

# LE JEÛNE ET LA CHIMIOTHÉRAPIE

MYTHE OU RÉELLE OPPORTUNITÉ ?

---

Mémoire de Master 2  
Healthcare business and Clinical Research  
MAÉLIA MONGNOT

Année 2022-2023

Directeur de mémoire, Mr Alexandre WALLARD

## Table des matières

I.	Introduction .....	4
II.	Méthodologie.....	6
III.	Résultats : la pratique du jeûne, questionnaire dans la population générale (application pratique) .....	8
a.	Démographie de l'échantillon ayant répondu au questionnaire .....	8
b.	Pratique du jeûne et résultats escomptés.....	9
c.	Encadrement par le corps médical de la pratique du jeûne .....	11
d.	Les effets observés suite à un jeûne.....	12
e.	Les pathologies motivant la pratique du jeûne. ....	13
IV.	Les mécanismes d'action suspectés .....	16
V.	Discussion.....	24
a.	Les raisons qui expliquent le peu d'études sur le sujet .....	27
b.	Les propositions de réponses face à ces problématiques.....	31
VI.	Conclusion .....	36
VII.	Sources consultées pour la rédaction de ce mémoire : .....	37

## Remerciements

L'écriture de ce mémoire n'a pas été une tâche aisée pendant cette année mouvementée pour moi, étudiante en pharmacie qui jusqu'en avril 2022, ne connaissais encore rien à la recherche clinique.

En septembre 2022, j'ai commencé le master 2 d'ILIS Healthcare business and Clinical Research en alternance ; une période pendant laquelle je devais à la fois assister à des cours, apprendre le métier d'ARC dans le service des opérations cliniques chez Bayer et passer les examens pour la validation de mon mémoire.

Depuis mars 2023, j'ai pris le poste d'attaché de recherche clinique (ARC) pour lequel j'avais été formée durant mon alternance. J'ai rejoint l'entreprise Labcorp, en travaillant pour le compte de l'entreprise Bayer qui m'a formée depuis avril 2022, où j'ai commencé en tant que stagiaire, et que je n'ai ensuite plus quitté.

Je tenais à remercier tout le service des opérations cliniques, qui m'a intégrée dès le début dans le service, dont chaque ARC m'a accordé du temps lorsqu'il le pouvait pour me montrer, m'expliquer, et m'entraîner au métier d'attaché de recherche clinique, et les professeurs du Master 2 de l'ILIS qui m'ont permis d'acquérir les compétences nécessaires au poste que j'occupe aujourd'hui.

Je tiens plus particulièrement à remercier :

- Pascal Dao Phan, grâce à qui je suis dans cette branche aujourd'hui, qui m'a convaincu de venir à Lille pour démarrer cette aventure, et qui m'a fait confiance pour intégrer son équipe d'ARC dès mars 2023, avant la fin de mon alternance, tout en me permettant de terminer mon cursus universitaire.
- Ingrid Garbé, qui m'a formée en même temps que 3 autres stagiaires et alternants, qui a su nous transmettre son expérience avec patience et bienveillance, et nous faire progresser rapidement pour les compétences requises pour le poste d'ARC.
- Romain Martel, Eloïse Fandi et Valentine Piettre, mes amis et collègues qui m'ont accompagnée depuis le début de cette aventure d'abord en tant que stagiaires, puis en tant qu'alternants dans le même service, et enfin en tant qu'ARC, embauchés tous les quatre après un grand Oral réussi. Vous avez été pour moi les collaborateurs, les membres des groupes de projet et collègues de présentations orales, les alliés dans l'adversité, le soutien dans les périodes chargées, et les amis bien sûr. Merci de votre aide, je n'aurais pas pu imaginer une équipe qui se complète aussi bien. Je vous souhaite à tous les 4 une belle réussite professionnelle et je sais que notre équipe soudée nous permettra de traverser les difficultés.
- Monsieur Alexandre Wallard, avec qui on a passé tant de samedis matin cette année et malgré l'heure matinale, dans la bonne humeur et le partage. Monsieur Wallard m'a appris à avoir un regard plus critique et plus aiguisé sur le monde de l'industrie pharmaceutique, de l'entreprise et de la recherche clinique. Il a toujours également proposé son aide et ses conseils lorsque j'en ai eu besoin pour guider mes choix de carrières, et son avis bienveillant a été pour moi un soutien précieux cette année. Merci également d'avoir accepté d'être mon directeur de mémoire, pour bien terminer cette année.

## I. Introduction

Depuis la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, et de plus en plus ces dernières années, le cancer est une priorité pour tous les chercheurs dans le domaine de la santé. Il s'agit d'une des principales causes de mortalité dans le monde, à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020<sup>1</sup>, soit presque un décès sur six. En outre, de nombreux cancers peuvent être guéris s'ils sont détectés tôt et traités efficacement. On comprend alors que la quête du traitement miracle contre le cancer soit un objectif prioritaire à atteindre dans le domaine de la santé, et que de nombreuses organisations continuent aujourd'hui à lever des fonds pour la recherche contre le cancer.

On parle du cancer (on peut aussi utiliser les termes tumeurs malignes et néoplasmes), mais il s'agit en réalité « des cancers », car Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales, à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. Ce sont les métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer.<sup>1</sup>

L'origine cellulaire du cancer, c'est-à-dire le tissu auquel appartient la première cellule cancéreuse qui se multiplie, permet de le définir. On peut citer par exemple pour les plus courants le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer colorectal, ou le cancer de la prostate. Chaque type de cancer est donc spécifique des caractéristiques du tissu d'origine dont il provient. Malgré un mécanisme commun, cette multiplicité d'expression du cancer en fait toute sa complexité, et rend la recherche d'un traitement d'autant plus difficile. Les armes thérapeutiques contre le cancer regroupent entre autres, la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie, pour ne citer que les plus communes. Et depuis ces 15 dernières années, les regards se tournent vers les thérapies ciblées, qui ne visent qu'un type de cancer spécifique, porteuses d'un espoir nouveau pour les cancers qui n'avaient pas encore trouvé de traitement efficaces jusqu'alors.

En somme, le cancer est principalement pris en charge aujourd'hui par une grande majorité de traitements issus de la médecine « conventionnelle »<sup>2</sup>, qui constitue la base des systèmes européens de protection sociale, celle qui a fait ses preuves par la méthode scientifique. De plus, malgré une nette amélioration de la survie face au cancer depuis ces 5 dernières années, les dommages aux organes et aux cellules suite à la chimiothérapie ou aux irradiations conduisent fréquemment à une diminution de la qualité de vie, associé à des symptômes physiques tels que des neuropathies, fatigue, douleur, anomalies cognitives.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Organisation mondiale de la santé, Article sur le Cancer publié le 2 février 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>2</sup> La médecine conventionnelle s'appuie sur des traitements qui ont obtenu une validation scientifique, soit par des essais cliniques, soit parce qu'ils bénéficient d'un consensus professionnel fort obtenu avec l'accord et l'expérience de la majorité des professionnels de la discipline concernée. Définition de [santé.gouv.fr](http://santé.gouv.fr) (Les pratiques de soins non conventionnelles) en mai 2023.

<sup>3</sup> Beckjord EB, Reynolds KA, van Londen GJ, et al. Population-level trends in posttreatment cancer survivors' concerns and associated receipt of care: results from the 2006 and 2010 LIVESTRONG surveys. *J Psychosoc Oncol.* 2014;

Cependant, les médecines non conventionnelles<sup>4</sup>, alternatives et complémentaires se développent en Europe et partout dans le monde. En outre, depuis le 29 mai 1997, l'Assemblée s'est positionnée sur le statut des médecines non conventionnelles en demandant à l'Union de s'engager dans un processus de reconnaissance des médecines non conventionnelles, après l'élaboration des études nécessaires et aussi de développer des programmes de recherche sur l'innocuité et l'efficacité de ces médecines.

Une des pratiques dont la popularité augmente en Europe et dans le reste du monde depuis quelques dizaines d'années est la pratique du jeûne, et notamment pour ses vertus thérapeutiques. Avec la démocratisation de la pratique du jeûne et une médiatisation croissante, de plus en plus de bienfaits lui sont attribués, et notamment sa capacité à traiter le cancer. Les témoignages de survivants du cancer ayant eu recours au jeûne se font de plus en plus nombreux, et le sujet des bienfaits du jeûne sur le corps se multiplie de façon courante dans de nombreux médias. Reste à savoir s'il s'agit d'un effet qui peut être démontré au cours d'étude, par la méthode scientifique, ou s'il s'agit simplement de cas exceptionnels, ne permettant pas d'apporter de preuves statistiquement significatives de son efficacité.

Ces dernières années, la recherche sur l'impact de l'alimentation sur la santé et l'apparition de cancers semble prendre en popularité. Par exemple, des études sur des jumeaux monozygotes suggèrent que les facteurs héréditaires représentent une part minime des facteurs favorisant l'apparition de néoplasies, et que les facteurs environnementaux sont les facteurs principalement associés à l'apparition de cancer. Il a été estimé que 42% de tous les cancers et 45% des morts dues au cancer sont attribuables à des facteurs de risque modifiables liés au mode de vie, comme le tabac, l'activité physique, la surcharge pondérale, et des facteurs liés au régime alimentaire comme la consommation d'aliments ultra-transformés, de viande rouge, faible consommation de fibres, de vitamines antioxydantes et de composés phyto-chimiques.<sup>5</sup> Le surpoids et l'obésité à eux seuls sont associés à un risque plus élevé de développer au moins 13 cancers, et la surcharge pondérale au moment du diagnostic est associée avec de moins bons résultats dans la plupart des cancers. Le jeûne, ou un régime alimentaire recréant les conditions du jeûne pour l'organisme, représente donc une réponse potentielle à la fois en termes de prévention et d'amélioration de l'efficacité des traitements du cancer.

Qu'en est-il alors de l'avis de la science sur cette pratique ? Quelles sont les conclusions tirées par les articles qui font état de la pratique du jeûne pendant un cancer ? Et les recommandations françaises suivent-elles les recommandations basées sur ces preuves scientifiques ?

Ces questions ont été le point de départ de mon investigation sur le sujet. Ce mémoire est découpé en plusieurs parties, à la manière d'un article scientifique, avec une introduction, une méthodologie, un développement, des résultats et une discussion.

---

<sup>4</sup> Dans la très grande majorité des cas, les pratiques de soins non conventionnelles n'ont pas fait l'objet d'études scientifiques ou cliniques montrant leurs modalités d'action, leurs effets, leur efficacité, ainsi que leur non dangerosité. Définition de [santé.gouv.fr](http://santé.gouv.fr) en mai 2023.

<sup>5</sup> Environmental risk factors for cancer - review paper, Anna Maria Lewandowska , Marcin Rudzki , Sławomir Rudzki , Tomasz Lewandowski , Barbara Laskowska, Epub 2018 Oct 17

En premier lieu, l'analyse des réponses au questionnaire m'a permis de mieux connaître la pratique du jeûne dans une population non médicale, et de soulever les questions à approfondir. Ensuite, un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles sur le sujet a été réalisé. Enfin, des solutions pour répondre à la problématique sont proposées.

## II. Méthodologie

Le choix d'approfondir mes connaissances scientifiques sur le jeûne et la chimiothérapie a été motivé par la curiosité face au manque de connaissances scientifiques sur l'utilisation du jeûne thérapeutique dans le cadre du cancer, encadré par des professionnels de santé en France.

L'application en vie réelle des principes de la recherche par un questionnaire, puis son analyse, permet d'en rappeler les grands principes scientifiques. Ces derniers rappellent également la nécessité de parution d'études robustes sur le sujet, afin que la seule information délivrée au public à ce sujet ne se limite pas à des témoignages isolés des effets du jeûne sur la santé. En outre, dans le cadre de la chimiothérapie qui plus est, le jeûne pourrait engendrer une pratique non encadrée par le corps médical potentiellement dangereuse, car dans de nombreux cas, les patients ayant suivi une chimiothérapie sont dénutris, et la diminution en apports caloriques peut dans ce cas être déconseillée ; d'où l'intérêt de réaliser un questionnaire en population générale pour se rendre compte de la popularité de cette pratique et de faire un point sur les connaissances scientifiques actuelles dans le domaine.

- Pour mieux me rendre compte de l'avis de la population générale sur le jeûne et de l'étendue de cette pratique, j'ai réalisé et diffusé un questionnaire semi-directif ouvert anonyme, ouverts pendant au moins deux mois (pour obtenir un nombre de réponses suffisant). Le questionnaire a été réalisé sur google form. Les questions ont été posées de la plus générale à la plus spécifique, et le questionnaire était conçu de sorte que certaines questions n'étaient accessibles qu'en fonction de la réponse à la question précédente, sous forme de question à tiroir. Par exemple, les questions sur les effets ressentis du jeûne n'ont été posées qu'aux participants ayant répondu « oui » à la question « avez-vous déjà pratiqué un jeûne ». La formulation des items et différentes questions est délibérément accessible à la population générale, en évitant les termes appartenant au vocabulaire médical, et en formulant de façon la plus neutre possible les questions pour ne pas influencer la réponse des participants. J'ai choisi de diffuser mon questionnaire pendant une durée de deux mois, durant les mois de février et mars 2023, sur le réseau social facebook, sur des groupes de personnes susceptibles d'apporter des réponses positives à mon questionnaire par exemple le groupe « Cancer : l'annonce, les traitements, et l'après-cancer... », « Jeûne hydrique long », « Jeûner à la maison », « Les Aliments contre le cancer », « Ensemble contre cette putain de maladie!!! LE CANCER ». Les personnes ayant répondues au questionnaire ne sont donc pas un échantillon représentatif de la population générale, mais représentent une partie de la population ciblée par le sujet de mon mémoire.

A travers ce questionnaire, je souhaitais obtenir des réponses issues d'échantillons de la population générale sur leur connaissances et pratique du jeûne, les avantages et inconvénients

selon les personnes le pratiquant, et si cette pratique était encadrée ou non par le corps médical. En faisant ce questionnaire, j'espérais également obtenir des pistes pour approfondir mes recherches, sur certains sujets ou certaines zones de France. Cependant, étant consciente que la population précise que je recherchais, c'est-à-dire des personnes atteintes d'un cancer, ayant reçu une chimiothérapie, et ayant pratiqué un jeûne, étant probablement restreinte et difficile à atteindre sans avoir accès à des dossiers médicaux, j'ai élargi mes questions au thème du jeûne et ses effets thérapeutiques en général.

Il aurait fallu trouver une façon d'atteindre la population ciblée avec le questionnaire pour répondre plus précisément au sujet du mémoire, mais pour des raisons de temps et de réglementation stricte sur les données personnelles de santé, j'ai fait le choix d'avoir un questionnaire traitant du sujet de façon plus vaste, afin d'obtenir des pistes d'exploration du sujet.

Pour obtenir des réponses plus homogènes, j'ai choisi de faire un questionnaire semi directif, en proposant des questions à choix uniques à la plupart des questions afin de faciliter l'analyse des résultats, et des questions à réponses courtes libres pour les champs où une multiplicité de réponses étaient possible et pour lesquelles je souhaitais être guidée sur une piste à suivre.

- Afin de mieux cerner ma problématique, la deuxième étape de ce mémoire a consisté en des recherches bibliographiques sur le domaine d'intérêt, à savoir trouver des études cliniques sur la pratique du jeûne en tant que traitement additionnel aux thérapies classiques du cancer comme la chimiothérapie, ou plus globalement sur les effets du jeûne sur l'organisme, et les mécanismes d'action suspectés. J'ai aussi consulté de nombreux médias et documentaires sur le sujet pour agrandir mon domaine de recherches comme le documentaire de Thierry de Lestrade & Sylvie Gilman « Le jeûne, une nouvelle thérapie » diffusé sur Arte. La recherche d'articles scientifiques a été réalisée grâce à deux plateformes principales : Pubmed et google Scholar. Les mots utilisés pour trouver des articles pertinents sont « fasting », « cancer », « chemotherapy », « diet effects ». Les sources de ces articles ont également été consultées afin de trouver d'autres articles pertinents sur le sujet. Les moteurs de recherche tels que google ont été utilisés pour trouver des définitions, consulter des aspects plus règlementaires sur la pratique du jeûne, ou encore pour trouver des études cliniques en cours, qui ne sont donc pas encore publiées sur les plateformes citées précédemment.

- Enfin, dans la dernière partie en discussion, les limites des résultats obtenus par le questionnaire sont exposées et des hypothèses sur des solutions qui pourraient être mises en place afin de répondre à la problématique sont proposées.

### III. Résultats : la pratique du jeûne, questionnaire dans la population générale (application pratique)

Les questions et réponses aux questionnaires ont été regroupées par thème, afin de faciliter la lecture. Cependant, cette répartition en thèmes n'était pas visible lors de la lecture du questionnaire par les participants.

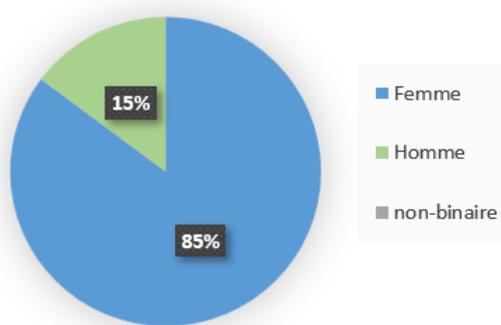
#### a. Démographie de l'échantillon ayant répondu au questionnaire

En premier lieu, une rapide analyse des données démographiques de l'échantillon de personnes ayant répondu au questionnaire me permettra ensuite de déterminer la représentativité de ce dernier. Il est important de garder en tête ces données pour l'interprétation des résultats. J'ai également rajouté deux questions sur les connaissances générales sur la pratique du jeûne, qui seront posées à toutes les personnes répondant au questionnaire, qu'elles aient pratiqué le jeûne ou non.

Sur 54 répondants au questionnaire en tout, 40% ont entre 18 et 25 ans. Cette prévalence importante est probablement corrélée à l'utilisation des réseaux sociaux qui reste plus importante sur cette tranche d'âge. 30% a entre 25 et 45 ans. 28% a entre 45 et 65 ans. 2% a plus de 65ans.

Pour augmenter la proportion de personnes ayant potentiellement reçu une chimiothérapie et pratiqué un jeûne, on pourrait imaginer des moyens de diffusion du questionnaire ciblant une population plus âgée, le cancer étant une maladie dont la fréquence augmente avec l'âge.

#### Répartition des sexes de l'échantillon

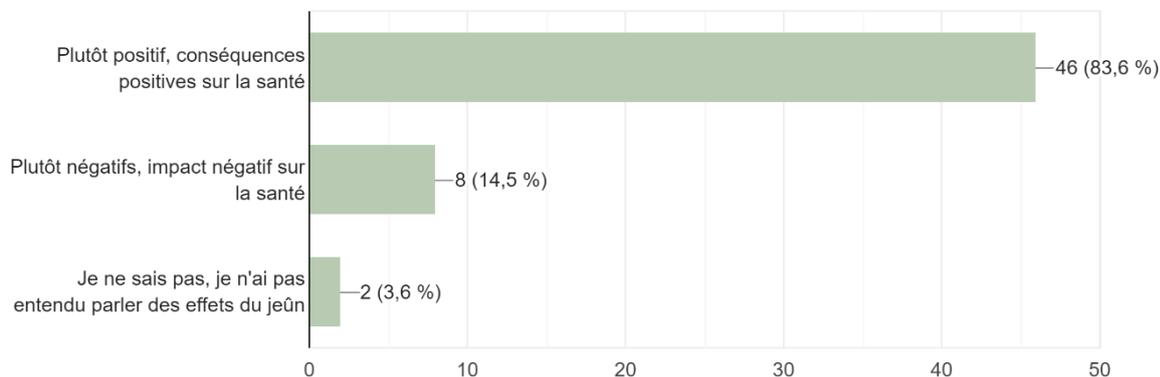


De plus, 85% des personnes ayant répondu au questionnaire était des femmes. La raison de cette disproportion n'est pas clairement identifiable, mais il est possible que la majorité des personnes représentée sur les groupes de soutien et d'entraide contre le cancer ou bien portant sur la pratique du jeûne soient composés majoritairement de femmes.

La majorité de l'échantillon (93%) ayant répondu au questionnaire a déjà entendu parler de la pratique du jeûne. Le but de cette question n'était pas de connaître la qualité des informations transmises au sujet du jeûne, mais de se rendre compte de la popularité de la pratique, et par extension de sa médiatisation. Ces résultats ne sont pas étonnants étant donné les groupes ciblés sur lesquels a été publié le questionnaire, mais ils confirment que la population ciblée est probablement plus informée que la population générale sur cette pratique.

Quel(s) avis avez-vous sur cette pratique, concernant l'impact sur la santé ?

55 réponses



La dernière question de cette première partie portait sur l'avis général sur cette pratique, qu'elle soit pratiquée ou non. 84% des répondants ont un avis plutôt positif sur cette pratique, mais on observe tout de même parmi eux 14% qui ont un avis négatif sur cette pratique, et parmi eux, aucun n'a pratiqué le jeûne.

#### b. Pratique du jeûne et résultats escomptés.

La suite du questionnaire est ensuite proposée en fonction des réponses précédentes des participants, et le nombre de total de répondants à chaque question peut donc varier. Elle porte sur la pratique du jeûne par les participants.

La proportion d'individus ayant déjà réalisé un jeûne d'au moins 24h est de 54%. Il s'agit d'une donnée intéressante car la répartition des personnes ayant pratiqué ou non un jeûne est très différente de la répartition précédente concernant l'avis général des effets de cette pratique.

On en conclue qu'un avis positif sur les effets sanitaires de cette pratique n'est pas le seul facteur à prendre en compte pour déterminer la pratique ou non du jeûne. Cette donnée indique qu'il y a des freins à cette pratique qui vont au-delà d'un avis positif sur ses effets pour la santé.

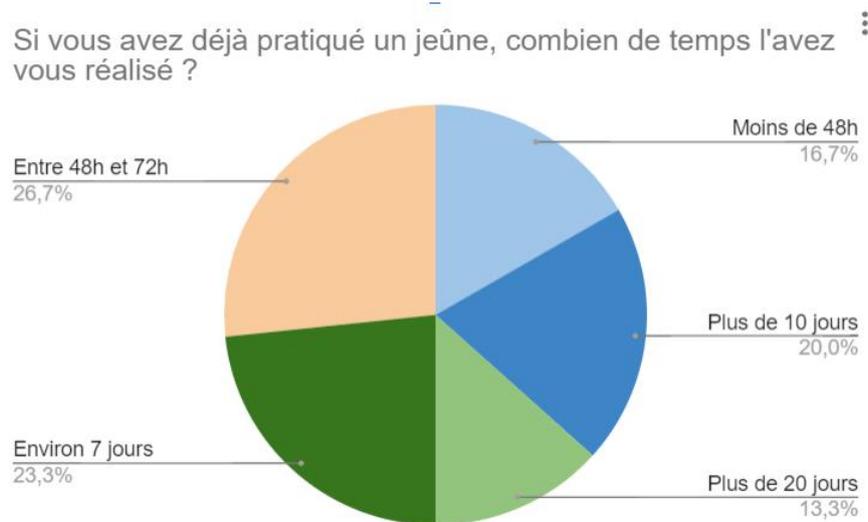
Parmi les personnes ne pratiquant pas le jeûne, je trouvais intéressant d'explorer les raisons invoquées par les répondants, pour avoir des pistes de réflexion sur les freins à sa pratique.

Parmi les personnes ne pratiquant pas le jeûne, on distingue :

- Ceux qui ont un **avis plutôt négatif** par rapport à ses conséquences sur la santé. On retrouve 7 répondants, qui pensent que le jeûne n'a pas d'intérêt pour la santé, voire peut être dangereux.
- Ceux qui ont un **avis plutôt positif** sur ses conséquences sur la santé. Parmi ces 16 personnes, les raisons de ne pas pratiquer le jeûne sont le **manque d'intérêt** (3 personnes), un **manque d'envie/motivation** (6 personnes), et un **inconfort** (faim/fatigue pour 3 personnes).

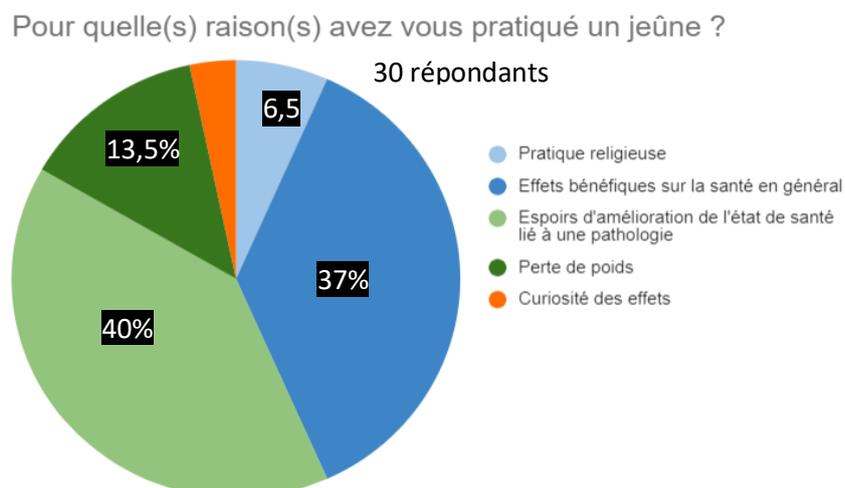
Il est intéressant de noter les freins à cette pratique, d'autant plus chez les personnes pensant que ce dernier a un effet bénéfique pour la santé. Il semble que le jeûne soit perçu comme contraignant et inconfortable pour les individus et que ces raisons soient un frein majeur à cette pratique.

Sur 30 répondants, la durée des jeûnes est très variable et leur répartition est plutôt équilibrée parmi les tranches de durée ciblées. Ces durées avaient été déterminées grâce à la consultation de documentaires, reportages et témoignages sur la pratique du jeûne, qui m'a permis de cibler les périodes critiques d'un jeûne.



Une autre question que je souhaitais explorer à travers ce questionnaire était les raisons invoquées par les participants à pratiquer le jeûne, afin de mieux comprendre quelle population était intéressée par cette pratique, et si le jeûne était souvent pratiqué dans l'attente de résultats bénéfiques pour la santé. Parmi les répondants, plus de 80% pratiquaient un jeûne thérapeutique, c'est-à-dire dans le but d'améliorer sa santé, soit pour diminuer les symptômes de maladies, soit pour les prévenir (définition du ministère de la santé).

On note que 13% des répondants pratiquent le jeûne pour des raisons de perte pondérale. Même si ce questionnaire est fait sur un petit échantillon de la population, la perte de poids semble représenter une deuxième raison majeure de la pratique du jeûne.



### c. Encadrement par le corps médical de la pratique du jeûne

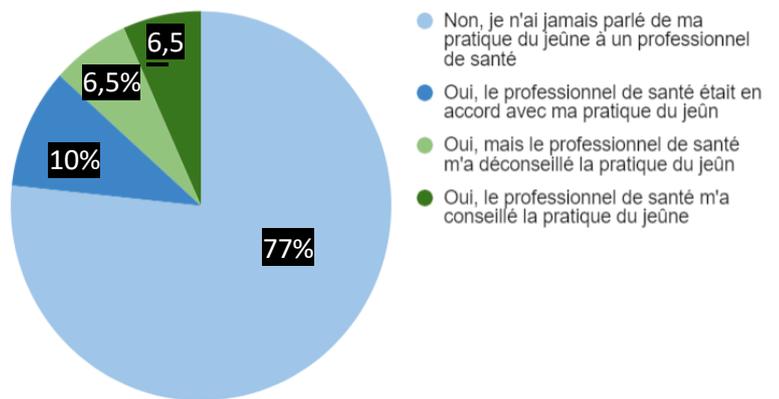
Les questions suivantes permettent de faire le lien avec la prise en charge médicale concernant le jeûne, et son encadrement. L'enquête révèle que **90% des répondants ont pratiqué un jeûne sans suivi médical**, alors même que plus de 50% des personnes ont pratiqué des jeûnes de plus de 7 jours.

Il est intéressant de noter que sur cet échantillon, la majorité des participants pratiquent le **jeûne sans encadrement médical**, la privation de nourriture pendant une longue période pouvant pourtant représenter un danger pour la santé dans certains cas. Il serait pertinent de se pencher sur le pourquoi de ce résultat, en se demandant si le manque d'encadrement de cette pratique pourrait constituer un risque sanitaire non couvert par l'offre médicale.

Pour pousser la question sur le lien entre la pratique du jeûne et le suivi par des professionnels de santé, je souhaitais savoir si les personnes pratiquant un jeûne parmi les répondants du questionnaire, avaient reçu un avis du corps médical, même s'ils réalisaient cette démarche d'eux même.

Sans surprise, la majorité des répondants n'avaient pas reçu d'avis médical concernant leur pratique.

Nombre de Avez-vous eu un avis médical concernant votre pratique du jeûne ?

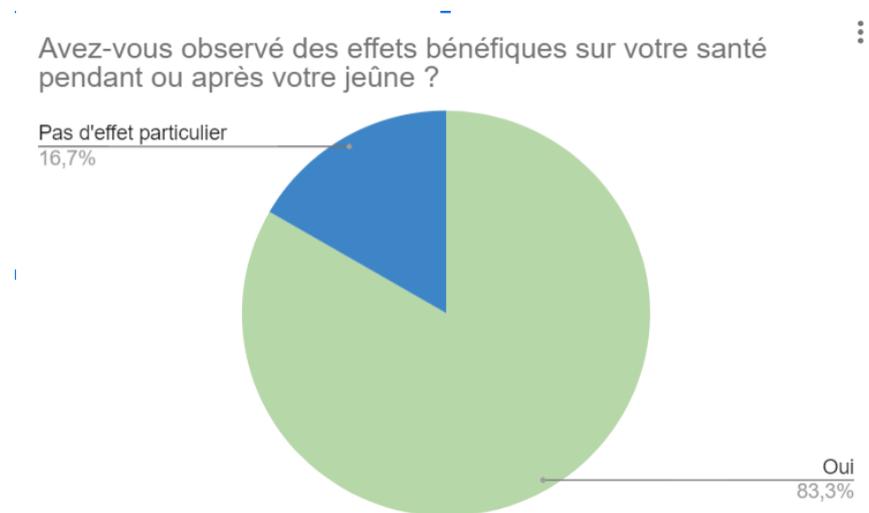


On note tout de même que 6 personnes ont reçu des avis du corps médical, 2 cas où le jeûne a été déconseillé, et 4 cas où le professionnel de santé était en accord ou a conseillé la pratique du jeûne. Selon moi, cette donnée peut être faussée par la sélection des répondants au questionnaire, dont la majorité est issue d'un groupe d'entraide sur un réseau social, ce qui expliquerait que la majorité des personnes ne soient pas suivies par un professionnel de santé, et aient besoin d'un soutien sur un groupe tel que celui-ci sur les réseaux. Les réponses auraient pu être différentes si les sujets avaient tous été sélectionnés sur le critère de consultation d'un diététicien par exemple, ou parmi des patients suivis après une chimiothérapie.

La réponse précédente nous indique également une information sur la représentativité de notre échantillon en termes de représentativité religieuse. En effet, la question de la pratique religieuse est pertinente lorsqu'on parle de la pratique du jeûne, puisque le ramadan, qui est une forme de jeûne est pratiqué par environ 2/3 des musulmans en France. Selon les dernières informations disponibles sur le sujet, en France, environ 4 millions de personnes pratiquent le ramadan chaque année soit près de 6% de la population. Ici la proportion de sujets ayant répondu « pratique religieuse » au questionnaire semble correspondre à la même proportion dans la population générale.

#### d. Les effets observés suite à un jeûne.

Après les raisons et les idées préconçues sur le jeûne, les questions suivantes permettent d'obtenir des réponses quant aux effets obtenus suite au jeûne parmi les participants en ayant déjà pratiqué (30 répondants). Parmi ces derniers, 83% avaient observé des effets bénéfiques sur la santé après leur jeûne.



Ne souhaitant pas proposer une liste limitante de choix parmi les effets possibles du jeûne sur la santé, j'ai proposé une réponse ouverte concernant les effets bénéfiques ressentis par les participants ayant répondu positivement à la question précédente (25 réponses). La liste ci-dessous est subjective, les effets cités n'étant pas mesurés par des méthodes objectives scientifiques, mais sa consultation permet tout de même de donner des pistes de recherche quant aux effets potentiels que le jeûne pourrait entraîner sur la biologie humaine. J'ai regroupé les réponses obtenues en grands domaines thérapeutiques :

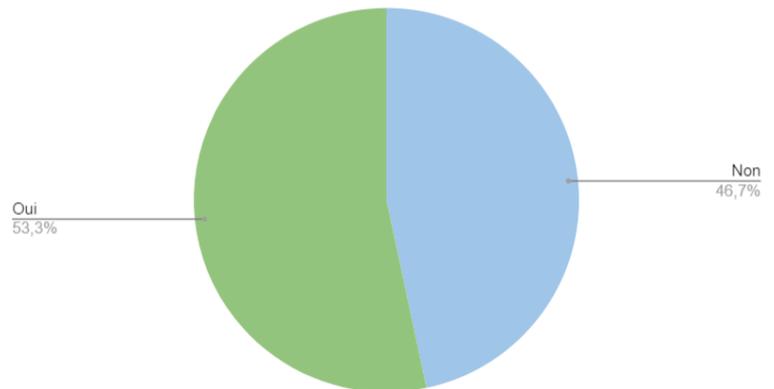
- **Système nerveux central** : amélioration de la concentration, diminution de douleurs, amélioration des capacités mémorielles, diminution de la fatigue, diminution des acouphènes, sensation d'augmentation de l'énergie, sensation d'apaisement,
- **Système osseux et articulaire** : meilleure cicatrisation articulaire, renforcement osseux, diminution des douleurs articulaires, diminution de l'inflammation articulaire chronique
- **Effets cutanés** : peau plus lumineuse, diminution de l'urticaire, disparition de taches cutanées, diminution des éruptions cutanées du visage, diminution d'eczéma,
- **Système métabolique** : perte de poids,
- **Système cardio-vasculaire** : diminution de l'hypertension artérielle, amélioration de la « circulation sanguine »
- **Système digestif** : diminution des ballonnements, diminution des nausées,
- **Système immunitaire** : diminution des symptômes de réactions allergiques, diminution d'apparition de symptômes de rhumes dans la période hivernale, diminution du nombre de nodules mammaires, disparition de kystes, diminution de l'inflammation
- **Effets oculaires** : amélioration de la vision
- **Système endocrinien** : régulation du cycle menstruel, rétablissement d'une normothyroïdie.

Ces effets observés par les répondants devront être confirmés par des observations se basant sur la méthode scientifique pour confirmer s'il s'agit statistiquement d'effets bénéfiques attribuables à la pratique du jeûne. La partie IV détaillera les mécanismes d'action suspectés et les effets du jeûne sur la santé.

### e. Les pathologies motivant la pratique du jeûne.

Parmi les 30 répondants **ayant réalisé un jeûne, 16 avaient une pathologie** dont ils espéraient voir les symptômes s'améliorer avec le jeûne. En outre, parmi ces 16 personnes, 80% d'entre elles n'avaient pas parlé à un professionnel de santé de leur pratique du jeûne. On peut mettre ce résultat en parallèle à une réponse précédente, qui indiquait que **seulement 10% des personnes ayant pratiqué un jeûne avaient été suivies médicalement**, et 77% n'avait pas parlé de leur pratique du jeûne à un professionnel de santé.

Avez-vous une pathologie chronique, pour laquelle, selon vous, le jeûne pourrait avoir un effet bénéfique ?



On note également que parmi les 30 répondants, 4 avaient ou avaient eu un cancer, et n'avaient pas été encadrés par le corps médical quant à leur pratique du jeûne. En outre, la pratique du jeûne avait été abordée par le patient mais cette pratique n'avait ni été encouragée, ni conseillée par le corps médical.

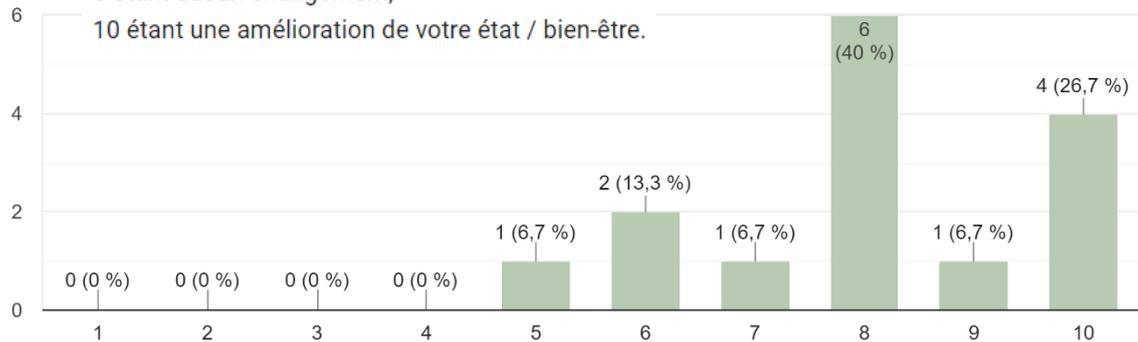
Le rapprochement de ces informations indique qu'il y a une nécessité d'augmenter le suivi de cette pratique dans la population générale par les professionnels de santé, notamment lorsque les patients sont déjà suivis pour une pathologie connue. Il serait bon d'intégrer un suivi plus holistique des patients dans leur mode de vie, notamment leurs habitudes alimentaires qui peuvent entraîner des conséquences importantes sur un traitement ou la prise en charge de la pathologie. Il existe un réel besoin médical non comblé ici, puisque la pratique du jeûne, qui on le verra par la suite, a de multiples effets sur la physiologie de l'organisme, doit être plus encadrée et suivie, afin de montrer ses effets par la méthode scientifique.

La question suivante interrogeait les pathologies dont les répondants, qui pensaient que la pratique du jeûne pourrait avoir des effets bénéfiques sur leur pathologie, étaient atteints. En voici la liste exhaustive : Acouphènes, hyperacousie, vertiges, Syndrome d'Ehlers Danlos, Hypertension, Intestin irritable, constipation, douleurs musculaires, Hypothyroïdie et asthme, Hypertension, diabète, « foie gras », Fatigue chronique, problèmes intestinaux, Obésité/syndrome métabolique, Mucoviscidose et cancer, fibromyalgie, Syndrome myélodysplasique, cancer thyroïdien, maladie auto-immune, Leucémie myéloblastique aiguë, Polyarthrite rhumatoïde.

Il serait intéressant d'obtenir une plus grande quantité de réponses, afin de pouvoir ensuite explorer dans le cas de chaque pathologie, l'intérêt potentiel du jeûne et ses effets. On pourrait imaginer qu'un questionnaire tel que celui-ci, s'il était bien construit et dont la diffusion permettrait d'assurer la représentativité de la population, pourrait être l'étape préliminaire afin de déterminer le besoin d'études qui doivent être menées pour identifier les différentes indications du jeûne.

Si vous avez observé un changement des symptômes de votre pathologie en lien avec votre pratique du jeûne, pouvez vous noter de 1 à 10 le changement ?

15 réponses 1 étant une aggravation de votre état,  
5 étant aucun changement,  
10 étant une amélioration de votre état / bien-être.



Parmi les 15 participants ayant observé des effets bénéfiques du jeûne par rapport à leur pathologie, je souhaitais que les participants puissent noter sur une échelle de 1 à 10 l'amélioration de leur état de santé qu'ils avaient ressenti. Cette question n'est pas très informative, car une échelle plus objective créée avec une évaluation objective des symptômes permettrait une évaluation plus concrète et moins sujette à l'interprétation et à la variabilité inter-individuelle, mais une telle évaluation n'était pas possible dans le cas de ce questionnaire, étant donné la multiplicité des domaines thérapeutiques sur lesquels le jeûne aurait pu avoir un effet. On peut tout de même noter **qu'aucun répondant n'a observé une aggravation de ses symptômes**, et que la majorité observait une amélioration notable de leurs symptômes.

Enfin, pour conclure le questionnaire, je souhaitais savoir si la possibilité de réaliser un jeûne encadré par le corps médical changerait la réponse des participants par rapport au nombre de personnes l'ayant déjà réalisé.

Si vous étiez suivi médicalement et qu'un jeûne pouvait améliorer les symptômes de votre pathologie, pensez-vous que vous feriez un jeûne ?

16 réponses



Il s'avère que sur les 16 participants **ayant une pathologie chronique** pour laquelle le jeûne pourrait avoir un effet bénéfique, **100% souhaiterait au moins essayer de pratiquer le jeûne s'il était encadré par le corps médical**. Cependant, vu le faible nombre de participants répondants à la question à cette étape du questionnaire, il serait intéressant pour une meilleure interprétation de diffuser le questionnaire à une plus grande échelle et sur une plus grande période afin d'obtenir plus de réponses.

Ici encore, on constate qu'il y a un besoin médical non couvert. Si le jeûne s'avère bénéfique dans certains cas, il est nécessaire de mettre en place un système de santé qui encadre et propose le jeûne comme un des outils de l'arsenal thérapeutique à disposition du médecin, d'autant qu'il est facile à mettre en œuvre, peu coûteux et suffisamment médiatisé pour être connu de tous les patients.

Le questionnaire se terminait par des questions destinées à la population cible que je recherchais, c'est à dire des patients ayant subi une chimiothérapie et ayant pratiqué un jeûne, comme par exemple « Si vous êtes ou avez été atteint d'un cancer, quel a été le discours médical par rapport à la pratique du jeûne avant/pendant/après les séances de traitement (chimiothérapie/radiothérapie/immunothérapie,etc) ? ».

Cependant, étant donné qu'un seul répondant était concerné par ces questions, j'ai décidé de ne pas analyser ces données. Néanmoins, je pense que des questions sur le sujet pourraient tout de même être pertinentes à explorer si une étude ou questionnaire de plus grande envergure était mis en place.

Pour terminer, le questionnaire laissait la possibilité aux répondants de laisser un commentaire afin de pouvoir laisser des remarques ou conseils pour améliorer le questionnaire, et en sont ressortis deux informations pertinentes, qui pourront être ajoutées si ce questionnaire devait être mis en place à plus grande échelle :

- Poser une question sur les pathologies pour lesquelles le jeûne n'a pas eu d'effet
- Ajouter la possibilité de citer tous les effets indésirables liés à la pratique du jeûne.

Après avoir exploré les croyances et attentes de la population générale à travers ce questionnaire, un point sur l'étendue des connaissances actuelles sur les effets du jeûne sur la physiologie de l'organisme était nécessaire, afin de pouvoir mieux cerner quelles étaient les connaissances encore nécessaires à approfondir dans le domaine et quel type d'étude avait été mis en place ou devait être mis en place pour confirmer ou infirmer les croyances concernant les effets bénéfiques autour du jeûne en combinaison de la chimiothérapie.

#### **IV. Les mécanismes d'action suspectés**

Le jeûne a des effets sur la biologie du corps humains largement étudiés, que l'on peut découper en différentes phases, elles-mêmes étant ensuite la cause des différentes phases ressenties par l'individu lors de sa pratique, qui justement, mériteraient d'être connues des professionnels de santé afin d'encadrer cette pratique dans les domaines où elle pourrait être pertinente.

- PHASES DU JEÛNE : ÉTAPE N°1 De 0 à 4 heures environ après la dernière prise alimentaire

Lorsque nous consommons un aliment, il passe par le système digestif qui va le décomposer en éléments simples assimilables ; les glucides sont découpés en sucre simple, les protéines sont découpées en acides aminés, les graisses sont découpées en acide gras. Ces éléments, comme les sucres, dont nous allons parler plus précisément, vont pouvoir alors traverser la barrière intestinale pour arriver dans le sang. Les glucides sont une source d'énergie importante pour les cellules de l'organisme.

Ainsi, lorsque nous mangeons, le corps en profite pour constituer des réserves de glucose. On appelle ce processus la gluconéogenèse qui permet, dans le foie et les muscles, la synthèse du glycogène à partir du glucose. D'autre part et en temps normal, le taux de sucre dans le sang, appelé aussi glycémie, doit être impérativement compris entre 0,7 g / litre et 1,4 g / litre. Lorsque nous mangeons, la glycémie pourrait largement dépasser ces valeurs, surtout à la suite d'un copieux repas.

C'est pourquoi, lors de toute prise alimentaire, le corps déclenche la production d'une hormone protéique appelée **insuline**. Elle va avoir une action hypoglycémisante, c'est à dire qui va diminuer le taux de sucre dans le sang. En effet, le rôle de l'insuline est de faire rentrer le sucre dans les cellules, mais aussi d'envoyer un signal de stockage : le corps va alors transformer en graisse les sucres présents dans le sang, puis les stocker dans les tissus adipeux, on appelle ce processus la lipogenèse.

Par ce biais la glycémie va pouvoir rester stable même après l'ingestion de beaucoup de sucres. Puis au bout d'un certain temps, en l'absence de prise alimentaire, la glycémie et la production d'insuline vont chuter. Comme nous l'avons évoqué précédemment, le corps va tout faire pour maintenir sa glycémie supérieure à 0,7 g / litre et va alors déclencher successivement plusieurs mécanismes dits hyperglycémiant.

SYMPTÔMES ASSOCIÉS COURANTS : Torpeur ou somnolence après des repas très copieux.

- PHASES DU JEÛNE N°2 : Entre 4 à 16 heures environ après la dernière prise alimentaire

La quantité de sucre dans le sang, issue de la digestion du dernier repas, commence à chuter et le foie va commencer à libérer le glycogène, qui est la seule forme de stockage de glucides dans le corps. La libération de glycogène va atteindre son maximum environ 6h après la dernière prise alimentaire. Ce glycogène se trouve en quantité limitée dans le foie et les muscles, il doit être régulièrement réapprovisionné. Lorsque le glycogène est décomposé en molécules de glucose, pour les besoins en énergie du corps, on appelle ce processus la glycogénolyse. Durant cette première phase, le carburant du corps est avant tout le glycogène libéré, et dans une moindre mesure la néoglucogenèse. Si le corps a des difficultés à fonctionner sur ces 2 mécanismes, il peut déclencher la production d'adrénaline, hormone hyperglycémiant.

SYMPTÔMES ASSOCIÉS COURANTS : Légère nervosité si production d'adrénaline. Sensation de ventre creux ou de vertige si le jeûneur n'est pas habitué à jeûner régulièrement.

- PHASE N°3 : De 16 à 32 heures environ après la dernière prise alimentaire

Comme il y a peu de réserves de glycogène dans le foie et dans les muscles, ces dernières vont rapidement chuter. Un autre mécanisme hyperglycémiant est utilisé pour maintenir la glycémie constante : la néoglucogenèse. Elle est la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques tels que les acides aminés issus des protéines et les acides gras issus des réserves lipidiques. Le corps va alors utiliser les tissus musculaires et les graisses pour fonctionner. Toutefois, on voit rapidement apparaître une augmentation importante du niveau d'hormone de croissance qui va limiter la dégradation des tissus musculaires, en faveur d'une dégradation des graisses, afin d'éviter une perte musculaire trop importante. Contrairement à la réserve de glycogène, les graisses constituent une réserve bien plus importante de glucose pour l'organisme.

On appelle lipolyse le processus de dégradation des lipides consommés ou stockés. Les stocks de lipides dans l'organisme sont principalement des triglycérides, composé de 3 acides gras associés à une molécule de glycérol. Les triglycérides vont alors logiquement être décomposés en glycérol, utilisés pour la néoglucogenèse, et en acide gras, utilisés directement par de nombreux tissus du corps comme substrat énergétique (sans être converti en glucose). A l'exception du cerveau car ils ne peuvent pas passer la barrière hémato encéphalique.

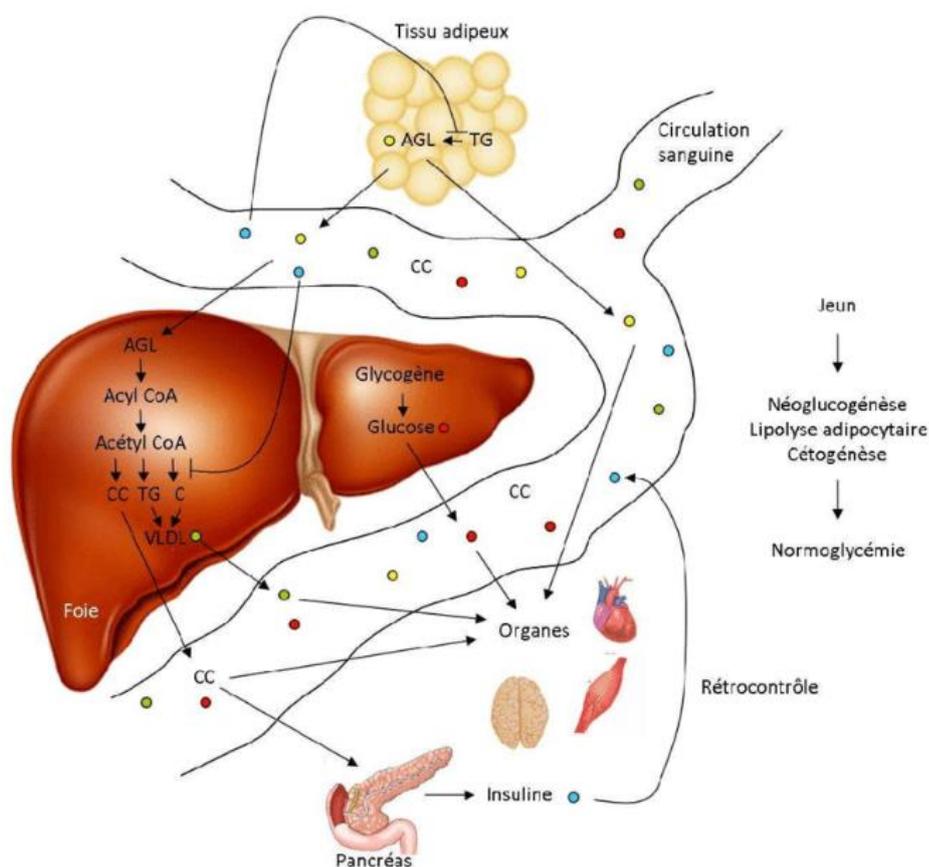
SYMPTÔMES ASSOCIÉS COURANTS :

Début de fonte musculaire et grasseuse. Ils peuvent être courants mais pas forcément pour chaque jeûneurs. Baisse d'énergie et tension, crise de nettoyage comme des éruptions cutanées, des inflammations urinaires, de la toux, de la fièvre, des nausées et vomissements, des céphalées continues ou pulsatiles.

- PHASE N°4 : Au-delà de 120h après la dernière prise alimentaire

La néoglucogénèse commence à diminuer de façon importante parce que le niveau d'insuline diminue fortement. Le glucose produit grâce à la néoglucogénèse ne peut donc plus entrer et être utilisé par les cellules en l'absence d'insuline. Le glucose va alors devenir un carburant limité pour le cerveau et les cellules de l'organisme. Comme le cerveau se nourrit essentiellement de glucose, qu'il ne peut pas se nourrir d'acides gras, et que les cellules ne peuvent plus se nourrir en glucose par manque d'insuline le corps va alors produire un nouveau carburant capable de faire fonctionner à la fois le cerveau et l'organisme : les corps cétoniques.

Ils sont produits à partir de la métabolisation des graisses. On dit alors que l'organisme rentre en état de cétose. C'est à dire que le corps tire essentiellement son énergie des corps cétoniques, et à moindre mesure du glucose. L'entrée en cétose arrive autour de 36 h pour une personne en jeûne sec, et autour de 3 jours pour une personne en jeûne hydrique.



La présence importante de corps cétoniques va faire cesser complètement la dégradation des protéines en faveur uniquement des graisses. Cette accumulation des corps cétoniques dans le sang va l'acidifier. Elle va donc provoquer une diminution du Ph en dessous de 7,35, sans aller pour autant en deçà d'un seuil critique.

On appelle ce phénomène la crise d'acidose. On suppose que le phénomène d'autophagie significative, c'est à dire l'autophagie élevée, démarre entre 24h et 48 h après la dernière prise alimentaire, en fonction du type de jeûne et de la personne.

Entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour arrive la phase de compensation et d'équilibre où l'humeur s'améliore, la faiblesse disparaît et la perte de poids se stabilise.

#### SYMPTÔMES ASSOCIÉS COURANTS :

Forte haleine dû à la présence des corps cétoniques. La masse musculaire se maintient car le corps ne puise plus son énergie dans les tissus musculaires, mais la fonte de la masse graisseuse continue. La crise d'acidose provoque un malaise général avec des symptômes comme la fièvre, une baisse d'énergie, une susceptibilité, des nausées, et tous les autres symptômes évoqués dans la phase 3. Le jeûneur ne ressent aucune faim car il est nourri de façon endogène par les graisses. Les symptômes de la phase acidose se calment par la suite, lors de la phase de compensation. La fin de la phase 4 est marquée par le retour de la faim.

Cette description des effets ressentis au cours du jeûne est issue de connaissances générales sur le fonctionnement de l'organisme et de témoignages et support de formation sur la pratique du jeûne. Le fonctionnement général du maintien de l'homéostasie de l'organisme au cours d'un jeûne est globalement connu et compris, mais les mécanismes mis en cause par les cellules durant cette pratique sont encore en cours d'étude.

On peut trouver une littérature assez riche dont les conclusions se basent sur des expériences *in vitro*, *in vivo* chez l'animal ou chez l'homme. Cependant, un des facteurs sur lequel il faut rester vigilant quant à l'interprétation des données est la définition du jeûne de chaque étude.

En parallèle, pour comprendre comment le jeûne peut avoir des effets sur le traitement du cancer, il convient aussi d'expliquer comment fonctionne la chimiothérapie. En oncologie, les cellules cancéreuses sont ciblées par des chimiothérapies génotoxiques qui induisent la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). Ces médicaments sont censés toucher plus sévèrement les cellules cancéreuses, cependant ils induisent beaucoup d'effets secondaires.

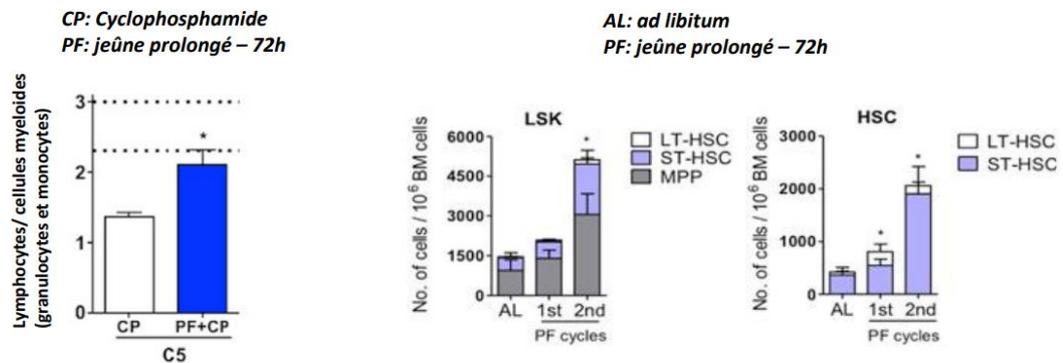
En effet, un des aspects qui rend le sujet particulièrement délicat à interpréter par la méthode scientifique est l'absence d'une définition unique et précise de ce qu'on appelle « le jeûne ». On entend souvent la privation de nutriments à travers ce terme, mais la durée de cette privation est variable ainsi que la quantité de nutriments autorisée durant la durée de l'expérience. Toutefois, les hypothèses sur les mécanismes responsables de l'effet du jeûne sur les cellules cancéreuses sont proposées dans la littérature.

Le jeûne améliorerait la réponse des cellules à la chimiothérapie grâce à plusieurs mécanismes 6 et 7:

- En permettant une réparation de l'ADN dans les tissus sains contrairement aux cellules cancéreuses,
- En stimulant le mécanisme d'autophagie qui protège les cellules contre les dommages aux organites, ainsi que contre certaines cellules cancéreuses. L'autophagie est stimulée pour permettre l'adaptation et la survie des cellules soumises à des conditions de stress.
- En protégeant le système hématopoïétique, permettant une reconstitution du système immunitaire plus rapide suite l'immunosuppression induite par la chimiothérapie. Chez les mammifères, le jeûne prolongé induit une réduction d'IGF-1 et de PKA qui augmente l'auto-renouvellement des cellules souches.<sup>8</sup>

Retour rapide des lymphocytes après une chimio-thérapie

Augmentation des cellules souches après un vs deux cycles de jeûne



Cheng et al; Cell; 2014

- En altérant le phénomène d'apoptose - en augmentant la sensibilité des cellules cancéreuses au signal d'apoptose et minimisant les dommages cellulaires causés par l'apoptose dans les cellules saines – Ces résultats proviennent d'études précliniques chez des souris et ont suggéré que le jeûne activerait des voies métaboliques et immunologiques augmentant la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie,

<sup>6</sup> Mehdi Sadeghian, Sepideh Rahmani, Saman Khalesi, Ehsan Hejazi, **A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy**, Published: October 22, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.037>

Safdie FM, Dorff T, Quinn D, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988-1007. doi:10.18632/aging.100114

Longo VD, Fontana L. Caloric restriction and cancer: a review of the literature and implications for future research. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(9):549-559. doi:10.18632/aging.100191

Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*. 2011;30(30):3305-3316. doi:10.1038/onc.2011.91

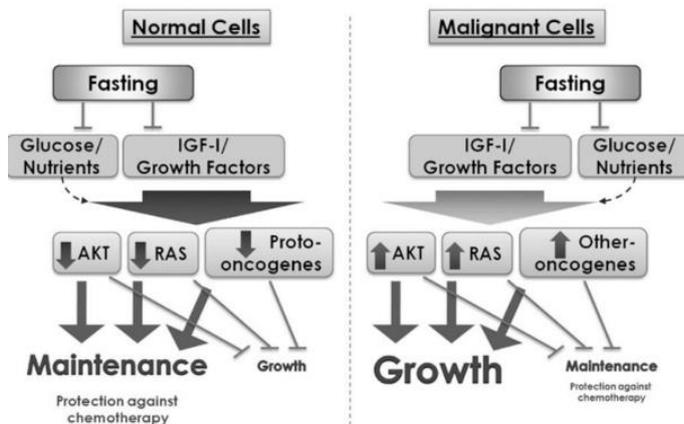
Brandhorst S, Longo VD. Fasting and caloric restriction in cancer prevention and treatment. *Recent Results Cancer Res*. 2016;207:241-266. doi:10.1007/978-3-319-42118-6\_11

<sup>7</sup> **Y a-t-il des effets bénéfiques à faire un jeûne?** Christian Mottet, MD PhD Sophie Sierro, PhD, consulté le 29 may 2023, [https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/glg/documents/glg\\_symposium\\_gastro-enterologiemici\\_fev2016\\_mottet.pdf](https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/glg/documents/glg_symposium_gastro-enterologiemici_fev2016_mottet.pdf)

<sup>8</sup> feyan et al; Trends in molecular medicine; 2012

tout en réduisant les effets secondaires associés à la chimiothérapie, tels que l'hépatotoxicité ou les nausées.

- En diminuant le nombre de lymphocytes T régulateurs et en augmentant la sensibilité d'activation des lymphocytes CD8. Le jeûne a des effets sur la réponse immunitaire, ce qui peut aider à contrôler la croissance des cellules cancéreuses.
- En entraînant une réduction de l'insuline et une augmentation de l'insuline-like growth factor (IGF-1), ce qui peut inhiber la croissance des cellules cancéreuses et augmenter l'efficacité de la chimiothérapie. Les voies de communication intracellulaire (IP3K/AKT/mTOR et RAS/BRAF/ERK en particulier) sont responsables de la prolifération, de la croissance et du vieillissement cellulaires. Dans les cellules normales, elles, sont habituellement dépendantes de facteurs humoraux (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) et nutritionnels (glucose et acides aminés). Dans les cellules cancéreuses au contraire, elles sont souvent activées de façon constitutive.

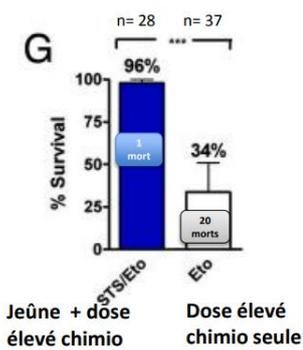


*C Lee and VD Longo, Oncogène; 2011*

Cette différence fondamentale est la base expliquant que cellules normales et cancéreuses peuvent réagir différemment à un jeûne intermittent.<sup>9</sup> L'effet protecteur du jeûne observé contre les effets secondaires induits par la chimiothérapie n'est pas encore entièrement élucidé. Cependant la réduction des hormones favorisant un état anabolique et mitogène ainsi que les facteurs de croissance comme l'insuline et l'insuline growth factor 1 (IGF-1) avec une augmentation concomitante de protéines protégeant contre le stress, participent au processus. La première étude testant cette théorie a été publiée en 2008. Cet essai a évalué la survie de deux groupes de souris après l'administration de doses supratherapeutiques de chimiothérapie (étoposide). Un groupe était à jeun depuis 48 heures, l'autre nourri à volonté. Le groupe à jeun a eu une mortalité moindre. D'autres travaux ont ensuite montré que les cellules tumorales étaient plus sensibles à l'effet toxique de la chimiothérapie suite à un jeûne. Dans ces études, l'augmentation des radicaux libres et des dégâts sur l'ADN dans les cellules tumorales a été corrélée avec une augmentation de la cytotoxicité de la chimiothérapie lorsqu'elle était associée au jeûne

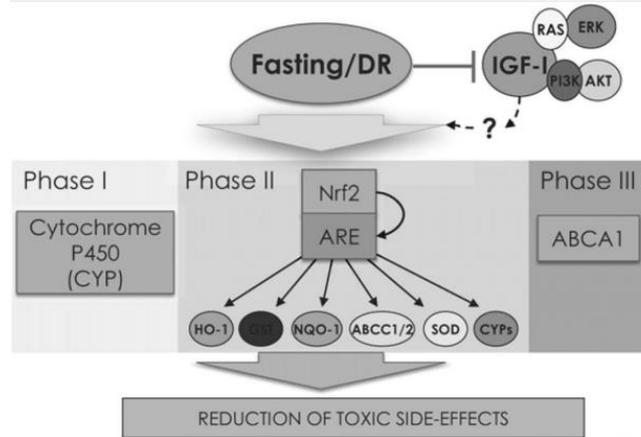
<sup>9</sup> « Docteur, je jeûne lors de la chimiothérapie : illusion ou nouvelle réalité clinique ? »

Mauro Frigeri, Marica Brnic-Bontognali, Valeria Galetti, Pierre-Yves Dietrich, Alexandre Bodmer, CANCER 16 mai 2018



Eto: etoposide  
STS: 48-60h starvation

Raffaghello et al; PNAS; 2008

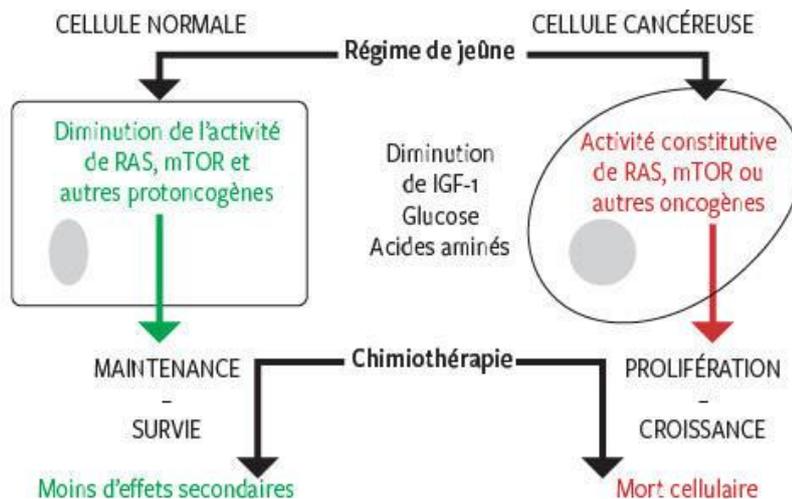


Lee et al; Drug Resist Updat; 2012

- En augmentant la résistance au stress oxydatif et à la toxicité induite par la chimiothérapie, chez la souris. Le jeûne induit dans les cellules saines une augmentation du Cyt P450, de la voie du Nrf2-ARE impliquée dans la résistance au stress oxydatif et des transporteurs ABC responsable de la chimio-résistance

En résumé, la recherche fondamentale sur le jeûne permet d'observer un phénotype conservé avec une augmentation de la résistance au stress chez les animaux qui jeûnent, partiellement médié par une diminution des voies GH (hormone de croissance) et IGF-1.

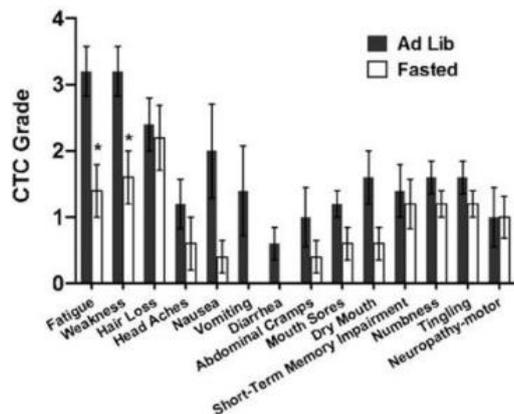
Le jeûne favorise la mise en place de mécanismes de redirection de l'énergie normalement utilisée pour la croissance vers un mode de protection/conservation. Le jeûne favorise le renouvellement des cellules souches du système hématopoïétique, il favorise l'autophagie et la mise en place de mécanismes de résistance au stress. En oncologie le jeûne favoriserait une reconstitution du système hématopoïétique suite à un traitement chimio et diminuerait les effets secondaires et sensibilise les cellules cancéreuses à la chimiothérapie.



Les mécanismes d'action potentiels qui expliqueraient l'efficacité du jeûne pour soigner ou diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer restent encore incertains et font l'objet de recherches scientifiques en cours, les études actuelles sur le jeûne et le cancer ayant des limites méthodologiques importantes, ce qui limite la portée et la généralisation des résultats.

La validité des conclusions issues d'études in vitro et chez l'animal, doit encore être confirmée par des recherches supplémentaires, pour s'assurer de la transposabilité des mécanismes en jeux dans le corps humain.

Par exemple, dans cette étude clinique, des patients ayant volontairement jeûné (48h à 72h) avant et après les traitements chimio-thérapeutiques ont rapporté moins d'effets secondaires. Ils n'ont pas ou peu présenté de nausées, vomissement, diarrhées et crampes abdominales (10 cas). Mais le nombre de participants à l'étude reste très faible, ce qui permet difficilement d'en tirer des conclusions certaines.



Salfie et al; Aging dec 2009

Une autre source de variabilité dans l'interprétation des conclusions est le type de cancer pour lequel de jeûne peut être bénéfique. Par exemple, une étude publiée en 2015 dans la revue *PLoS One* a révélé que le jeûne avant la chimiothérapie pouvait être bénéfique pour les patients atteints de cancer du sein ou de cancer ovarien, mais pas pour les patients atteints de cancer colorectal. Il est démontré que de nombreux cancers sont liés à nos modes de vies sédentaires et au surpoids, et le jeûne pourrait alors être bénéfiques dans ces cas précis, et pas nécessairement dans d'autres cas de cancers.

Il est important de noter que le jeûne peut ne pas être sûr pour tous les patients atteints de cancer, en particulier dans les cas de patients ayant des besoins nutritionnels spécifiques ou déjà grandement affaiblis par leur maladie ou la chimiothérapie. Il est donc recommandé que les patients atteints de cancer consultent leur médecin avant de commencer toute pratique de jeûne, afin d'évaluer leur état de santé et d'obtenir des conseils sur la meilleure approche de gestion de leur maladie.

Pour conclure, en Octobre 2018 sort une revue scientifique dans « *Nature reviews cancer* »<sup>10</sup>, dont le résumé rapporte les conclusions suivantes :

« La vulnérabilité des cellules cancéreuses au jeûne et leur dépendance à certains métabolites sont des marqueurs nouveaux du cancer. Le jeûne et les régimes imitant le jeûne conduisent à des modifications en facteurs de croissance et concentration en métabolites, conduisant à la formation d'un environnement cellulaire réduisant la capacité d'adaptation et de survie des cellules cancéreuses. De plus, le jeûne et régimes imitant les conditions de jeûne augmentent

<sup>10</sup> Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. Alessio Nencioni, Irene Caffa, Salvatore Cortellino & Valter D. Longo, Published: 16 October 2018, Nature Reviews Cancer

la résistance à la chimiothérapie chez les cellules saines, mais pas chez les cellules cancéreuses, et stimule les capacités de régénération des tissus sains, ce qui permettrait de minimiser les effets délétères voire graves des traitements contre le cancer.

Alors que le jeûne est difficilement toléré par les patients, les études pré-cliniques sur les animaux et études cliniques montrent pourtant que des cycles de jeûnes ou régimes imitant le jeûne sont, de manière générale, envisageables et non dangereux pour la santé. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'impact du jeûne sur les effets indésirables de traitements émergents et leur efficacité. La combinaison de régimes imitant des conditions de jeûne avec la chimiothérapie, immunothérapie et autres traitements émergents, représente une stratégie prometteuse pour améliorer l'efficacité des traitements, diminuer l'acquisition de résistance du cancer et diminuer les effets indésirables. »

Selon ces multiples sources, les études sur le sujet du jeûne et la chimiothérapie, comme les très renommées études de Valter D.Longo, arrivent à la même conclusion : des résultats prometteurs, mais une nécessité de données cliniques sur l'Homme pour promouvoir cette pratique, notamment en combinaison avec la chimiothérapie.

## V. Discussion

Dans cette partie seront discutés les résultats précédemment présentés, du questionnaire, puis des résultats des études pré-cliniques et cliniques ; puis des hypothèses sur la faible quantité d'études cliniques sur le sujet seront proposées ainsi que des propositions de solutions.

La méthodologie appliquée pour la rédaction du questionnaire comporte plusieurs failles : la composition du questionnaire, sa formulation d'items et les propositions de réponses ont été rédigés par une personne sans expérience dans le domaine de la recherche, n'ayant jamais rédigé de questionnaire, et il n'a pas été validé par des experts dans le domaine. Il aurait fallu effectuer des recherches préalables sur les méthodes les plus adaptées pour réaliser un questionnaire afin d'obtenir les réponses les moins biaisées possibles, basées sur des études ou sur l'expérience d'une équipe ayant déjà réalisé des questionnaires en vie réelle.

En recherche, il est important d'éviter un maximum les biais d'interprétation des données, et notamment le biais de sélection. Pour avoir un échantillon représentatif de la population, il faudrait récupérer des témoignages de toutes les classes sociales, avec une répartition à peu près égale en classes d'âge, avec un grand nombre de réponses. En résumé, il faudrait un échantillon de personnes choisies au hasard dans la population qui répondraient au questionnaire. Malheureusement, pour des questions de temps et de difficulté d'obtention de données (et notamment des données de santé), l'analyse des données qui va suivre n'est pas représentative de la population générale, et fait face à plusieurs biais de sélection :

- Un biais de sélection dû à une plateforme de diffusion réduite. On peut imaginer que les personnes présentes sur un groupe de réseau social commun appartiennent à la même catégorie socio-économique, et également à des classes d'âge proche.
- Un biais de sélection dû au choix des groupes du réseau social sur lequel le questionnaire a été diffusé, qui n'a pas été fait au hasard. On peut supposer que la pratique du jeûne

sera probablement plus élevée que dans la population générale dans les groupes dont le titre contient le mot « jeûne ».

- Un biais de sélection dû à la diffusion quasi exclusive du questionnaire sur un groupe d'entraide de particuliers à la pratique du jeûne.

De plus, en ce qui concerne certaines propositions de réponses à choix multiples, comme les raisons à la pratique du jeûne, on peut imaginer qu'il y ait plus de réponses possibles qui n'ont pas été proposées parmi les choix possibles envisagés. Cependant, les réponses libres sont beaucoup plus difficilement interprétables. Il aurait fallu faire un questionnaire à réponses libres préalable, pour ensuite déterminer en moyenne les raisons les plus évoquées par les participants afin d'éviter la possibilité que les répondants ne trouvent pas de réponse adaptée à leur cas de figure.

Les conclusions des réponses de ces questionnaires sont donc à interpréter avec prudence, et n'avaient qu'un but exploratoire pour ce sujet de mémoire.

Il pourrait être intéressant d'ajouter des questions à propos de l'adhésion des patients à un jeûne. En effet une des difficultés identifiée d'étude de cette pratique est la mauvaise adhésion des patients, ce qui rend difficile la randomisation des patients dans le groupe qui jeûne ou qui ne jeûne pas. Si la pratique s'avère difficile à réaliser et à maintenir par les patients, il serait intéressant d'en connaître les raisons et les freins, pour que les professionnels de santé puissent ensuite mieux encadrer les patients souhaitant réaliser un jeûne.

Il pourrait également être intéressant de réaliser un questionnaire pour les professionnels de santé encadrant le parcours d'un patient suivi pour un cancer afin de mieux se rendre compte des connaissances autour de cette pratique et sa prise en compte par le corps médical. Il pourrait également être intéressant d'explorer les conseils donnés par le corps médical au sujet du jeûne, et s'il existe un suivi médical connu et encadré de cette pratique en France, avec par exemple des détails et conseils sur chaque phase du jeûne, avec ses effets, ressentis, pour que le patient appréhende moins son déroulement ayant pour finalité une meilleure adhésion du patient à la pratique, pendant une période définie comme étant adaptée au cas du patient.

En France, les recommandations alimentaires pendant la chimiothérapie sont généralement personnalisées en fonction des besoins individuels de chaque patient. Cependant, il y a des recommandations générales qui sont souvent fournies par les professionnels de la santé<sup>11</sup> :

- Il est important de maintenir une alimentation équilibrée et variée pendant la chimiothérapie afin de fournir au corps les nutriments nécessaires pour maintenir la force et l'énergie.
- Les patients doivent boire beaucoup de liquides, tels que de l'eau, pour éviter la déshydratation.
- Les patients peuvent être encouragés à manger plusieurs petits repas tout au long de la journée plutôt que de gros repas.
- Il est recommandé d'éviter les aliments frits, gras, épicés et les aliments qui peuvent irriter la bouche ou la gorge, comme les aliments acides.
- Les patients doivent éviter l'alcool pendant la chimiothérapie, car cela peut interférer avec le traitement et causer des effets secondaires indésirables.
- En cas de perte de poids, il peut être recommandé d'ajouter des aliments riches en calories et en protéines à l'alimentation pour maintenir la masse musculaire et éviter la fatigue.

En résumé, il est conseillé aux patients de se nourrir plus que d'habitude lors d'une chimiothérapie. D'autant plus que les patients subissant une chimiothérapie sont fréquemment dénutris, à cause de la malabsorption des nutriments provoquée par la chimiothérapie, dont un des effets secondaires les plus courants est les effets indésirables digestifs, dus à l'atteinte des tissus digestifs par la chimiothérapie.

Ce qui explique la frilosité du corps médical à proposer cette pratique à leurs patients. Mais il y a des raisons non liées à l'aspect médical des études cliniques, mais d'autres aspects modulables et modifiables sur lesquels il pourrait être intéressant de se pencher afin de mieux en comprendre les enjeux.

Suite à la revue de la littérature scientifique sur le sujet du jeûne dans sa globalité, plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer le peu d'études cliniques fiables qui traitent de la pratique du jeûne comme traitement adjuvant des chimiothérapies contre le cancer.

---

<sup>11</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35552051/> : Calorie restriction in cancer patients undergoing chemotherapy: Facts, phantasy or misunderstanding;  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121530/> : Effects of Fasting on Chemotherapy Treatment Response: A Systematic Review of Current Evidence and Suggestions for the Design of Future Clinical Trials

## a. Les raisons qui expliquent le peu d'études sur le sujet

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles il y a relativement peu d'études en cours sur la combinaison du jeûne et de la chimiothérapie, malgré les résultats prometteurs de certaines études :

- **Les études concernant des questions médicales ou sur la santé ont tendance à être moins publiées.** Selon une revue systématique publiée en 2014<sup>12</sup>, qui regroupe les raisons énoncées dans 54 études non publiées, seulement 50% des études au sujet de la santé ou dans le domaine médical sont publiées. Les raisons données par les investigateurs de l'étude sont, parmi les plus intéressantes :
  - Manque de temps ou peu prioritaire (33% des études)
  - Résultats non concluants ( 12% des études)
  - Conception du design de l'étude de mauvaise qualité (11% des études)
  - Peur du rejet de l'étude (12% des études)
  - Non reçu par les journaux (6% des études)
  - Désaccords sur les auteurs et co-auteurs (10% des études)
  - Difficulté de financement (9% des études)

Selon moi, on peut regrouper ces raisons en 3 catégories:

- Une méthodologie peu robuste (petite structure, petit nombre de patients, investigateurs nouveaux dans le domaine),
- Difficultés administrative/ gestion du projet (financiers, collaboration des équipes d'auteurs, manque de temps/de ressources humaines)
- Résultats non concluants.

Dans le premier cas, il me semble qu'il ne serait pas pertinent d'augmenter la proportion de publication d'études à la méthodologie peu robuste, qui mêlées aux données obtenues avec des études dont les résultats seraient plus statistiquement probants, créerait une confusion dans l'interprétation de la réponse à la question, avec probablement des résultats divergents. Il est normal que la méthode scientifique écarte de la publication les études dont le design de mauvaise qualité ne permet pas de tirer des conclusions basées sur la méthode scientifique, et qu'un choix soit effectué parmi les publications pour permettre à tous d'accéder à une information fiable parmi la littérature scientifique.

Cependant, il me semble que certaines actions pourraient être mises en place pour les catégories d'études identifiées en suivant.

Les difficultés liées à la gestion de projet d'une étude se résument finalement à une question financière, qui permettrait de mieux répartir les moyens humains, financiers, d'allouer un temps suffisant à chaque tâche, de créer une collaboration et cohésion entre les différents acteurs de l'étude ce qui éviterait des désaccords, sources de retard voire de refus définitif d publication.

---

<sup>12</sup> Why Are Medical and Health-Related Studies Not Being Published? A Systematic Review of Reasons Given by Investigators, Fujian Song ,Yoon Loke, Lee Hooper, Published: October 15, 2014

Et enfin, les études dont les résultats sont non concluants, représentant tout de même 12% des études selon cette revue, c'est-à-dire qui n'ont pas permis de montrer un lien statistique entre plusieurs variables et qui ne trouvent pas la preuve qu'ils espéraient à la question posée. Pourtant, ce biais de sélection qui s'opère avant même que l'étude ait pu être consultée et revue par des pairs induit un biais d'interprétation des résultats de revue par exemple, en ne regroupant que des études qui ont conduit à des résultats et qui vont donc probablement dans le même sens. De plus, la non-publication des études n'ayant pas montré de résultats concluants alors qu'elles ont une bonne méthodologie, peut induire une perte de temps et d'argent pour d'autres chercheurs qui reproduiront ensuite potentiellement les mêmes erreurs ou les mêmes conditions que l'étude qu'ils n'auront pas pu consulter. Pour changer ce mode de fonctionnement, il faudrait que la recherche ne se base pas uniquement sur la publication d'articles dans de grandes revues à haut facteur d'impact qui s'appliquent à trouver les études dont les résultats feront le plus sensation dans la communauté scientifique, mais que les études scientifiques soient une base exhaustive de données fiables obtenues par la méthode scientifique, quel que soit le résultat ou le sujet d'étude qui pourront ensuite être analysés en revues qui pourront tirer des conclusions suite au regroupement des résultats des études portant sur le même sujet. Avec les dernières intelligences artificielles comme ChatGPT qui ont aujourd'hui la capacité d'accéder et de résumer une quantité d'informations plus grande que jamais auparavant, la nécessité d'avoir une base d'information exhaustive et fiable apparaît comme la direction qu'il faudra prendre pour pouvoir conclure à des résultats non biaisés par les choix de publications purement subjectifs.

- **Les études sur le jeûne et le cancer sont encore relativement récentes** et les résultats obtenus sont encore controversés. Certaines études obtiennent des résultats mitigés sur les effets bénéfiques du jeûne, comparés aux effets indésirables observés, d'autres sont réalisées sur des échantillons de patients de petites tailles, pas suffisamment significatifs pour généraliser les résultats ou publier des recommandations claires. Le "*Cochrane Risk of Bias Tool*" (outil Cochrane d'évaluation du risque de biais), développé par la Collaboration Cochrane pour évaluer la qualité des essais contrôlés randomisés (ECR) évalue différents aspects de la conception et de la conduite d'une étude, tels que la randomisation, l'assignation secrète, le masquage, l'exhaustivité des données, et il révèle que pour la majorité des études cliniques disponibles sur le jeûne inclues des biais majeurs qui remettent en question la validité des résultats. Il faut donc poursuivre la recherche pour confirmer ou infirmer les résultats de certaines études précédentes.
- **La faible adhésion des patients au jeûne.**

Une étude publiée en juin 2021<sup>13</sup>, menée auprès de 131 patientes touchées par un cancer du sein HER2 négatif de stade II/III a qui il a été proposé un régime très pauvre en calorie et en protéines, mis au point pour mimer les effets métaboliques d'un jeûne strict (eau exclusive) en

---

<sup>13</sup> de Groot, S. et al; Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicenter randomized phase 2 DIRECT trial; Nature Communications; juin 2020

limitant ses contraintes, illustre bien cette réalité. Une des conclusions de l'étude est que le suivi d'un régime très restrictif, même s'il ne s'agit pas d'un jeûne strict, est difficile à respecter. 20 % des patientes ont réussi à le respecter pendant tous les cycles de chimiothérapie, un tiers pendant 4 cycles et plus de la moitié pendant les deux premiers cycles seulement. Et malgré la conception d'un essai clinique randomisé et des résultats significatifs, leur interprétation n'autorise pas de conclusions définitives. Le manque d'adhésion à un traitement dès l'étape de recherche clinique est une difficulté thérapeutique encore méconnue, non prise en compte dans la façon dont l'étude est menée.

La notion d'adhésion implique une notion d'acceptation préalable plus ou moins exprimée à la stratégie de prise en charge proposée. Il s'agit moins d'obéir que de consentir. Mais l'adhésion n'implique pas obligatoirement l'observance. L'adhésion au traitement serait du domaine de l'intention et l'observance de l'action. Dans l'idéal, l'observance est la traduction matérielle de l'adhésion au traitement. On parle aussi parfois de compliance. Cette adhésion favorise l'observance des traitements et la qualité des soins. Pour espérer optimiser l'observance de ses décisions, le médecin doit négocier. Un compromis s'installe entre le souhaitable du médecin et le possible du patient, pour devenir un acceptable commun. La communication joue donc un rôle essentiel dans la question de l'observance. Le sociologue A. Cicourel <sup>14</sup>, qui a passé une bonne partie de sa vie à étudier les interactions médecin-patient, soulignait que le plus grand progrès médical à venir ne serait pas nécessairement dans le domaine pharmaceutique mais bien dans une relation partenariale avec les patients. On sait qu'en médecine générale, une démarche centrée sur le patient est préférable à une démarche centrée sur la maladie. En effet, le médecin soigne une personne malade plus qu'une maladie. Cette vision n'est pas spontanément perçue par le médecin, formé initialement à la médecine dite d'organes. Il étudie les maladies hors du contexte d'un patient donné. Pourtant, l'importance de l'inobservance thérapeutique doit l'amener à envisager sa prise en charge de manière plus personnalisée afin d'améliorer l'efficacité de son soin. C'est ainsi que la connaissance des notions de fardeau, d'axe principal d'intervention, de plan de santé personnalisé, présentées dans la prise en charge globale du patient multimorbide ne peuvent probablement qu'améliorer cette adhésion du patient.<sup>15</sup>

Dans le cas du jeûne, la restriction calorique est continue, ce qui demande au patient un effort constant et sur la durée, contrairement à une prise de traitement qui représente un effort sur une durée courte, mais dont les effets peuvent être au long cours. Ici, dans le cas de la pratique du jeûne, c'est l'adhésion du patient pendant toute la durée de l'étude qui conditionne la validité des données et la potentielle efficacité ou non de la pratique. On comprend alors que la recherche clinique classique, qui n'est pas centrée autour de l'observance des patients, peut aujourd'hui ne pas être adaptée à l'étude du jeûne, qui demande un suivi beaucoup plus important du patient. Pour adhérer à la restriction calorique, le patient doit modifier en profondeur ses habitudes de vie, et non simplement ajouter momentanément un comprimé à prendre à intervalles réguliers, ou accepter une intervention médicale momentanément dans

---

<sup>14</sup> Cicourel AV. Le raisonnement médical : une approche sociocognitive. Paris : Seuil, 2002 : 234 p.

<sup>15</sup> L'OBSERVANCE ET SES DIFFICULTES, Société française de médecine générale, [https://www.sfm.org/data/generateur/generateur\\_categorie/319/fichier\\_16\\_observance\\_et\\_ses\\_difficultes0022c.pdf](https://www.sfm.org/data/generateur/generateur_categorie/319/fichier_16_observance_et_ses_difficultes0022c.pdf)

sa journée. La dimension d'adhérence thérapeutique doit être un point central de la recherche clinique autour du jeûne, puisque le patient doit changer en profondeur ses habitudes de vie de manière volontaire, et ce bien plus qu'elle n'est prise en compte actuellement au cours de recherches portant sur des traitements issus de la médecine conventionnelle, allopathique, au risque de n'obtenir qu'une faible observance et des résultats non interprétables.

En France, la croyance populaire voudrait qu'on mange pour récupérer de l'énergie. On dit d'ailleurs qu'il faut « reprendre des forces », lorsqu'on encourage une personne à manger. Il est donc presque contre-intuitif selon cette croyance d'arrêter de manger.

De plus, le jeûne est une thérapie particulière puisqu'elle engendre un inconfort chez le sujet qui n'est pas souvent traité en santé, qui est la faim. On rappelle que le cancer est une pathologie qui touche beaucoup les pays développés, et donc des populations qui ne connaissant pas la faim, et pour qui elle est une sensation désagréable voire inquiétante.

Ces multiples facteurs sont à prendre en compte par le corps médical si la pratique du jeûne doit être encadrée. Il faut à la fois avoir des considérations médicales, anthropologiques, sociales, et de mode de vie à prendre en compte pour dispenser au patient une prise en charge personnalisée et adaptée à la pratique du jeûne.

Il y a un vrai travail d'éducation thérapeutique de long cours à réaliser pour un sujet qui doit suivre un jeûne thérapeutique, qui doit être mise en place pour assurer une adhérence et une bonne observance à cette pratique, au risque de ne pas obtenir les résultats escomptés.

- **Le jeûne est une pratique qui peut comporter des risques**, en particulier chez les patients atteints de cancer qui sont déjà fragilisés par leur état de santé, ce qui peut limiter le nombre de participants volontaires pour réaliser une étude clinique, mais aussi de professionnels de santé souhaitant proposer cette étude à leurs patients. Par conséquent, les études sur le jeûne et le cancer doivent être menées avec une surveillance médicale stricte pour minimiser les risques, garantir la sécurité des patients, et assurer la dimension éthique de l'étude, dont la balance bénéfice/risque doit être assurée positive pour le patient.
- **Le financement de la recherche sur le cancer est limité**, ce qui peut freiner le nombre d'études disponibles sur le jeûne et la chimiothérapie. Le financement de la recherche en oncologie est souvent limité et cette réalité s'applique également aux études portant sur le jeûne et le cancer. Les études en oncologie nécessitent souvent des ressources financières importantes pour la mise en place de protocoles de recherche stricts, les frais de laboratoire, les coûts des traitements et le suivi des patients sur une période prolongée. De plus, il y a une forte concurrence pour les ressources financières disponibles pour la recherche, et la plupart des projets de recherche en oncologie sont financés par des organisations gouvernementales, des associations caritatives ou des entreprises pharmaceutiques.

Le financement de la recherche sur le jeûne et le cancer peut également être limité en raison du manque d'intérêt des entreprises pharmaceutiques et des investisseurs pour une pratique qui ne peut pas être brevetée et commercialisée. Les entreprises pharmaceutiques ont souvent peu d'intérêt pour les traitements non pharmaceutiques,

car ils ne peuvent pas générer de profits de la même manière que les médicaments brevetés.

- **Les protocoles de recherche en oncologie sont très stricts** et les études doivent passer par plusieurs étapes de validation pour être considérées comme fiables. Les études sur le jeûne et le cancer nécessitent des essais cliniques de grande envergure pour confirmer les résultats prometteurs observés dans des études préliminaires. Et recruter beaucoup de patients peut s'avérer être un challenge, surtout lorsqu'on s'affranchit de l'industrie pharmaceutique, comme nous allons le voir dans les prochains paragraphes et que les moyens et organisations à disposition sont bien plus flous et instables. L'oncologie reste un domaine très vaste et très couteux, tant à travers la complexité des traitements et des prise en charge, que de par la longue durée des essais cliniques.

#### **b. Les propositions de réponses face à ces problématiques.**

Aujourd'hui, la majorité des études cliniques portant sur le cancer, et donc la chimiothérapie, sont issues de la Recherche Clinique Industrielle. Dans ce cas, les essais cliniques sont financés par les laboratoires pharmaceutiques. Ce sont les laboratoires pharmaceutiques qui initient ces recherches et qui en sont légalement responsables. On dit qu'ils sont "Promoteurs". Ces essais cliniques visent à tester chez l'homme de nouveaux médicaments afin d'obtenir une autorisation de commercialisation ou bien une extension d'indication thérapeutique pour un médicament déjà commercialisé. Mais dans le cas de l'étude du jeûne et de ses effets, il n'y a pas d'enjeu autour de la preuve de l'efficacité d'un produit qui pourra ensuite être commercialisé, ce qui engendre un désintérêt de l'industrie pharmaceutique pour le domaine.

Selon moi, des études cliniques portant sur le jeûne et la chimiothérapie devront nécessairement être menées par d'autres acteurs que les laboratoires pharmaceutiques.

On peut par exemple penser à la **Recherche Clinique Institutionnelle**<sup>16</sup>. Les essais cliniques sont alors financés par des appels d'offre d'Etat, par des associations (ANRS, Sidaction...etc) ou par un soutien financier de l'industrie pharmaceutique. Ce sont des médecins, des hôpitaux ou des institutions publiques (Délégation Régionale à la Recherche Clinique, par exemple) qui sont promoteurs. Dans le cas de la pratique du jeûne en complément de la chimiothérapie, on pourrait imaginer qu'une recherche institutionnelle pourrait être la réponse à l'absence de molécule à breveter au terme de l'étude. Cependant, la recherche institutionnelle a en général moins de moyens financiers que les promoteurs industriels. Et des études portant sur les effets du jeûne en oncologie seront probablement couteuses car très longues et comme nous l'avons vu précédemment, demandant un suivi médical accru pour assurer l'adhésion des patients, et leur suivi pendant toute la durée de l'étude qui peut d'étendre sur une ou plusieurs dizaines d'années.

D'autres moyens de financement de recherche et études prennent de l'ampleur ces dernières années, comme par exemple les études sponsorisées par les chercheurs (ISS) et les collaborations sponsorisées de l'extérieur (ESC).

---

<sup>16</sup> <https://www.centre-hepato-biliaire.org/recherche-clinique/definition.html>

**Les études sponsorisées par les investigateurs**<sup>17</sup> (*Investigator Sponsored Studies* ou *Investigator Initiated Studies*) sont définies comme des projets de recherches non sollicitées émanant d'une entité, d'une institution ou d'un organisme parrain externe. Elles comprennent des études également appelées « essais sponsorisés » par des chercheurs (*Investigator Sponsor Trial* ou *IST*), recherches initiées par des experts (*Expert Initiated Research* ou *EIR*) ou par tout autre terme pouvant faire référence à des recherches dont les promoteurs sont des investigateurs externes ou des recherches commanditées ou initiées par un investigateur externe.

Les investigateurs en recherche clinique peuvent souhaiter effectuer des essais cliniques avec ou sans médicaments issus de l'industrie pharmaceutique dans le cadre ou en dehors de l'indication du produit approuvée ou avant l'autorisation de mise sur le marché. Les entreprises peuvent examiner les demandes de soutien à ces essais avant et après la première autorisation de mise sur le marché. La société peut être disposée à soutenir ces études sans assumer le rôle de sponsor tel que défini par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH)-Good Clinical Practice (GCP). Le soutien de l'entreprise peut prendre la forme d'un médicament, d'un médicament de comparaison, de ressources financières ou de tous les éléments mentionnés. Les essais cliniques proposés à l'initiative des sponsors-investigateurs cliniques et sans que l'entreprise assume le rôle de sponsor sont appelés « essais initiés par l'investigateur ».

À première vue, nous devons avoir plus d'essais initiés par des chercheurs. La pratique habituelle dans les études industrielles classiques consiste à concevoir des programmes mondiaux de développement clinique (avec l'aide de chercheurs-cliniciens), puis à placer des études dans des pays où des investigateurs soigneusement sélectionnés exécutent l'étude sous la supervision des opérations cliniques. L'investigateur principal est parfois réduit à être un pur exécutant. Au moins, les cliniciens qui participent aux réunions d'élaboration de protocoles ont la satisfaction de faire partie d'une recherche de pointe et non pas simplement d'en être les exécutants.

Mais les preuves de ces essais cliniques prospectifs, randomisés, en double aveugle et contrôlés de référence, bien qu'elles puissent aider à prouver l'efficacité du médicament et à obtenir l'autorisation de mise sur le marché, peuvent devoir être complétées par des études réalisées par des médecins dans le monde réel. Le premier est limité dans l'extrapolation ou la généralisabilité de ses résultats alors que des essais en population réelles sont de meilleurs reflets de la réalité.

De tels IIT servent à enrichir le corpus de preuves généralisables et à faire progresser la science médicale. Bien sûr, les IIT peuvent également être financés par des organismes non industriels, universitaires ou gouvernementaux.

L'intérêt de la recherche menée par les investigateurs, plutôt que la recherche industrielle est qu'on peut élargir les domaines de recherche qui n'ont pas une finalité à commercialiser un produit, comme le cas du jeûne, et qu'on peut aussi s'affranchir de la médecine d'opinion, d'éminence, et des conflits d'intérêts.

---

<sup>17</sup> Investigator initiated trials (IITs), Viraj Suvarna, *Perspect Clin Res*. 2012 Oct-Dec;

Une bonne idée serait pour l'industrie de simplement financer un organisme universitaire tel que l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) qui rédige et met à jour les lignes directrices. Si l'on lit les lignes directrices, on tombe sur des domaines où des recherches sont nécessaires pour répondre aux hypothèses. De telles recherches peuvent être financées par l'industrie bien qu'elles n'aient rien à voir avec leurs produits. L'industrie pourrait s'associer à une université et créer un institut de recherche sur le monde réel qui peut financer de tels IIT, éliminant ainsi les perceptions erronées liées à la recherche industrielle et augmentant la transparence. Les concurrents pourraient collaborer les uns avec les autres et faciliter des essais cliniques pratiques ou pragmatiques et des recherches comparatives sur l'efficacité. Ce n'est pas qu'un médicament soit meilleur qu'un autre. Le véritable enjeu n'est plus le choix du « meilleur » agent, mais plutôt l'identification, sur une base rationnelle, de la population de patients qui bénéficieront le plus d'un agent donné.

Un exemple de cette collaboration est par exemple cette étude clinique qui a inclus un grand nombre de patients dans le domaine du jeûne, appelée "*Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease*" publiée en 2017 dans la revue *Cell Metabolism*. Cette étude a été dirigée par le Dr Valter Longo et son équipe à l'Université de Californie du Sud et a été financée par plusieurs sources, dont la *National Institute on Aging* (NIA) et la *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) des *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis. Dans cette étude, les chercheurs ont examiné les effets du jeûne intermittent sur différents aspects de la santé, du vieillissement et des maladies. L'étude a été menée sur un groupe de 100 participants en bonne santé, âgés de 20 à 70 ans, et a évalué les changements métaboliques, hormonaux et cellulaires résultant du jeûne intermittent. Malheureusement, les études d'une telle envergure sont encore rares, et ont lieu principalement aux États-Unis ce qui limite la généralisation des résultats au monde entier.

Il est temps de mener des études cliniques reflétant la pratique courante et qui contribuent au développement de la recherche clinique. Il est temps d'inculquer cet état d'esprit d'investigation aux observations dans la pratique par les médecins. Il est temps de consacrer du temps aux véritables essais à l'initiative des chercheurs et pas seulement aux essais à l'initiative de l'industrie.

Des études menées par les investigateurs sur le sujet sont en cours, démontrant que la stratégie des études sponsorisées par les investigateurs est plus aisément entreprise ces dernières années et de plus en plus fréquente, du moins dans ce domaine. On peut par exemple citer les études "*Fasting as an Adjunct to Chemotherapy in Cancer Treatment*" menée par le Dr. Valter Longo et son équipe à l'université de Californie du Sud et financée par l'institut national contre le cancer (NCI), ou bien « *Intermittent Fasting for the Management of Type 2 Diabetes* », menée par Dr. Michelle Harvie et ses collègues à l'université de Manchester au Royaume-Uni financé par l'Institut National sur la recherche en santé (NIHR) ou encore « *Effects of Time-Restricted Feeding on Cardiovascular Health* » financé par l'association Américaine du cœur (AHA).

Une autre réponse qui pourrait être apportée au manque d'études cliniques sur le sujet du jeûne et de la chimiothérapie pourrait être **l'élargissement de la population ciblée**, puisque parmi les participants acceptant de réaliser un jeûne et étant d'en d'assez bonnes conditions

physiques pour le réaliser, les patients traités sous chimiothérapies ne sont qu'une faible proportion. On pourrait imaginer des études portant sur les effets du jeûne sur d'autres pathologies, et notamment confirmer ses effets dans le diabète, l'hypertension artérielle, ou les maladies auto-immunes digestives chroniques par exemple, et faire une analyse ensuite chez les patients développant un cancer parmi les participants, comme une sorte de suivi au long-terme spécifique pour les patients développant un cancer. Ces essais correspondraient idéalement à des études en « *Real world evidence* », c'est-à-dire en population réelle qui sont plus représentatives de ce qu'on retrouve dans la réalité en conditions normales et également correspondre aux essais menés par les investigateurs. On trouve déjà dans la littérature des études portant sur le jeûne, par exemple cette étude publiée en avril 2023, qui porte sur les effets du jeûne dans l'inflammation chronique des intestins<sup>18</sup>, réalisée en France. Ou par exemple l'étude « *Can Intermittent Fasting or Calorie Restriction Slow the Aging Process?* » en cours de recrutement actuellement mené par l'Université d'Alabama, qui sélectionne des participants en les randomisant à l'aveugle dans le groupe réalisant un jeûne ou dans le groupe témoin. Un potentiel suivi au long cours pendant ces études pourrait potentiellement permettre ensuite de faire des sous-groupes d'analyse d'étude en oncologie, pour évaluer les effets d'une chimiothérapie chez un patient réalisant un jeûne ou le pratiquant régulièrement, comparés à un patient témoin qui aurait une chimiothérapie comparable. Cependant, ces études demanderaient un coût considérable étant donnée la longue durée de suivi, et la taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir des sous-groupes en oncologie qui serait suffisamment grands pour obtenir des données fiables.

Une solution supplémentaire à apporter pour augmenter le nombre d'études cliniques sur le jeûne est d'augmenter l'adhérence des patients en diminuant l'inconfort ou le risque que représente le jeûne en proposant des **alternatives de régimes** qui recréeraient les effets physiologiques du jeûne en limitant l'inconfort pour le patient. De nombreuses études sur différents régimes **restrictifs en calories**, ou proposant **des jeûnes intermittents** sont déjà disponibles ou sont en cours, et elles représentent un entre deux intéressant pour obtenir des premières données robustes sur les effets de la privation de nourriture pendant une longue période. Depuis les dernières années, le jeûne intermittent et la restriction calorique ont stimulé l'intérêt scientifique<sup>19</sup> grâce à leur intérêt potentiel sur des effets bénéfiques pour la santé, selon une revue publiée sur le sujet en 2021. Selon cette même revue, malgré des effets démontrés en recherche pré-clinique, ces essais rencontrent aussi les mêmes problématiques que ceux sur le jeûne : la transition vers des démonstrations de ces effets en recherche clinique peine à voir le jour, car la plupart des essais cliniques sur le sujet ne durent que quelques mois, et aucun suivi au long cours des patients pour évaluer les effets en termes de sécurité ou d'efficacité sur la durée. L'étude conclue tout de même que les effets négatifs restent

---

<sup>18</sup> Food avoidance and fasting in patients with inflammatory bowel disease: Experience from the Nancy IBD nutrition clinic, Olivier Bonsack, Bénédicte Caron, Cedric Baumann, Anne Charlotte Heba, Sophie Vieujean, Djesia Arnone, Patrick Netter, Silvio Danese, Didier Quilliot, Laurent Peyrin-Biroulet, First published: 20 April 2023

<sup>19</sup> The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application, Sebastian J Hofer, corresponding author Didac Carmona-Gutierrez, 1 Melanie I Mueller, 1 and Frank Madeo, Published online 2021 Nov 15

relativement minimales et que les effets positifs pourraient potentiellement être supérieurs aux inconvénients.

A travers le questionnaire que j'ai réalisé en ligne pendant 2 mois, on constate que les patients pratiquant le jeûne en France sont nombreux, et qu'ils sont facilement atteignables. Il en ressort que le corps médical n'intègre pas encore dans la prise en charge des malades les prises alimentaires, et entre autres la pratique du jeûne qui pourrait pourtant impacter beaucoup la santé des patients, et la prise en charge de la pathologie pour laquelle ils sont suivis.

On pourrait par exemple imaginer facilement des études menées avec des oncologues dans le cadre de l'effet de jeûne sur la chimiothérapie, qui intégrerait dans leur consultation un questionnaire à poser au patient. Cela demanderait de consacrer du temps en plus avec le malade, et des rendez-vous réguliers avec le professionnel de santé investigateur dans l'étude clinique. Mais ce que ces chiffres restent imaginables sans augmenter trop les coûts de la prise en charge, surtout depuis que les consultations à distance sont devenues courantes après les longues périodes de confinement liées au COVID 19.

Cependant, en France, la médecine personnalisée, qui voudrait que le traitement d'un patient lui soit spécifique, et pas uniquement basé sur son diagnostic, mais prenant également en compte son mode de vie, n'en est qu'à ses balbutiements. Avec la progression dans le monde médical d'une pratique de la médecine personnalisée, adaptée à chaque cas spécifique d'un patient, on peut imaginer que le régime alimentaire rentre dans le cadre de cette médecine personnalisée et qu'il soit à l'avenir, pris en compte dans la prise en charge de chaque patient, voire que le jeûne devienne une arme en plus à l'arsenal thérapeutique, en combinaison avec la médecine allopathique, lorsqu'il est évalué comme pertinent pour le cas du patient traité.

Il y a un intérêt croissant pour le jeûne en tant que pratique thérapeutique, en particulier dans le domaine de l'oncologie, et certains organismes de financement ont commencé à soutenir la recherche dans ce domaine, par exemple la Fondation pour la recherche sur le jeûne et la nutrition (The Longevity Foundation)(américaine), la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (ARC) (française), la Fondation KWF pour la recherche sur le cancer (KWF) (néerlandaise), l'Institut national du cancer (NCI) (américains), et beaucoup d'autres fonds de recherche contre le cancer.

De plus, la popularité croissante du jeûne dans la culture populaire a également conduit à une augmentation de la demande pour des études scientifiques rigoureuses sur cette pratique, ce qui pourrait amener à une augmentation des financements à l'avenir. Selon une analyse bibliométrique réalisée en 2021 par des chercheurs, le nombre d'articles scientifiques publiés sur le thème du jeûne et du cancer a considérablement augmenté ces dernières années. En 2009, seulement 11 articles ont été publiés sur ce sujet, contre plus de 200 en 2019.

## **VI. Conclusion**

Les conclusions des études actuelles sur l'utilisation du jeûne durant une chimiothérapie sont encore controversées et les données disponibles sont limitées. Certaines études suggèrent que le jeûne peut potentiellement améliorer l'efficacité de la chimiothérapie et réduire les effets secondaires, tandis que d'autres ne trouvent pas de bénéfices significatifs. Même si plusieurs études cliniques sont en cours, il faudrait que le sujet soit suffisamment pris au sérieux par la communauté scientifique pour mettre en place des études institutionnelles et/ou des études sponsorisées par les investigateurs, pour voir apparaître des études de grande envergure, aux résultats suffisamment probants pour conclure à l'efficacité de la pratique du jeûne en combinaison à la chimiothérapie chez l'Homme.

Il convient de noter que les protocoles de jeûne varient considérablement entre les études, ce qui rend difficile la comparaison entre elles, et que chaque cancer comporte ses propres caractéristiques et facteurs de risques, ce qui nécessiterait un grand nombre d'études, afin de couvrir tous les cas possibles de l'application du jeûne en combinaison des thérapie anti-cancéreuses.

Dans l'ensemble, il est important de continuer à effectuer des recherches approfondies pour mieux comprendre les effets du jeûne sur la chimiothérapie et son utilisation en pratique clinique, et de mettre en place des stratégies d'études différentes de la méthode habituellement utilisée par l'industrie en recherche clinique, afin de s'adapter au mieux à ce domaine particulier qui soulève des interrogations quant aux financements, aux moyens humains et techniques à mettre en place, aux stratégies d'adhérence et de suivi au long cours des patients, tout en assurant pour autant les valeurs éthiques de la recherche clinique en garantissant la sécurité des patients.

## VII. Sources consultées pour la rédaction de ce mémoire :

- Résumé de la littérature et des conclusions à tirer en France : <https://www.sante.fr/decryptage/nos-reponses/le-jeune-peut-il-contribuer-soigner-un-cancer>
- Recommandations en France en 2017 : <https://www6.inrae.fr/nacre/Le-reseau-NACRe/Outils-pour-professionnels/Rapport-NACRe-jeune-regimes-restrictifs-cancer-2017>
- Recommandations en France en 2021 : [https://leseclairages.e-cancer.fr/jeuner-est-il-benefique-en-cas-de-cancer/?gclid=EA1a1QobChMIpNfB4vjE8wIVlp3VCh2C1g5HEAAYASAAEgLAAPD\\_BwE&gclid=aw.ds](https://leseclairages.e-cancer.fr/jeuner-est-il-benefique-en-cas-de-cancer/?gclid=EA1a1QobChMIpNfB4vjE8wIVlp3VCh2C1g5HEAAYASAAEgLAAPD_BwE&gclid=aw.ds)
- Recommandation Vidal en 2021 : déconseillé : <https://www.vidal.fr/actualites/29052-le-jeune-a-t-il-une-place-en-therapeutique.html>
- Journée nationale benjamin delessert, ne plus recommandé le jeune dans le cancer : [https://www.institut-benjamin-delessert.net/wp-content/uploads/2022/02/Dossier\\_JABD\\_2022-v5.pdf](https://www.institut-benjamin-delessert.net/wp-content/uploads/2022/02/Dossier_JABD_2022-v5.pdf)
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153820/> : A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy, 2020 Oct 23.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197913/> : Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment
- Diet and Cancer. World Cancer Research Fund. 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>
- Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients*. 2015;7(2):922–47
- Stepien M, Chajes V, Romieu I. The role of diet in cancer: the epidemiologic link. *Salud Publica Mex*. 2016;58(2):261–73.
- Hopkins BD, Pauli C, Du X, Wang DG, Li X, Wu D, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*. 2018;560(7719):499–503.
- O’Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med*. 2017;15:106.
- Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: the university of Iowa experience of two phase 1 clinical trials. *Radiat Res*. 2017;187(6):743–54.
- Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(377):eaai8700.

- 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*. 2018;18(1):476.
- 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*. 2016;16:360.
- 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*. 2015;15:652.
- Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report. *Aging*. 2009;1(12):988–1007.
- Schmidt M, Pfetzner N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metab*. 2011;8(1):54.
- Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging*. 2018;10(2):164–5.
- 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*. 2012;4(124):124ra27.
- Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*. 2011;30(30):3305–16.
- Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget*. 2015;6(14):11806–19..
- Lo Re O, Panebianco C, Porto S, Cervi C, Rappa F, Di Biase S, et al. Fasting inhibits hepatic stellate cells activation and potentiates anti-cancer activity of sorafenib in hepatocellular cancer cells. *J Cell Physiol*. 2018;233(2):1202–12.
- Caffa I, D’Agostino V, Damonte P, Soncini D, Cea M, Monacelli F, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*. 2015;6(14):11820–32.
- Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, Orłowski K, Pruschy M, Stahel RA. Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *BMC Cancer*. 2012;12:571.
- Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012;7(5):e36197.