medical Association (AMA) qui lance une offensive contre les homéopathes, interdisant leur publications et les excluant de la société médicale scientifique. Leur nom : les « quacks » (les « charlatans »).

En 1899, le Docteur Georges H .Simmons, directeur de l'AMA crée la revue scientifique de référence (encore actuelle) en terme de validité scientifique : The Journal of American Medical Association (JAMA). De cette création, naîtra ensuite le concept de « the seal of approval » un brevet de validité scientifique obligatoire, à obtenir avant la mise sur le marché de chaque médicament. En 1905 il crée le « Council on Pharmacy and Chemistry (le Conseil de Pharmacie et de Chimie) qui jugera de cette validité.

Au XX^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique est en plein essor et recherche des financements pour la publication des études donnant lieu au marché du médicament. C'est en 1901 qu'est créée à ce titre, la fondation pour la recherche médicale américaine : Rockefeller Institute for Medical Research. A sa tête, John D Rockefeller (1839-1937), un milliardaire, avait pour vocation d'influencer les institutions de l'époque par le biais de sa richesse. Il sera à l'origine du bouleversement de la formation médicale. A la direction de l'institut Rockefeller, est nommé le Dr Simon Flexner (1863-1946). A côté de cette réforme permettant le développement des nombreux laboratoires scientifiques du médicament, il s'agissait aussi de réformer dans cette même idée, le système de formation des médecins. En 1910, la fondation Carnegie publiait le rapport Flexner (rédigé par le frère de Simon Flexner, le Dr Abraham Flexner (1866-1959). Devant l'affluence de médecins et d'écoles de formations différentes, ce rapport était destiné à classer le niveau de l'enseignement pour en établir un niveau de validité scientifique. Il établit alors 3 catégories de niveau :

- catégorie A : enseignement acceptable
- catégorie B : le niveau doit être amélioré
- catégorie C : le niveau n'est pas acceptable, avec quasi la totalité des écoles homéopathiques du pays y figurant.

Salué par les pouvoirs publics, ce rapport a ensuite servi de référence pour les « State examining boards » (examens d'aptitudes) de la formation médicale du pays.

Jusqu'à la fin du XXème siècles, les écoles alors subventionnées pour la recherche médicales par l'institut Rockefeller sont celles répondant aux critères de ce rapport.

Ainsi l'argent consacré à la recherche s'emploie à faire progresser les domaines de la chimie et de la pharmacologie délaissant complètement les relations causales entre facteurs sociaux et environnementaux et la genèse de la maladie. L'idéologie de cette médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medecine) est alors répandue au reste du monde sous l'influence de l'empire américain délaissant complètement les médecines dites « naturelles » comme l'homéopathie et celle du jeûne.

A contre-courant de ce grand mouvement du XXème siècle, persistent quelques « résistants ». Une des figures emblématiques est celle du père de « l'hygiénisme », le Dr Herbert Shelton (1895-1985). Ce naturopathe américain est le père fondateur de l'hygiénisme et une des figures emblématiques du jeûne. En 1934, il signe son ouvrage à succès « The Science and Fine Art of Fasting » (« La Science et l'art du Jeûne ». Il aura supervisé près de 35000 jeûnes au long de sa carrière et aura été conduit en justice pour diffuser la méthode à l'encontre des habitudes scientifiques établies. Revendicateur, il accusera la communauté scientifique de stigmatiser les nouvelles découvertes comme du « charlatanisme ».

En conclusion : Bien que très engagé à promouvoir le jeûne comme méthode thérapeutique, l'ouvrage de Thierry de Lestrade apporte un éclairage intéressant sur le refus de son intégration actuel dans notre système de soin. La médecine du XXIème siècle semble vouloir replacer les facteurs de causalité des maladies, au centre des problématiques de santé. La promotion récente des interventions non médicamenteuses par les sociétés savantes en est un reflet. La direction des axes de recherches vers la prévention a ainsi propulsé les médecines jugées comme « non conventionnelles » dans une réévaluation de leur validité scientifique. Avec le développement de nouvelles technologies « de pointe », le domaine d'études scientifiques sur la nutrition est en pleine expansion et met un point d'honneur à l'examen scientifique du « jeûne » ces dix dernières années. Nous avons souhaité y apporter un éclairage dans notre second chapitre.

Chapitre 2 : Examen de la littérature scientifique et critique

1) La physiologie du jeûne

En physiologie on considère un organisme humain à jeun à partir de la 6 à 8^{ème} heure post-prandiale ce qui correspond classiquement à la prise d'un nouveau repas avec l'épuisement du glucose circulant et l'activation de cascades moléculaires nécessaires à maintenir une glycémie basale.

On nomme cette phase la phase post-absorptive.

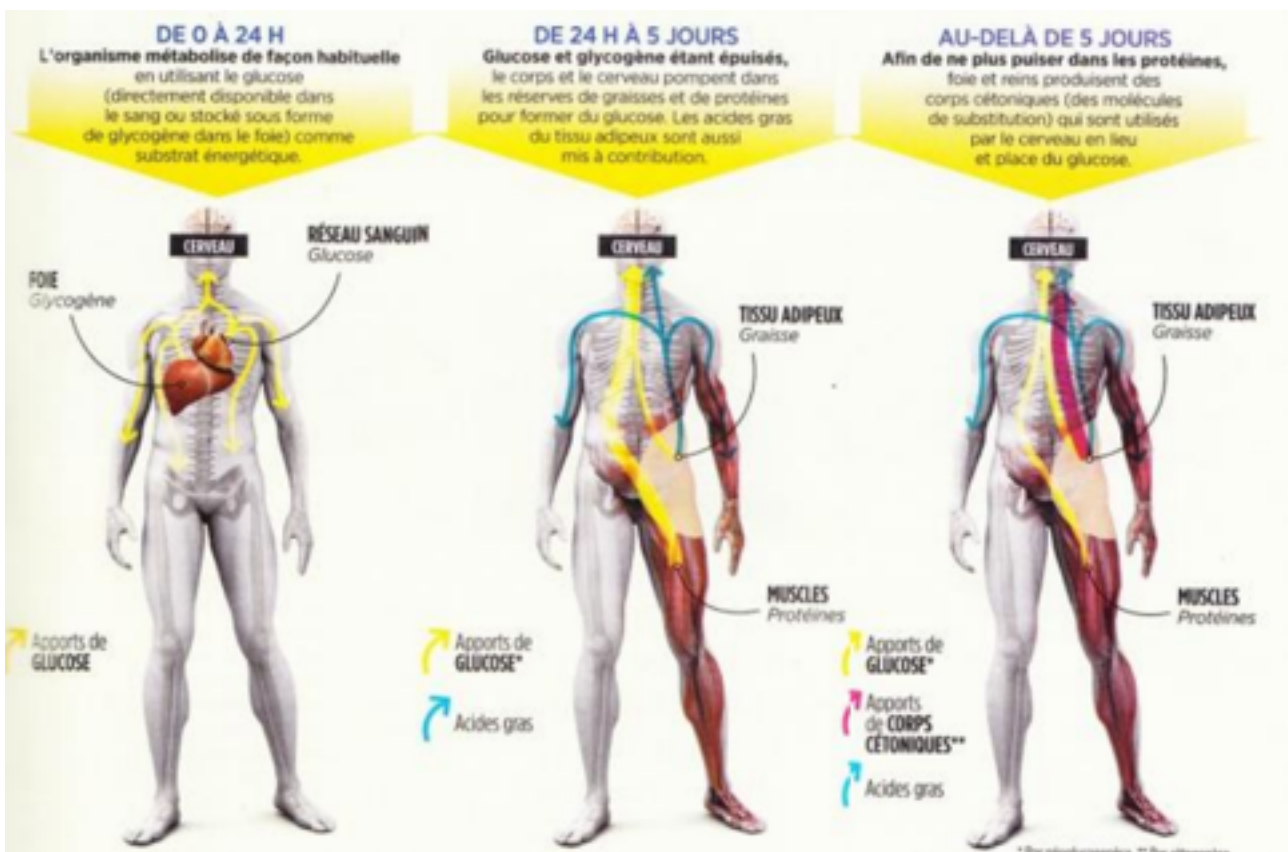
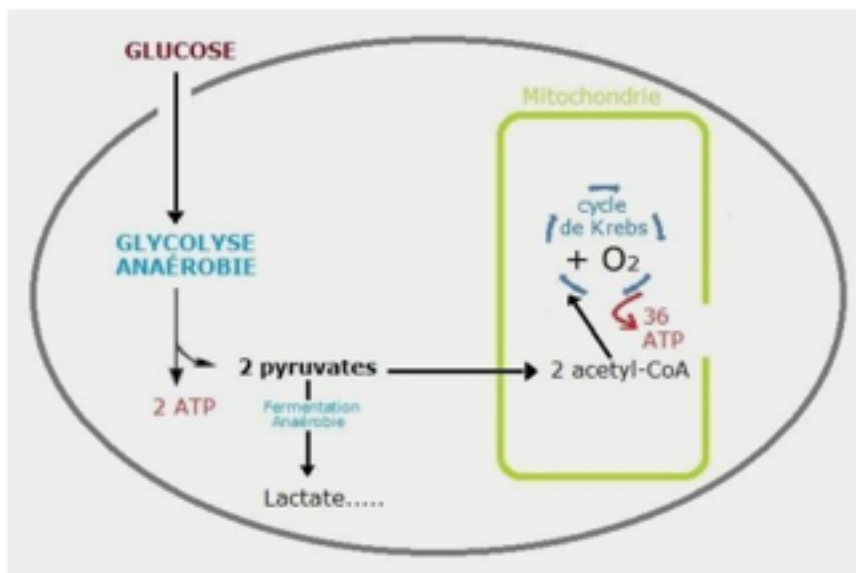


image tirée du diaporama du CHUV (suisse)⁵⁶: Sierro S. Y a-t-il des effets bénéfiques à faire un jeûne? :47.

⁵⁶ Sierro S. Y a-t-il des effets bénéfiques à faire un jeûne? :47.

- Le glucose circulant va être utilisé comme substrat énergétique pour fabriquer l'énergie nécessaire au bon fonctionnement cellulaire via le cycle de Krebs.
- C'est la **glycolyse** qui est l'ensemble des réactions qui transforment le glucose en **pyruvate**.
- Le pyruvate ainsi formé est orienté vers 2 voies différentes chez les êtres vivants :
 - soit la **fermentation lactique** en milieu anaérobie (dépourvu d'oxygène) comme dans le muscle en contraction où il y a alors accumulation de lactate,
 - soit la **décarboxylation oxydative** au sein du cycle de Krebs en milieu aérobie (pourvu d'oxygène) qui forme du gaz carbonique (CO₂). Ces deux voies métaboliques permettent de régénérer le NAD, indispensable pour que la glycolyse continue.

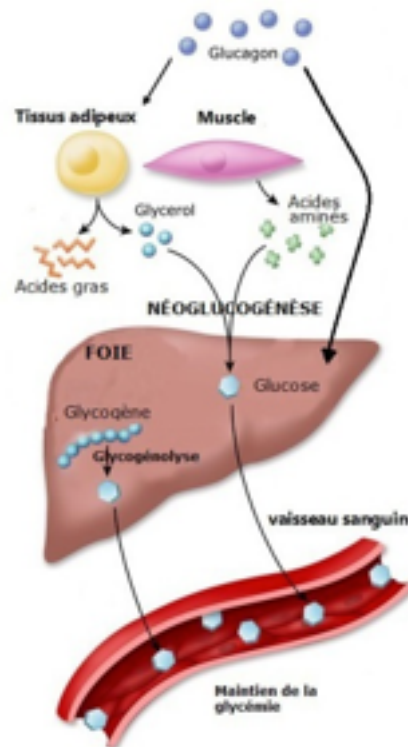


JEÛNE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALISÉ - Physiologie du jeûne, Frédéric HÉBRAUD

Cette étape est permise par l'intervention d'une Hormone : l'insuline sécrétée par les cellules Beta pancréatique pour assurer l'homéostasie sanguine du glucose.

Parallèlement à la Glycolyse, le glucose est stocké dans le foie et les muscles par la **Néoglucogenèse**.

Lorsque les réserves sont épuisées le taux d'insuline baisse et le glucagon, hormone pancréatique également, intervient pour assurer la survie en mobilisant les réserves de glucose. C'est la **Glycogénolyse**.



JEÛNE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALISÉ - Physiologie du jeûne, Frédéric HÉBRAUD

Cette phase d'adaptation dure entre 12h et 24h avant que les stocks ne soient épuisés totalement. L'organisme utilise donc par la suite d'autres voies métaboliques comme phénomènes adaptatifs afin de trouver l'énergie nécessaire à sa survie .

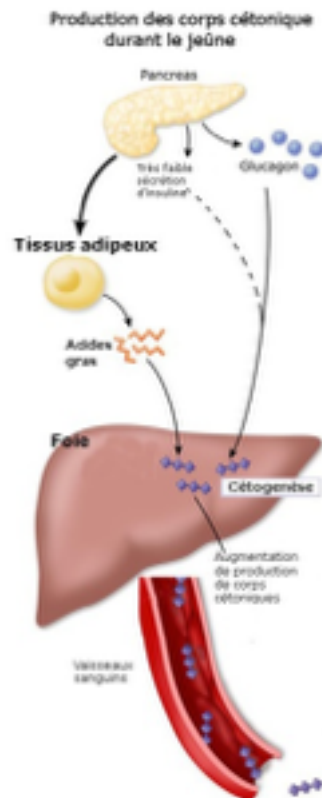
- Les études⁵⁷ estiment que c'est à partir de 12h de jeûne environ que le corps va aller puiser initialement dans la dégradation protéique des muscles et dans les acides gras pour trouver son énergie . C'est la phase de jeûne dite « court ».
- au delà de 4 à 5 jours, l'organisme dans un souci d'épargne protéique change de voie métabolique. Les corps cétoniques, produits de dégradation des acides gras (tryglycérides) deviennent le substrat énergétique du corps humain. C'est la **Cétogenèse** .

Les produits de cette voie métabolique sont trois molécules :

- le β -hydroxybutyrate (en majorité),
- l'acétoacétate

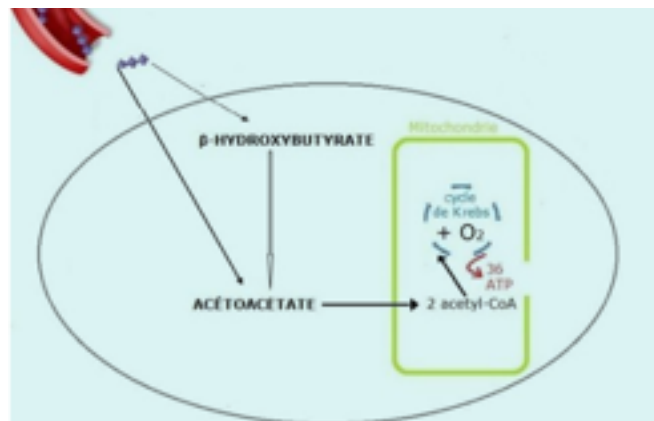
⁵⁷ Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer Science & Business Media; 2001. 984 p.

-l'acétone (volatil, sera éliminé par les poumons s'il est en excès).



JEÛNE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALISÉ - Physiologie du jeûne, Frédéric HÉBRAUD

Les corps cétoniques shuntent la glycolyse cytoplasmique et entrent très rapidement dans la mitochondrie pour être transformé en acetyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs. Une molécule d'acétoacétate (avec 4 atomes de carbone) va donner 2 molécules d'acetyl-CoA comme le glucose (avec 6 atomes de carbone).



JEÛNE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALISÉ - Physiologie du jeûne, Frédéric HÉBRAUD

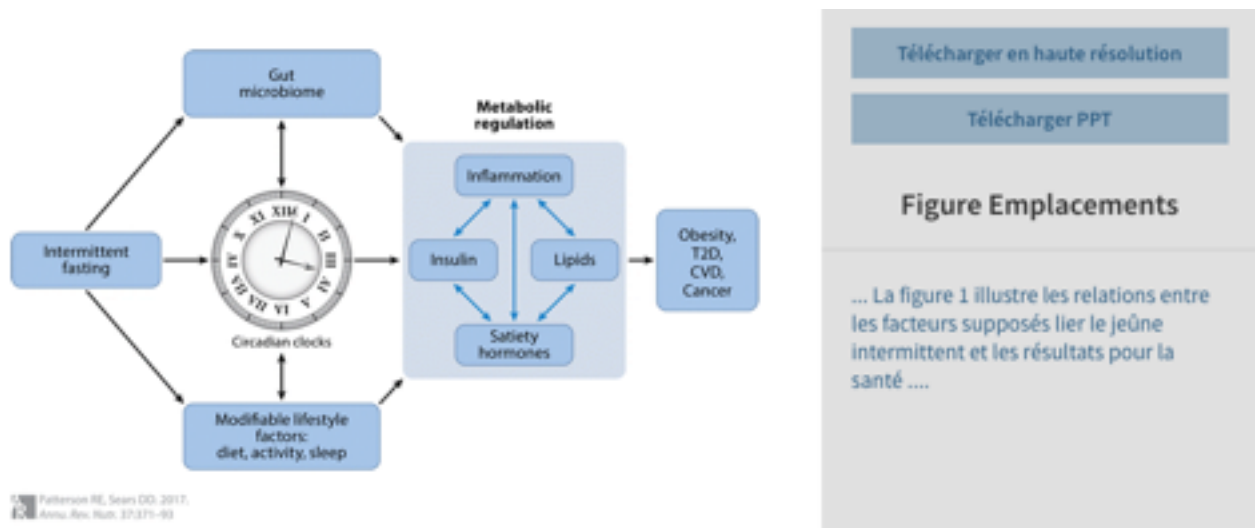
Ainsi les corps cétoniques constituent un excellent substrat compétitif du glucose en période de famine avec une efficacité cellulaire identique en production d'énergie . D'autre part leur produit de dégradation ne passe pas par la voie de production de lactates au niveau musculaire .

Les Autres Hormones mises en jeu lors d'un jeûne :

- le cortisol : intervient dans l'inflammation
- l'adrénaline, la noradrénaline (stress organique)
- la GH (growth hormone) : impliquée dans la croissance et la reproduction cellulaire
- la leptine : elle inhibe la faim
- la ghréline : responsable de la faim

Nous détaillerons certaines de leur implication dans les chapitres suivants.

Cette figure illustre les théories « physiologiques » du bienfait du jeûne intermittent selon Paterson et al ⁵⁸.



⁵⁸ Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, et al. INTERMITTENT FASTING AND HUMAN METABOLIC HEALTH. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Jan 6];115(8):1203–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516560/>

- Pourquoi peut-on penser que le jeûne intermittent marcherait mieux qu'une restriction calorique classique avec le même apport calorique globale ? Aujourd'hui les nouvelles théories sur l'implication du microbiote intestinal et celle du tissu adipeux.

Préambule sur le tissu adipeux⁵⁹:

Il existe actuellement 3 entités de tissus adipeux décrites chez l'homme.

- Les adipocytes blancs qui représentent 15 à 20% du poids de l'adulte.
 - Leurs localisations sont sous cutanée, viscérale (sensibles au jeûne) ou palmaire, plantaire, orbitaire (insensible aux variations pondérales).
 - Leur rôle est d'assurer la synthèse, le stockage et la libération des lipides.
 - Stimulés par l'action de l'insuline en présence de glucose circulant, les transporteurs intra-membranaires GLUT 1 cytoplasmique et GLUT 4 vacuolaire permettent l'entrée du glucose dans la cellule et sa transformation sous forme de stockage en Tryglycérides.
 - Le déstockage de ces cellules est quant à lui permis par la lipolyse en période de jeûne via la stimulation des récepteurs B₃ adrénergiques sensibles aux catécholamines.
 - Les cellules adipocytaires ont également un rôle endogène et sécrètent la leptine, hormone de la satiété. Elle est également responsable de la production endogène de cytokine pro-inflammatoire comme le TNF alpha ou IL6.
- Les adipocytes bruns sont quant à eux multi-vacuolaires avec des mitochondries intra-vacuolaires.
 - Leur rôle est celui d'une centrale productrice d'énergie qui est responsable de la thermogénèse.
 - La protéine mitochondriale responsable est la thermogénine ou UCP1 (pour Uncoupling Protein 1).
 - L'adiposité brune contient également une enzyme capable de convertir la T4 (tétraiodothyronine) circulante en triiodothyronine. C'est la T4-5' déiodase, indispensable pour la transcription du gène de l'UCP 1.

⁵⁹ FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.4.5.html>

- Une nouvelle entité apparue récemment est celle de l'adipocyte beige. Sous l'effet du froid ou de l'alimentation, le tissu adipeux blanc peut présenter des cellules ressemblant aux adipocytes bruns en son sein . Ce sont les adipocytes « beiges » ou « brites » retrouvés chez l'homme adulte qui agirait comme les adipocytes bruns des mammifères hibernants.

Ce qu'en disent les sciences fondamentales :

Schéma de l'étude ⁶⁰: Des souris de laboratoire ont été réparties au hasard dans un groupe « ad libitum » (« à volonté », « à satiété ») et un groupe de jeûne un jour sur deux sur une durée de 15 cycles. Elles ont suivi au préalable un régime de 3 mois hypercalorique pour obtenir le phénotype obèse.

Résultats :

- Les souris jeûnant affichaient une perte de poids proportionnelle au nombre de cycles, sans affecter la prise alimentaire cumulée.
- On note l'expression accrue de l'ARN codant pour le brunissement du tissu adipeux blanc et l'activation du transporteur Glut 4. Cela améliorerait la sensibilité à l'insuline.
- La répartition des graisses pendant le jeûne changeait avec une localisation préférentielle en sous-cutané plutôt que viscérale chez les souris au régime.
- Le jeûne intermittent active sélectivement les adipocytes beiges par le phénomène de beiging (transformation des adipocytes blancs en graisses brunes) sans affecter les adipocytes bruns en eux-mêmes.
- Ce phénomène était corrélé à une modification microbienne intestinale de la souris et à une élévation des produits de fermentation acétate et lactate entraînant une régulation positive de l'expression du transporteur 1 de monocarboxylate dans les cellules beiges.

⁶⁰ Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. Cell Metab [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2019 Jan 27];26(4):672-685.e4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668683/>

2) Le jeûne périodique ou intermittent, une stratégie efficace dans la perte de poids

A l'occasion de la journée mondiale de l'obésité l'OMS ⁶¹ publie une étude⁶² dans le journal The Lancet (Impact Factor de la revue de 53,254 en 2017) avec des chiffres alarmants : le nombre des adultes obèses a augmenté, passant de 100 millions en 1975 (69 millions de femmes, 31 millions d'hommes) à 671 millions en 2016 (390 millions de femmes, 281 millions d'hommes). On compte en outre 1,3 milliard d'adultes en surpoids, qui sont toutefois en dessous du seuil d'obésité.

Plusieurs Méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ou pseudo-randomisés se sont intéressées à la comparaison de l'utilisation d'une restriction calorique intermittente versus la restriction calorique classiquement préconisée dans les stratégies de perte de poids.

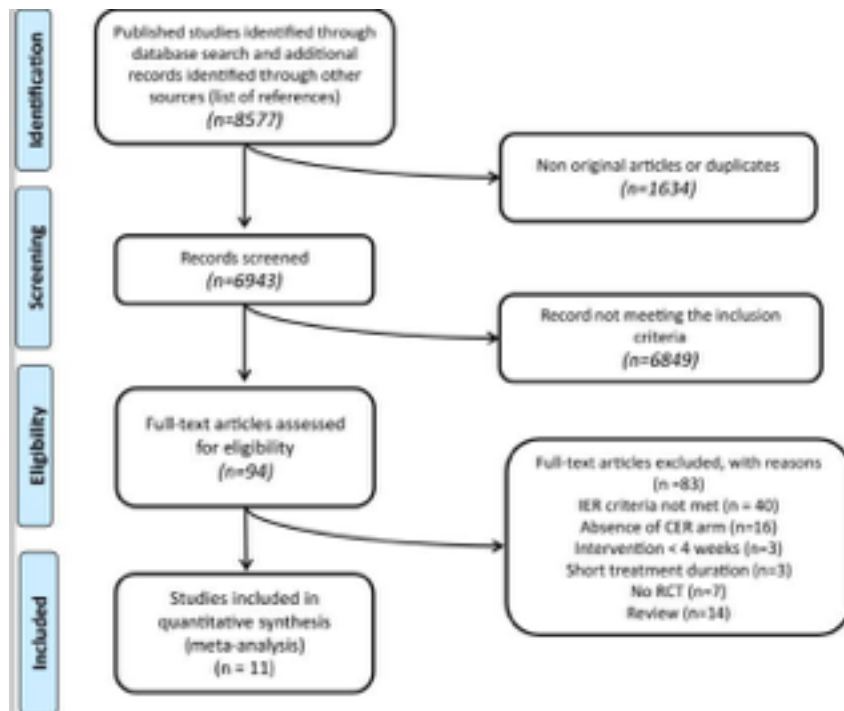
- La méta-analyse la plus récente et conséquente en terme du nombre d'articles traités sur le sujet provenant d'une revue systématique italienne datant de Décembre 2018 et parue dans le « journal of translational medicine »⁶³ via BMC. L'impact Factor de la revue était de 3,786 en 2016 ce qui le classait au 30ème rang des 128 journaux concernant la recherche en médecine expérimentale.

Les bases de données Pubmed, Cochrane, EMBASE et TRIP ont été étudiées jusqu'au 31 Mai 2018. La revue systématique s'est organisée autour des critères PRISMA.

⁶¹ En 40 ans, les cas d'obésité chez l'enfant et l'adolescent ont été multipliés par dix [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>

⁶² Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults - The Lancet [Internet]. [cited 2019 Apr 9]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32129-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32129-3/fulltext)

⁶³ Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Transl Med [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2019 Jan 14];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304782/>



Flow Chart de la revue systématique Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Au total 11 essais ont été inclus, respectant les critères d'inclusion suivant :

- essais contrôlés randomisés
- la durée de l'essai devait être supérieure à 4 semaines
- ils devaient avoir comme groupe de comparaison un groupe traité par restriction énergétique continue
- ils devaient comprendre une description détaillée du protocole de régime par restriction intermittente
- l'intermittence hebdomadaire de la restriction énergétique devait être de 1 (minimum) à 6 (maximum) de jours de jeûne.
- la restriction énergétique les jours «rapides» devait être de 75% inférieure à une consommation énergétique habituelle (avec une limite maximale de 500-660 kcal / jour pour les femmes/hommes, respectivement)
- les variables mesurées dans les résultats devaient inclure les modifications du poids corporel ou du pourcentage de poids corporel des sujets.

Les objectifs secondaires étaient l'impact sur les facteurs de risque métaboliques cardiovasculaires :

- variations de l'indice de masse corporelle (IMC),
- la modification de la mesure du tour de taille et des valeurs anthropométriques.
- l'hémodynamique : variation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
- les valeurs sanguines de la glycémie à jeun et de l'insuline, la résistance à l'insuline évaluée par le score HOMAR-IR et l'HbA_{1c},
- les modifications du profil lipidique : cholestérol total, cholestérol HDL et LDL et triglycérides.

Les changements de ces résultats en fonction du type spécifique de schéma thérapeutique par IER ont également été évalués par des analyses en sous-groupes.

Les Résultats:

La majorité des études incluses^{64 65 66 67 68 69} étudiaient le Régime intermittent de deux jours par semaine encore appelé le régime 5:2. Nous allons en dresser un aperçu dans un tableau ordonné par année de publication.

⁶⁴ Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Jan 27];35(5):714–27.

⁶⁵ Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 3];110(8):1534–47.

⁶⁶ Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Mar 3];122:106–12.

⁶⁷ Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jan 8];119(5):507–16.

⁶⁸ Conley M, Fevre LL, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutrition & Dietetics* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 3];75(1):65–72.

⁶⁹ Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Feb 18];28(7):698–706.

Tableau descriptif des études sur le régime type 5:2

Auteur principal (année) lieu	nombre de sujets randomisés et caractéristiques principales	profil de comparaison de l'efficacité CER / IER variables étudiées	Résultats principaux
Harvie étude Anglaise (2011) Manchester durée: 6 mois mesures à T0 puis 1mois , 3mois et 6 mois .	107 femmes non-ménopausées surpoids ou obèses entre 30 et 45 ans sans comorbidité avec ATCD ou nonCancer sein familial mais pas personnel	-54 CER: 75% énergie globale pendant 7 jours -53 IER : 25% de l'énergie sur 2 jours consécutifs de jeûne. perte de poids / profil métabolique et risque de cancer / adhérence au régime	CER comparable IER en perte de poids perte de Résistance à l'insuline améliorée significative groupe IER
Harvie étude Anglaise (2013) Manchester durée: 4mois mesures à T0 1mois, 3 mois et 4mois	115 femmes de 20 à 69 ans ayant des ATCD de K sein familiaux en surpoids obésité mais sans comorbidité ni cancer	-40 CER: 75% énergie de base sur 7 jours -37 IER: 25% sur 2 jours consécutifs sur 1 semaine -38 IER(même profil +protéines)	Supériorité significative du IER dans: -réduction plus important de la graisse P=0,007 -résistance à l'insuline (moyenne 0,2 (IC 95% - 19, 0,66) μ U / unité, P = 0,02).
Carter Australie (2016) Adélaïde durée: 3 mois mesures	63 Hommes ou femmes en surpoids ou obèses atteints de DT2	-32 CER: 1200 à 1500 Kcal tous les jours -31 IER: 2 jours par semaine à 400-600 Kcal et le reste à volonté objectif principal : HBA1c secondaire :perte de poids	-À 12 semaines, l'HbA1c (-0,7 \pm 0,9% P <0,001) -poids corporel (-5,9 \pm 4% P <0,001) avec effet comparable dans les 2 groupes
Antoni étude Anglaise (2018) durée: 8 à 10 semaines mesure après perte de poids de 5% stabilisée en 7jours	27 sujets 13 Hommes et 14 femmes non-obèses	-12 CER : 600kcal de moins que les besoins estimés -15 IER : 25 % de moins (par rapport aux jours d'alimentation)2 jours de jeûne consécutifs . perte de poids et Métabolisme post- prandial du glucose et des lipides .	CER et IER comparables en terme de perte de poids Amélioration du profil de la lipémie post-prandiale pour le groupe IER.

Conley (2018)	Australie Melbourne	24 Hommes de 55 à 75 ans, anciens combattants obèses	-12 CER 500kcal de moins que les besoins par jour. -12 IER 600kcal/j pendant 2 jours non consécutifs avec alimentation normale entre . perte de poids et profil métabolique	comparables en perte de poids , mesure du tour de taille , lipides et glucose IER et CER . efficacité significative en perte de poids à objectif 5% masse totale avec baisse TA systolique à 6mois (p<0,001)
Sundfor (2018)	Norvège Oslo	112 participants 56 Hommes et 56 femmes obèses de 21 à 70 ans	-58 CER 400-600kcal de moins que les besoins /j -54 IER 400-600kcal sur 2 jours non consécutifs/ semaine et le reste en alimentation normal à volonté . perte de poids , profil métabolique et adhérence	CER et IER comparables en termes de perte de poids, facteurs métaboliques Score de faim plus élevé (4,7 [ET 2,2] vs 3,6 [ET 2,2]; p = 0,002).

Pour rappel : IER= Intermittent Energy Restriction (restriction calorique intermittente) et CER= Continue Energy Restriction (restriction calorique continue)

Sur les cinq études restantes quatre portaient sur le modèle de l'Alternate Day Fasting (ADF)^{70 71 72 73} et une seule sur un jour unique de jeûne par semaine ou le modèle d'un jeûne de 5 jours toutes les 5 semaines pendant 15 cycles⁷⁴.

⁷⁰ Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 Jul 18 [cited 2019 Mar 20];10:119. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150311/>

⁷¹ Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Mar 20];24(9):1874–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042570/>

⁷² Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Mar 20];177(7):930–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5680777/>

⁷³ Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):815–23.

⁷⁴ Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Jan;21(1):2–8.

Tableau 2 : études sur l'Alternate Day Fasting (ADF)

Auteur principal (année) lieu	nombre de sujets randomisés et caractéristiques principales	profil de comparaison de l'efficacité CER / ADF variables étudiées	Résultats principaux
Varady USA (2011) chicago durée 12 semaines	60 sujets obèses Âge 35–65 ans Non-fumeurs, inactifs Sans diabète, sans maladie cardiovasculaire	-15 CER 25% d'énergie en moins par jour tous les jours -15 ADF 25% en moins les jours de jeûne -15 exercice physique -15 bras contrôle sans intervention alimentaire ou physique. -Taille des particules LDL et HDL -perte de poids	-perte de poids comparable CER et ADF cholestérol LDL plasmatique diminuait (P <0,05) avec l'ADF (10 ± 4%) et le CR (8 ± 4%), alors que le cholestérol HDL augmentait (P <0,05) avec l'exercice (16 ± 5%). La taille de particule de LDL intégrée a été augmentée (P = 0,01) par l'ADF et le CR.
Catenacci USA (2016) Colorado, Aurora durée de 8 semaines	27 sujets obèses de 18 à 55ans non fumeurs , obèses sans maladie cardia-métabolique, sans diabète .	-15 ADF avec 0 calorie les jours de jeûne et possibilité de demander plus de nourriture les autres. -12 CER à 400cal de moins par jour que les besoins -perte de poids -innocuité et tolérabilité du régime ADF à 8 semaine. Reprise de poids sans contrôle à 24 semaines. -profil lipidique	-perte de poids et profil lipidique comparable pour ADF et CER. -pas de différence significative dans la reprise de poids à 24 semaine mais le pourcentage de masse maigre versus masse grasse était > dans ADF et significatif. -93% des sujets ADF ont tenus le régime , sans effet indésirables.

Trepanowski Unis (2017)	Etats- Chicago	70 sujets obèses Âge de 18 à 65 ans Non-fumeur, inactif Sans ménopause, diabète, maladies cardiovasculaires	-34 ADF à 25% des besoins les jours de jeûne et 125% les jours de consommation -35 CER restriction quotidienne de 25% -31 sans intervention alimentaire bras contrôle -perte et maintien du poids et indicateurs métaboliques	-aucune différence significative dans la perte du poids, le maintien du poids et les indicateurs du risque métabolique.
Coutinho (2017) Trondheim	Norvège	35 sujets obèses inactifs sans comorbidité et femmes non ménopausées	-18 ADF 550 à 600cal les jours de jeûne et énergie en fonction des besoins les jours d'alimentation -17 CER à 33% de restriction énergétique par jour	-perte de poids comparable -mécanismes compensatoires activés: p<0,001 dans ADF. meilleure balance énergétique

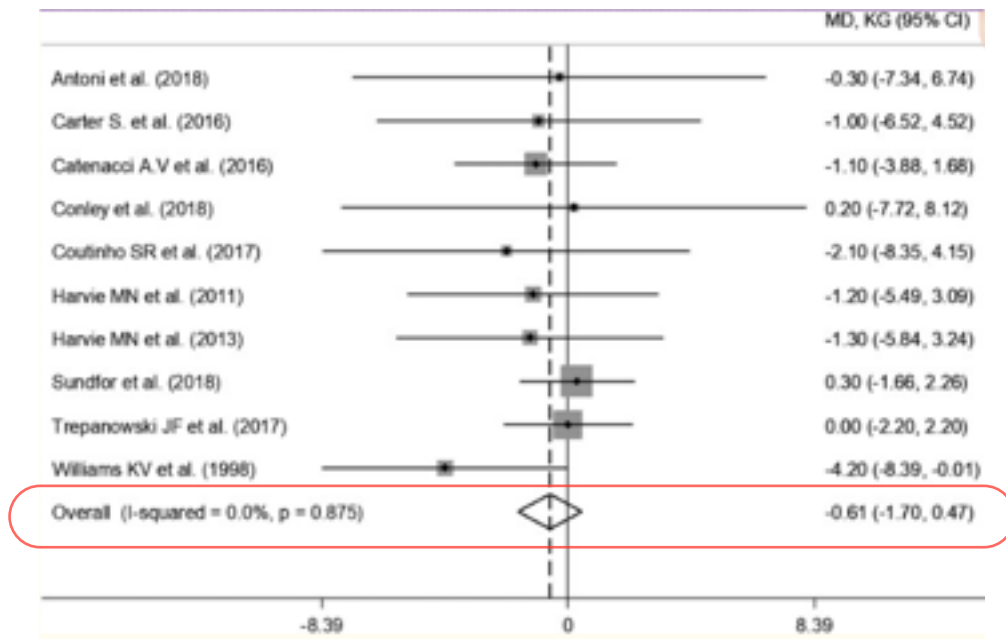
Tableau 3: étude jeûne périodique (5 jours) versus 1jour/semaine ou CER sur 15 cycles

Auteur principal (année) lieu	nombre de sujets randomisés et caractéristiques principales	profil de comparaison de l'efficacité CER / ADF variables étudiées	Résultats principaux
Williams (1998) Etats-unis Pittsburgh	DT2 Âge 30–70 ans poids corporel > 20% idéal Pas actuellement d'insuline, pas d'atteinte rénale, hépatique ou de maladie cardiaque	-18 IER 1jour de jeûne à 400-600calorie par semaine -18 IER 5 jours de jeûne à 400-600cal toutes les 5 semaines -18 CER 1500 à 1800cal tous les jours -perte de poids -HbA1C	-perte de poids similaire mais efficaces chez les sujets diabétiques -meilleures HbA1c pour le groupe à 5jours de jeûne/semaine -meilleure réponse à l'insuline par la mesure de la glycémie dès 3 semaines de régime.

Résultats combinés de la revue systématique :

Toutes les études ont signalé une perte de poids pour le schéma IER allant de 5,2% (Varady et al) à 12,9% (Coutinho et al) du poids initial au terme de l'intervention. Le groupe de restriction continue classique rapportait une variation légèrement moins importante allant de 4,3% (Harvie et al 2013) à 12,1% (Coutinho et al).

La méta-analyse réalisée n'a cependant pas retrouvé de différence significative entre les deux bras : ADM (moyenne) = -0,61 Kg , IC 95% -1,70 à 0,47 ; p=0,875 sur ce diagramme en Forêt :

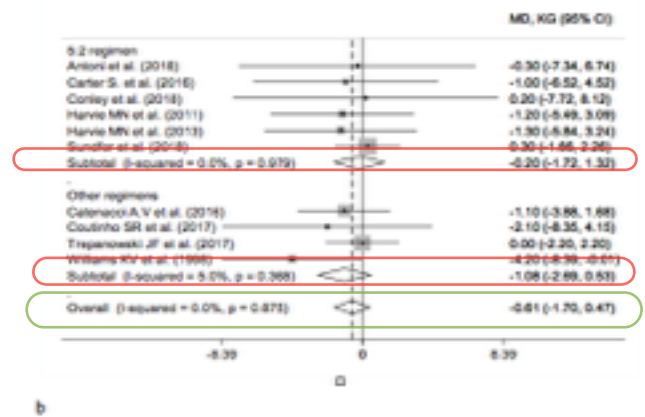


L'analyse en sous-groupe après ajustement de ces études, en fonction du schéma de régime utilisé et de la façon de consommer, obtenait le même résultat . Elle a été de plus répétée avec l'exclusion de l'étude de William et al, car le schéma différait trop des autres études et retrouve : (ADM: - 0.36 kg, IC 95% - 1.48 à 0,77; p = 0,54) non significatif.

Forest Plot de l'analyse en sous-groupe pour le type de régime, dans la perte de poids :

-jeûne modifié 5:2

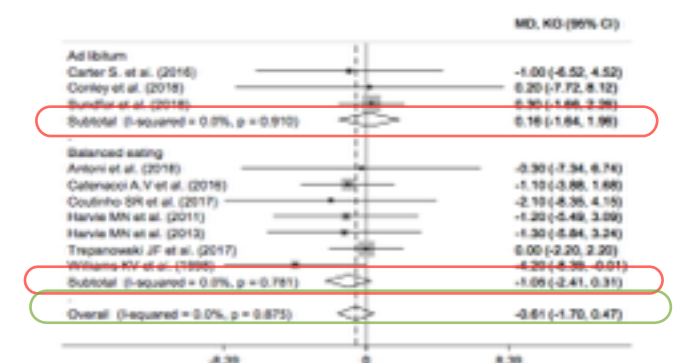
-ADF et 1 jour ou 5 jours de jeûne/semaine



Forest Plot de l'analyse en sous-groupe pour la façon de consommer entre les périodes de jeûne, dans la perte de poids :

-Ad libitum « à satiété », « à volonté »

-Régime équilibré imposé



- Les hypothèses et pistes soulevées par cette méta-analyse sur la perte de poids par IER :
 - Certaines études suggèrent que la restriction énergétique sur les jours de jeûne de ces régimes intermittents n'entraîne pas de mécanismes compensatoires de consommation exagérée d'aliments les jours suivants (et ce malgré la sensation de faim augmentée retrouvée).
 - Que la balance énergétique globale s'en trouverait donc affectée à la fin de la semaine par rapport à une restriction énergétique classique. Ce qui se confirme lors d'un essai où les boissons autres que l'eau ont été interdites dans le protocole de régime.
 - les freins peuvent être la sensation de faim augmentée dans ce type de schéma (Sundfor et al) et (Conley et al).
 - La plupart des essais étant réalisés en intention de traiter le nombre de sujets perdus de vue a été pris en compte dans l'analyse finale statistique. Le taux d'attrition était plus élevé dans les schémas de type intermittent. Ce qui suggère une variabilité inter-individuelle de l'adhérence à ce type de régime.
- En conclusion : Le jeûne intermittent ne montre pas de supériorité par rapport à la restriction calorique journalière classique en terme de perte de poids de manière significative. Cette donnée rejoint les résultats d'une ancienne méta-analyse sur le sujet⁷⁵. Cependant il peut constituer une alternative intéressante à proposer dans les stratégies de perte de poids en fonction du profil diététique personnalisé du sujet et de ces motivations que les auteurs ne peuvent écarter.

La donnée la plus intéressante de cette méta-analyse concerne les résultats obtenus sur l'index de sensibilité à l'insuline que nous allons détailler dans la prochaine partie.

⁷⁵ Harris L, Hamilton S, Azevedo L, Olajide J, Brún CD, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. Jbi Database of Systematic Reviews and Implementation Reports [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2019 Mar 26];16(2):507–47. Available from: insights.ovid.com

3) De l'amélioration des facteurs métaboliques vers la prévention cardiovasculaire.

En mars 2017 la Haute Autorité de Santé publique révisait ses recommandations en matière de prévention cardiovasculaire en mettant l'accent sur 3 aspects⁷⁶:

-Débuter une évaluation du risque cardiovasculaire global et individualisé grâce à une échelle standardisée : l'outil score afin d'établir un projet thérapeutique adapté au patient

-Axer l'éducation du patient sur le changement de mode de vie avec des règles hygiéno-diététiques adaptées et en plaçant le rôle des statines en second plan dans la stratégie thérapeutique.

-L'exercice physique régulier.

Cependant là encore aucun outil nutritionnel nouveau et standardisé n'a été proposé dans l'arsenal du praticien pour le guider.

Tableau II. Objectifs de LDL-cholestérol (LDL-C) en fonction du niveau de risque cardiovasculaire.

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipidémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipidémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipidémiant
Très élevé	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L)		

tableau des objectifs de LDL-Cholestérol et intervention thérapeutiques en fonction du niveau de risque cardiovasculaire de la HAS 2107

« Les conseils diététiques ont le double objectif de réduire le risque cardiovasculaire et d'améliorer le profil lipidique. Les conseils visant à réduire le risque cardiovasculaire encouragent une alimentation de type méditerranéenne, la consommation de poissons (2 ou 3 fois par semaine), la consommation de fruits et légumes. Afin de diminuer le taux de LDL-cholestérol, il sera conseillé de réduire la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras trans et de consommer, de préférence, des acides gras insaturés, source d'acides gras oméga 9, oméga 6 et oméga 3. Par ailleurs, la consommation d'aliments source de fibres est encouragée »

⁷⁶ Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique ; N° 261 page 3 et 8

Dans cette partie nous allons détailler en quoi les études sur le jeûne intermittent se sont révélées intéressantes sur le sujet.

Outre la réduction du poids et un traitement potentiellement intéressant pour la prévention et le traitement de l'obésité envisageable sur le long terme comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, les dernières avancées scientifiques suggèrent la mise en route de voies métaboliques jouant sur la prévention du risque cardio-vasculaire.

Le syndrome métabolique répond à la définition récente de 2006 de la Fédération internationale du diabète⁷⁷. Il correspond à un critère clinique obligatoire :

- obésité abdominale (= un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et 80 chez les femmes)
- associé à au moins deux des facteurs suivants :
 - Un taux élevé de triglycérides LDL égal ou supérieur à 1,7 mmol/L, l'équivalent de 150 mg/dL.
 - Un faible taux de cholestérol HDL inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme.
 - une HTA : TA systolique > 130 mmHg et TA diastolique > 85 mmHg.
 - Une résistance à l'insuline marquée par une glycémie à jeun égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (100 mg/L).

Nous avons repris les données métaboliques concernant la méta-analyse⁽⁶³⁾ décrite dans le chapitre précédent :

- A. Le tour de taille : Cinq de ces études ont observé une réduction du tour de taille pour les deux types de régime. Celle d'Harvie 2013 a même observé une supériorité pour le schéma de jeûne intermittent, de cette réduction, par rapport à celui d'une restriction calorique classique. L'analyse multi-variée après ajustements n'a cependant pas retrouvé de différence significative entre les 2 bras (ADM: - 0,17 cm; 95% CI - 1,74 à 1,39, p = 0,83).

⁷⁷ International Diabetes Federation, 2006. Professors Sir George Alberti and Paul Zimmet. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME

B. Les dyslipidémies :

- La plupart des études suggèrent une réduction du taux de triglycérides allant de 15% à 42% pour les schémas IER.
- Deux études ont montré une augmentation de la taille des particules de LDL (Varady and al (70) et Klempel and al ⁷⁸)
- Une montre une hypertriglycéridémie post-prandiale réduite (Antoni and al (67)). Ces données conféraient un possible bénéfice cardiovasculaire dans la diminution de la formation de la plaque d'athérosclérose. British journal of nutrition, qui a publié cet essai est d'ailleurs une revue internationale qui se consacre aux recherches primaires ,et principalement, aux revues systématiques et méta-analyses portant sur la nutrition. Son impact factor en 2107 est évalué à 3,657 ce qui lui confère une bonne notoriété dans le domaine avec 26011 citations pour cette même année⁷⁹.
- L'essai FEELGOOD Américain ⁸⁰ (Horne 2013, Université de l'Utah et institut de cardiologie intermountain, Etats-Unis), non inclus dans cette méta-analyse n'établissait pas d'éléments comparatifs avec la restriction calorique. Il s'est intéressé à l'effet d'un unique jour de jeûne à l'eau par semaine sur la santé métabolique. Le point fort de cet essai était la correction de multiples facteurs dans son analyse statistique. Au total une augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité ($p = 0,0015$) et diminution des triglycérides ($p = 1,3 \times 10^{-4}$) ont été retrouvées mettant en avant l'utilité de cette méthode simple dans la prévention des dyslipidémies associées au risque cardio-vasculaire.

C. L'hypertension artérielle : Toutes les études ont observé une modification de la tension artérielle. Celle d'Antoni et al (67) observe une réduction significativement plus importante de la pression artérielle systolique pour le groupe IER (différence moyenne -6 mmHg; IC 95% $-11, -1$; $P = 0,020$ ANCOVA, $d = 1,17$). L'analyse multi-variée en sous-groupe des ces études n'a pas retrouvé cependant de différence significative : ADM $-0,25$ ($-4,98$ à $4,49$) mmgh de pression artérielle systolique.

⁷⁸ Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans. Eur J Clin Nutr. 2013 Jul;67(7):783–5.

⁷⁹ British Journal of Nutrition | La société de nutrition [Internet]. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.nutritionociety.org/publications/british-journal-nutrition>

⁸⁰ Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, May HT, Carlquist JF, Galenko O, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Nov;23(11):1050–7.

D. La résistance à l'insuline, l'index HOMAR-IR :

L'index HOMAR-IR : qu'est ce que c'est ?

- il s'agit de l'abréviation anglaise pour Homeostasis Model Assessment of Insuline Résistance permettant de calculer la résistance à l'insuline par une formule utilisant deux variables : la glycémie à jeun et l'insuline à jeun (après 12h de jeûne).
- $HOMA-IR = \text{Insuline} \times \text{glucose} / 22,5$
- si $HOMA-IR > 3$, les patients sont jugés comme résistants, susceptibles de développer un diabète.
- Cet index n'a de valeur que chez les patients qui ne sont pas diabétiques.

Globalement les schémas IER affichaient tous des valeurs d'insuline plus basse.

Deux études de cette méta-analyse se prononcent en faveur d'une supériorité du modèle de régime 5:2 (Harvie 2011 et Harvie 2013) dans la résistance à l'insuline par rapport à la restriction calorique classique, par l'abaissement significatif de cette variable. Ce qui conforte les études expérimentales animales sur une possible modification du métabolisme du glucose dans ces schémas de régime. Cette donnée a été confirmée par ailleurs dans la méta-analyse d'Harris and al () qui incluait ces deux études.

E. Le diabète de type 2

- Historiquement parlant les premiers travaux qui associent un lien entre diabète et jeûne thérapeutique datent du début du XXème siècle avec les travaux D'Allen et Joslin aux Etats Unis .⁸¹

Allen développa ses idées thérapeutiques par le jeûne prolongé en 1913 à l'hôpital Rockefeller, affirmant qu'elles étaient basées sur ses expériences avec des chiens partiellement pancréatectomisés.

⁸¹ Mazur A. Pourquoi les "régimes de famine" ont-ils été promus pour le diabète pendant la période précédant l'insuline ?. Nutr J . 2011; 10: 23. Publié le 11 mars 2011 doi: 10.1186 / 1475-2891-10-23

Il devint rapidement une figure référente du traitement du diabète bien que de nombreux cas de mort par « inanition » aient été recensés lors de ces recherches.

Joslin poursuivit ensuite ses travaux. Il affirmait que pour une fois l'arsenal du médecin généraliste ne résidait plus à confirmer le sucre dans les urines mais à traiter ces patients.

Malgré ces travaux historiques, on peut noter que peu d'études récentes, bien menées, se sont spécifiquement intéressées au jeûne intermittent dans des cohortes de sujets diabétiques. Celle de William et al décrite précédemment (74), suggère cependant une supériorité de cette méthode pour atteindre des objectifs normaux d'HbA1c à 20 semaines. Elle obtient un plus grand nombre de sujets ayant normalisé cette valeur à la fin de l'étude dans le groupe 5 jours de jeûne par semaine par rapport au groupe de restriction calorique classique ($p=0,04$). On pourrait envisager par ce résultat, une méthode de régime alternatif à proposer à ces patients avant la mise en place d'un traitement anti-diabétique.

- Une revue de la littérature Polonaise ⁸², publiée dans *Journal of Physiology and Pharmacology* 2018 (Impact Factor en 2017 évalué à 2,478), propose d'inclure le jeûne intermittent comme stratégie future de prise en charge des patients obèses et diabétiques au même titre que les régimes hypocaloriques. Elle évoque dans son résumé que les résultats de leur analyse laissent à penser que cette méthode serait intéressante non seulement dans la perte de poids, mais efficace également par l'activation de voies métaboliques spécifiques aux conditions de jeûne. Elle inclut au total 16 études (dont 6 citées précédemment) portant sur le jeûne intermittent, représentées par différents modèles qu'elle résume dans le tableau 3 ci-après.

Elle conclut cependant que la rareté des essais contrôlés randomisés, sur de larges cohortes, rend la prescription de ce régime encore difficile comme méthode fiable dans la perte de poids pérenne.

⁸² The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 31]; Available from: http://jpp.krakow.pl/journal/archive/10_18/pdf/10.26402/jpp.2018.5.02.pdf

Table 3. Intermittent fasting (IF) schedules.

IF type	Characteristics	References
ADF (alternate day fasting)	1 day of <i>ad libitum</i> feeding/1 day complete fasting	(78)
mADF (modified ADF)	1 day of <i>ad libitum</i> feeding/1 day very low caloric diet (e.g. 25% caloric intake)	(22, 79-83, 94, 98-100)
2:5	Fasting on 2 days per week/5 days of <i>ad libitum</i> feeding (i.e. normal)	(84, 86, 87)
1:8	Fasting 1 day per week/8 days of <i>ad libitum</i> feeding	(85)
TRF (time-restricted feeding)	Each day fasting for 12–20 hours (as a prolongation of the overnight fast) and a "feeding window" of 4–12 hours	(75, 88-93)

- A côté des études incluses de cette méta-analyse, nous avons retrouvé un essai contrôlé randomisé malaisien⁸³ intéressant qui portait cette fois-ci sur des hommes âgés en bonne santé, non obèses. Le modèle de jeûne utilisé était celui de 2 jours par semaine (le régime 5:2) combiné à une restriction calorique journalière de 300 à 500 calories/j . Les 32 hommes âgés de 50 à 70 ans ont été assignés au hasard dans le groupe jeûne+ RC associée ou dans le bras contrôle. L'étude a duré au total 12 semaines et les valeurs ont été mesurées au départ , à 6 semaines et à 12 semaines. La réduction des apports d'énergie était estimée à 18% au total et les résultats sont revenus significatifs pour la réduction pondérale, le pourcentage de masse grasse, la réduction du cholestérol total et des lipoprotéines LDL. Il notent également une augmentation des particules HDL (p<0,005). La réduction des dommages causés à l'ADN a également été observée (p<0,001) .

Cet essai semblait intéressant à inclure car il montre la modification des paramètres métaboliques chez des sujets globalement plus âgés que dans les essais précédents et ne présentant pas de caractère obèse. Autre fait intéressant est qu'il combine les effets RC+ jeûne montrant donc des schémas de possible association efficace et de faisabilité. On regrette cependant l'absence de correction de facteurs de confusion avec des ajustements statistiques plus solides, l'absence d'études des effets secondaires et le fait que l'adhésion des sujets au régime soit peut être liée aux moeurs de ce pays musulman (autre biais). Au total il pourrait également être intéressant de combiner les effets de la restriction calorique et du jeûne intermittent pour maximiser leurs effets mais des essais mieux menés doivent être réalisés au préalable.

⁸³ Teng NIMF, Shahar S, Rajab NF, Manaf ZA, Johari MH, Ngah WZW. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. The Aging Male [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Mar 27];16(4):177–83. Available from: <https://doi.org/10.3109/13685538.2013.832191>

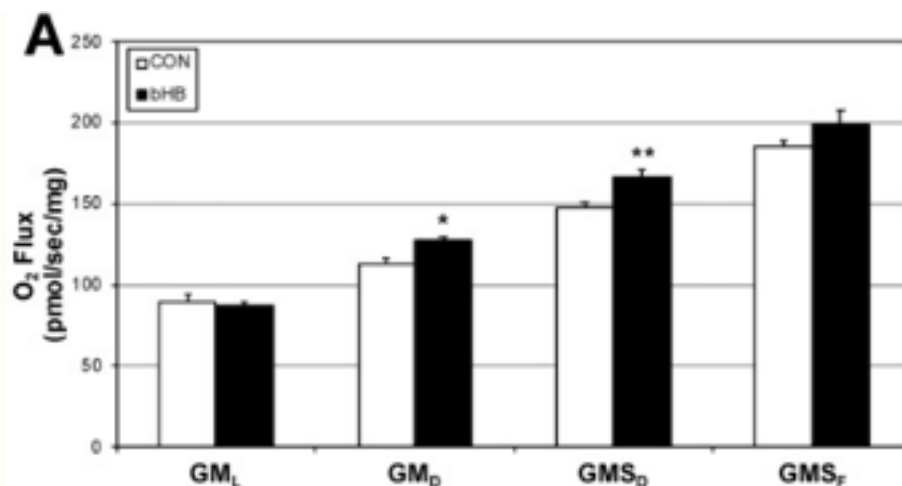
4) Vieillesse cellulaire et stress oxydatif

A. La viabilité mitochondriale

Des recherches récentes en biologie moléculaire ont tenté d'identifier les mécanismes impliqués dans l'épargne protéique et la viabilité des cellules musculaires lors d'un régime cétogène. Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie physiologie du jeûne, l'organisme se doit de trouver en situation de jeûne d'autres substrats énergétiques afin de maintenir la régulation de la glycémie en l'absence de glucose. Les Acides gras sont ainsi utilisés pour produire des corps cétoniques tel que le B-hydroxybutyrate qui est le principal produit de dégradation.

L'étude américaine de Parker and al publiée en août 2018⁸⁴ s'est penchée sur le sujet. Ils ont étudié les cellules de rats masculins âgés de 5 mois, soumises à un apport de produits de dégradation de la cétogénèse à 4 semaines de régime puis mises en culture et étudiées au microscope. En voici les principaux résultats:

- le B-hydroxybutyrate augmente le taux de respiration mitochondriale des cellules musculaires.



GML : milieu enrichi au pour mesure de la consommation d'oxygène de fuite

GMD: milieu enrichi au pour déterminer la capacité de phosphorylation par oxydation

GMSD: milieu enrichi pour mesure du flux d'électrons complexes

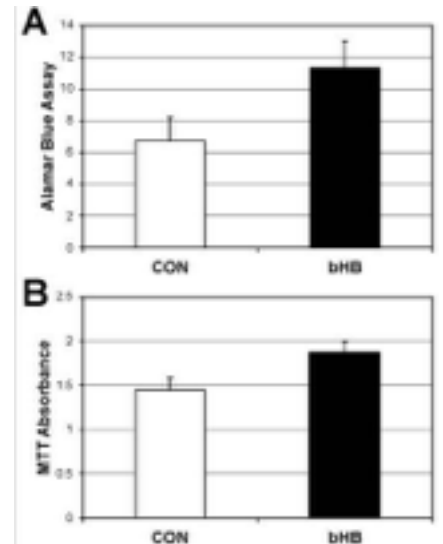
GMSF: milieu enrichi pour mesure de la capacité de transport O₂.

⁸⁴ Parker BA, Walton CM, Carr ST, Andrus JL, Cheung ECK, Duplisea MJ, et al. β -Hydroxybutyrate Elicits Favorable Mitochondrial Changes in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2019 Feb 9];19(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121962/>

On observe que le flux d'o₂ est augmenté dans tous les secteurs lorsque le milieu cellulaire est enrichi en B-hydroxybutyrate.

- il améliore la viabilité et l'activité métaboliques des myotubes

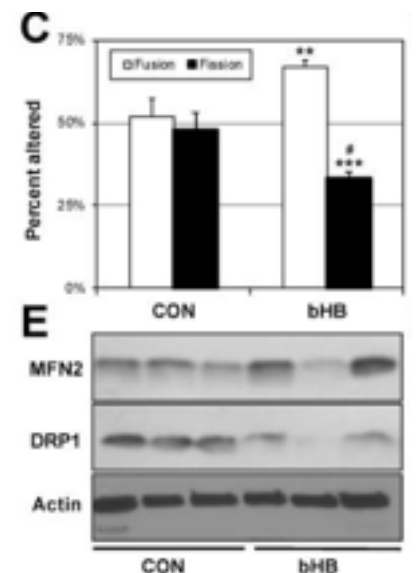
Sur le schéma A: les myotubes ont été observés par coloration au Bleu Alamar au microscope avec 2 substrats énergétiques différents. bhB est le milieu enrichi en B-hydroxybutyrate.



Sur le schéma B: L'absorbante MTT servait à observer l'activité métabolique du myotube en présence de milieu enrichi en B-hydroxybutyrate.

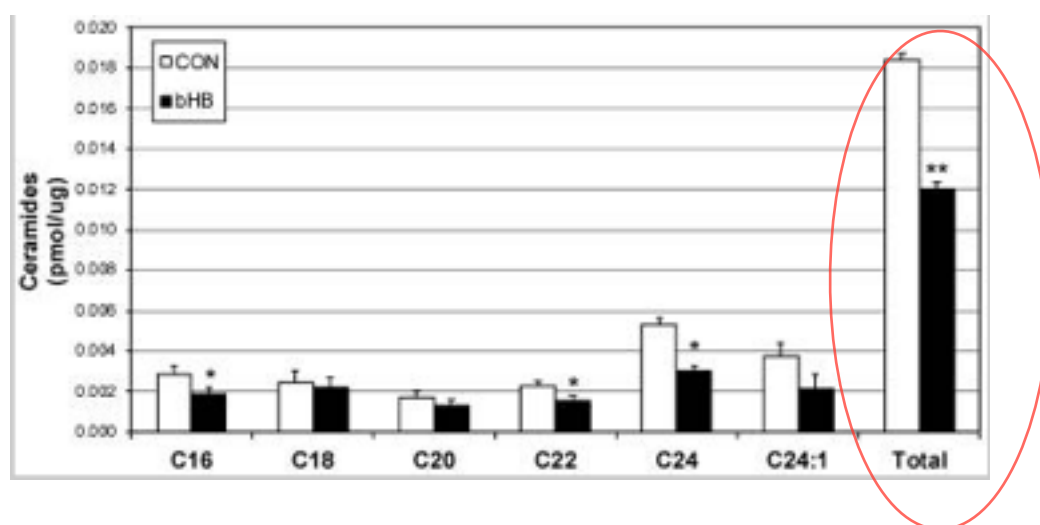
- il induit la fusion mitochondriale en diminuant l'expression d'une protéine DRP1 impliquée dans la médiation de la fission mitochondriale.

Sur le schéma C: on observe que la fusion mitochondriale augmente d'environ 20% avec une différence significative donnée par les auteurs par $p < 0,01$ et que la fission cellulaire diminue de presque 15% pour un $p < 0,001$.



Sur le schéma E: il montre un test d'immunofluorescence pour l'expression des protéines MFN2 (pro-fusion), et DRP1 (pro-fission) qui montre l'effacement de l'expression de la protéine DRP1 en présence de B-hydroxybutyrate.

- il réduit le taux de céramides, qui sont impliquées dans le mécanisme de fission mitochondriale.



*Diagramme du taux de différents céramides en fonction du milieu enrichi ou non au Beta-hydroxybutyrate (** $p < 0,01$ et $p < 0,05$)*

- Dans leur discussion les auteurs suggèrent que le rythme actuel des repas préconisé dans les recommandations nutritionnelles à l'échelle humaine impliquent peu de situation de cétose de l'organisme en montant régulièrement au cours d'une journée les taux d'insuline. L'hypersensulinémie viendrait alors contre-carrer ce phénomène et que les fonctions mitochondriales s'en trouveraient ainsi altérées.

B. L'autophagie

Dans certains des bienfaits accordés médiatement au jeûne, on retrouve le concept de « détoxification » de l'organisme. Par la dimension spirituelle qui lui est accordée, on peut penser que cette idée est rattachée à celle de la « purification de l'âme » que nous avons décrit dans notre chapitre précédent. Pourtant certains ont cherché à donner une explication scientifique.

En 2016 , le prix Nobel « de physiologie ou de médecine » est décerné à Yoshinori Ohsumi, pour ses découvertes dans le processus « d'autophagie » cellulaire⁸⁵. Ses avancées en biologie biomoléculaire, épigénétique, et enzymatique ont contribué à

⁸⁵ Ke P-Y. Horning cell self-digestion: Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Biomed J [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Apr 1];40(1):5–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138592/>

établir un lien avec d'autres études impliquant son rôle fonctionnel, admis, dans le développement des maladies humaines :

- Dans l'immunité et l'inflammation⁸⁶
- Dans la réponse intégrée à celle du stress cellulaire⁸⁷
- Dans le rôle de différenciation cellulaire et le développement⁸⁸ chez les mammifères : erythropoïèse, lymphopoïèse, adipogenèse, différenciation terminale des neurones, implantation lors de l'embryogenèse.

De façon résumée :

L'autophagie est un phénomène adaptatif cellulaire en réponse à certains stimuli du stress organique⁸⁹ :

- lors d'une famine et de carence en nutriments, d'une hypoxie, d'une diminution en facteur de croissance ou d'une baisse en insuline il y a une inhibition d'un interrupteur enzymatique appelé la protéine kinase mTor.
- De cette phase d'induction va suivre une phase de transcription génétique nucléaire.
- Puis une cascade enzymatique va former des complexes protéiques (nommés Atg) qui vont s'associer pour former la membrane cellulaire du pré-autophagosome.
- Par un phénomène d'élongation et de recrutement protéique, modulé principalement par l'Atg9, le pré-autophagosome (ou phagophore) va entourer les déchets cellulaires et il va intégrer la membrane cytoplasmique pour former un autophagosome (à double membrane).
- Cette cellule, néoformée, va être capable de dégrader une partie de son cytoplasme par des voies de dégradations lysosomales et ainsi s'auto-digérer.

⁸⁶Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. Nature [Internet]. 2011 Jan 20 [cited 2019 Apr 1];469(7330):323–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131688/>

⁸⁷ Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. Mol Cell [Internet]. 2010 Oct 22 [cited 2019 Apr 1];40(2):280–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127250/>

⁸⁸ Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. Nat Cell Biol [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Apr 1];12(9):823–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127249/>

⁸⁹ Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. Les deux visages de l'autophagie dans le système nerveux. médecine/sciences [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 1];25(4):383–90. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009254383>

- Ce processus est impliqué dans l'homéostasie cellulaire⁹⁰.



Schéma d'activation du processus d'autophagie cellulaire extrait de l'article « les deux visages dans l'autophagie dans le système nerveux » Medecine/Sciences

Remarque : Dans sa présentation, « Medecine/Sciences » spécifie qu'elle est une revue de portée internationale, s'intéressant aux publications en français provenant de l'Inserm qui portent sur les avancées scientifiques des 30 dernières années en matière de biologie, médecine et recherche sur la santé.

⁹⁰ Autophagie. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Autophagie&oldid=153916261>

- Une étude expérimentale sur des souris d'un laboratoire de Washington de 2015, met en évidence, un lien entre des cycles répétés de jeûne intermittent et une préservation du myocarde aux lésions d'ischémies⁹¹.

Le modèle de régime était celui du jeûne une fois tous les deux jours (ADF) sur une période de 6 semaines avec une randomisation en deux bras : Régime ADF et bras contrôle (ad libitum). Certaines études antérieures avaient montré que les cibles de la rapamycine ,qui est un activateur de l'autophagie, avaient des effets bénéfiques sur le remodelage-perfusion du myocarde pendant un infarctus⁹². Cette étude vise à étudier une autre voie d'activation ,présumée, qui est celle de son activation par la « famine » via des cycles répétés de jeûne intermittent. Leurs résultats exposent que :

-Les souris du groupe jeûne intermittent présentent une réduction d'environ 50% de la taille de l'infarctus après une lésion d'ischémie-reperfusion par rapport au groupe témoin avec des souris nourries à volonté.

-Que ces lésions sont d'autant moins importantes que le jeûne intermittent se voit répété dans la durée (résultats différents à 2 semaines)

-Les souris jeûnant observent un taux de protéines modifiées par oxydation moindre par rapport aux souris témoins : ce qui reflète une réduction du stress oxydatif intra-myocardique. (ils identifient même la protéine Ros responsable de cette modulation).

-L'accumulation de mitochondries endommagées dans les cellules myocardiques de souris ne portant pas le gène codant pour l'autophagie suggère que ce processus est essentiel dans le maintien de la fonction myocardique.

Concernant le domaine des neurosciences, une autre étude suggère l'importance de ce processus dans la neuroprotection. Nous allons la détailler dans notre prochaine partie.

⁹¹ Godar RJ, Ma X, Liu H, Murphy JT, Weinheimer CJ, Kovacs A, et al. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2019 Mar 29];11(9):1537–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590628/>

⁹² Khan SA, Salloum F, Das A, Xi L, Vetrovec GW, Kukreja RC. Rapamycin confers preconditioning-like protection against ischemia–reperfusion injury in isolated mouse heart and cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2019 Apr 10];41(2):256–64. Available from: [https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(06\)00526-8/abstract](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(06)00526-8/abstract)

5) La prévention des maladies neuro-dégénératives

• Jeûne intermittent et autophagie neuronale

L'expérimentation de Alirezaei et al ⁹³porte sur des souris jeûnant 24 ou 48h. Les chercheurs montrent une modification marquée du nombre et de la taille des autophagosomes au niveau du corps cellulaire des neurones corticaux. L'accumulation et la grosseur des cellules sont corrélées à la durée de la restriction alimentaire. De plus ils observent ce phénomène de multiplication au niveau des cellules de Purkinje du cervelet. Au total l'essai suggère une régulation neuronale induite par le jeûne court.

• Les modèles animaux et la cognition

A. Des chercheurs asiatiques se sont intéressés à l'effet protecteur d'un jeûne intermittent de 11 mois chez la souris mâle et son impact sur le stress oxydatif du cerveau⁹⁴.

Le bras comparatif de cette étude comportait des souris nourries avec un régime riche en graisse qui simulait l'obésité. L'intérêt annexe était de montrer que l'obésité est en lien avec la dégradation des « fonctions cognitives » et que trouver de nouvelles stratégies alimentaires pour lutter contre l'obésité aurait aussi une détermination dans la prévention des maladies neuro-dégénératives.

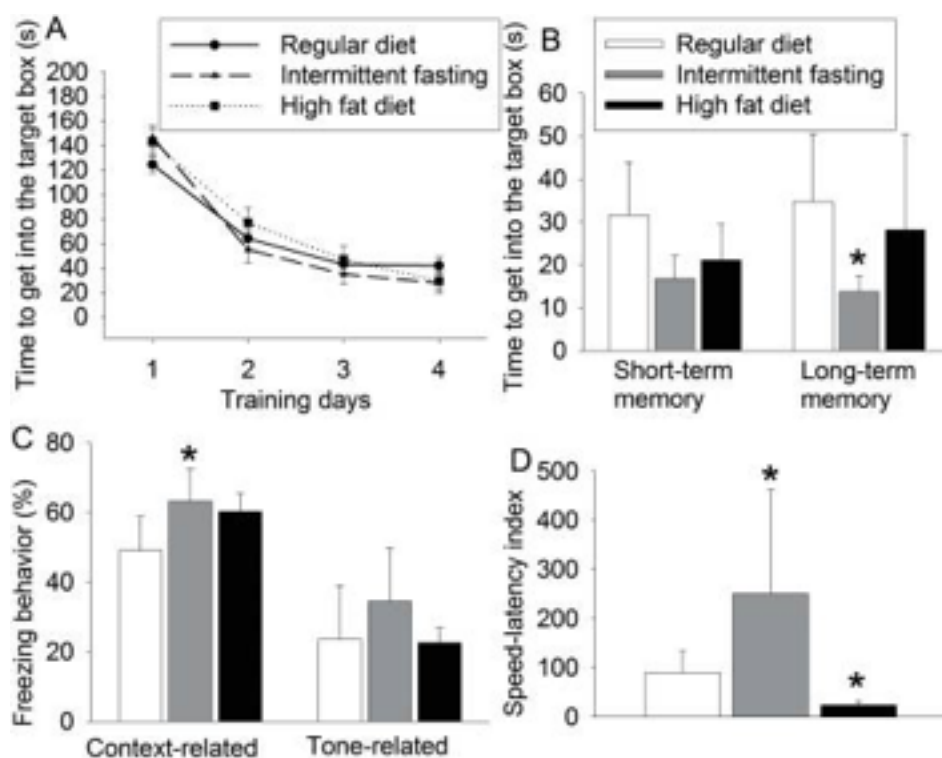
- Le modèle de jeûne intermittent utilisé était « l'alternative fasting day » (régime de jeûne un jour sur deux)
- Bien que leurs résultats ne soient pas significatifs cette étude préliminaire suggère un intérêt à poursuivre les recherches car les premiers résultats avec des méthodes standardisées d'analyse du cerveau ont montré :

Les souris du groupe « jeûne intermittent » avaient une couche de cellules pyramidales CA1 plus épaisse que les souris témoins. On observait également une augmentation de la drebrine, une protéine dendritique, dans le cortex cérébral et l'hippocampe.

⁹³ Alirezaei M, Kemball CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy* [Internet]. 2010 Aug 16 [cited 2019 Apr 5];6(6):702–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106288/>

⁹⁴ Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e66069. Published 2013 Jun 3. doi:10.1371/journal.pone.0066069

Elle a de plus montré que les souris avec jeûne intermittent avaient un comportement plus efficace pour sortir du Labyrinthe à J7 d'entraînement ce qui suggère une efficacité sur la mémoire à long terme.



« Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice »
diagrammes comparatifs des sous-groupes alimentaires : 1.temps en seconde pour sortir du labyrinthe en fonction des jours d'entraînements 2. temps pour sortir du labyrinthe en fonction de la mémoire à court terme et long terme 3. manifestation d'état anxieux (en pourcentage) en fonction des groupes .

- Le «facteur neurotrophique cérébral», encore appelé protéine BDNF serait à l'origine de ce mécanisme. Sa signalisation accrue dans le cerveau par le processus de jeûne dans les modèles de rongeurs pourrait jouer un rôle dans les réponses comportementale et métabolique induites par le contrôle nerveux d'autres systèmes (cardiaque, gastro-intestinale).⁹⁵

⁹⁵ Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. Cell Metabolism [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2019 Apr 10];19(2):181–92. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(13\)00503-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(13)00503-2)

B. Concernant la maladie d'Alzheimer :

Des chercheurs américains de l'Université de Baltimore, se sont penchés sur les conséquences d'un régime de restriction calorique classique ou intermittente sur l'accumulation des protéines impliquées dans cette pathologie au niveau du cerveau de souris⁹⁶.

Le modèle d'IF utilisé était encore une fois celui de l'ADF, de jeûne un jour sur deux. A 17 mois de vie, les souris transgéniques porteuses de la maladie présentaient des comportements exploratoires et des réponses au test plus performant que ceux du groupe témoin, nourri classiquement. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de régime pour ces phénomènes comportementaux. Cependant leur résultats microscopiques rapportent une supériorité du régime par IF dans la préservation des neurones. On ne retrouvait pas la mutation de la protéine phosphorylée Tau, impliquée dans la genèse des plaques amyloïdes au niveau de l'hippocampe de cette maladie, chez les souris jeûnant. De plus le Peptide Beta Amyloïde ne présentait pas de clivage en ses oligomères Aβ₄₀ et Aβ₄₂ qui sont impliqués, par leur toxicité, dans le dysfonctionnement synaptique.

⁹⁶ Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):212–20.

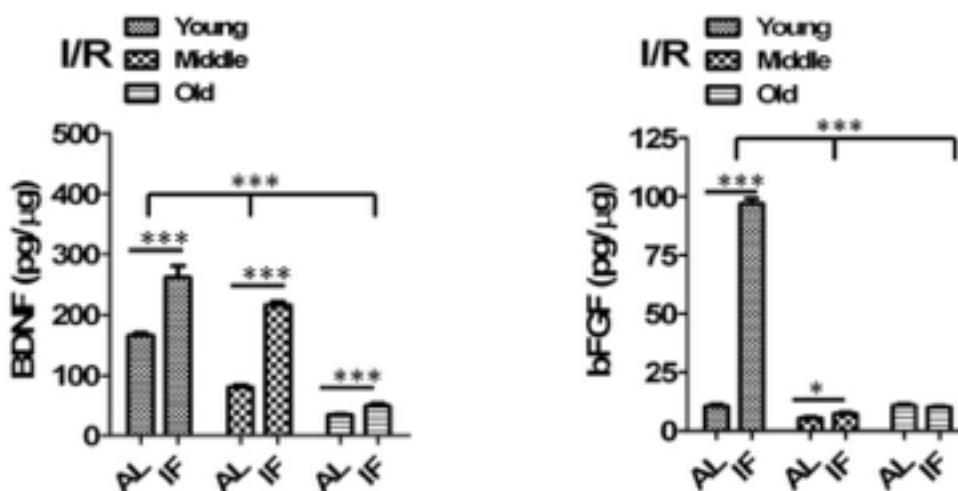
- Accidents vasculaires cérébraux :

A. Une étude de collaboration américaine et australienne suggère en 2010 des effets bénéfiques de la restriction énergétique intermittente dans l'AVC⁹⁷.

Les chercheurs ont randomisé des souris de trois âges différents dans deux bras : un bras « ad libitum » (« à satiété ») et l'autre avec un modèle de jeûne intermittent par ADF. Ils les ont soumis 4 à 5 mois de régime « préventif » avant de leur provoquer un AVC expérimental. Ils exposent dans leurs résultats significatifs :

-Après une heure d'ischémie et 72h de reperfusion il y avait une diminution très significative du volume de l'infarctus chez les souris jeunes ($p < 0,001$) et d'âge moyen ($p < 0,05$) du groupe IF par rapport aux souris sous régime ad libitum. Cependant ces effets ne s'observaient pas chez les souris plus âgées.

-Les animaux ayant jeûné présentaient, pour tous les âges, une augmentation significative ($p < 0,0001^{***}$) des taux de BDNF dans le cerveau par rapport au groupe témoin. Il en était de même pour la protéine bFGF, impliquée elle aussi dans la protection neuronale ($p < 0,001^{***}$).



⁹⁷ Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and Energy Intake Interact to Modify Cell Stress Pathways and Stroke Outcome. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Apr 4];67(1):41–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844782/>

B. Dans cette article récent parue dans le journal *Experimental Gerontology* en Mars 2017 ⁹⁸, les auteurs suggèrent fortement le recours à l'utilisation d'un jeûne prophylactique de la maladie vasculaire cérébrale. Ils y détaillent les principales recherches concernant les mécanismes des AVC et les récentes recherches en matière de jeûne intermittent et y établissent des liens.

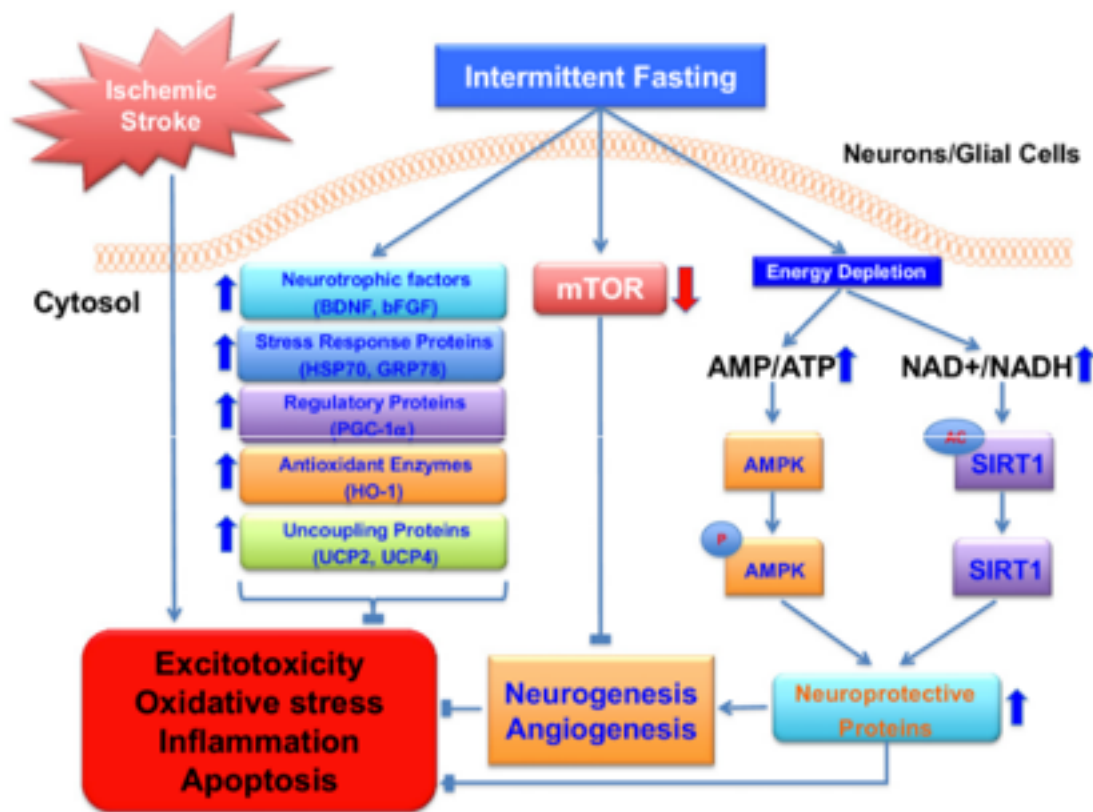


Fig. 1. Intermittent fasting (IF) may serve as a mild metabolic stressor to neurons or glial cells, leading to upregulation of neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and basic fibroblast growth factor (bFGF); stress response proteins including protein chaperones such as heat shock protein 70 (Hsp70) and glucose regulated protein 78 (GRP78); regulatory proteins, such as peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α); antioxidant enzymes, such as heme oxygenase-1 (HO-1); and uncoupling proteins, such as UCP2 and UCP4. Concurrently, IF may be able to induce the downregulation of mammalian target of rapamycin (mTOR). In addition, high AMP/ATP and NAD⁺/NADH ratio due to energy depletion may occur during IF and may result in the activation of energy sensors adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK), and silent information regulator-1 (SIRT1) through phosphorylation and deacetylation reactions, respectively. In summary, the following cellular pathways have the potential effect of increasing cellular resistance against pathological outcomes of ischemic stroke such as excitotoxicity, oxidative stress and inflammation; in addition to favoring neurogenesis and angiogenesis, to potentially help attenuate the pathological damage incurred during an ischemic stroke.

⁹⁸ Fann, D., Ng, G., Poh, L., & Arumugam, T. (2017). Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. *Experimental Gerontology*, 89, 93-102.

Les mécanismes impliqués seraient donc au total :

- Une Activation de la réponse mitochondriale cellulaire via ROS, protéine m-Tor
- Une Augmentation des facteurs neurotrophiques dans le cerveau, protéines BDNF et bFGF et leurs protéines chaperonnes.
- Une diminution des cytokines pro-inflammatoires TNF, IL 1-b et IL-6.
- Et une activation de facteurs de transcription génétique Trkb-p13k/akt de la protéine VEGF-A (Endothélial growth factor) qui a pour effet de diminuer la taille de l'infarctus.

Description de la portée de la revue :

Il s'agit d'une revue multidisciplinaire publiant des articles qui se rapportent aux domaines de la biogérontologie : l'accent est mis sur les études portant sur les systèmes d'investigation des organismes entiers dans les domaines génétique, immunitaire, endocrinien ou cellulaire. Elle peut y publier aussi des études épidémiologiques humaines. Elle met un point d'honneur également aux expérimentations sur les conséquences comportementales et cognitives du vieillissement, qui impliquent un lien causal biologique clair.

Nous avons détaillé son impact factor en 2018 ⁹⁹ qui est de 3,224 en moyenne (comparativement la revue JAMA qui affiche un IF de 47,661 en 2017).

Cela laisse à penser qu'aucune recommandation ne sera établie avec les résultats de cette publication.

Année	BioRxiv Journal Impact *	SI	Total d'articles	Total Cites
2017/2018	-	3,224	230	6691
2016	-	3,340	182	6039
2015	-	3,350	189	7318
2014	-	3,485	237	7283
2013	-	3,529	200	6642
2012	-	3,911	136	6075
2011	-	3,741	138	6007
2010	-	3,804	121	6174

⁹⁹ Gérontologie expérimentale Impact IF 2018 | 2017 | 2016 - BioxBio [Internet]. [cited 2019 Apr 5]. Available from: <https://www.bioxbio.com/journal/EXP-GERONTOL>

6) L'implication dans les processus anti-inflammatoires

Si nous repensons à l'historique du jeûne thérapeutique, les deux grandes entités pathologiques testées ont été l'asthme bronchique et la polyarthrite rhumatoïde.

- **L'asthme bronchique:** Un essai américain clinique datant de 2009 ¹⁰⁰ portant sur des sujets obèses (IMC>30) et asthmatiques (asthme modéré avec un débit expiratoire de pointe >50%) a voulu montrer l'impact d'une restriction calorique intermittente sur l'inflammation et la qualité de vie des patients. Bien qu'il concerne un très faible échantillon, les résultats portant sur neuf des dix sujets inclus sont prometteurs pour la recherche en terme de bénéfice anti-inflammatoire. Le modèle de jeûne intermittent utilisé était l'ADCR sur une période de 8 semaines. Les jours restrictifs étaient standardisés avec un apport de 320 calories pour les femmes (n=7) et 380 calories pour les hommes (n=2) à l'aide de substitut de repas. Les jours sans restriction répondaient au modèle ad libitum des habitudes alimentaires classiques des sujets. Les variables mesurées dans le sérum étaient effectuées au départ de l'étude à 2 semaines, 4 semaines et 8 semaines pour le jour « ad libitum » (AL) suivi du jour de restriction calorique (CR). Ils se sont aperçus que les taux de TNF alpha étaient fortement réduits au terme des 8 semaines de manière significative.

¹⁰⁰ Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, et al. Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2019 Mar 8];42(5):665–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1859864/>

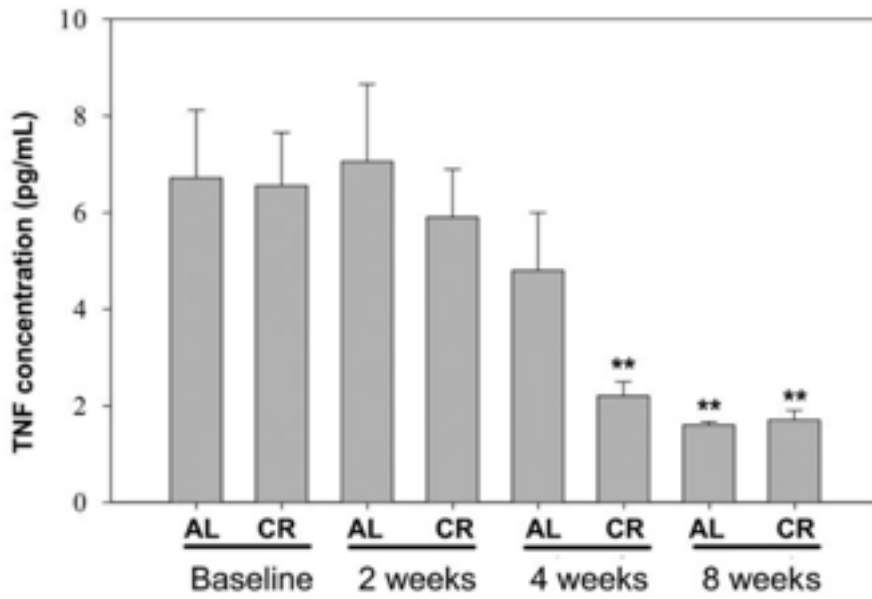


Diagramme de concentration en TNF alpha (en-pg/ml) du serum mesurée par Kit ELISA en fonction des semaines de régime ad libitum (AL) ou en restriction calorique intermittente (CR) (** $p < 0,01$)

Une protéine de l'inflammation appelée BDNF a également été mesurée dans le sérum (kit Elisa) avec les mêmes résultats au terme du régime.

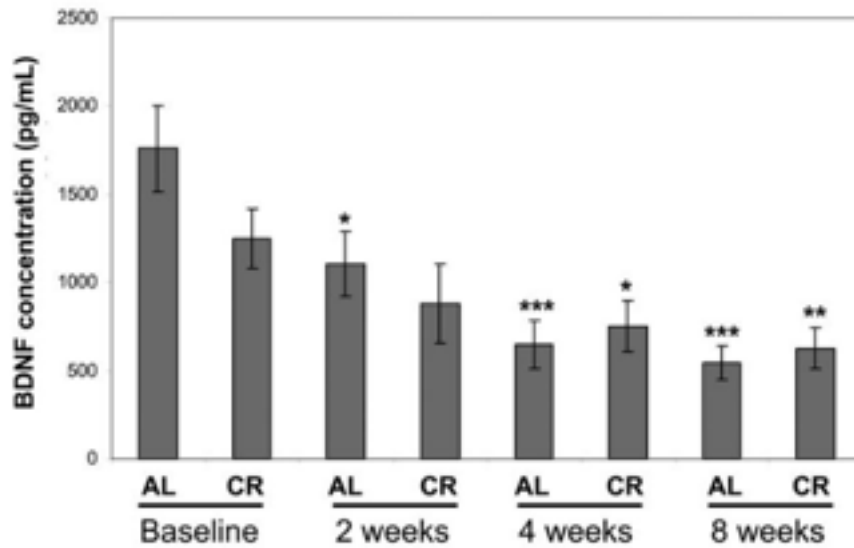


Diagramme du taux de BDNF en pg/mL en fonction des semaines de régime (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

On observe aussi que les taux de certaines céramides, que l'on retrouve en grande quantité dans les tissus et liquides inflammatoires se sont abaissés au cours de l'étude à partir de 2 semaines de régime.

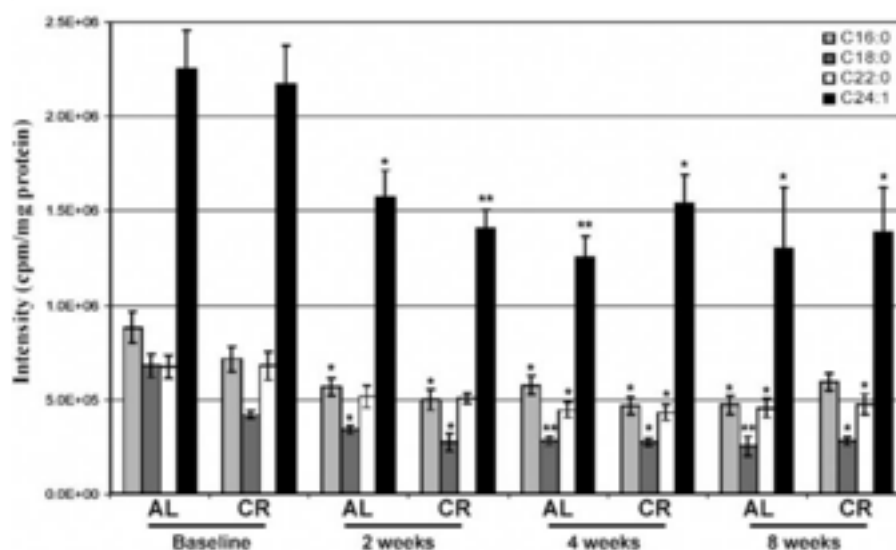


Diagramme du taux de céramides en fonction du temps où C16: 0, C18: 0, C22: 0 et C24: 1 ont été réduits de manière significative (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Pour y faire un parallèle intéressant en terme de bénéfices cliniques, les auteurs se sont intéressés à la qualité de vie des 9 patients durant l'essai. Des mesures cliniques standardisées du débit expiratoire de pointe par Peak Flow et du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) avec la spirométrie avant et après bronchodilatateurs ont été effectuées au début et au terme de l'étude. Des questionnaires de qualité de vie ont été remplis par les patients (le mini-asthme de Juniper (mini-AQLQ) ,le questionnaire sur le contrôle de l'asthme dans le genévrier (ACQ) et l'indice d'utilité des symptômes d'asthme (ASUI)).

Variable	Baseline	After 8 weeks	Change	P value
Peak Flow (L/min)	334.7 ± 26.0	379.3 ± 27.9	14.4 ± 4.1 (%)	0.0081
FEV1 (predicted)	67.4 ± 5.7	69.8 ± 5.3	5.3 ± 3.7 (%)	0.2152
FEV1 (predicted after Albuterol)	71.9 ± 4.8	77.5 ± 4.0	10.5 ± 5.1 (%)	0.0156
FEV1 (Albuterol) – FEV1	4.4 ± 1.6	7.8 ± 1.7	3.5 ± 1.3	0.0425
Mini-AQLQ	3.4 ± 0.3	5.6 ± 0.3	2.1 ± 0.5	0.0039
ACQ	2.4 ± 0.3	1.0 ± 0.1	-1.3 ± 0.7	0.0015
ASUI	0.66 ± 0.20	0.91 ± 0.10	0.25 ± 0.17	0.0022

On observe d'après ce tableau que le volume expiratoire de pointe est amélioré chez ces patients de 14,4+/-4,1% de manière significative avec $p=0,0081 < 0,01$. Il ne montre cependant pas de différence significative entre les valeurs du VEMS au départ et à 8 semaines. Néanmoins le VEMS après l'administration d'albutérol apparaît significativement plus élevé à 8 semaines par rapport au début de l'étude ce qui suggère que le régime pourrait participer à une amélioration de la réactivité bronchique. Les réponses aux questionnaires ont montré une amélioration significative de la qualité de vie au terme de l'étude. La variation globale du mini-AQLQ était de $2,1 \pm 1,4$ unités ($p < 0,004$) ou 61% et le score ACQ a montré un changement de $-1,3 \pm 0,7$ ($p < 0,0015$) ou de 54%.

Les scores mini-AQLQ analysés de façon détaillée étaient significativement plus élevés dans les quatre domaines (symptômes d'asthme, limitations d'activité, fonction émotionnelle et stimuli environnementaux) à la fin de l'étude.

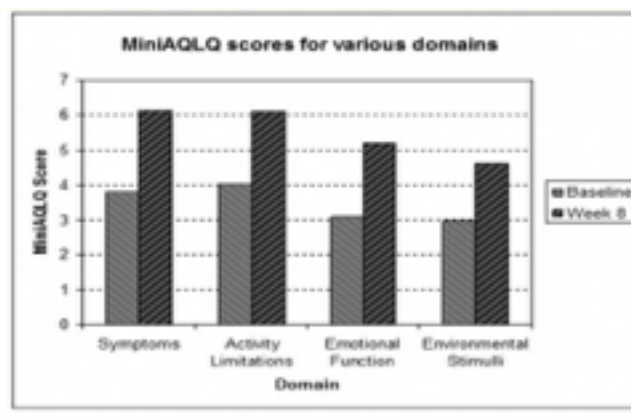


diagramme des scores des quatre items de qualité de vie du MiniAQLQ au départ et au terme de l'étude

En conclusion, Il nous semblait intéressant d'exposer les résultats de cette étude relativement ancienne car ils étaient significatifs pour des mesures standardisées avec un parallèle sur le vécu symptomatologique des patients. On regrette cependant l'absence de bras contrôle avec un régime de restriction calorique classique et une randomisation des sujets dans deux bras pour augmenter son impact scientifique. On peut supposer que ce serait en fait la perte de poids des sujets qui entrainerait globalement des améliorations inflammatoires et ce, indépendamment du modèle de l'ADRC. Il aurait été intéressant de réaliser un même essai avec des sujets non obèses pour évaluer l'impact d'un tel régime quand on sait que l'obésité représente un terrain pro-inflammatoire. Nous n'avons pas retrouvé d'autre essai sur l'asthme plus récent et faisant suite à ces travaux dans la littérature (les travaux historiques établis en Russie n'ayant pas été traduits)

- **La polyarthrite rhumatoïde:**

C'est à la suite des observations menées par le Dr Otto Buchinger sur sa propre pathologie ainsi que celles des symptômes douloureux de ses patients, que le possible bénéfice du jeûne et maladies articulaires inflammatoires interroge les scientifiques. La plupart des études retrouvées dans la littérature sont localisées en Allemagne ou dans les pays nordiques frontaliers.

Dans son rapport de 2014, L'Inserm (41) recensait 14 articles portant sur la réalisation d'un régime par le jeûne dans cette pathologie. Parmi celles-ci, 13 études et une revue systématique Cochrane datant de 2009 ¹⁰¹, qui inclut 15 études portant sur l'alimentation et la Polyarthrite rhumatoïde. 2 essais de cette dernière, analysent le jeûne thérapeutique.

¹⁰¹ Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 10];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006400.pub2/full?highlightAbstract=rhumatoide%7Crhumatoid%7Cdietari%7Cdietary%7Cfour%7Cfor%7Cwithdrawn%7Ci%7Cintervention%7Cintervent>

5 de ces études répondent à des critères de jugement clinique et seulement 2 ont une méthodologie d'essais contrôlés et randomisés comparant une intervention « jeûne partiel » suivi d'une alimentation végétarienne à un groupe contrôle sans traitement :

- Sköldstam et al ¹⁰², est une étude norvégienne historique. Nous ne la décrivons pas car la qualité méthodologique de la randomisation est jugée comme imprécise et son échantillon faible (n=26). Cependant elle suggère pour la première fois l'impact possiblement bénéfique de ce régime dans la gestion des douleurs chez ces patients.

- Kjeldsen-Kragh et al ¹⁰³ : Elle est parue, en 1991, dans le journal The Lancet.

27 femmes ont jeûné pendant 7 à 10 jours avant de suivre une alimentation végétarienne sur une durée de 3,5 mois. A terme l'étude relève une amélioration significative des raideurs matinales, des scores cliniques de douleur et du nombre d'articulations atteintes, améliorant la qualité de vie. On note également une amélioration significative des valeurs biologiques de l'inflammation tel que la baisse de la CRP, par rapport au groupe contrôle (n=26). Dans leur conclusion, les auteurs proposent ce régime comme un complément utile au traitement médical de cette pathologie. Ils avancent aussi ici encore l'hypothèse d'une modification de la flore fécale en lien avec la modulation de l'immunité et l'inflammation. Le jeûne étant combiné à un autre type de régime, l'étude comportant des biais et un faible échantillon, nous ne pouvons pas extrapoler ces résultats. En revanche, nous pouvons émettre l'hypothèse que ce type d'intervention diététique, réalisé de manière ponctuelle en période de crise douloureuse puisse être un outil intéressant à intégrer dans l'éducation thérapeutique du patient arthritique.

¹⁰² Sköldstam L, Larsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979;8(4):249–55.

¹⁰³ Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink CF, Laerum E, Haugen M, Eek M, Rre OF Ø, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. 1991 Oct 12 [cited 2019 Apr 10];338(8772):899–902. Available from: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140->

- **La sclérose en plaque** : Il s'agit d'une maladie auto-immune responsable d'une inflammation chronique au niveau de la substance blanche du système nerveux faite de poussées, phase de plateaux, rémissions et/ou rechutes. Bien que sa physiopathologie reste encore incertaine la littérature scientifique suggère de plus en plus un lien fort entre facteurs environnementaux et évolution de la maladie. Les dernières avancées scientifiques^{104 105 106} trouvent même une forte association entre obésité, élévation du risque métabolique et genèse de la SEP.

Une étude de collaboration internationale (Etats-Unis, Allemagne, Italie) avec la participation de Valter Longo sur des modèles murins femelles a voulu montrer que des cycles périodiques de 3 jours par semaine d'un régime imitant le jeûne (FMD) sont efficaces pour améliorer la démyélinisation et les symptômes d'encéphalomyélite auto-immune (EAE)¹⁰⁷. Le modèle de jeûne utilisé est nommé « fièvre aphteuse » dans leur étude. Ils se sont aperçus que trois cycles répétés de trois jours par semaine sur une durée de 30 jours au total avait des effets remarquables sur les cellules des souris atteintes d'EAE.

Ils exposent notamment comme résultats:

- Une réduction de l'infiltration des cellules immunitaires dans la moelle épinière avec une augmentation des cellules de l'immunité T régulatrice.

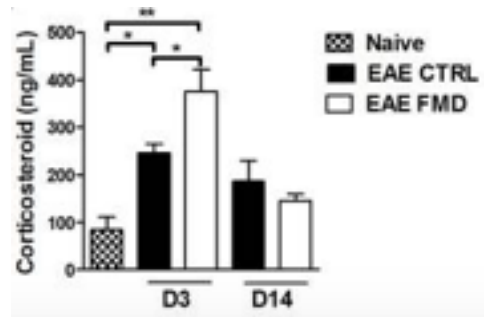
¹⁰⁴ Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2019 Mar 17];82(10):865–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959752/>

¹⁰⁵ Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2019 Mar 17];80(6):548–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589288/>

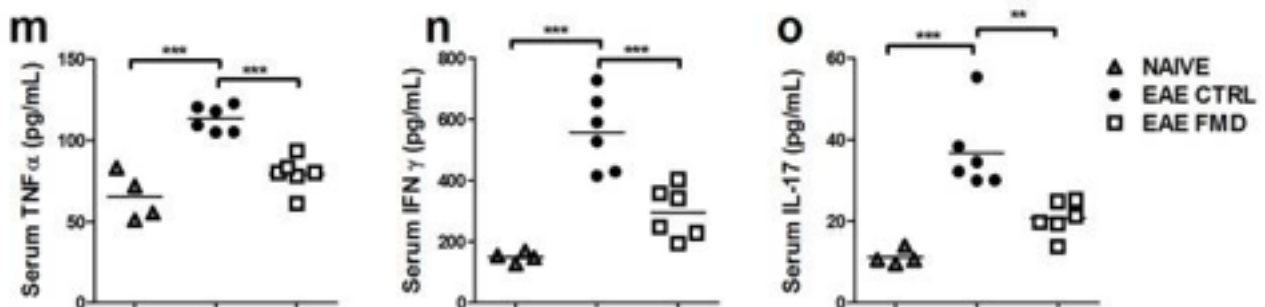
¹⁰⁶ Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, Carl E, Drake A, Schneider J, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2011 Oct 4 [cited 2019 Mar 17];8:127. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228782/>

¹⁰⁷ Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, et al. Diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2019 Mar 17];15(10):2136–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899145/>

- Que cette réduction était en lien avec une augmentation transitoire à J3 des taux de corticostéroïde dans le sérum ($245,9 \pm 38,8$ vs $375,0 \pm 94,1$ ng / mL; $p < 0,01$), pour retrouver des niveaux de base de l'EAE à J14 dans les deux groupes.



- Que les cytokines pro-inflammatoires étaient réduites, avec une modulation conjointe de la réponse immunitaire en rapport (sur le lymphocytes T H 1 et de T H17 et les cellules présentatrices d'antigènes (APC)).

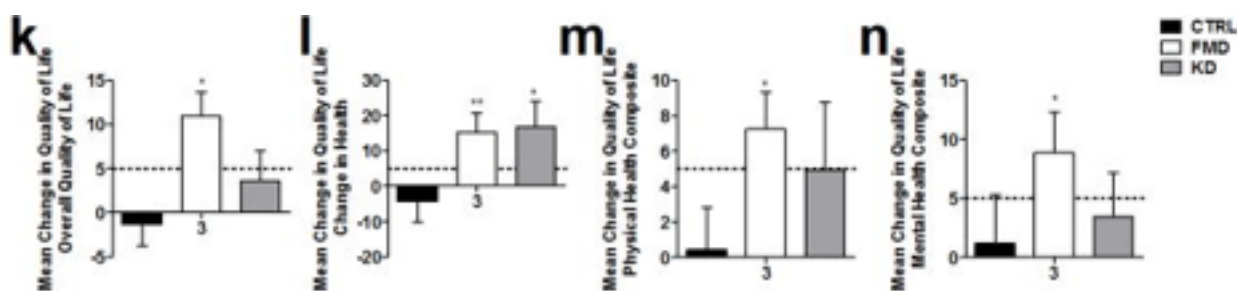


« la cohorte de fièvre aphteuse a entraîné une réduction de 27,8% ($p < 0,05$) des cellules T H 1 exprimant IFN- γ ($2974,4 \pm 708,0$ contre $2148,1 \pm 1396,1$; Fig. 2i) et une réduction de 46,5% ($p < 0,05$) de Cellules T H 17 exprimant l'IL-17 ($2535,9 \pm 722,0$ contre $1357,1 \pm 256,2$; figure 2j), tous deux connus pour être des médiateurs centraux de EAE. Fait intéressant, lors de la réalimentation du régime de contrôle, le groupe de traitement EAE FMD (EAE FMD: RF) a montré une réduction de 72,9% ($p < 0,05$) des cellules T H 1 exprimant l'IFN- γ ($2974,4 \pm 708,0$ contre $805,8 \pm 251,5$). ; Fig. 2i) et réduction de 82,9% ($p < 0,05$) des cellules T H 17 exprimant IL-17 ($2535,9 \pm 722,0$ vs $432,4 \pm 117,4$; Fig. 2j), ce qui suggère que la FA peut empêcher en partie l'auto-immunité en réduisant les niveaux de cellules T pro-inflammatoires impliqués dans l'EAE. »

Un essai pilote américain à trois bras parallèles randomisé a été mené par la même équipe de chercheurs pour extrapoler ces résultats en terme de faisabilité et innocuité à l'échelle humaine. Voici le modèle de l'étude :

Essai pilote NCT01538355

typologie de l'étude	échantillon	variables étudiées	Résultats
expérimentale , contrôlée , randomisée , mono-centrique américaine d'une durée de 6 mois	60 patients atteints de SEP récurrente-rémittente. randomisés en 3 bras parallèles: -n=20 régime normal témoin (CTRL) -n=20 régime Cétogène tous les jours pendant 6mois (KD) -n=20 , un cycle de fièvre aphteuse (jeûne d'une semaine complète) puis régime méditerranéen.(FMD)	-qualité de vie / amélioration des symptômes -effets indésirables -effets indésirables graves -taux d'observance et examens biologiques et microscopiques secondaires	-amélioration cliniquement significative dans les échelles de qualité de vie pour la FMD. -78% d'effets indésirables pour le régime FMD , et 16% d'effets indésirables graves. -observance du régime FMD 100 % .



CTRL= groupe contrôle sans modification de régime
FMD= groupe de cycle de jeûne
KD= groupe de régime cétogène

Améliorations cliniquement significatives dans les échelles de synthèse de la QVLS à 3 mois, qui incluaient la qualité de vie globale (K), un changement de l'état de santé (l), l'état composite de santé physique (m) et l'état composite de santé mentale. La ligne en pointillé représentant une amélioration de 5points jugée comme seuil d'efficacité. (*p<0,05 et **p<0,01)

Cette étude met en lumière des pistes de recherche intéressantes concernant l'implication du jeûne dans la réponse inflammatoire et l'immunité avec une faisabilité non négligeable d'un futur essai thérapeutique à l'échelle humaine concernant leur étude complémentaire. A ce sujet un est actuellement en cours sur afin de vérifier l'hypothèse du jeûne intermittent comme intervention diététique chez les patients atteints de SEP.

7) Le jeûne et cellule cancéreuse

Dans son rapport récent datant de Novembre 2017 le réseau NACRe en collaboration avec l'INCa établit une revue systématique de la littérature scientifique portant sur les régimes restrictifs et la prévention ou le traitement des Cancers¹⁰⁸.

Elle nous apporte un éclairage notamment sur le jeûne intermittent ou non répété dans la cancérogenèse ainsi que sur la toxicité des traitements de chimiothérapie et/ou sur leur efficacité, que nous allons détailler ici. La majorité des essais randomisés inclus dans cette revue étaient en cours d'expérimentation à l'époque et nous avons décidé d'en exposer certains résultats sortis récemment.

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué dans le chapitre 1, elle propose une ébauche d'analyse socio-anthropologique en soulevant les registres actuels de légitimation et de promotion du jeûne. Elle les résume dans le diagramme ci-dessous :

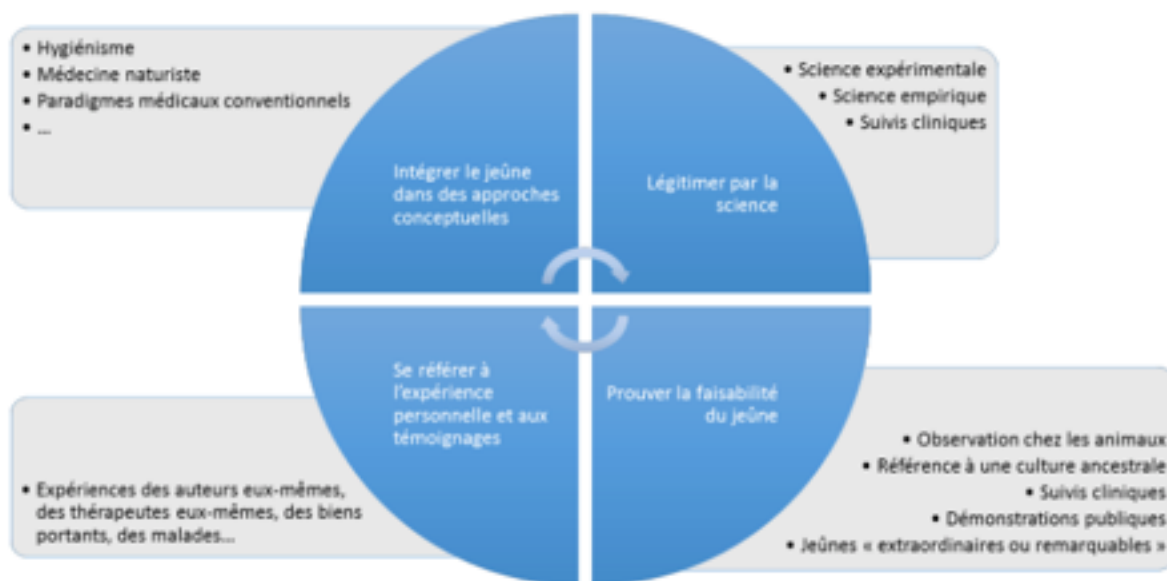


Figure 13. Rhétoriques argumentatives de légitimation ou de promotion du jeûne

¹⁰⁸ Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www6.inra.fr/nacre/content/download/5448/46454/version/4/file/Rapport+NACRe-Je%C3%BBne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf

Concernant les études expérimentales chez l'homme:

Cette revue systématique inclut 12 essais cliniques. Aucune étude n'étudie la prévention primaire des cancers par le jeûne. Les expérimentations s'attachent à l'impact de la réalisation d'un régime par jeûne intermittent dans l'efficacité et la tolérance des traitements chez les patients cancéreux. La plupart sont réalisés dans les cancers hormono-dépendants (sein, prostate...).

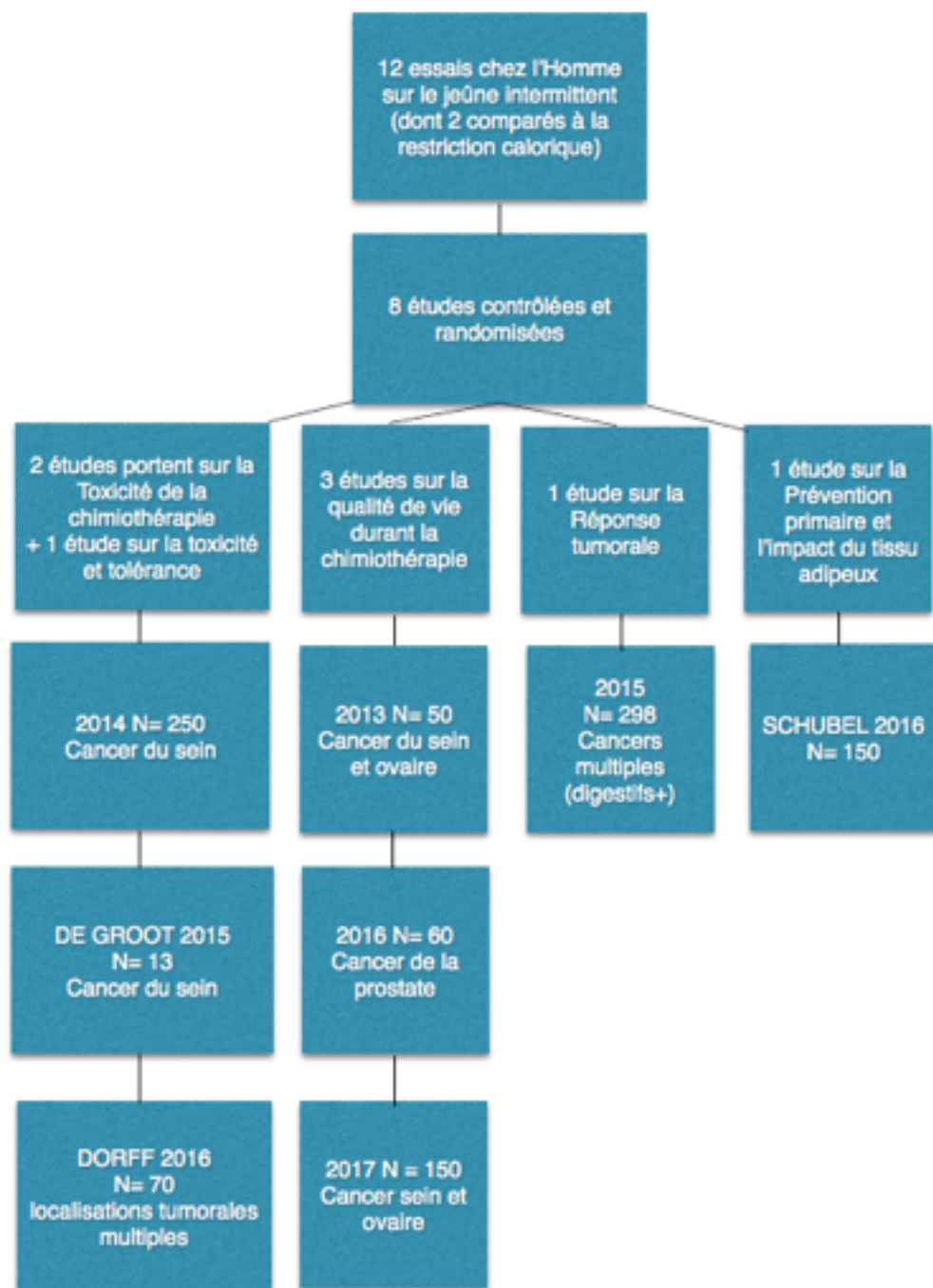


Tableau 4 : description détaillée de 3 études incluses

Titre de l'étude	Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy	The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study.	The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study.
année de parution / lieu d'investigation recherche	juin 2016 chercheur Dorff and al Los Angeles Californie	5 octobre 2015 Revue BMC Leiden Pays Bas	27 Avril 2018 revue BMC Cancer Berlin Allemagne
type d'étude	étude contrôlée et randomisée début juillet 2009 fin / juin 2016 monocentrique 20 sujets K seins prostate uretère ovaires	étude pilote contrôlée randomisée début: 2011 Fin: ? durée monocentrique Sur 13 femmes Cancer Her2 Sein	étude pilote de type cross-over contrôlée et randomisée début: 2013 fin mars 2015 durée 3mois multicentrique sur 34 patientes avec tumeur du sein (Her2) ou de l'ovaire (18 patients pour le jeûne contre 16 bras contrôle)
modèle de jeûne intermittent	4 groupes 1 jeûne court 24h/48 h / 72h/ jeûne modifié . etape avant chimio+ etape après chimio=> randomisés -72h jeûne -2 et 1 / pas de jeûne chimio direct	jeûne 24h avant et 24h après chimiothérapie	début du jeûne 36h avant chimiothérapie et fin 24 h après chimiothérapie (soit 60 heure de jeûne)
Objectif principal	étudier taux IGF1, insuline / glucose et stress oxydatif et la toxicité de la chimie des patients qui mangent Normal déterminer la sécurité et faisabilité du jeûne	effet sur la toxicité/ réponse inflammatoire	Qualité de vie et tolérance de la chimiothérapie

Tableau 4 : description détaillée de 3 études incluses

Titre de l'étude	Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy	The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study.	The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study.
année de parution / lieu d'investigation recherche	juin 2016 chercheur Dorff and al Los Angeles Californie	5 octobre 2015 Revue BMC Leiden Pays Bas	27 Avril 2018 revue BMC Cancer Berlin Allemagne
type d'étude	étude contrôlée et randomisée début juillet 2009 fin / juin 2016 monocentrique 20 sujets K seins prostate uretère ovaires	étude pilote contrôlée randomisée début: 2011 Fin: ? durée monocentrique Sur 13 femmes Cancer Her2 Sein	étude pilote de type cross-over contrôlée et randomisée début: 2013 fin mars 2015 durée 3mois multicentrique sur 34 patientes avec tumeur du sein (Her2) ou de l'ovaire (18 patients pour le jeûne contre 16 bras contrôle)
modèle de jeûne intermittent	4 groupes 1 jeûne court 24h/48 h / 72h/ jeûne modifié . etape avant chimio+ etape après chimio=> randomisés -72h jeûne -2 et 1 / pas de jeûne chimio direct	jeûne 24h avant et 24h après chimiothérapie	début du jeûne 36h avant chimiothérapie et fin 24 h après chimiothérapie (soit 60 heure de jeûne)
Objectif principal	étudier taux IGF1, insuline / glucose et stress oxydatif et la toxicité de la chimie des patients qui mangent Normal déterminer la sécurité et faisabilité du jeûne	effet sur la toxicité/ réponse inflammatoire	Qualité de vie et tolérance de la chimiothérapie

Résultats de l'étude	diminution des dommages créés à l'ADN dans les leucocytes . jeûne de 72 h avant et 24h après réalisable sans effets secondaires sévères et avantages dommage ADN et système hématopoïétique	atténue la toxicité de la moelle osseuse et réduit les dommages causés à l'ADN	effets bénéfiques sur la qualité de vie , fatigabilité moins de toxicité hématologique et réparation des dommages créés à l'ADN
force et limites /conflit d'intérêt	biais de suivi du régime financée par le National cancer institu + fondation V conflit d'intérêt possible : Valter de Longo dans équipe . action chez L.Nutra	force : première étude , résultats probants , bonne tolérance faiblesses: faible effectif , biais de mesure (réparation ADN) biais de confusion (injection de dexaméthasone) financée par Pink Ribbon Pas de conflit d'intérêt déclaré	force : première étude sur la qualité de vie faiblesses: -faible effectif -biais de report financée par: Günter und Regine Kelm Stiftung, Zurich, Suisse. pas de conflit d'intérêt déclaré

3 études ont été détaillées dans ce tableau : ^{109 110 111}. Les résultats principaux, regroupés, suggèrent une diminution de la toxicité hématologique, engendrée par la chimiothérapie, lorsqu'il y a une association conjointe avec le jeûne intermittent. Mais ces essais comportent des biais et les résultats ne peuvent pas être extrapolés pour le moment.

¹⁰⁹ Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2019 Mar 1];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901417/>

¹¹⁰ de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2019 Feb 28];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595051/>

¹¹¹ Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Apr 27 [cited 2019 Feb 28];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921787/>

- La seule étude épidémiologique retrouvée dans cette revue systématique est une étude pronostique Californienne de 2016, publiée dans la revue JAMA en oncologie¹¹². Elle concerne l'alimentation restreinte dans le temps, par l'impact de la prolongation du jeûne nocturne sur le risque de récurrence du cancer du sein.

La cohorte comportait 23413 femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique, sans diabète de type 2 et âgées entre 27 et 70 ans . Le suivi moyen était de 7,3 ans. La variable de durée du jeûne nocturne était mesurée à partir de questionnaire le long du suivi. Dans leurs résultats ils exposent que le risque augmentait chez les femmes ayant diminué la durée de jeûne nocturne < à 13h par nuit. De ce fait, la prolongation du jeûne nocturne pourrait être une nouvelle stratégie simple, non pharmacologique, pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein.

Dans ce tableau issu de l'étude, on note que jeûner moins de 13 heures par nuit est associé à un risque de récurrence du cancer du sein de 36% plus élevé que celui de 13 heures ou plus par nuit (ratio de risque, 1,36; IC 95%, 1,05-1,76). La mortalité par cancer ou par toute autre cause n'est, quant à elle, pas affectée de manière significative

Behavior	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Breast Cancer Events (n=390)		
Nightly fasting, h		
<13	1.36 (1.05-1.76)	.02
≥13	1 [Reference]	
Eating episodes per day	0.97 (0.87-1.08)	.60
Eating after 8 PM (yes vs no)	0.97 (0.76-1.24)	.81
Breast Cancer-Specific Mortality (n=329)		
Nightly fasting, h		
<13	1.21 (0.91-1.60)	.19
≥13	1 [Reference]	
Eating episodes per day	1.00 (0.89-1.13)	.96
Eating after 8 PM (yes vs no)	0.98 (0.74-1.28)	.86
All-Cause Mortality (n=420)		
Nightly fasting, h		
<13	1.22 (0.95-1.56)	.12
≥13	1 [Reference]	
Eating episodes per day	0.99 (0.89-1.10)	.86
Eating after 8 PM (yes vs no)	0.97 (0.76-1.24)	.80

¹¹² Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. JAMA Oncol [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Mar 27];2(8): 1049–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982776/>

Concernant les études expérimentales chez l'animal :

Nous avons résumé les conclusions des auteurs à l'aide d'un diagramme récapitulatif présenté ci-dessous. Les références des études seront, elles, reportées en annexe 3. Au total 37 études expérimentales portant sur les modèles murins ont été recensées par la revue.



Dans leur conclusion, les auteurs mettent en avant que les pistes d'effets bénéfiques qu'offre la recherche fondamentale reliant jeûne intermittent/périodique et cancers ne peuvent être écartés. Des axes de priorité dans l'investissement vers la recherche nutritionnelle clinique, en cancérologie se précisent donc de plus en plus.

- A ce propos, dans un rapport de 2014 de conférence à Genève en 2014¹¹³ :

L'OMS estimait qu'un tiers des cancers dans le monde étaient imputables aux principaux risques des comportements principalement d'ordre alimentaire du patient :

- Indice de masse corporelle élevée
- faible consommation de fibres (fruits et légumes)
- manque d'activité physique
- tabagisme
- consommation d'alcool

Elle rapportait que le Cancer avait un impact économique mondial majeur avec le coût de 1,16 Billion d'euros en 2013 et qu'il s'agissait d'un problème de santé publique majeur et que les axes de prévention devaient être renforcés.

- En 2017, l'American College of Nutrition dresse un rapport de réunion annuelle s'intitulant Nutrition personnalisée dans le traitement du Cancer¹¹⁴.

Elle y expose l'importance d'une politique personnalisée en terme de nutrition, ne s'appuyant plus sur les recommandations standards actuelles. Elle insiste sur les dernières avancées scientifiques prometteuses, notamment celles concernant les interventions diététiques telles que le jeûne à court terme en tant que traitement synergique des thérapies standards telles que la radiothérapie-chimiothérapie.

Elle s'engage d'autre part à faire progresser le domaine de la recherche en interventions nutritionnelles car celui-ci ne correspond pas aux critères classiques de la

¹¹³ Centre international de recherche sur le cancer: "World Cancer Report 2014. " Genève, Suisse : Presses de l'OMS , 2014.

¹¹⁴ Wallace TC, Bultman S, D'Adamo C, Daniel CR, Debelius J, Ho E, et al. Personalized Nutrition in Disrupting Cancer — Proceedings From the 2017 American College of Nutrition Annual Meeting. Journal of the American College of Nutrition [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Mar 1];38(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1500499>

médecine fondée sur les preuves. Elle y cite notamment un article de 2010 qui appuie ce fait dans la Nutrition Reviews¹¹⁵ :

« on estime que le niveau de confiance nécessaire pour définir les besoins en nutriments ou les recommandations diététiques visant à prévenir les maladies peut être différent de celui nécessaire pour formuler des recommandations visant à traiter les maladies. En bref, l'avancement de la nutrition fondée sur des preuves dépendra d'approches de recherche incluant des ECR, mais les dépassant. Également nécessaires à cette avancée sont l'évaluation, dans les futures études, de covariables telles que les biomarqueurs d'exposition et de réponse, et l'archivage des échantillons pour une évaluation future par les technologies émergentes. »

Enfin elle insiste en guise de conclusion sur sa définition de la médecine du 21^{ème} siècle qui répond au modèle des 4P : médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative.

« L'avenir des soins de santé sera axé sur l'individu et sur des soins de santé et de maladie proactifs via des nuages de données personnalisés. »

- En conclusion de cette partie :

Bien que les études sur les modèles animaux suggèrent de plus en plus un bénéfice en terme d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie durant la chimiothérapie, les expérimentations cliniques portant sur le jeûne intermittent dans la pathologie cancéreuse chez l'homme sont encore à ce jour peu nombreuses. Les premiers résultats tentent cependant à converger dans le même sens pour le moment, et ce indépendamment du type de cancer testé. Nous suggérons à l'avenir de poursuivre ces investigations pour laisser émerger peut-être l'idée d'un message préventif par ce type de régime en médecine générale chez les patients à risque (femmes d'une famille porteuse de cancer du sein exprimant Her2 par exemple).

¹¹⁵ Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, Scholl T, Stampfer M, Vieth R, et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. Nutr Rev [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 Mar 2];68(8):478–84. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/68/8/478/1842168>

Chapitre 3 : Perspectives en médecine générale et ébauche d'un protocole d'étude clinique ambulatoire

1) La médecine générale: une médecine préventive, un rôle de santé publique

La médecine générale est une médecine de premier recours préventive, diagnostique avec une dimension d'orientation et de suivi du patient dans sa globalité (définition de la WONCA¹¹⁶). Elle répond aussi à un devoir de santé publique. Elle est en contact permanent avec de nombreuses pathologies chroniques répondant à une forte prévalence dans la population générale telles que:

- les facteurs de risques métaboliques et cardiovasculaire : diabète , obésité , hypertension artérielle...
- Les pathologies inflammatoires chroniques telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ...
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou les démences Parkinsoniennes ou autres troubles cognitifs, qui avec le vieillissement grandissant de la population générale, posent de véritables problèmes de santé publique .

Lors d'un très récent rapport publié dans le journal « Education for primary care »¹¹⁷ la WONCA insiste sur l'importance des modifications des pratiques ambulatoires en mettant un point d'honneur sur l'éducation thérapeutique dans la médecine familiale.

¹¹⁶ Allen DJ, Heyrman PJ. préparé par la WONCA EUROPE (Société Européenne de médecine générale - médecine de famille) 2002. :52.

¹¹⁷ Buchanan J, Degryse J. Family medicine education in the real world. Education for Primary Care [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Feb 27];30(1):3–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/14739879.2019.1566783>

Dans son rapport de 2015 ¹¹⁸, le professeur Pierre-Marie Druais révisait les axes de priorité et la définition de l'exercice de la médecine de soins primaires à l'intention de la ministre de la santé. Il y spécifiait notamment la volonté d'y intégrer des programmes de recherches cliniques appelés PARC (Programmes Ambulatoires de Recherche Clinique) répondant aux mêmes stratégies que des études hospitalières avec des médecins généralistes « chercheurs » en charge. En voici un extrait:

Donner les moyens humains et matériels aux Départements de Médecine générale de développer un secteur recherche, afin de disposer d'une assistance méthodologique aux investigateurs et d'une aide à la gestion des données, sur le modèle des Unités de Recherche Clinique hospitalières.

Mettre en place au sein de l'ANR un appel thématique « santé et système de soins ambulatoires » pour des projets de recherche sur les soins de proximité (*axe 2.1 de la Stratégie nationale de santé*).

Créer et abonder des Programmes Ambulatoires de Recherche Clinique (PARC), sur le modèle des PHRC ou des PREPS. Le cahier des charges devra privilégier les projets concernant les soins de santé primaires ambulatoires, les équipes d'investigateurs composées de médecins généralistes en exercice en coopération avec une unité de recherche labellisée, la sélection des programmes par un comité scientifique et un panel d'experts composés à parité de généralistes chercheurs.

Instituer le lancement par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) d'un appel d'offre spécifique centré sur les soins de santé primaires à partir de l'exploitation de bases de données existantes.

Un dicton bien connu dit « mieux vaut prévenir que guérir », pourtant dans notre médecine occidentale il existe encore à l'heure actuelle peu de recommandations de bonne pratique axant l'exercice médical en ce sens.

Le médecin répond le plus souvent au besoin thérapeutique d'une pathologie existante et de manière curative ou en prévention secondaire ou tertiaire.

En Asie la médecine traditionnelle chinoise¹¹⁹, notre voisine, éduque pourtant sa population à l'avènement des maladies par la diète, dans un concept du corps dans sa globalité et de recherche d'équilibre.

Partant de ces constats, le jeûne pourrait être partie prenante dans l'éducation à la santé, dans le cadre des missions de santé publique de la médecine générale.

¹¹⁸ Rapport_Druais_Mars_2015.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Druais_Mars_2015.pdf

¹¹⁹ Diététique chinoise [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cited 2019 Mar 30]. Available from: https://www.passeportsante.net:44300/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=dietetique_chinoise_th

2) La place des règles hygiéno-diététiques au cabinet, l'éducation thérapeutique

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) propose, pour 2017-2021, une politique nutritionnelle de santé publique¹²⁰. Elle signe l'importance du changement que veulent faire opérer les autorités sanitaires dans l'abord du soin.

En Avril 2011, la HAS établissait un rapport intitulé « développement de la prescription des thérapeutiques non médicamenteuses validées » Dans les premières lignes de ses directives, elle s'engage à développer notamment le domaine des « règles hygiéno-diététiques » comme un axe majeur d'intervention. Concernant le risque cardiovasculaire par exemple elle y cite 6 recommandations sanitaires allant en ce sens dont deux émanant des sociétés savantes¹²¹.

Lors de l'entretien et le suivi du patient inscrit en affection longue durée il apparait comme une évidence de recourir à l'utilisation de règles hygiéno-diététiques comme partie intégrante de son éducation thérapeutique pour prévenir les rechutes et complications de sa maladie. Or les conditions actuelles d'exercice laissent de moins en moins de moyens et de temps disponible à cette éducation¹²².

L'hypothèse serait que d'une part le médecin généraliste semble peu formé et sensibilisé à l'utilisation de la diététique dans son cursus de formation et que d'autre part l'éducation d'un patient, par exemple celle bien rencontrée du patient diabétique, apparait comme chronophage par manque d'outils standardisés disponibles pour aider le médecin dans cette démarche.

¹²⁰ HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 Sep [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632>

¹²¹ developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_rapport.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 29]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_rapport.pdf

¹²² Ferrer É. La place du médecin généraliste dans la nutrition en prévention primaire: expériences et attentes de patients âgés de moins de 40 ans. :76.

Partant de ce constat, il nous semble pertinent de proposer un protocole de recherche clinique qui aboutirait par la suite à un guide thérapeutique reflétant les possibilités de régimes par le jeûne à la lumière des études récentes. Celui-ci permettrait l'entretien et le suivi des patients et pourrait répondre à la demande grandissante d'information sur le sujet.

Dans un article de 2014¹²³, le chercheur Mark P Mattson du laboratoire des Neurosciences de Baltimore aux Etats-Unis, spécialisé dans la recherche sur le vieillissement, expose sa théorie concernant les perspectives de lutte contre la genèse des maladies par le biais de l'éducation sanitaire par intermittence. Il y expose un résumé des dernières recherches concernant le jeûne thérapeutique intermittent et l'exercice physique par intermittence. Il va ensuite plus loin dans sa démarche en tentant de répondre à la question de son absence dans le système de soin actuel américain, dans l'éducation thérapeutique des patients. Voici les grandes lignes des théories qu'il présente dans sa partie *«La société peut-elle accéder aux exigences axées sur l'homersis en matière de prévention de la santé des maladies ? :*

- L'essor de l'industrie pharmacologique et du progrès technique médical a instauré dans les mentalités de la population, que si elle tombait malade, il y aurait une réponse simple à ce problème : le médicament, la chirurgie. Dans un modèle d'accessibilité où l'homme se veut sédentaire avec « tout et tout de suite » à disposition, l'idée de ne pas réfléchir aux bases de la santé mais de la « soigner » est restée prépondérante.
- L'hyper-spécialisation de la médecine forme des spécialistes de maladies et donc enseigne aux futurs médecins à « soigner » et non « prévenir » par l'éducation sanitaire.
- Réintégrer le patient dans le choix d'un programme personnalisé en fonction de ses habitudes de vie initiales serait un programme d'éducation simple et libre. Il dénonce ici le manque d'information et de liberté qui est donné au patient dans

¹²³ Mattson MP. Challenging Oneself Intermittently to Improve Health. Dose Response [Internet]. 2014 Oct 20 [cited 2019 Mar 25];12(4):600–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267452/>

notre modèle de médecine occidentale. Il y développe un exemple ensuite de stratégie d'éducation pour la promotion de la santé du patient métabolique:

« En cette ère moderne de l'information, les prestataires de soins de santé devraient pouvoir donner aux patients le choix entre des routines de jeûne et d'exercice intermittentes, parmi lesquelles choisir celles qui conviennent le mieux à leurs routines quotidiennes et hebdomadaires. Par exemple, un patient en surpoids et résistant à l'insuline doit être informé que s'il ne suit pas l'ordonnance du médecin, il va développer un diabète et risque de mourir d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral à un âge précoce. Il donnait alors le choix aux patients entre deux régimes à base de jeûne intermittent par semaine: 1) deux jours par semaine, ils ne mangent qu'un seul repas et les cinq autres jours, ils mangent normalement; ou 2) Cinq jours par semaine, ils ne mangent pas entre 18 heures et 10 heures. Quel que soit le régime choisi par le patient, un membre du personnel du cabinet du médecin resterait en contact étroit celui-ci par le biais de SMS et/ou de médias sociaux pour surveiller les progrès du patient et jouer le rôle de "pom-pom girl" pour l'aider à s'adapter à son nouveau comportement alimentaire. Sur la base de découvertes récentes (Harvie et al ., 2011 , 2013), un pourcentage élevé de patients seront en mesure de s'adapter à un modèle d'alimentation plus sain et pourront l'intégrer à leur mode de vie à long terme à mesure qu'ils bénéficieront d'une meilleure santé globale. »

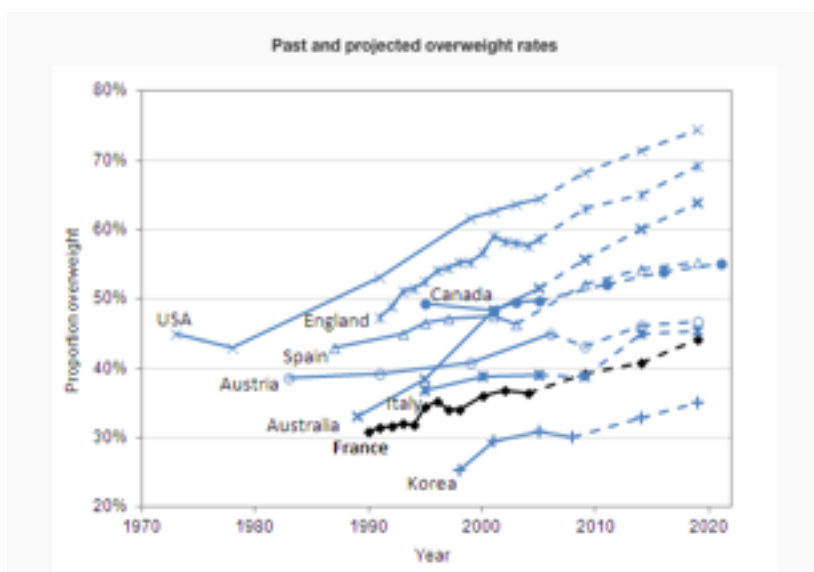
C'est cette idée que nous avons souhaité développer ici. En mettant un point d'honneur aux stratégies préventives, basées sur l'éducation primaire alimentaire du patient, personnalisée, libre et accompagnée. Nous souhaitons réinvestir la santé globale du patient par le re-formatage acceptable des ces habitudes de vie nées du système d'abondance et du lobbying pharmaceutique.

Nous espérons que cette démarche s'inscrive dans les programmes d' interventions non médicamenteuses (INM) qui émergent de plus en plus dans notre exercice quotidien moyennant une collaboration pluri-disciplinaire. A ce sujet les maisons pluridisciplinaires offriraient de belles perspectives en ce sens.

3) La montée de l'obésité et du diabète en France

L'obésité en France est, tout comme à l'échelle de la population mondiale, un fléau. On l'appelle encore « le mal du XXI^{ème} siècle ».

- A l'échelle mondiale, L'OCDE publie dans son rapport sur « l'obésité les aspects économiques de la prévention »¹²⁴ un plan appelé « Fit, no Fat » (« En forme, sans graisse ») visé à contre-carrer le phénomène.



Le graphique ci-dessus expose la prévalence prévisionnelle d'adultes obèses pour les années futures des trente démocraties économiques qui la représentent. On note que la France, bien qu'en dessous du seuil des pays anglo-saxons, n'échappe pas à une tendance à l'aggravation d'ici 2020.

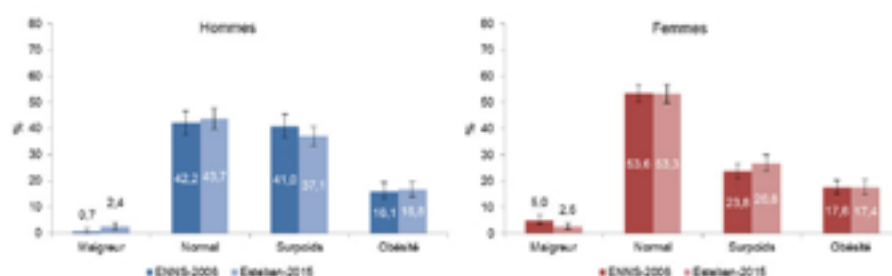
¹²⁴ Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat - France Key Facts - OECD [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesityandtheeconomicsofpreventionfitnotfat-francekeyfacts.htm>

- A l'échelle de notre pays, l'étude Esteban 2015¹²⁵ révisait dix ans après l'étude ENNS sur la corpulence des français adultes et enfants.

Elle y relève que 54% des hommes et 44% des femmes sont en surpoids ou obèses.

- On note 37,1% d'hommes en surpoids contre 41% en 2006, répondant à un IMC compris entre 25 et 30.
- 26,8% de femmes contre 23,8% en 2006 pour le même indice IMC de surpoids.
- 16,8% des hommes sont obèses contre 17,4% des femmes pour un IMC supérieur ou égal à 30.

Distribution de la corpulence des adultes de 18-74 ans selon le sexe, comparaison ENNS 2006 / Esteban 2015

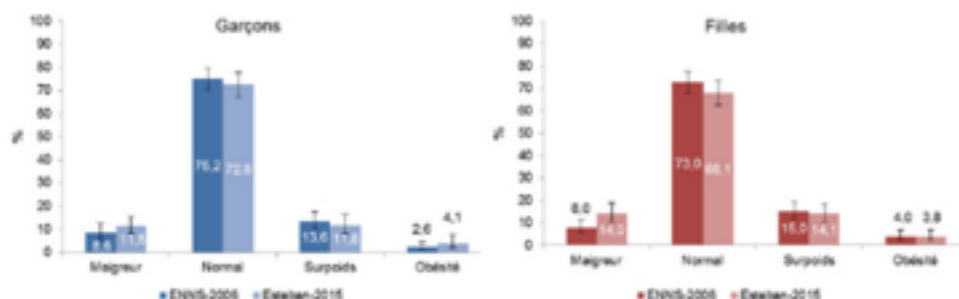


La corpulence rend compte de l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références OMS) : maigre (IMC < 18,5), normal (18,5 ≤ IMC < 25,0), surpoids (25,0 ≤ IMC < 30,0) et obésité (IMC ≥ 30,0).

Extrait du rapport : *Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016) - Volet nutrition - Chapitre corpulence*

- A l'échelle infantile 11,2% des garçons et 14,1% des filles sont en surpoids et on dénombre respectivement 4,1% et 3,8% d'obèses dans la population pédiatrique.

*** Distribution de la corpulence des enfants de 6-17 ans selon le sexe, comparaison ENNS 2006 / Esteban 2015**



La corpulence rend compte de l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références IOTF-2012) : maigre (courbe de centiles en dessous de 18,5 à 18 ans), normal, surpoids (courbe de centiles entre 25,0 et 29,9 à 18 ans) et obésité (courbe de centiles atteignant 30,0 à 18 ans).

¹²⁵ Santé publique France - Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>

Cette étude met en relief l'importance de la prévalence de l'obésité en France malgré une stabilité des chiffres depuis 10 ans.

- L'étude Constance¹²⁶ réalisée sur une cohorte de patient de 2013, parue sur le bulletin épidémiologique hebdomadaire d'octobre 2016 de santé publique, essayait quant à elle d'y établir un lien chiffré avec le risque cardio-métabolique.

Il s'agissait une cohorte française établie sur 16 départements de métropole. L'inclusion initiale concernait des patients de la population générale, affiliés à la caisse primaire d'assurance maladie, âgés entre 18 et 69 ans mais les résultats publiés concernaient 28 895 participants issus de la cohorte âgés de 30 à 69 ans en 2013.

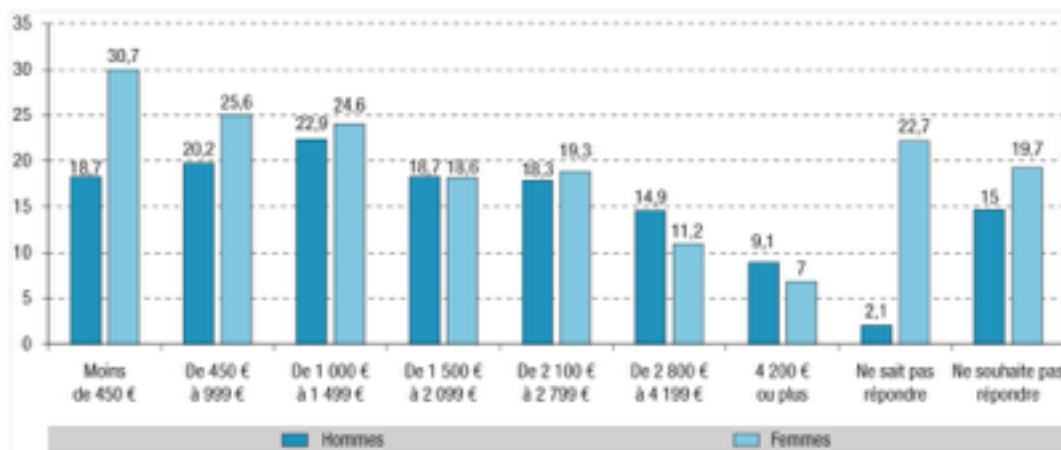


On peut noter une disparité de la prévalence de l'obésité entre les différentes régions avec un clivage entre le nord et le sud du pays, probablement en lien avec les habitudes nutritionnelles des habitants.

¹²⁶ Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html

Les auteurs se sont penchés sur le lien entre obésité et revenus moyens et y ont trouvé une relation causale inverse.

Figure 3 : Prévalence (%) de l'obésité en fonction du revenu en euros, par sexe



Les français les plus pauvres sont donc les plus sujets à la malnutrition, responsable de l'obésité, ce qui rend les stratégies diététiques délicates à mettre en place. L'alimentation dite « santé » et le programme national « 5 fruits et légumes par jour » a un coût non négligeable pour cette population.

Pour ouvrir une parenthèse sur le sujet : Je me rappelle d'une anecdote lors de mon stage chez le praticien : un homme de 54 ans, au SMIC, hypertendu, diabétique de type 2 avec un syndrome métabolique et une obésité me demandant des conseils nutritionnels pour perdre du poids. A la fin de mes recommandations standards, celui-ci m'a répondu qu'il ne pourrait pas consommer plus de légumes et de fruits car le calcul lui revenait trop cher à la fin du mois.

Si nous émettons l'hypothèse que le jeûne intermittent puisse émerger dans notre arsenal thérapeutique, peut-être pourrions nous proposer un régime qui ne coûte rien à cette population ?

Tableau 2 : Prévalence de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métabolique après pondération (n=27 126)

	Hommes		Femmes	
	%	IC95%	%	IC95%
Obésité globale	15,8	[14,7-17,0]	15,6	[14,5-16,7]
Obésité abdominale*	41,6	[40,2-43,0]	48,5	[47,1-49,9]
≥2 facteurs de risque cardio-métabolique dans les classes d'IMC**				
Insuffisance pondérale	19,5	[5,1-34,0]	4,7	[1,7-7,7]
Poids normal	26,6	[24,6-28,5]	9,3	[8,2-10,4]
Surpoids	49,9	[47,7-52,2]	25,6	[22,9-28,4]
Obésité	74,2	[70,9-77,6]	48,1	[44,1-52,2]
Obésité métaboliquement saine***	25,7	[22,3-29,0]	51,8	[47,7-55,8]

* ≥94/80 cm pour les hommes et les femmes.

** Selon les critères de *Adult Treatment Panel III* (ATP III) : triglycérides ≥ 1,7 mmol/l ; pression artérielle systolique ≥130 mm Hg ; pression artérielle diastolique ≥85 mm Hg ; glycémie à jeun ≥5,6 mmol/l ; cholestérol-HDL <1,04/1,29 mmol/l pour les hommes et femmes, respectivement. La définition ne prend pas en compte la prise de traitement.

*** Aucun ou un seul facteur de risque cardio-métabolique associé à l'obésité.

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Enfin l'étude a pondéré les résultats de façon à y exposer un lien entre la corpulence et la survenue de facteurs de risque cardia-métaboliques.

On relève d'après ce tableau que 41,6% des hommes et 48,5% des femmes présentent au moins 2 facteurs de risques cardio-vasculaires lorsqu'ils présentaient une obésité abdominale, déterminée par une mesure standardisée du tour de taille dans les centres d'investigations.

En conclusion les auteurs exposent que:

L'excès de poids concerne près de la moitié de la population en France. La prévalence du surpoids estimée dans l'étude étant de 41,0% et 25,3%, respectivement, chez les hommes et les femmes et celle de l'obésité globale de 15,8% pour les hommes contre 15,6% pour les femmes.

Ces données confirment l'importance de cette pathologie nutritionnelle en termes de santé publique.

- Concernant le syndrome métabolique et la prévalence du diabète en France

L'étude prospective française DESIR, sur une cohorte de 5000 personnes de 1994 à 2003, estime qu'environ 30% des adultes sont atteints d'un syndrome métabolique. Il toucherait plus les hommes, de 23 à 39%, que les femmes avec une prévalence de 16 à 27%. Ce suivi épidémiologique de volontaires sains établit un risque relatif $RR=7$ de développer un diabète de type 2 avec un syndrome métabolique. Durant le suivi de 9 ans 1463 hommes et 1317 femmes, âgés de 30 à 65 ans, ont présenté un diabète incident (défini par une glycémie à jeun $>126\text{mg/L}$ ou la prise d'un hypoglycémiant), qu'ils n'avaient pas à l'inclusion¹²⁷.

Dans son dossier d'information du 13/02/19, L'Inserm¹²⁸ estime que 5% de la population française est diabétique en 2016 et que 90% sont des Diabètes de type 2. Elle estime qu'il y a 3 à 5 fois plus de risque de présenter un syndrome coronarien aiguë avec cette maladie et que sa prévention doit s'articuler autour de 3 axes qui sont : l'exercice physique, la perte de poids et l'alimentation.

Cette approche épidémiologique était destinée à établir un lien entre les dernières études prometteuses sur le jeûne intermittent comme stratégie dans la perte de poids et la prévention du syndrome métabolique, et la nécessité des pouvoirs publics à établir des plans nutritionnels solides comme stratégie sanitaire. Il paraît urgent et nécessaire de faire passer la médecine générale comme un axe prioritaire dans l'organisation de prévention de ce facteur de risque pour la santé globale. Nous devons en amont informer les praticiens sur les méthodes nutritionnelles pouvant participer à cette stratégie, les former et les encourager dans l'éducation thérapeutique « préventive » de la santé par l'alimentation. Cette stratégie ne pourra être qu'efficace que si nous établissons, au préalable une étude solide de faisabilité d'utilisation d'un jeûne intermittent préventif sur des patients en population générale. Dans ce but nous proposons un protocole d'étude clinique ambulatoire.

¹²⁷ Balkau B, Lange C, Fezeu L, Vol S, Tichet J. O28 Un score clinique et simple de risque de diabète - étude D.E.S.I.R. Diabetes & Metabolism [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 6];34:H17–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363608728386>

¹²⁸ Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2019 Apr 6]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>

4) Régimes par intermittence : procédures et perspectives

- Jeûne par alimentation restreinte dans le temps

Une des variantes de régime par jeûne intermittent est la TRF ou alimentation restreinte dans le temps .

Elle consiste à restreindre la fenêtre de prise alimentaire afin de maximiser la période de jeûne de l'organisme au delà de 16h classiquement .

- D'après Gill et Panda 2015 ¹²⁹, les auteurs se sont posés la question de l'influence des habitudes alimentaires sur la santé en analysant tout d'abord via une application smartphone le rythme d'alimentation d'un adulte sain puis dans une analyse secondaire ils ont recruté 8 volontaires IMC>25 avec consentement éclairé pour restreindre leur alimentation diurne sur une fenêtre de 10 ou 11h . Ils les ont suivis pendant 16 semaines et ont constaté :

-que les individus restreignaient d'eux même leur apport calorique en limitant leur alimentation dans le temps (réduction moyenne de 20,26%, IC 95% 4,92% -35,6%) bien qu'il n'y avait aucune consigne concernant l'apport calorique établi.

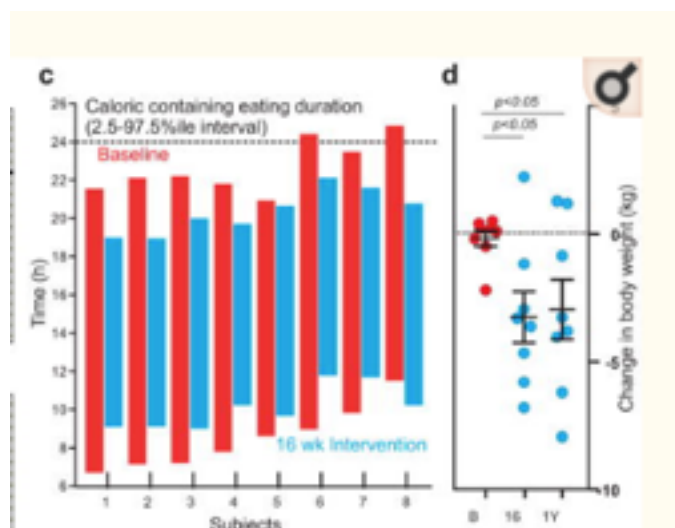


figure: diagramme de fenêtre de restriction calorique en fonction du temps chez les 8 sujets : d'après Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits.

¹²⁹ Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. Cell Metab. 2015;22(5):789-98.

-que de manière significative les individus perdaient du poids (perte moyenne de 3,27 kg; IC 95%: 0,9081-5,624 kg) (IMC réduction moyenne de 1,15 kg / m² ; IC 95%: 0,3247–1,980 kg / m²).

-leur qualité de vie a été évaluée avec ce type de régime et montrait à l'aide de questionnaire une amélioration du sommeil, de l'énergie matinale et diurne de manière significative ainsi qu'une diminution de la sensation de faim au terme de l'étude . Ce qui a conduit les participants à adopter ce style de vie par la suite de l'expérimentation et à être suivis sur un an sur ces variables .

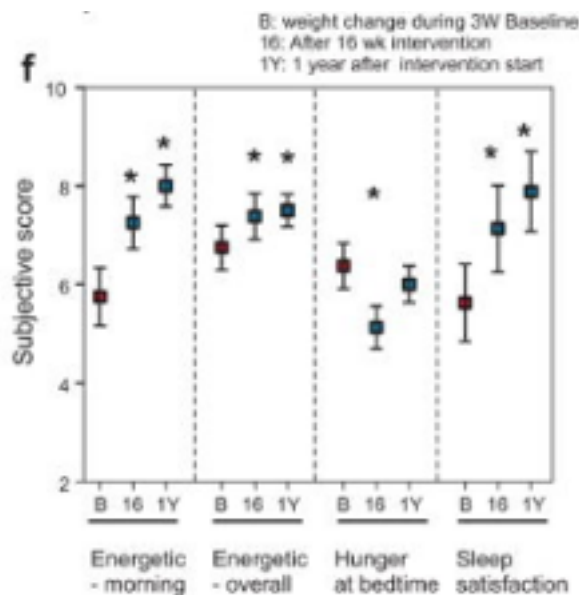


diagramme de qualité de vie à 16 semaines et 1 an sur les paramètres énergie , faim et qualité du sommeil , évaluée par scores subjectifs

(d'après Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits.)

Cette étude préliminaire met l'accent, bien que la cohorte soit d'un trop faible effectif, sur la possibilité d'adopter une alimentation restreinte dans le temps comme un mode de vie acceptable voire bénéfique en terme de qualité de vie et réduction pondérale .

- Dans l'étude de Chowdhury EA et al 2016¹³⁰, qui s'est intéressé à l'alimentation restreinte dans le temps par le saut du petit déjeuner il met en relief que le jeûne prolongé du matin n'affecte pas l'apport calorique lors du repas suivant ce qui entraîne une consommation totale journalière inférieure dans le bras jeûne de sujets obèses par rapport au bras contrôle (différence = -1964 kJ, intervalle de confiance 95% 1645 kJ, -2281 kJ; P <0,01).
- Afin de comprendre ce mécanisme les auteurs ont mesuré les taux des hormones impliquées dans la sensation de faim et de la régulation du glucose . Ils se sont aperçus que les concentrations plasmatiques de ghréline acylée étaient plus faibles après le déjeuner ad libitum dans l'essai de jeûne (p <0,05) bien que cet effet n'était pas significatif pour la ghréline totale (p = 0,1).
- Contrairement aux idées véhiculées à l'heure actuelle qui suggèrent que le saut du petit déjeuner entrainerait la faim et la compensation alimentaire au repas suivant, cette étude offre une possibilité de mise en oeuvre du jeûne intermittent par alimentation restreinte dans le temps en prolongeant le jeûne matinal comme stratégie alimentaire dans la perte de poids.

¹³⁰ Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 2];40(2):305–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753359/>

5) De l'efficacité et l'innocuité sanitaire vers l'établissement d'un protocole d'étude à l'intention du médecin généraliste

A Propos du jeûne intermittent :

Au total peu des essais inclus dans cette revue narrative étudient spécifiquement les effets indésirables en objectif principal. On peut cependant noter que, globalement, peu d'effets délétères majeurs lui sont rapportés. La sensation de faim semble être un des principal frein à l'adhérence au régime mais dépendrait du type de schéma utilisé au final. Le modèle ADF semble être le plus difficile à suivre alors que celui du modèle de jeûne modifié 5:2 plus abordable mais représentant une grande variabilité individuelle concernant le ressenti de faim. L'alimentation restreinte dans le temps, quant à elle, semble peu affectée par ce processus comme nous l'avons exposé plus haut. Le fait qu'il n'y ait pas de mécanismes compensatoires de sur-alimentation au repas suivant suggère un possible élément intéressant à proposer pour modifier les habitudes de vie des patients sur le long terme.

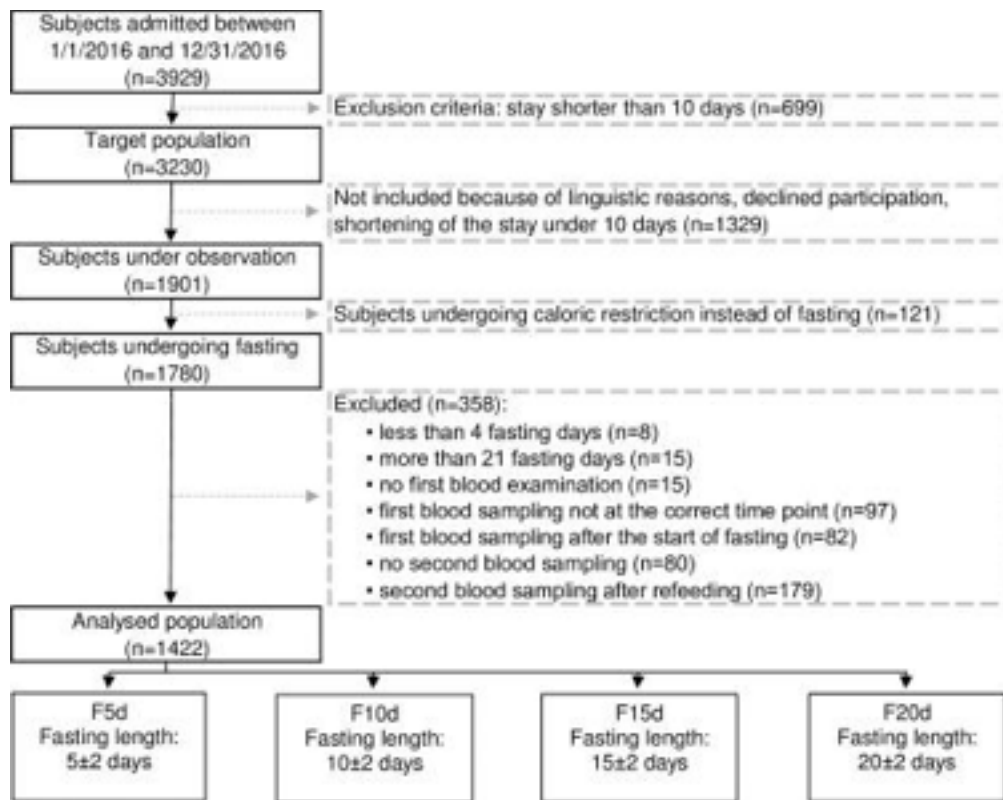
A propos du jeûne prolongé:

Le jeûne périodique est classiquement défini comme une période de restriction alimentaire allant de 2 à 21 jours.

- Le Docteur Wilhelmi de Toledo et ses confrères allemands ont réalisé une large étude expérimentale prospective de juin 2016 à Décembre 2016 sur un échantillon de patient de la clinique Buchinger .¹³¹

Le but de cette étude était de mettre en relief pour la première fois d'un point de vue scientifique, l'innocuité, l'efficacité thérapeutique et les effets sur le bien-être du jeûne périodique inspiré de leur méthode sur une large cohorte de patients, et ce, indépendamment des pathologies traitées à la base de l'admission des patients .

¹³¹ Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. PLoS One. 2019;14(1):e0209353. Published 2019 Jan 2. doi:10.1371/journal.pone.0209353



Flow Chart de l'étude :

Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects

Les résultats de l'étude :

- **Caractéristiques des sujets :** *L'âge moyen était de $55,4 \pm 0,4$ avec 59,1% de femmes et 40,9% d'hommes. Au total, 63,4% des sujets étaient non obèses (IMC <30). L'obésité de grade I ($30 \leq \text{BMI} < 35$) était présente chez 19,5% des patients et le grade II ou plus ($\text{IMC} \geq 35$) chez 10,3%.*

Dans les caractéristiques des sujets cette étude se détache dans le sens où elle apporte un échantillon représentatif de la population rencontrée en médecine générale : diverses pathologies , chez des hommes comme des femmes et ce qui en fait sa force est que pour la première fois il s'agit de patients non obèses.

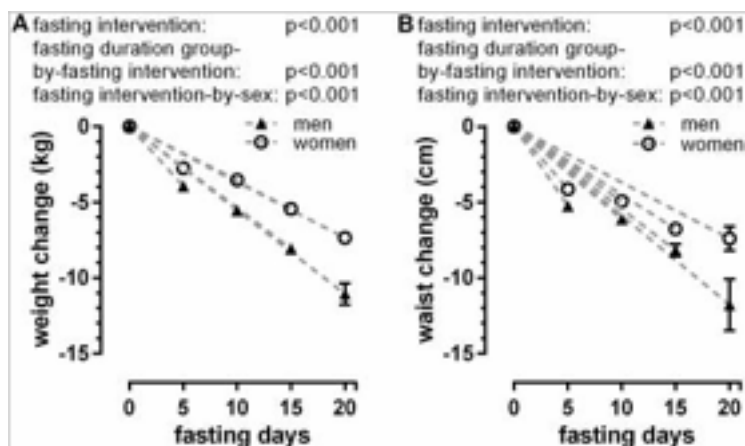
- Amélioration de manière significative des facteurs de risque métabolique :

- perte de poids

La perte de poids augmentait avec la durée de la période de jeûne et variait entre $3,2 \pm 0,0$ kg à 5 semaines et $8,6 \pm 0,3$ kg à 20 semaines de jeûne ($p < 0,001$).

- réduction du périmètre abdominal

La réduction variait entre $4,6 \pm 0,1$ cm à 5 semaines et $8,8 \pm 0,8$ cm à 20 semaines de jeûne ($p < 0,001$).



diagrammes de perte de poids (en Kg) et réduction du périmètre abdominal (en cm) en fonction des groupes homme et femme et de la durée de jeûne (sous-groupes) issus de l'étude:

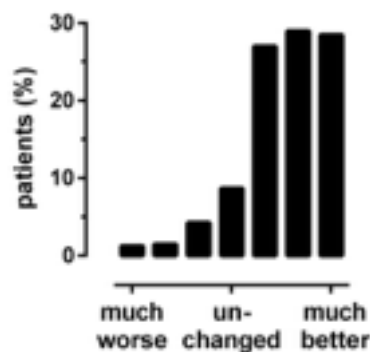
« Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects »

La réduction de ces deux paramètres était plus importante chez les hommes par rapport aux femmes de manière significative. Le métabolisme basal étant plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes la balance énergétique à jeun est supposée devenir plus déficitaire chez l'homme à la lumière de ces deux résultats .

- **réduction de la pression artérielle systolique et diastolique** Les valeurs moyennes pour l'ensemble de la cohorte ont diminué de manière significative de $131,6 \pm 0,7$ à $120,7 \pm 0,4$ pour la PAS (intervention à jeun: $p < 0,001$) et de $83,7 \pm 0,4$ à $77,9 \pm 0,3$ pour la DBP (l'intervention à jeun: $p < 0,001$). La réduction de SBP et de DBP était plus importante dans les groupes qui ont jeûné plus longtemps (intervention groupe par groupe à jeun: $p < 0,001$), sans différence de sexe, stabilisant l'ensemble de la cohorte autour de 120/78 mm Hg.

- **Amélioration de leur plainte fonctionnelle initiale en terme de bien-être :**

1311 des patients inclus ont répondu à un questionnaire de bien-être tout au long de l'étude. Dans ces questionnaires, 404 sujets déclaraient avoir réalisé un jeûne dans l'objectif d'améliorer une pathologie chronique sous jacente. Chez 84,4% des 404 sujets, le jeûne s'est révélé efficace dans l'amélioration des symptômes de la pathologie basale alors que 8,7% ont déclaré ne pas observer de changement et seulement 6,9% ont signalé une aggravation.



82 Fig. Evolution of a pre-existing health complaint. A subgroup of 404 subjects indicates to have a major health complaint previous to the fasting.

*diagramme en colonne du ressenti des symptômes après l'étude en pourcentage
Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an
observational
study including 1422 subjects »*

A la lumière de ce résultat nous pouvons discuter d'une possible intervention en médecine générale chez les patients se présentant de manière itérative pour une même plainte fonctionnelle et ne présentant aucune des contre-indications décrites par les centres de médecine intégrative.

Cependant l'étude ne détaille pas précisément avec quelle type de plainte où de pathologie initiale les patients se sont présentés. Il s'agirait au préalable de dépouiller l'ensemble des fiches d'évaluations et de proposer un diagramme de prévalence des pathologies le plus largement satisfaites au terme des cette intervention diététique .

D'autre part certains facteurs de confusion pourraient rentrer en compte tels que le fait d'être accompagné par une communauté médicale, la sensation d'être écoutés, qu'on prenne soin d'eux de manière journalière avec des activités sportives et de relaxation proposées ainsi que la coupure avec leur environnement (charge de travail des enfants , facteurs de stress liés au travail, charge mentale des activités de la vie quotidienne, problèmes sociaux-économiques bien que les participants de cette étude soient de classe sociale moyenne à élevée).

- symptômes légers et effets indésirables collectés :

Symptômes légers et effets indésirables (AE).

Symptômes légers (auto-déclarés)		Symptômes légers (observés)			
n	%	n	%		
Trouble du sommeil	169	4,94	Vertiges	2	0,14
Fatigue	155	13,70	Eczéma	2	0,14
Bouche sèche	100	8,84	Saignement des gencives	1	0,07
Mal au dos	84	7,43	L'hyperventilation	1	0,07
Faim	77	6,81	Écllosion d'infection	1	0,07
Mauvaise haleine	61	5,39	Pleuropneumonie	1	0,07
Mal de tête	61	5,39	Tétanie	1	0,07
Douleur musculaire	49	4,33	Trouble visuel	1	0,07
Ballonnements abdominaux	47	4,16			
La diarrhée	38	3,36			
Sensibilité au froid	33	2,92	AE	n	%
Les ervies	29	2,56	Arythmie cardiaque	3	0,21
vertige	28	2,48	Hyponatrémie	3	0,21
Vision floue	23	2,03	Hospitalisation	2	0,14
Jambes sans repos	23	2,03	Hypoglycémie	2	0,14
Démangeaison de la peau	19	1,68	Hypokaliémie	1	0,07
La nausée	13	1,15	Goutte	1	0,07
Palpitation	13	1,15	Vomissement	1	0,07
Dyspepsie	12	1,06	Douleur abdominale spasmodique	1	0,07

Sur un total de 1422, un groupe de 1311 sujets ont rempli et renvoyé le questionnaire quotidien pour enregistrer eux-mêmes les symptômes bénins. Contrairement aux symptômes observés et aux EI, des symptômes légers autodéclarés ont été enregistrés si un symptôme particulier était ressenti par la même personne plus de 3 fois au cours de la période de jeûne. Les symptômes observés et les EI ont été documentés lors de la visite quotidienne de l'infirmière et / ou de la visite médicale chez tous les sujets. Le même sujet pourrait mentionner plus d'un symptôme ou AE.

Tableau résumant les principaux symptômes auto-déclarés par les patients ou observés lors de la visite médicale et des effets indésirables majeurs sur l'ensemble de la cohorte (traduit de Pubmed)

1. Les effets indésirables majeurs : Sur les 1422 participants, deux personnes ont été hospitalisées. et il n'y a eu aucun décès rapporté.
 - Un homme de 75 ans avec coronaropathie sous jacente a fait un syndrome coronarien aigu ST+ nécessitant coronarographie en urgence.
 - Une femme de 67 ans a été transférée au 4ème jour de jeûne pour réhydratation dans le cadre de diarrhées et vomissements.

2. Les symptômes auto-déclarés : Les patients devaient répondre quotidiennement à un questionnaire sur leurs symptomatologie et le déclarer. 1311 sujets l'ont renvoyé à l'équipe médicale. Etaient inclus dans les données, les troubles présentés au moins 3 fois pour une même personne au cours du jeûne. Dans les symptômes dominants on observe :
 - 14,94% de troubles du sommeil
 - 13,70% de fatigue
 - Et chose étonnante, par rapport aux pistes avancées précédemment, 77 patients ont déclaré avoir eu faim. Cependant l'étude ne précise pas de quels jours il s'agissait et si cela concernait la phase d'entrée dans le jeûne ou s'il y avait des rechutes par la suite.

3. Les symptômes observés : Ils étaient rapportés lors d'une visite médicale ou infirmière par interrogatoire. La symptomatologie du vertige semble dominer mais on ne décrit pas spécifiquement les caractéristiques du symptôme pouvant être en lien avec une cause centrale ou périphérique.

Au total :

Bien que cette étude observationnelle prospective rapporte des données en lien avec un jeûne périodique et non pas intermittent, l'ensemble avance une balance bénéfique/risque intéressante liée à cette méthode. Le fait que le centre soit médicalisé sécurise cette pratique dans le suivi des effets indésirables rencontrés et les traite de manière efficace. Les auteurs spécifient d'ailleurs qu'aucun des symptômes légers n'a participé à l'arrêt du régime. On regrette néanmoins l'absence de double aveugle, les biais de subjectivité existant par les questionnaires qui ne peuvent pas aboutir à une validité statistique en intention de traiter.

Enfin on peut y voir également un lien d'intérêt pour le développement de ces centres de médecine intégrative.

Enfin pour compléter ce chapitre traitant de l'efficacité et l'innocuité sanitaire, il paraissait utile de rechercher ses effets en terme d'interactions médicamenteuses.

- Etude pharmacologique du métabolisme et de la biodisponibilité des médicaments durant un jeûne :

Une étude pharmacologique au Pays Bas (février 2017)¹³² s'est intéressée à l'effet d'un jeûne court de 36h sur les modifications du métabolisme et la disponibilité de plusieurs médicaments ayant un passage hépatique par la voie du cytochrome P450 (CYP).

- Il s'agissait d'un essai comparatif croisé, contrôlé randomisé, monocentrique sur 12 sujets masculins, en bonne santé.
- Les critères d'inclusion étaient : la majorité, la bonne santé déclarée par leur médecin et des fonctions rénales et hépatiques normales.
- Les critères d'exclusion étaient : maladies intestinales, maladie grave de moins de 3 mois, un bilan biologique hépatique ou rénal perturbé, tabagisme, consommation d'alcool et consommation de caféine pendant l'étude.
- Le cocktail de médicaments testés ne présentait pas d'interaction médicamenteuse et était composé d'une voie orale ou intraveineuse . Il se composait de caféine(100mg per os ou 50mg IV), metoprolol (100mg per os et 20mg IV), midazolam(0,03mg/Kg per os ou 0,015mg/kg en IV), omeprazole (20mg per os ou IV) et warfarine (5mg per os ou IV).
- Le bras contrôle était un jeûne nocturne de 22h à 8h versus un jeûne de 36h (20h à 8h le jour suivant) pour l'ensemble des paramètres.
- Le suivi nutritionnel était très protocolisé avec la mesure des taux de glucose, β -hydroxybutyrate, acides gras libres et acétoacétate pour vérifier le respect de son observance.
- Les résultats des paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés à l'aide du logiciel de modélisation non linéaire à effets mixtes NONMEM. Et l'analyse statistique avec le test t apparié semble adaptée au protocole .

¹³² Lammers LA, Achterbergh R, van Schaik RHN, Romijn JA, Mathôt RAA. Effet du jeûne à court terme sur le métabolisme systémique du médicament à médiation par le cytochrome P450 chez des sujets en santé: étude randomisée, contrôlée et croisée utilisant une approche de type cocktail. Clin Pharmacokinet . 2017; 56 (10): 1231-1244.

Le résultat montrait que le jeûne à court terme de 36h augmentait la clairance systémique de la caféine de 17% ($p = 0,04$) et du metoprolol de 13% ($p < 0,01$), tandis que la clairance de la warfarine S diminuait de 19% ($p < 0,01$) sans en affecter par ailleurs la biodisponibilité.

Bien que l'effectif de l'essai soit trop faible il suggère de manière significative ($P < 0,05$) que le jeûne court agit sur le métabolisme de certains médicaments avec la possibilité de diminuer ou augmenter leur élimination hépatique et pourrait donc engendrer des effets indésirables dus à leur accumulation/élimination. On ne peut pas dans ce contexte suggérer à nos patients sous traitement par warfarine (coumadine) ou bêtabloquant de se risquer à un tel traitement de manière préventive et y proposer donc une contre-indication absolue pour notre protocole d'étude bien que la durée du jeûne soit moins longue.

6) Ebauche d'un protocole d'étude clinique en ambulatoire

Il s'agirait d'un **essai thérapeutique clinique ambulatoire** avec une **analyse en intention de traiter**.

Il s'agirait d'une **étude française prospective, multi-centrique**, sur le territoire faite en ambulatoire dans les cabinets des médecins généralistes.

- Initialement le protocole de l'étude serait envoyé par mail par un système de diffusion en partenariat idéalement avec les ARS régionales qui soutiendraient financièrement le projet après validation du protocole de l'étude et sa conformité d'un point de vue éthique.

Après leurs réponses favorables à la participation de l'étude, les médecins recevraient des lots d'enveloppes numérotées contenant les trois interventions diététiques à suivre.

- Les médecins généralistes seraient invités à inclure les patients répondants aux critères suivants:
 - Patients de plus de 18 ans
 - Hommes ou femmes
 - Présentant une glycémie à jeun augmentée de 1,05 à 1,26 g/L sur deux bilans consécutifs à 1 semaine d'intervalle (Pré-diabète) ou en surpoids avec les critères du syndrome métabolique.
 - En accord avec le protocole d'étude, feuille signée.
 - Désireux de suivre des recommandations nutritionnelles
- Les critères d'exclusion seraient :
 - Diabète de type 2 avéré
 - des comorbidités : cancers évolutifs, insuffisance cardiaque...
 - IMC < 18
 - Anomalie de la fonction rénale ou hépatique biologique
 - Absence de traitements médicamenteux habituels
 - Régime alimentaire en cours
 - ATCD de troubles du comportement alimentaire, alcoolisme

- L'élément de comparaison se ferait en trois bras :
 - Bras contrôle sans régime particulier , recommandations nutritionnelles actuelles
 - Bras une restriction énergétique continue , soit recommandant de réduire les apports de 25% tous les jours
 - Bras de régime intermittent recommandant de restreindre sa fenêtre alimentaire de 8h à 16h ou de 20h à 12h soit 16 heures de jeûne nocturne prolongé.
- Les sujets seraient randomisés par appel téléphonique lors de l'inclusion avec un opérateur assignant un numéro de pochette au sujet permettant le double aveugle.
- Ils seraient orientés ensuite chez une diététicienne agréée pour suivre l'éducation initiale du protocole avec mesures du poids, de la taille et mesures anthropométriques standardisées.
- La durée du régime serait de 1 mois avec rendez-vous diététicienne et téléphonique tous les deux jours et consultation chez le généraliste toutes les semaines par la suite.
- La tenue d'un carnet de bord serait obligatoire pour les sujets avec mise en relief des jours d'échec du régime, les freins à son adhérence (faim, nervosité...)
- Avant chaque consultation (2 jours avant) le patient serait invité à réaliser un examen biologique avec les marqueurs : glycémie à jeun, NFS, CRP, IONO, UREE, CREAT, exploration d'une anomalie lipidique.
- Les dates de consultations seraient fixes et se feraient à 7 jours d'intervalles.
- Le médecin serait invité à réaliser au cabinet : la prise du poids, la TA, le ressenti global du patient à l'aide d'échelle standardisée et validée sur l'anxiété.
- A la fin des 4 semaines le patient retournerait chez sa diététicienne réaliser les mesures anthropométriques finales et serait orienté à réaliser le test HOMA-IR dans un cabinet dédié régional, sous surveillance médicale, afin d'éviter les biais de mesures entre différents laboratoires.
- L'ensemble des données serait rapporté sur 4 semaines.

- L'analyse statistique en sous-groupes et avec des variables ajustées en fonction du sexe, âge , ethnie, région . Ainsi qu'une analyse en intention de traiter prenant en compte les perdus de vue (non observance du régime, arrêt du protocole, décès...).
- Le patient serait invité à être recontacté 6 mois et 1 an après, afin de savoir s'il a poursuivi les conseils diététiques et le médecin sollicité à réaliser un bilan de contrôle pour savoir si des patients ont développé un diabète et dans quel bras ils se trouvaient. L'objectif secondaire serait d'évaluer l'impact de l'éducation initiale et de l'adhésion au régime, comme mode de vie, à distance.

Discussion du protocole :

Il s'agirait de la première étude clinique ambulatoire faite à notre connaissance à l'heure actuelle concernant le jeûne intermittent. Les paramètres étudiés semblent être pertinents compte tenu de la prévalence du syndrome métabolique en médecine générale et de ses répercussions sanitaires. L'objectif serait une analyse de l'adhérence des patients et de l'efficacité du régime sur des paramètres standardisés. L'implication d'une diététicienne a été jugée utile compte tenu des difficultés rencontrées dans l'éducation thérapeutique alimentaire en cabinet décrites plus haut, et pour maintenir le double aveugle. En effet, le contexte d'INM semble plus pertinent dans une démarche en réseau.

Un des points forts serait également qu'il s'agirait du premier essai à étudier un échantillon représentatif de la population générale, hors contexte de clinique payante (Allemagne), avec possibles conflits d'intérêts et se rapprochant le plus de la « réalité de tous les jours ». L'analyse en « intention de traiter » est d'ailleurs proposée, en ce sens, afin de mettre en relief la faisabilité et l'efficacité d'une prescription de jeûne intermittent, à titre préventif primaire, au cabinet du médecin généraliste.

On peut d'ores et déjà y évoquer des freins comme le manque de moyens de subventions nécessaires dans une démarche de santé publique. Cela impliquerait un engagement politique pour orienter l'argent de la recherche vers l'investigation ambulatoire. Comme autres freins : Les coûts des examens, le manque de temps des patients pour les rendez-vous médicaux, des biais de mesures entre les différentes balances des praticiens, le non respect du double aveugle par communication dans la relation de soin... Enfin comme cette étude est comparative, il faudrait déterminer le nombre de sujet à traiter afin d'assurer la puissance de l'expérimentation.

IV. DISCUSSION

A. Limite de l'analyse de la littérature scientifique

Le point fort de cette analyse bibliographique est qu'il dresse pour la première fois une revue narrative globale des dernières avancées scientifiques et des méta-analyses concernant les bénéfices « santé » et les effets indésirables rapportés du jeûne intermittent. Les points faibles concernent actuellement les faibles effectifs rencontrés dans les essais cliniques, le fait qu'ils soient la plupart du temps monocentriques et sur une population de personnes obèses ou en surpoids présentant déjà des altérations métaboliques majeures. De ce fait, on peut y suggérer des biais de confusion liés à des paramètres métaboliques encore peu élucidés sur le domaine de la nutrition et de sa régulation hormonale. Nous ne savons pas encore exactement à l'heure actuelle pourquoi certaines personnes deviennent obèses et/ou résistantes à l'insuline. De plus en plus d'études suggèrent qu'il pourrait y avoir un lien avec le microbiote-intestinal et que sa composition dépendrait à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Si le jeûne modifie les dommages causés à l'ADN dans les cancers, comme nous avons pu l'exposer dans la partie en rapport, et si le jeûne intermittent venait à modifier l'horloge circadienne de certaines régulations hormonales, peut-être dans un futur proche pourra-t-on y trouver un lien ? Un lien, par exemple expliquant la diminution retrouvée dans ces essais préliminaires de l'amélioration de l'index HOMA-IR dans ce type d'intervention diététique.

Nous pouvons également rapporter de cette analyse qu'établir un protocole diététique fiable est souvent difficile en pratique car les sujets inclus ne peuvent être surveillés constamment sur de longues périodes sur leurs observances. Que les seuls facteurs de cette observance étaient des mesures du beta-hydroxybutarate ou autre déchets du jeûne ce qui peut constituer un biais de mesure.

Les protocoles diététiques des régimes intermittents étaient également très hétérogènes ce qui complique l'inclusion de ces essais dans des méta-analyses et qui empêche donc la constitution actuelle de fort niveau de preuves pour établir des recommandations.

D'autre part comme l'a suggéré le rapport de l'INSERM en 2014, le double aveugle est très difficile à obtenir car le sujet est au courant du type de régime qu'il suit ce qui diminue la puissance et la portée des résultats.

B. Perspectives

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents la médecine dite « moderne » évolue et avec elle la volonté d'aller vers un système de soin plus performant fait d'alliances thérapeutiques, et ce, dès le système de soin primaire afin de promouvoir « la santé et le bien-être ». A la lumière des dernières études détaillées nous avons pu observer que le jeûne préventif par intermittence ainsi que le jeûne périodique ne présentaient pas, s'il était correctement encadré, d'effets secondaires majeurs et pouvait promouvoir la santé. Son utilisation paraît donc intéressante à intégrer dans l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste qui s'inscrit dans le contexte actuel des INM (interventions non médicamenteuses).

Néanmoins la formation actuelle et le temps laissé à l'éducation thérapeutique paraissent être des freins à son intégration en pratique courante. De ce fait nous avons pensé réaliser un protocole d'étude clinique ambulatoire de jeûne intermittent dans l'idée de voir émerger à l'avenir une formation médicale organisée autour du sujet.

La genèse des pathologies chroniques constitue un véritable problème de santé publique. Avec le déficit actuel de la sécurité sociale française qui s'élève à -5,1 milliards d'euros fin 2017, axer la pratique médicale des soins ambulatoires sur la prévention en utilisant les interventions non médicamenteuses (INM), pourrait constituer un véritable enjeu sanitaire pour notre pays. On pourrait s'imaginer dès lors à former nos médecins généralistes dans le domaine des règles hygiéno-diététiques concernant le jeûne intermittent et de proposer à l'issue de séries d'études cliniques contrôlées randomisées sur de larges cohortes de patients des recommandations officielles de bonne pratique. Ce protocole d'étude expérimentale préliminaire pourrait constituer le point de départ d'une étude à large échelle et nationale sur une population de volontaires sains préalablement informés voulant tester ce type de régime et en évaluer les impact sur leur bien-être général.

Il pourrait consister en une étude prospective, large spectre, multi-centrique, évaluant les effets bénéfiques sur la santé avec des méthodes d'analyses des résultats standardisées telles que le suivi du poids, de l'humeur à l'aide d'échelle de test psychotechnique pour la cognition, de diminution de la prise d'anti-inflammatoires à l'aide d'un questionnaire et de mesures ambulatoires en laboratoire de la CRP chez les patients rhumatismaux par exemple. Il faudrait y intégrer à l'aide d'analyses en sous-groupes et de régression logistique, des analyses statistiques plus poussées prenant en compte les facteurs de confusion pour y dégager une possible portée scientifique solide. A l'issue et si les résultats sont probants on pourrait y penser un forfait sécurité social perçu par le médecin qui serait adapté à cette pratique.

De ces essais cliniques pourrait également émerger la naissance d'un guide d'entretien et de suivi standardisé pensé pour le médecin généraliste pour l'aider dans sa pratique.

Enfin dans la mouvance actuelle d'organisation de soins en réseaux pluri-disciplinaires et avec la formation des maisons de santé, on peut s'imaginer inscrire le système éducatif des changements d'habitudes alimentaire dans le cadre du dispositif Asalée (Action de santé libérale en équipe), créé en 2004.¹³³

¹³³ Fournier C. Action de santé libérale en équipe (Asalée) : un espace de transformation des pratiques en soins primaires. :8.

V.CONCLUSION

Le regain d'intérêt médiatique de la pratique millénaire du jeûne, basée sur le modèle du corps comme premier remède (Hippocrate), laisse émerger de nombreux questionnements quant à son absence dans notre pratique courante en France. Avec l'essor et l'engouement des « stages jeûnes et randonnées » non médicalisés français et la pratique institutionnalisée et admise dans nos pays voisins, comme la Russie et l'Allemagne, il nous paraissait utile de trouver des éléments de réponse à ces questions. Nous avons émis l'hypothèse d'une médecine occidentale focalisée sur l'Evidence Based Medicine à laquelle les essais portant sur les interventions diététiques ne peuvent répondre encore actuellement. Nous avons perçu également une dimension spirituelle au jeûne qui inquiète les autorités par l'émergence des dérives d'ordre sectaire. Nous pouvons également laisser supposer que sa disparition dans nos coutumes émane d'une tendance d'après-guerre, où la peur de manquer était prépondérante et où les pratiques religieuses qui lui sont associées ont peu à peu disparu. Nous avons pu mettre en lumière le paradoxe, qui existe actuellement, entre la volonté des pouvoirs publics à vouloir contre-carrer les problèmes de santé publique et la non acceptation des pratiques alternatives dans leur arsenal thérapeutique. Dans cette démarche nous avons voulu tester sa validité scientifique en terme de bénéfices et de risques.

L'examen de la littérature scientifique a mis en avant l'émergence récente de nouvelles pistes de recherches innovantes sur le sujet du jeûne et sur celui du jeûne intermittent. En effet, les dernières avancées technologiques exposent aux sciences un nouveau domaine, axé sur la biologie moléculaire, pour répondre au domaine de la recherche fondamentale. De nouvelles voies métaboliques ont été découvertes à cette issue. Elles concernent :

- L'utilisation des déchets de cétose, notamment le B-hydroxybutyrate, comme un produit primaire de viabilité et d'aide à la respiration mitochondriale.
- Le concept d'autophagie cellulaire, né du processus de jeûne, comme un puissant arsenal d'activation de cellules saines souches. Celui-ci participerait, entre autre, aux effets protecteurs du jeûne lors d'une chimiothérapie cancéreuse par le renouvellement cellulaire hématopoïétique.

- L'implication du jeûne intermittent dans la réduction des taux de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha et les céramides.
- La modulation de la transcription génétique via la voie mTor impliquée dans la tumorigenèse ainsi que celle de l'IGF-I.
- L'hypothèse de sélection et répartition différente des graisses de l'organisme avec la transformation des adipocytes « blancs » en adipocytes « beiges ». L'hypothèse scientifique du phénomène appelé beiging amènerait les cellules à fonctionner comme des usines productrices d'énergie et donc augmenterait le métabolisme basal.
- Le bouleversement du microbiote intestinal qui serait une nouvelle piste de recherche dans la lutte contre l'obésité.
- Et enfin la synthèse d'une protéine appelée BDNF qui agirait sur les cellules neuronales dans la prévention de leur dégénérescence.

Concernant cette fois-ci les pistes expérimentales de la recherche clinique :

- Les experts se sont accordés sur la non-infériorité d'un régime par intermittence versus une restriction calorique classique comme stratégie dans la perte de poids. Ils la présentent même comme une alternative intéressante à proposer dans la lutte contre le surpoids et l'obésité.
- Par une méta-analyse récente des essais, ils ont retrouvé un bénéfice dans la lutte contre les facteurs de risques métaboliques, particulièrement celui concernant l'indice HOMAR-IR de résistance à l'insuline. Les bénéfices concernant l'amélioration du profil lipidique et de la tension artérielle au terme du régime ont été également signalés et confortés par la large étude allemande du centre Buchinger de médecine intégrative.
- Concernant le cancer, les experts ne se prononcent pas favorablement à la pratique d'un jeûne long ou périodique dans cette pathologie. Ils ne dénigrent cependant pas les derniers essais prometteurs sur son association conjointe dans l'arsenal radio-chimiothérapie habituel. Ils mettent en cause le manque de puissance des études portant sur de trop faibles échantillons. Ils invitent ainsi les autorités à investir dans de nouvelles recherches pour y établir des recommandations et ne déconseillent pas pour autant l'utilisation d'un jeûne intermittent ponctuel comme une stratégie nutritionnelle individualisée de chaque patient.

- Les essais réalisés sur le bien-être des patients à l'aide d'échelles de qualité de vie ont été concluants en terme de bénéfice dans plusieurs pathologies notamment celui du contrôle de l'asthme et dans certaines de la large cohorte allemande.
- Bien que peu d'essais se concentrent sur l'innocuité et les effets secondaires de cette méthode, les résultats préliminaires d'études récentes vont dans le sens d'effets indésirables éphémères et n'engagent pas l'inconfort ni le pronostic vital.

Enfin dans notre toute dernière partie, nous avons voulu faire un lien avec les perspectives intéressantes que représenterait l'éducation de cette méthode dans le cabinet du médecin généraliste. Dans un souci de santé publique, axé sur le modèle de la prévention primaire, nous avons mis en lumière l'accessibilité d'un régime par jeûne intermittent selon le modèle d'alimentation restreinte dans le temps. Certaines pistes suggèrent en effet une bonne adhérence à ce changement d'habitude simple qui consiste à restreindre sa fenêtre alimentaire par le saut du petit déjeuner ou du dîner. Nous avons voulu établir avec ce modèle, une ouverture allant dans le sens des nouveaux rôles attribués à la médecine générale qui sont ceux d'une médecine impliquée dans la recherche clinique en y proposant une ébauche de protocole expérimental prospectif ambulatoire. L'obésité et le syndrome métabolique, pourvoyeurs de pathologies chroniques dont le cancer, représentent un fléau du XXI^{ème} siècle, comme le démontrent les derniers résultats des études épidémiologiques que nous avons exposés. Nous espérons ainsi divulguer une nouvelle stratégie de soins primaires allant dans le sens des interventions non médicamenteuses. Cette alternative serait peu coûteuse, si on la compare à celle engendrée par le coût actuel de l'industrie pharmaceutique. Développer des axes de recherches préventives par l'alimentation et l'exercice physique, en redéfinissant la validité des protocoles nutritionnels, semble être une piste intéressante à explorer dans la mouvance « bien-être et santé » que prônent les médias.

Le tout s'inscrit dans la doctrine d'Hippocrate du « primum non nocere » (« d'abord ne pas nuire ») apprise pendant nos études.

VI. SUBVENTION ET CONFLIT D'INTERÊT

Cette étude n'a pas reçu de financement et l'auteur ne déclare aucun lien d'intérêt. La participation de l'auteur à des stages de la Fédération Francophone de Jeûne et Randonnée ne confère pas de lien d'ordre financier ou promoteur avec ces établissements pour la réalisation de ce travail.

VII. BIBLIOGRAPHIE :

Introduction et méthode

1. Les Français veulent manger plus responsable [Internet]. Snacking.fr. [cited 2019 Feb 23]. Available from: <https://www.snacking.fr/news-3531-Les-Francais-veulent-manger-plus-responsable.php>
2. Recherche Google : « jeune intermittent » Résultats : 508 000 pages retrouvées Samedi 23 février 2019
3. Reportage Arte « le jeûne , une nouvelle therapie ? Thierry de Lestrades et Sylvie Gilman, 2011
Le Jeûne, une nouvelle thérapie [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: http://www.film-documentaire.fr/4DACTION/w_fiche_film/34895_1
4. Astolfi J-P. Trois paradigmes pour les recherches en didactique. Revue française de pédagogie [Internet]. 1993 [cited 2019 Apr 10];103(1):5–18. Available from: https://www.persee.fr/doc/rfp_0556-7807_1993_num_103_1_1293

5. Littérature grise. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 24]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Litt%C3%A9rature_grise&oldid=155158632

Chapitre I

6. jejunium — Wiktionnaire [Internet]. [cited 2019 Feb 23]. Available from: <https://fr.wiktionary.org/wiki/jejunium#la>

7. rédaction L. Histoire du jeûne (1/2) [Internet]. Participation et Spiritualité Musulmanes. 2013 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.psm-enligne.org/sante/2349-histoire-du-jeune-12>

8. JEÛNE : Définition de JEÛNE [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <http://www.cnrtl.fr/definition/je%C3%BBne>

9. Wilhelmi de Toledo F, « L'art de jeûner : Manuel du jeûne thérapeutique Buchinger », Jouvance éditions, 2005

10. Jeûne intermittent. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 26]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Je%C3%BBne_intermittent&oldid=156220375

11. Le guide complet du jeûne, Dr Jason FUNG, Thierry Souccar Editions, Vergèze, 2017

12. Thierry DE LESTRADE, « le jeûne, une nouvelle thérapie ? » , éditions La découverte , Arte éditions , 12 Novembre 2015 , chapitre 1 : Les temps de la « médecine héroïque » , l'Amérique de la fin du XIXème siècle.

13. Henry S. Tanner (doctor). In: Wikipedia [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 23]. Available from: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Henry_S._Tanner_\(doctor\)&oldid=845425250](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Henry_S._Tanner_(doctor)&oldid=845425250)
14. Edward H. Dewey. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 23]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Edward_H._Dewey&oldid=877965293
15. Yeo GF. A manual of physiology; for students of medicine [Internet]. Philadelphia, Blakiston; 1884 [cited 2019 Feb 23]. 770 p. Available from: <http://archive.org/details/manualofphysiolo00yeog>
16. Dewey EH, Pentecost GF. The true science of living: the new gospel of health ... [Internet]. Norwich, Conn.: C.C. Haskell; 1908 [cited 2019 Feb 24]. Available from: <http://books.google.com/books?id=vOQrAQAAMAAJ>
17. The Project Gutenberg eBook of The No-Breakfast Plan, by Edward Hooker Dewey. [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. Available from: <http://www.gutenberg.org/files/27128/27128-h/27128-h.htm>
18. Le grand livre du jeûne de J.C.Noyé (Albin Michel, Paris, 2007)
19. (2012). 1 - Évolutions des consommations, pratiques alimentaires et recommandations nutritionnelles. Dans : , . INRA, Comportements alimentaires (pp. 5-26). Versailles, France: Editions Quæ.
20. Remise du rapport annuel de la Miviludes au Premier ministre | Miviludes [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.derives-sectes.gouv.fr/missions/actualites/remise-du-rapport-annuel-de-la-miviludes-au-premier-ministre>

21. Quelles sont les situations à risque? | Miviludes [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <https://www.derives-sectes.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/les-d%C3%A9rives-sectaires-dans-le-domaine-de-la-sant%C3%A9/que-0>
22. Thierry DE LESTRADE, « le jeûne, une nouvelle thérapie ? » , éditions La découverte , Arte éditions , 12 Novembre 2015 , chapitre 5 : URSS la reconnaissance du jeûne thérapeutique.
23. Murray SEEGER, « Soviet cure-all : eat nothing for 30 days », Los Angeles Times, 3 Avril 1972
24. Youri S.NICOLAEV , « La Santé par le jeûne », 1911.
25. Wilhemi de Toledo, conférence 2015, évoque un « mouvement de réforme (die Reforme Bewegung), un mouvement populaire pour la protection de la santé des gens dans le contexte de l'industrialisation naissante » Source Rapport Nacre 2017 p67
26. Science BUCHINGER WILHELMI [Internet]. [cited 2019 Mar 28]. Available from: <https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/wissenschaft/>
27. 81 % des Allemands préfèrent utiliser des remèdes naturels plutôt qu'allopathiques [Internet]. La Vie.fr. [cited 2019 Apr 6]. Available from: http://www.lavie.fr/hebdo/2014/3571/81-des-allemands-preferent-utiliser-des-remedes-naturels-plutot-qu-allopathiques-05-02-2014-49563_581.php
28. Medinat. Heilpraktiker : le statut allemand des praticiens en médecine douce [Internet]. Actualité Medinat. [cited 2019 Apr 6]. Available from: www.medinat.fr/blog/41/heilpraktiker-le-statut-allemand-des-praticien

29. LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf

[Internet]. [cited 2019 Apr 10]. Available from:

<http://www.puppem.com/Documents/>

[LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf](#)

30. RESUME-FR-FINAL.pdf [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: [https://](https://www.cec-zev.eu/fileadmin/user_upload/eu-consommateurs/PDFs/publications/etudes_et_rapports/RESUME-)

www.cec-zev.eu/fileadmin/user_upload/eu-consommateurs/PDFs/publications/etudes_et_rapports/RESUME-

31. Jeûner, est-ce vraiment bénéfique sur la ligne et la santé ? [Internet]. Santé

Magazine. 2017 [cited 2019 Feb 10]. Available from: [https://](https://www.santemagazine.fr/programme-minceur/regimes-minceur/jeuner-est-ce-vraiment-benefique-sur-la-ligne-et-la-sante-171774)

www.santemagazine.fr/programme-minceur/regimes-minceur/jeuner-est-ce-vraiment-benefique-sur-la-ligne-et-la-sante-171774

32. Science-et-vie.com. Le jeûne est-il bon pour la santé ? Valter Longo répond à

vos questions en direc... - Science & Vie [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 26].

Available from: <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/le-jeune-est-il-bon-pour-la-sante-valter-longo-repond-a-vos-questions-en-direct-42848>

33. Santé revue n°62 fév/mar/avr 2014 - Page 10 - 11 - Santé revue n°62 fév/

mar/avr 2014 - Santé revue - santé / bien-être - médecine - Famille - 1001mags -

Magazines en PDF à 1 € et GRATUITS ! [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available

from: <http://fr.1001mags.com/parution/sante-revue/numero-62-fev-mar-avr-2014/page-10-11-texte-integral>

34. Le jeûne, en vogue mais controversé, est-il si bon pour la santé ? 2013 Aug

15 [cited 2019 Feb 26]; Available from: [https://www.lemonde.fr/planete/article/](https://www.lemonde.fr/planete/article/2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html)

[2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html)

35. Cancer : le jeûne en complément du traitement ? [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/article/cancer-le-jeune-en-complement-du-traitement/>
36. Thierry de Lestrade : «Qui peut affirmer que le jeûne affaiblit l'organisme?» [Internet]. Bibliobs. [cited 2019 Jan 31]. Available from: <https://bibliobs.nouvelobs.com/documents/20130921.OBS7954/thierry-de-lestrade-qui-peut-affirmer-que-le-jeune-affaiblit-l-organisme.html>
37. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. Sci Transl Med [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2019 Apr 10];4(124):124ra27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608686/>
38. Jean-Michel Cohen. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jean-Michel_Cohen&oldid=156858353
39. Europe 1. Le jeûne intermittent : comment ça marche ? [Internet]. [cited 2019 Feb 11]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=XMNWcYGAe6c>
40. Gisbert Bölling. Le jeûne thérapeutique et le jeûne du bien-être [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=XMNWcYGAe6c>
41. Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique , rapport INSERM , janvier 2014

42. Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www6.inra.fr/nacre/content/download/5448/46454/version/4/file/Rapport+NACRe-Je%C3%BBne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf

43. La Revue Prescrire , Octobre 2018, Tome 38 n°420 , page 773

44. Jérôme LEMAR, « *jeûne thérapeutique* » *est-elle fondée ou usurpée : éléments de réponse d'après une revue de la bibliographie chez l'animal et chez l'homme* », sous la direction du Dr Patrick LEMOINE, Université Médecine de Grenoble, 2011

45. Sophie CHEVALIER et Louise POPOT, « *Quelle réponse le médecin généraliste peut-il apporter aux patients sur l'intérêt d'un jeûne court avant une chimiothérapie anti-néoplasique ? Une revue systématique de la littérature* », sous la direction du Dr Julie DUPOUY, Université de Toulouse, 2016

46. ACHOURI Afaq, « *Restriction calorique et jeûne thérapeutique : effets bénéfiques sur la santé* », sous la direction du Dr Olivier PAYET, Université de Pharmacie et Biologie de Montpellier, 2018

47. Pauline KIZILIAN, « *le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?* », sous la direction du Dr Jean-Loup MOUYSSSET, Université Lyon, 2018

48. Barbier-Bouvet (2010), « *jeûner aujourd'hui, une pratique personnelle et spirituelle* », Enquête sociologique, assise du jeûne, 13-14 Février, Saint-Etienne.

49. [Dossier] Manger sain, les Français en ont de plus en plus envie [Internet]. Isa-conso.fr. [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://www.isa-conso.fr/dossier-manger-sain-les-francais-en-ont-de-plus-en-plus-envie,270572>

50. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013.
51. Hygiénisme (Shelton). In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 29]. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hygi%C3%A9nisme_\(Shelton\)&oldid=139922734](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hygi%C3%A9nisme_(Shelton)&oldid=139922734)
52. Médecine intégrative : une approche globale de l'humain [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=medecine-integrative-approche-globale-humain>
53. Joly-Li J. Interview : D'une Médecine Cumulative à la Médecine Intégrative. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 20]; (4). Available from: <http://hdl.handle.net/2042/61677>
54. Willms L, St Pierre-Hansen N. La fusion: la médecine intégrative est-elle l'avenir de la médecine familiale ?. Can Fam Physician . 2008; 54 (8): 1085-7, 1093-5.
55. Le jeûne, en vogue mais controversé, est-il si bon pour la santé ? 2013 Aug 15 [cited 2019 Feb 26]; Available from: https://www.lemonde.fr/planete/article/2013/08/15/le-jeune-en-vogue-mais-controverse-est-il-si-bon-pour-la-sante_3443212_3244.html

Chapitre 2

56. Sierra S. Y a-t-il des effets bénéfiques à faire un jeûne? :47.

57. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer Science & Business Media; 2001. 984 p.

58. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, et al. INTERMITTENT FASTING AND HUMAN METABOLIC HEALTH. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Jan 6];115(8):1203–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516560/>

59. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.4.5.html>

60. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. Cell Metab [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2019 Jan 27];26(4):672-685.e4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668683/>

61. En 40 ans, les cas d'obésité chez l'enfant et l'adolescent ont été multipliés par dix [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>

62. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults - The Lancet [Internet]. [cited 2019 Apr 9]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32129-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32129-3/fulltext)
63. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Transl Med [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2019 Jan 14];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304782/>
64. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2011 May [cited 2019 Jan 27];35(5):714–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017674/>
65. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. Br J Nutr [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 3];110(8):1534–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857384/>
66. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Mar 3];122:106–12. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(16\)30776-8/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(16)30776-8/abstract)

67. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jan 8];119(5):507–16. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/intermittent-v-continuous-energy-restriction-differential-effects-on-postprandial-glucose-and-lipid-metabolism-following-matched-weight-loss-in-overweightobese-participants/B165A5BA52A6B625B7A98067D3B2F39B/core-reader>

68. Conley M, Fevre LL, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutrition & Dietetics* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 3]; 75(1):65–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1747-0080.12372>

69. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Feb 18];28(7):698–706. Available from: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(18\)30100-5/abstract](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(18)30100-5/abstract)

70. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 Jul 18 [cited 2019 Mar 20];10:119. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150311/>

71. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Mar 20];24(9):1874–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042570/>
72. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Mar 20];177(7):930–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5680777/>
73. Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):815–23.
74. Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Jan;21(1):2–8.
75. Harris L, Hamilton S, Azevedo L, Olajide J, Brún CD, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *Jbi Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2019 Mar 26];16(2):507–47. Available from: insights.ovid.com
76. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* ; N° 261 page 3 et 8

77. International Diabetes Federation, 2006. Professors Sir George Alberti and Paul Zimmet. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME

78. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jul;67(7):783–5.

79. British Journal of Nutrition | La société de nutrition [Internet]. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.nutrition-society.org/publications/british-journal-nutrition>

80. Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, May HT, Carlquist JF, Galenko O, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Nov;23(11):1050–7.

81. Mazur A. Pourquoi les "régimes de famine" ont-ils été promus pour le diabète pendant la période précédant l'insuline ?. *Nutr J.* 2011; 10: 23. Publié le 11 mars 2011 doi: 10.1186 / 1475-2891-10-23

82. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 31]; Available from: http://jpp.krakow.pl/journal/archive/10_18/pdf/10.26402/jpp.2018.5.02.pdf

83. Teng NIMF, Shahar S, Rajab NF, Manaf ZA, Johari MH, Ngah WZW. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *The Aging Male* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Mar 27];16(4):177–83.

Available from: <https://doi.org/10.3109/13685538.2013.832191>

84. Parker BA, Walton CM, Carr ST, Andrus JL, Cheung ECK, Duplisea MJ, et al. β -Hydroxybutyrate Elicits Favorable Mitochondrial Changes in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2019 Feb 9];19(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121962/>

85. Ke P-Y. Horning cell self-digestion: Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Apr 1];40(1):5–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138592/>

86. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* [Internet]. 2011 Jan 20 [cited 2019 Apr 1];469(7330):323–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131688/>

87. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* [Internet]. 2010 Oct 22 [cited 2019 Apr 1];40(2):280–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127250/>

88. Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Apr 1];12(9):823–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127249/>

89. Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. Les deux visages de l'autophagie dans le système nerveux. *médecine/sciences* [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 1];25(4):383–90. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009254383>
90. Autophagie. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Autophagie&oldid=153916261>
91. Godar RJ, Ma X, Liu H, Murphy JT, Weinheimer CJ, Kovacs A, et al. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2019 Mar 29];11(9):1537–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590628/>
92. Khan SA, Salloum F, Das A, Xi L, Vetrovec GW, Kukreja RC. Rapamycin confers preconditioning-like protection against ischemia–reperfusion injury in isolated mouse heart and cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2019 Apr 10];41(2):256–64. Available from: [https://www.jmmc-online.com/article/S0022-2828\(06\)00526-8/abstract](https://www.jmmc-online.com/article/S0022-2828(06)00526-8/abstract)
93. Alirezaei M, Kemball CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy* [Internet]. 2010 Aug 16 [cited 2019 Apr 5];6(6):702–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106288/>
94. Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e66069. Published 2013 Jun 3. doi:10.1371/journal.pone.0066069

95. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2019 Apr 10];19(2): 181–92. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(13\)00503-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(13)00503-2)
96. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):212–20.
97. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and Energy Intake Interact to Modify Cell Stress Pathways and Stroke Outcome. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Apr 4];67(1):41–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844782/>
98. Fann, D., Ng, G., Poh, L., & Arumugam, T. (2017). Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. *Experimental Gerontology*, 89, 93-102.
99. *Gérontologie expérimentale Impact IF 2018 | 2017 | 2016 - BioxBio* [Internet]. [cited 2019 Apr 5]. Available from: <https://www.bioxbio.com/journal/EXP-GERONTOL>
100. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, et al. Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2019 Mar 8]; 42(5):665–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1859864/>

101. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 10];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006400.pub2/full?highlightAbstract=rhumatoide%7Crhumatoid%7Cdietari%7Cdietary%7Cfour%7Cfor%7Cwithdrawn%7Ci%7Cintervention%7Cintervent>
102. Sköldstam L, Larsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979;8(4):249–55.
103. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink CF, Laerum E, Haugen M, Eek M, Rre OF ø, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. 1991 Oct 12 [cited 2019 Apr 10];338(8772):899–902. Available from: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140->
104. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2019 Mar 17];81(10):865–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959752/>
105. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2019 Mar 17];80(6):548–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589288/>

106. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, Carl E, Drake A, Schneider J, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2011 Oct 4 [cited 2019 Mar 17];8:127. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228782/>
107. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, et al. Diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2019 Mar 17];15(10):2136–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899145/>
108. Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www6.inra.fr/nacre/content/download/5448/46454/version/4/file/Rapport+NACRe-Je%C3%BBne-regimes-restrictifs-cancer_2017_2018.02.06.pdf
109. Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2019 Mar 1];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901417/>
110. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2019 Feb 28];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595051/>

111. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Apr 27 [cited 2019 Feb 28];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921787/>
112. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Mar 27];2(8):1049–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982776/>
113. Centre international de recherche sur le cancer: "World Cancer Report 2014. " Genève, Suisse : Presses de l'OMS , 2014.
114. Wallace TC, Bultman S, D'Adamo C, Daniel CR, Debelius J, Ho E, et al. Personalized Nutrition in Disrupting Cancer — Proceedings From the 2017 American College of Nutrition Annual Meeting. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Mar 1];38(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1500499>
115. Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, Scholl T, Stampfer M, Vieth R, et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutr Rev* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 Mar 2];68(8):478–84. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/68/8/478/1842168>

Chapitre 3

116. Allen DJ, Heyrman PJ. préparé par la WONCA EUROPE (Société Européenne de médecine générale - médecine de famille) 2002. :52.

117. Buchanan J, Degryse J. Family medicine education in the real world. Education for Primary Care [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Feb 27];30(1):3–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/14739879.2019.1566783>

118. Rapport_Druais_Mars_2015.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Druais_Mars_2015.pdf

119. Diététique chinoise [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cited 2019 Mar 30]. Available from: https://www.passeportsante.net:44300/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=dietetique_chinoise_th

120. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 Sep [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632>

121. Ferrer É. La place du médecin généraliste dans la nutrition en prévention primaire: expériences et attentes de patients âgés de moins de 40 ans. :76.

122.developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteu ses_rapport.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 29]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_rapport.pdf

123. Mattson MP. Challenging Oneself Intermittently to Improve Health. Dose Response [Internet]. 2014 Oct 20 [cited 2019 Mar 25];12(4):600–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267452/>
124. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat - France Key Facts - OECD [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesityandtheeconomicsofpreventionfitnotfat-francekeyfacts.htm>
125. Santé publique France - Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
126. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html
127. Balkau B, Lange C, Fezeu L, Vol S, Tichet J. O28 Un score clinique et simple de risque de diabète - étude D.E.S.I.R. Diabetes & Metabolism [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 6];34:H17–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363608728386>
128. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2019 Apr 6]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
129. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. Cell Metab. 2015;22(5):789-98.

130. Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 2];40(2):305–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753359/>

131. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Feb 9];14(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314618/>

132. Lammers LA, Achterbergh R, Schaik RHN van, Romijn JA, Mathôt RAA. Effect of Short-Term Fasting on Systemic Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism in Healthy Subjects: A Randomized, Controlled, Crossover Study Using a Cocktail Approach. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 28];56(10):1231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591816/>

Discussion

133. Fournier C. Action de santé libérale en équipe (Asalée) : un espace de transformation des pratiques en soins primaires. :8.

VIII. Annexes :

Annexe 1:

D'où je parle ?

Déroulement d'un stage jeûne et randonnées de la FFJR

Il apparaissait important d'inclure dans cette recherche une expérience personnelle au pays du jeûne. Pratiquant le jeûne périodique depuis 2014, à raison d'un à deux par an aux changements de saison, j'ai pu en approcher certaines dimensions.

Tous les jeûnes ne se sont pas ressemblés dans le vécu émotionnel et physique mais tous avaient le même aspect standardisé, inspiré des méthodes Buchinger.

• Lors de l'inscription :

-Un **questionnaire médical** est demandé afin de s'assurer que la personne ne présente pas de grosses contre-indications : femme enceinte, cancer évolutif, maladie cardio-vasculaire, anorexie...mais aucun certificat médical n'est demandé pour la validation de l'état de bonne santé.

-Une **descente alimentaire** est demandée afin de ne pas brusquer l'organisme. Elle s'étale sur 1 ou 2 semaines précédant le stage : une semaine de restriction progressive de l'alimentation en évitant les aliments raffinés ; puis à J7 suppression des excitants (café, cigarettes) ; puis de la viande à J6, puis des produits laitiers à J5 ; puis des oeufs et céréales J4 pour conserver une alimentation végétarienne sur 2 jours et le dernier jour ne consommer que des jus avant le début du jeûne.

-Une **purge** est préconisée un jour avant l'arrivée à l'aide de sel d'Epson (riche en magnésium), afin de ne pas laisser fermenter les matières à l'intérieur du tube digestif, source d'intoxication de l'organisme durant l'iléus réflexe.

• Lors de l'accueil :

-Après **installation dans les chambres**, un **tour de table** est fait pour que les personnes se présentent. On y découvre également le **programme des randonnées** et des activités proposées ainsi que des séminaires sur l'alimentation.

-Les **établissements** sont en général des maisons de campagne, rénovées et chaleureuses avec tout le confort d'une chambre d'hôte. Certaines y ont un spa intégré avec sauna, jacuzzi ou une salle de sport.

-Dans les **chambres**, le linge y est généralement fourni. Elles sont parfois particulières (moyennant supplément) ou alors à partager. Les sanitaires en fonction des centres sont au même titre communs ou non. On y retrouve les accessoires indispensables du jeûneur : couette en double, bouillotte, et miel au côté du lit (en cas de malaise dû à une hypoglycémie).

• **Le programme de la journée :**

-**Au réveil**, les jeûneurs sont invités à boire une tisane avec un cours d'éveil de l'organisme par la pratique du **yoga ou d'étirements**.

-**Le matin un jus frais dilué**, ou non, est servi pour re-sucrer l'organisme avant les randonnées (toujours organisées le matin) et parfois un bouillon.

-**Les randonnées** sont adaptées au niveau physique des jeûneurs, avec en fonction des centres, plusieurs marches possibles en différents groupes. Elles peuvent durer de 2 à 6h.

-Après la randonnée, les **après-midi sont en général libres** : sauna, transat, lecture dans les chambres, massages(en supplément). Certaines activités touristiques ou culturelles peuvent être organisées afin de découvrir la région : visite de la ville, visites des thermes...

-**Le soir**, le moment de l'unique repas de la journée se déroule en général vers 18H ou 19H avec la **cérémonie du bouillon**. Le bouillon est préparé le jour même avec des légumes bio et on le dilue ensuite selon la technique Buchinger. L'apport calorique est en général de 200 calories si on se ressert. C'est aussi le moment de faire un tour de table pour y décrire nos impressions de la journée et nos ressentis émotionnel et physique dus à l'absence d'alimentation.

-**Les conférences** sont organisées vers 20h avec des sujets portants sur l'alimentation. On y explique les bienfaits du jeûne, les erreurs alimentaires faites en général et parfois ont lieu des conférences d'allures « scientifiques » concernant la physiologie du jeûne. Des reportages télévisuels sont également diffusés. On peut y voir le célèbre reportage « le jeûne, une nouvelle thérapie » de Thierry de LESDRADE.

-**La cérémonie de la « casse » du jeûne** : c'est une étape symbolique, obligatoire, faite dans une volonté de partage des sensations. A la fin du stage les jeûneurs se réunissent à table pour entamer leur reprise alimentaire qui se

fera en sens inverse (et de la même durée) que celle de la descente pour éviter « l'effet yoyo ». Les plats sont essentiellement des crudités, légumes cuits et fruits. C'est un moment de soulagement et de grande satisfaction. La faim y est souvent absente et les quantités ingérées, moindres, par le rétrécissement de l'estomac.

- **Ce qui m'a interpellée au cours de cette expérience:**

-J'ai été surprise de **rencontrer des personnes de tout âge** (de 17 à 80 ans), toutes professions. La plupart d'entre eux étaient à l'opposé de ce à quoi je m'attendais. C'est à dire pas du tout pro-végétariens ou anti-gluten, anti-lactose, ni dans toute autre forme d'orthorexie. Tous étaient là pour se couper du quotidien et plutôt **bon vivants**. Du chef d'entreprise, au sportif de haut niveau ou encore cuisinier gastronomique la majorité étaient des personnes aisées qui se disaient surmenées par le travail et les excès alimentaires. Ils venaient pour « un reset », « une quête de soi » pour mieux repartir. La plupart étaient novices du jeûne et venaient par curiosité, pour l'expérience.

-Les organisateurs des centres travaillent en **équipe pluri-disciplinaire**. On y trouve un organisateur, auto-entrepreneur qui était à ma grande surprise souvent issu du milieu scientifique et désireux de se reconverter vers le domaine du « bien-être ». **Les conférences** sont donc assez souvent bien menées avec des notions accessibles à tous mais elles peuvent être développées de manière plus pointues, avec des explications qui se tiennent, si on y pose des questions.

-Lors de ma première **descente alimentaire**, j'ai ressenti une sensation d'angoisse par la peur de manquer, de perdre trop de poids, de faire du mal à mon organisme qui m'a poussé à me gaver juste avant l'arrivée. Au final jeûner a été d'une simplicité innée. La sensation de faim disparaît très vite au bout de 2 ou 3 jours.

-L'effet « clair », un effet **euphorisant** arrive vers le 3 ou 4ème jour (lorsque l'organisme rentre en cétose) que j'ai vraiment pu ressentir. On se sent alors comme « invincible » et « plein d'énergie ». Cette dimension est sans doute aussi renforcée par le fait qu'on réalise un « exploit », « **une revanche** » sur nos propres habitudes.

-Dans les **effets indésirables** que j'ai pu ressentir : étourdissements, asthénie et constipation sur les premiers jours. Les organisateurs sont toujours à l'écoute de ces symptômes et proposent des **remèdes naturels** alternatifs : huiles essentielles de menthe poivrée pour les nausées, huile de lavande pour la nervosité....purge au sel d'Epson pour la constipation et parfois séances **d'hydrothérapie du colon** (notion très controversée voir rejetée par les gastro-entérologues). Cette méthode issue de la Naturopathie consiste à nettoyer les

résidus organiques du tube digestif au moyen d'eau tiédie et d'un jeu de pression afin de nettoyer les villosités du tube digestif. Une sorte de « remise à neuf ». Les notions apprises au cours d'un de mes stages évoquaient une « **porosité intestinale** » induite par le jeûne qui laisserait passer plus de **toxines** de manière transitoire. L'intérêt d'avoir un tube digestif complètement nettoyé des matières empêche ce phénomène et fait état d'un véritable « **peeling digestif** » en quelque sorte. Ces effets indésirables disparaissent vers le 3ème jour en général et pour ma part.

-L'**aspect commercial** m'a beaucoup posé question également. Certains centres en font des domaines de vacances quasi « luxe », bien loin des messages premiers qu'on aurait voulu y intégrer initialement en le reliant au « courants » Bio et végétarien. Le prix moyen étant de **1500 euros** pour une semaine sans compter les suppléments et « sans pension complète »!!!

-Enfin la notion la plus importante selon moi dans cette expérience est celle qui m'a le plus marquée lors de mon premier jeûne :

Dissocier la Faim de l'Envie

-Lors du jeûne, la **sensation de faim disparaît**. Ce qui est intéressant de noter, est qu'au bout de 3 jours, tout le monde vient à parler de ces meilleures recettes ou de son **plaisir de la table sans** pour autant y ressentir un **manque organique** par la faim. La **dissociation plaisirs et besoins** y prend alors tout son sens.

-Lors du « retour au monde réel », ayant été privée de toute stimulation olfactive et visuelle des aliments, je me suis retrouvée comme **submergée** par le nombre d'**informations** autour de moi autour de l'**alimentation « raffinée »**. Des distributeurs de bonbons au panneaux publicitaires, des odeurs des fast-food. Toutes ces informations m'étaient devenues comme « **agressives** » comme si, on m'attaquait de tout côté pour me faire **consommer**.

De plus en plus de nutritionnistes recommandent l'**alimentation « raisonnée »**, basée sur les besoins réels et parsemée d'envie, pour atteindre un équilibre. Cette notion de dissociation « Faim /Envie » est peut-être la vraie clé de la « **bonne alimentation** » à adopter pour la « **bonne santé** » et la lutte contre le surpoids.

Annexe 2 :



Jeûne et Randonnée®
— La Fédération Francophone depuis 1990 —

Protocole d'adhésion 2019

1. Avoir suivi la **Formation ISUPNAT**.

Deux possibilités en fonction de votre situation :

A- Si vous avez déjà suivi une formation attestée en Naturopathie, il vous suffira de suivre les modules spécifiques Jeûne.

B- Si vous n'avez pas suivi de formation attestée en Naturopathie, il vous faudra suivre la formation complète à l'accompagnement au Jeûne diététique.

ð **se renseigner directement auprès d'ISUPNAT** www.isupnat.com.

2. Avoir suivi la **Formation FFJR** : Durée : 3 jours

Lieu : Paris

Dates : autour du 15 décembre 2019

ð **se renseigner auprès de la FFJR** www.ffjr.com.

3. Avoir suivi la **Formation L'Amandier** : il s'agit d'une semaine de formation pratique à l'accompagnement de stages de Jeûne et Randonnée durant laquelle vous jeûnerez (*pour information : cette semaine de jeûne peut être comptabilisée comme une des semaines obligatoires de jeûnes*).

ð **se renseigner directement auprès de L'Amandier** www.amandier.info.

4. Avoir réalisé au **minimum 3 stages** de Jeûne et Randonnée :

- **1 jeûne de 2 semaines consécutives** chez des organisateurs labellisés FFJR

(*il est possible de faire la première semaine chez un organisateurs labellisé puis la deuxième semaine chez un autre organisateur à condition que les deux semaines se suivent*).

- **1 jeûne chez l'un des 5 membres de la commission FFJR** (*liste sur demande*).

- **1 jeûne simple** chez l'un des organisateur labellisés FFJR.

ð Attestation obligatoire pour tous les stages.

5. Avoir passé le **brevet de secouriste** (PSC1) + le brevet Fédéral d'Animateur de Randonnée Pédestre de la F.F.R.P (**Module de base + module SA1**) et **se conformer à la législation** en vigueur du pays et aux diplômes requis par Jeunesse et Sports pour l'accompagnement de la randonnée (Exemple : Travailler avec un accompagnateur diplômé d'État pour la moyenne montagne).

6. **L'organisateur s'engage** à respecter la Charte, le règlement intérieur et le code de déontologie.
7. **Accepter la visite** d'un membre de la commission ou d'un organisme extérieur pour valider les acquis.
8. **Ne pas s'installer à proximité** d'un organisateur FFJR existant à moins de 20 Km (vol d'oiseau) sauf accord entre les 2 parties et/ou avec la commission.
9. **Souscrire à une assurance Responsabilité Civile professionnelle (RCP)** pour l'accompagnement au Jeûne et à la Randonnée. FFJR vous proposera après validation du dossier un assureur partenaire.
10. **Le membre organisateur reste seul responsable** de son centre et des accompagnements « Jeûne et randonnée » qu'il y prodigue.
11. Avoir en ligne un **site internet professionnel**.
12. **Le logo** « Agréé ffjr.com » doit apparaître de façon significative sur la couverture des publications, du site internet de l'organisateur avec un lien sur le site www.ffjr.com. A placer uniquement après validation de la FFJR.
13. Le terme « **Jeûne et Randonnée** ® » doit être la dénomination du stage proposé.
14. **L'organisateur s'engage** à proposer au moins 5 séjours par an d'une durée minimum de 6 jours. Les séjours weekend ou 3 jours ne sont pas acceptés sur le portail FFJR.

Nota :

- L'adhésion se fera uniquement après validation de tous les points demandés par la FFJR.
- L'agrément est nominatif, il est donné à une personne physique avec sa propre structure commerciale.
- Il est bien noté que tous ces points sont obligatoires et qu'il n'est pas possible de négocier son entrée.
- Le délai entre le 2^{ème} stage et le 3ème ne peut pas dépasser 3 ans.
- Les 3 Stages doivent être obligatoirement des stages « jeûne et randonnée » réalisés chez un organisateur déjà agréé FFJR.
- Le stage obligatoire chez un des membres de la commission doit être annoncé chez celui-ci « En cours de formation ». Dans le cas contraire, il ne sera pas validé.
- La commission FFJR se réserve le droit de ne pas valider un dossier.
- La commission FFJR se réserve le droit de modifier le protocole en cours d'année.
- Les tarifs de l'adhésion sont donnés pour l'année en cours, ils peuvent être modifiables chaque année.

Annexe 4 :

Rapport NACRe 2107, études expérimentales portant sur le jeûne intermittent ou non répété dans le Cancer chez l'animal .

Tableau 2. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans la revue systématique, Lv 2014) portant sur le jeûne intermittent et la cancérogenèse				
Modalités de jeûne intermittent	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effets favorables				
2 jours sur 3	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Temps de survie	↗	Pavelic 1982
1 jour sur 2	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Lamming 2015
1 jour sur 2	Tumeurs se développant après transgénèse (souris)	Survie	↗	Herranz 2011
1 jour sur 6 ou 2 jours sur 5	Différents types de cellules tumorales injectées (souris immunodéficiente)	Volume tumoral Nombre de métastases Survie	↘ ↘ ↗	Chen 2012
2 cycles de 28 h ou 48 h (sur 9 jours)	Cellules d'ascites d'Erllich injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Sandor 1976
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Bianchi 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de mélanome injectées (souris)	Taille ^a des tumeurs	↘	Shim 2016
2 cycles de 48 h	Cellules de glioblastome transplantées (souris)	Volume tumoral Survie	↘ ↗	Safdie 2012
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques ou mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Marini 2016
3 cycles de 48 h (à 1 semaine d'intervalle)	Cellules tumorales coliques injectées (souris immunodéficiente)	Poids et volume tumoral	↘	Caffa 2015
Absence d'effet ou effet transitoire				
3 cycles de 3 jours sur 10 jours	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↔	Tessitore 1997
1 jour sur 2	Pièces de sarcome solide transplantées (souris)	Poids tumoral	↔	Cioli 1976
1 jour sur 2	Cellules d'ascite dérivées d'un carcinome mammaire injectées (rat)	Survie	↘ ^b	Siegel 1988
Effet délétère				
3 cycles de 3 jours suivis de 10 jours de renutrition	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs Envahissement ganglionnaire	↗ ↗	Chiara 1996

^a Indicateur proprement dit (volume ou diamètre) non précisé.

^b Réduction transitoire de la survie à 9 et 10 jours, alors que la mortalité est totale à 19 jours.

Tableau 3. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans la revue systématique) portant sur le jeûne non répété et la cancérogenèse				
Modalités de jeûne non répété	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effet favorable				
1 à 3 jours	Tumeurs issues de lymphosarcome transplanté (souris)	Poids des tumeurs	↘	Wiernick 1970
Absence d'effet ou effet partiel ou transitoire				
2 à 4 jours	Cellules de sarcome injectées (rat)	Poids et volume tumoral	↔	Goodgame 1979
1 à 3 jours	Cellules de sarcome injectées (rat)	Volume tumoral Poids tumoral	↘ ↔	Reilly 1977
24 h	Cellules de cancer pancréatique injectées (souris immunodéficiente)	Poids tumoral	↔	D'aronzo 2015
3 jours	Tumeurs intestinales spontanées (souris)	Incidence et taille (en mm) des tumeurs	↔	Huisman 2015
3 jours	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Poids tumoral	↔	Huisman 2016
48 h à 60 h	Cellules de neuroblastome injectées (souris immunodéficiente)	Survie	↔	Raffaghello 2008
1 à 3 jours	Tumeurs mammaires spontanées ou transplantées (souris)	Volume tumoral	↘↗ ^a	Stragand 1979
Effets délétères				
4 jours (avant l'induction tumorale)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↗	Tessitore 1997
1 à 3 jours	Cellules leucémiques injectées (souris)	Immunité cellulaire	↘	Martinez 1975
3 jours (après l'induction tumorale)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence et surface des tumeurs Temps de latence	↗ ↘	Sesca 1998
3 jours (après transplantation)	Cellules tumorales mammaires injectées (rat)	Métastases pulmonaires	↗	Hodgson 1996
3 à 7 jours	Hépatome de Morris, carcinome de Walker ou sarcome de Jensen transplantés (rat)	Poids tumoral	↗	Sauer 1986

^a Le volume tumoral augmente à nouveau à la reprise de l'alimentation ad libitum.

Effets favorables					
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales mammaires, de mélanome ou gliome injectées (souris)	Doxorubicine 10 mg/kg ou cyclophosphamide 150 mg/kg	Volume tumoral Survie	+	Lee 2012
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Oxaliplatine 10 mg/kg (après 24 h de jeûne)	Volume tumoral	+	Bianchi 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de mélanome injectées (souris)	Doxorubicine 8 mg/kg ou cyclophosphamide 100 mg/kg (pendant le jeûne)	Taille des tumeurs	+	Shim 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de glioblastome transplantées (souris)	Temozolomide 15 mg/kg (à 24 h de jeûne)	Volume tumoral Survie	+	Safdie 2012
3 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris immunodéficente)	Crizotinib 25 mg/kg ou regorafenib 7 mg/kg (après le jeûne)	Poids et volume tumoral	+	Caffa 2015
24 h	Cellules de cancer pancréatique injectées (souris immunodéficente)	Gemcitabine 100 mg/kg (après le jeûne)	Poids tumoral	+	D'aronzo 2015
Absence d'effet					
3 jours	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Irinotécan 400 mg/kg (après le jeûne)	Poids tumoral	↔	Huisman 2016
3 jours	Tumeurs intestinales spontanées (souris)	Irinotécan 400 mg/kg	Nombre et taille des tumeurs	↔	Huisman 2015
Effet ambivalent (favorable et délétère) ou délétère					
48 h à 60 h	Cellules de neuroblastome injectées (souris)	Etoposide 80-120 mg/kg (après le jeûne)	Survie	+/- [§]	Raffaghello 2008
48 h	Cellules de sarcome injectées (souris)	Méchloréthamine [†] 5 mg/kg (après 24 h de jeûne) Cyclophosphamide 600 mg/kg (après 24 h de jeûne) 5-Fluorouracil 180 mg/kg (après 24 h de jeûne)	Survie	- - ↔	Ferguson 1961

* (+) : amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux, (↔) : absence d'amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux, (-) : diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux.

[§] Augmentation de la survie à court terme mais diminution à long terme.

[†] Molécule non utilisée en clinique chez l'Homme.

Annexe 5:

Questionnaire : « Les patients et le jeûne »

Bien que le travail n'ait pas abouti à la réflexion d'ensemble, nous avons initialement imaginé un « questionnaire patient »¹³⁴ étudiant la faisabilité d'un tel régime et le type de jeûne intermittent qui pourrait y être proposé en ambulatoire à l'issue de l'analyse statistique. La méthodologie, le questionnaire en lui-même et un aperçu de ces résultats préliminaires en terme de prévalence pourront être communiqués en annexe dans un cahier à part, le nombre de page étant trop conséquent. Nous en exposons ici un résumé des résultats :

En l'espace d'une semaine nous avons obtenu un taux de participation **n=49**.

Tous les sujets de l'échantillon n'ont pas répondu à l'ensemble du questionnaire (n=47, pour la plupart des réponses), ce qui suggère un biais statistique final.

- Le profil des personnes ayant répondu :

- La majorité sont des femmes (70%)
- 51% des participants ont entre 30-50 ans, 47% entre 18-30ans et 1% entre 50-70 ans.
- 91% ont un niveau d'étude d'enseignement supérieur, 3% baccalauréat et 1% brevet des collèges.
- 91% consulte chez leur médecin traitant et 81,6% sont en bonne santé.
- 38,3% se disent soucieux de leur santé en faisant attention à leur alimentation.

De manière générale faites-vous attention à votre alimentation dans un souci de santé ?

47 réponses



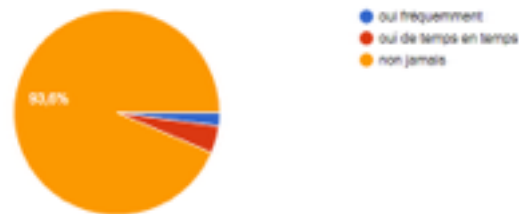
¹³⁴ https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeG_W4Z34gw8xgLuSpjwpkzBPpq08byASeccNfJuyCPIbgPkw/viewform?usp=embed_facebook

-Mais 93,6% ne demande jamais conseil à leur médecin en matière d'alimentation. Cette donnée vient appuyer notre hypothèse de la place encore « inoccupée » du médecin dans la prévention par la nutrition.

-53% (n=25) n'ont jamais pratiqué de jeûne, 2 personnes un jeûne de 7 jours encadré, 6 personnes un jeûne de plus de 2 jours chez eux 6,4% ont pratiqué un modèle 5:2, 19 une restriction intermittente de plus de 16h par jour, une personne a pratiqué le jeûne religieux du Ramadan.

De manière générale, demandez-vous conseils auprès de votre médecin généraliste en matière de nutrition/alimentation ?

47 réponses

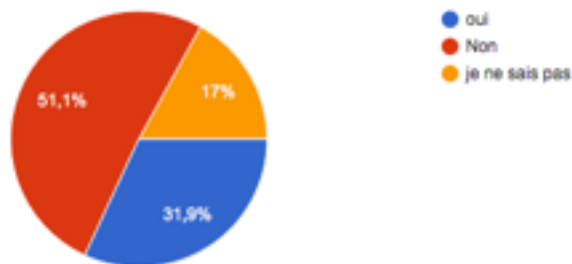


- Etat des connaissances sur le jeûne : Nous avons demandé aux participants de répondre à une série de 8 questions concernant le jeûne pour apporter un éclairage sur les « idées premières » et les connaissances qu'en avait la « population générale ». Par « population générale » nous nous entendons que notre échantillon était trop faible et avec des biais de sélections (les personnes ayant répondu sont pour la plupart soucieuses de leur alimentation par exemple) ce qui confère un échantillon non représentatif en rapport avec ce terme. Cependant il donne un premier « état des lieux » .
- Un quart des sujets n'ont jamais entendu parlé du jeûne thérapeutique (25,5% n=12).
- 18 personnes (38,3%) ont reçu l'information par le biais de magazines « santé et bien-être ».
- 13 personnes (27,7%) ont vu un reportage à la télévision.
- Seulement une 1 personne en a entendu parlé par son médecin généraliste et 4 personnes chez une nutritionniste ou chez un naturopathe.
- 29 personnes soit 65,9% ne savait pas qu'il est actuellement utilisé en méthode thérapeutique dans certains pays.

- Concernant les habitudes alimentaires : 51,1 % pensent que prendre 3 repas par jours à heure régulière n'est pas nécessaire pour être en bonne santé contre 31,9% qui préfèrent croire en ces recommandations actuelles. 17 % ne disaient ne pas savoir répondre à cette question. 2 personnes n'ont pas répondu à la question.

Je dois prendre mes trois repas de la journée à des heures régulières tous les jours pour être en bonne santé ?

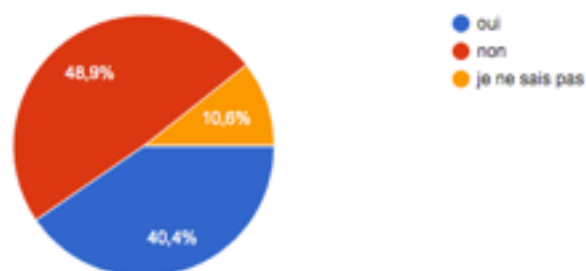
47 réponses



- Sur le Diagramme « en camembert » suivant on peut noter que contrairement aux idées nutritionnelles véhiculées dans les recommandations officielles sur la perte de poids la majorité de l'échantillon (48,9%) ne pense pas que le fait de sauter un des trois repas par jour soit néfaste sur le maintien d'un poids santé stable sur le long terme.

Je ne dois pas sauter de repas pour être en bonne santé et conserver un poids normal et stable sur le long terme ?

47 réponses

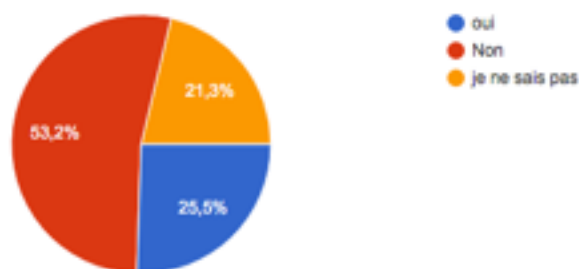


- Chose étonnante également, plus de la moitié (53,2%) de cet échantillon pense que la faim disparaît au bout de 3 jours, alors que la majorité n'a jamais expérimenté le jeûne, comme vu précédemment. Cela suggère que l'idée première qui était que, lorsqu'on ne mange pas « on a très faim », s'estompe des mentalités (même si cet échantillon est

biaisé sans doute par le fait que les personnes répondantes soit intéressée par la nutrition en général).

Si je ne mange pas pendant 3 jours , j'aurais terriblement faim à la fin du troisième jour ?

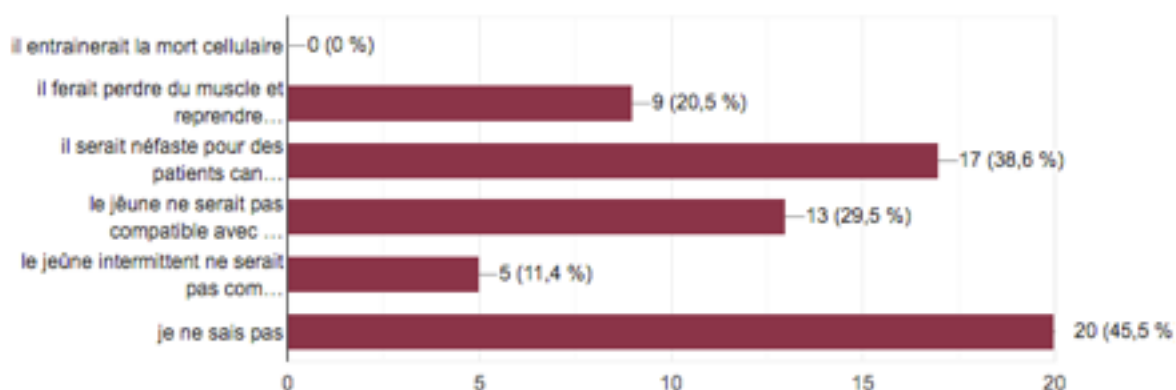
47 réponses



- Sur les questions portant sur le jeûne intermittent :
55,6% pensent que jeûner de façon intermittente signifie ne pas manger tous les jours et l'idée première véhiculée est le fait qu'il lutterait contre le vieillissement .

Quels sont les grands débats concernant le jeûne et le jeûne intermittent et leurs méfaits ?

44 réponses

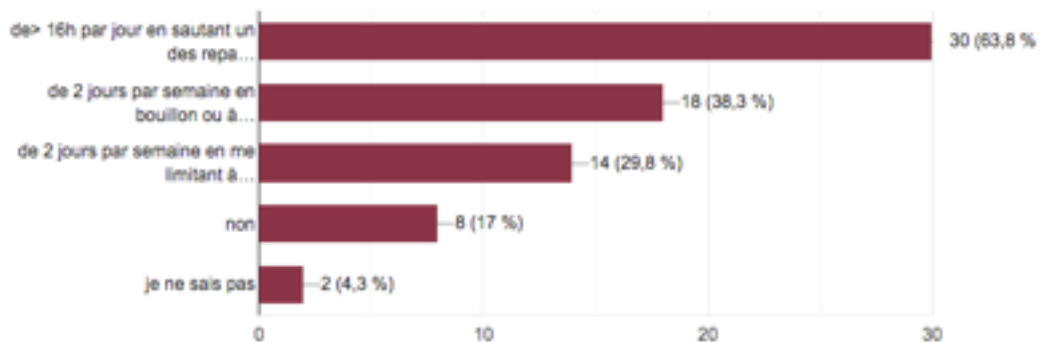


- Enfin dans la partie Perspective d'avenir : Elle était destinée à dresser un premier tableau de l'adhésion d'un régime par jeûne intermittent et de ses modalités de suivi par les patients.

Alors que seulement 12 personnes pensent pouvoir réaliser un jeûne périodique de 7 jours, 30 se disent favorable à utiliser la restriction énergétique intermittente de 16h de jeûne par jour. Cette donnée vient conforter notre ébauche de protocole clinique en terme de faisabilité de ce type de régime intermittent par rapport aux autres schémas.

Pratiqueriez-vous un jeûne intermittent ?

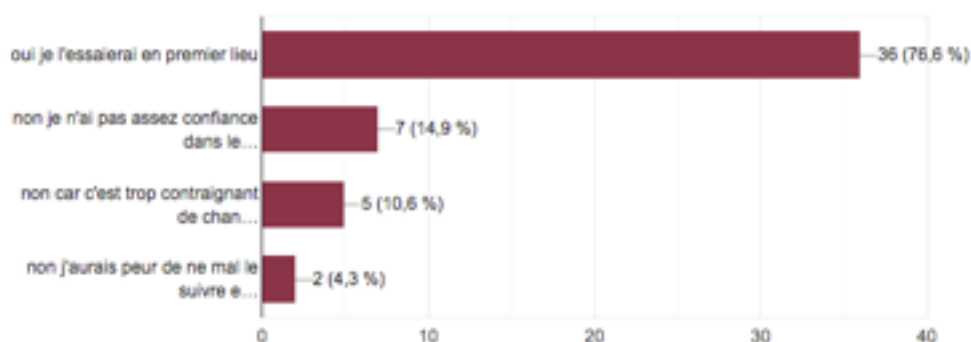
47 réponses



Enfin on peut noter que 76,6% de cet échantillon préfère recourir à l'utilisation de cette intervention diététique non médicamenteuse par rapport à un médicament oral et seulement 5 sujets pensent que c'est trop contraignant de changer leurs habitudes alimentaires pour leur santé.

Utiliserez-vous ce régime (jeûne intermittent) avant d'utiliser un médicament oral si on vous le proposait au cabinet de votre médecin généraliste ?

47 réponses



Pour conclure, notre dernière question posait directement la question au patient concernant l'adoption de ce régime dans leurs habitudes de vie quotidiennes en étant seul ou accompagné dans sa mise en route et son suivi.

Contre toute attente on s'aperçoit que 34% préfère essayer seul et que seulement 27,7% souhaiterait être accompagné par leur médecin généraliste. Nous pouvons par ce résultat étayer les 2 hypothèses suivantes:

- Les patients pensent que ce type de régime est accessible et facile = révèle la faisabilité.
- Les patients ne se sentent pas en confiance avec leur médecin pour des prescriptions d'ordre nutritionnel (comme l'avait mis en lumière la question sur les questions diététique et le médecin plus haut). Ce qui nous renvoie à prioriser ces axes dans la formation médicale conventionnelle actuelle.

Le plus surprenant reste que 14,9% ne souhaiterait pas être accompagné par une nutritionniste. Raisons économique (nutritionniste non remboursée)?

Adopteriez-vous ce régime de vie (jeûne intermittent) de manière préventive en étant :



47 réponses



Nous espérons par ce questionnaire préliminaire donner lieu à une autre enquête sur une plus large cohorte pour conforter ou non l'idée de ces résultats.

SERMENT D'HYPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Introduction : Hippocrate, encore considéré comme le père de la médecine moderne, préconisait déjà dans l'antiquité le jeûne comme remède. Devant le regain d'intérêt médiatique récent mettant en lumière ses nombreuses « vertus » qui interroge les scientifiques, nous avons voulu répondre à la question de son absence dans le système de soin français. Pour cela nous avons mené une enquête, à la fois socio-culturelle et historique, complétée par l'examen de la pertinence des dernières études en science fondamentale et en recherche clinique portant sur le jeûne intermittent.

Matériel et méthode : Nous nous sommes basés sur l'examen du discours médiatique, de la littérature grise et des bases de données scientifiques PubMed et Cochrane puis nous avons présenté nos résultats à l'aide d'une synthèse narrative de cette littérature.

Résultats : L'absence du jeûne thérapeutique en France est plurifactorielle. Par sa dimension spirituelle, l'Etat le classe dans le rang des médecines « holistiques » à risque de dérives sectaires. Pourtant sa pratique est institutionnalisée et admise en Russie et en Allemagne et interroge la science depuis une dizaine d'années. De plus, encore focalisée sur le cahier des charges de « l'Evidence Based Medecine », auxquels les protocoles des interventions diététiques ne peuvent actuellement répondre par manque de puissance, la France rejette actuellement cette méthode. Cependant les missions de santé publiques se dirigent de plus en plus vers les interventions non médicamenteuses et laissent ainsi émerger une ré-ouverture du sujet, comme en témoigne le discours médiatique. Les recherches scientifiques portant sur les modèles murins suggèrent un bénéfice en terme de réduction des cytokines pro-inflammatoires, de neuro-protection via une protéine appelée BDNF ainsi qu'une viabilité et une fonction mitochondriale accrue avec l'implication de la cétose et de l'autophagie via le processus de jeûne. A l'échelle humaine, les dernières méta-analyses convergent vers la non infériorité d'un régime par jeûne intermittent versus une restriction calorique classique en terme d'efficacité dans la perte de poids. Elles y confèrent cependant une supériorité en terme de contrôle du syndrome métabolique. Concernant son utilisation préventive dans le cancer, les experts recommandent d'être prudents avec une telle stratégie diététique chez les malades en chimiothérapie bien qu'ils ne déconseillent pas une utilisation ponctuelle de restriction calorique intermittente, à la lumière des derniers essais cliniques et expérimentations animales, prometteurs mais dont la puissance ne garantit pas l'innocuité. Enfin les dernières études de sécurité sanitaire semblent s'ouvrir à de plus larges cohortes et ne montrent pas d'effets indésirables graves avec cette méthode. L'ensemble nous a permis de rédiger un protocole destiné aux patients de médecine générale avec un modèle de restriction calorique intermittent journalier, en prévention primaire du syndrome métabolique.

Discussion : L'absence du jeûne préventif ou thérapeutique en France semble lié à une multitude de facteurs, à la fois historique, sociétaux et d'une médecine occidentale. Cette dernière est basée sur une solidité scientifique à laquelle le cahier des charges des interventions diététiques ne peut répondre actuellement.

Conclusion : La pratique du jeûne thérapeutique est millénaire, nous avons documenté son regain d'intérêt médiatique encore en expansion ainsi que les nouvelles pistes de découverte scientifiques innovantes. Nous espérons, à l'aide de notre protocole d'étude, ouvrir la voie d'une recherche clinique future ambulatoire. Dans un intérêt de santé publique, l'idée d'explorer comme intervention non-médicamenteuse l'utilisation d'un jeûne intermittent dans la prévention des pathologies chroniques rencontrées en médecine générale nous semble prometteuse.

Mots clés : jeûne, jeûne intermittent, restriction calorique intermittente, obésité, interventions non médicamenteuses, médecine générale.