

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 27 avril 2016
Par M. WELTE MATHILDE**

**Le jeûne préventif et thérapeutique : allégations médicales et appuis
scientifiques.**

Membres du jury :

Président : Madame BALDUYK Malika, MCU-PH, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2

Assesseur: Monsieur GERVOIS Philippe, MCU, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2

Membre extérieur: Madame GELEZ Nathalie, Pharmacien titulaire à Marcq-en-Baroeul

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 avril 2016
Par Mlle WELTE MATHILDE**

**Le jeûne préventif et thérapeutique : allégations médicales et appuis
scientifiques.**

Membres du jury:

Président: Madame BALDUYK Malika, MCU-PH, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2

Assesseur: Monsieur GERVOIS Philippe, MCU, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2

Membre extérieur: Madame GELEZ Nathalie, Pharmacien titulaire à Marcq-en-Baroeul

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CE-
DEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
DRIESSCHE

Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDEN-

Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRES
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Assesseur en charge de la pédagogie

Assesseur en charge de la recherche

Assesseur délégué à la scolarité

Assesseur délégué en charge des

relations internationales Ph

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY

Professeur Bertrand DECAUDIN

Dr. Annie STANDAERT

Pr. Patricia MELNYK e ROGER

Dr. Christophe BOCHU

Pr. Philippe CHAVATTE

M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2

Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS :

- A mon directeur de thèse Monsieur Philippe GERVOIS,
Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, pendant la rédaction de ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

- A Madame Malika BALDUYK,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

- A Madame Nathalie GELEZ,
Je vous remercie pour votre investissement et pour vos précieux conseils lors de mon stage de 6^{ème} année. Veuillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

- A mes parents
Merci pour votre soutien permanent, pour votre grande écoute et vos conseils avisés, vous m'avez accompagnée durant toutes ces années et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

- A mon chéri, Charles
Tu as été à mes côtés, tu m'as conseillée et soutenue avec beaucoup de patience lors de la réalisation de ce travail, je te remercie profondément pour tout.

- A mon frère Thomas
Merci de toujours être présent pour moi, ta joie de vivre légendaire a tout au long de mes études été une technique de remotivation sans faille.

- A ma marraine, Danielle
Je te remercie pour l'intérêt que tu as toujours porté à mon cursus universitaire et pour ton implication dans ce travail qui en est l'aboutissement.

- A Marie Yasmine
Malgré les nombreux kilomètres qui nous ont séparées cette année, tu m'as apporté ton soutien et tes précieux conseils comme toujours...merci .

- A toute ma famille
Vos encouragements, votre affection, et tous les bons moments partagés sont d'une grande importance pour moi, merci pour tout.

- A tous mes amis
Un grand merci pour tous ces bons moments passés à la fac ou ailleurs, pour ces super souvenirs, et pour tous ceux qui sont encore à venir...

SOMMAIRE :

PARTIE 1 : LE JEÛNE : GENERALITES, BASES PHYSIOLOGIQUES	13
I. DEFINITION :	13
II. METABOLISME ENERGETIQUE BASAL	14
1. Les différents substrats énergétiques :	14
2. Utilisation des substrats énergétiques dans une cellule normalement alimentée	15
3. Les principaux organes consommateurs d'énergie:	18
4. Les réserves énergétiques de l'organisme :	19
III. METABOLISME ENERGETIQUE LORS D'UN JEÛNE:	20
1. Le métabolisme énergétique des 3 phases du jeûne:	20
2. La régulation hormonale au cœur des adaptations métaboliques :	21
3. Un mécanisme adaptatif phare : la cétogénèse	23
a) Rôle et synthèse des corps cétoniques	24
b) Régulation de la cétogénèse	26
PARTIE 2 : LE JEÛNE THERAPEUTIQUE : HISTOIRE, TYPES DE JEÛNES, ALLEGATIONS MEDICALES, APPUIS SCIENTIFIQUES	28
I. DEFINITIONS	28
II. HISTOIRE DU JEÛNE MEDICAL :	28
1. Les 1 ^{er} fondements scientifiques sur les vertus du jeûne :	28
a) La Naturopathie :	29
b) L'Hygiénisme :	30
c) Place du jeûne au sein de ces courants :	30
2. Controverse:	31
1. Les différents pionniers de la théorie du jeûne.....	33
III. LES DIFFERENTS TYPES DE JEÛNES :	38
1. Le degré de restriction du jeûne:.....	38
2. La durée et le rythme du jeûne :	39
3. Les différentes modalités du jeûne:	39
4. Déroulement d'un jeûne préventif ou thérapeutique et symptômes associés:.....	40
IV. LES HYPOTHETIQUES APPLICATIONS MEDICALES DU JEÛNE :	44
1. Les applications générales :	44
a) A titre préventif :	44
b) A titre curatif :	44
2. Le jeûne et les pathologies inflammatoires	47
a) Définition et généralités sur l'inflammation :	48
(1) Définition de l'inflammation.....	48
(2) Les différentes phases de l'inflammation :	48
(3) Régulation neuroendocrinienne de l'inflammation :	50
(4) Les marqueurs de l'inflammation :	50
b) Jeûne type Buchinger et maladie chronique inflammatoire	51
c) Les différentes maladies inflammatoires pour lesquelles les actions bénéfiques du jeûne disposent de preuves scientifiques	53
(1) La polyarthrite rhumatoïde :	54
(2) L'Asthme :	57
(3) Syndrome de l'intestin inflammatoire :	58

(4) Le cancer	61
d) Les études scientifiques réalisées sur les effets du jeûne sur ces quatre pathologies :	64
(1) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde	65
(2) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur l'asthme:.....	73
(3) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur le syndrome de l'intestin irritable :	75
(4) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur le cancer :	77
(5) Controverse sur les effets du jeûne sur le cancer :	84
V. LES MECANISMES D'ACTION RESPONSABLES DES POTENTIELS EFFETS BENEFIQUES DU JEÛNE:	86
1. Jeûne et processus de vieillissement cellulaire = Aging	87
2. Jeûne et stress oxydatif :	88
3. Le processus d'autolyse :	93
4. Rôle du facteur de croissance IGF1 et de la voie métabolique IGF1 /AKT /mTOR	96
5. Rôle des corps cétoniques:.....	100
6. Rôle de la baisse du taux de glucose :	102
7. Rôle des hormones impliquées dans l'homéostasie énergétique et jeûne	103
8. Rôle des sirtuines	103
PARTIE 3 : LIMITES DU JEÛNE ET CONSEILS AUX PATIENTS	105
I. MISES EN GARDE DE L'ANSES:	105
II. LES LIMITES AVEREES DU JEÛNE	106
1. La vitalité du jeûneur :	106
2. La durée du jeûne:.....	107
a) La phase terminale :	107
(1) Définition :	107
(2) Comment éviter aux jeûneurs d'atteindre cette phase terminale : Signal de réalimentation et cas du sujet obèse	109
(3) Cas de décès suite à des jeûnes thérapeutiques :	110
b) Les dangers du jeûne avant la phase terminale:.....	112
(1) Au niveau du métabolisme énergétique :	112
(2) Les populations spécifiques :	112
(3) Les médicaments pendant le jeûne	114
(4) Les dangers des carences en substrats énergétiques , vitamines et minéraux :	115
c) Les dangers de l'après jeûne : syndrome de renutrition inappropriée (SRI) et régime végétarien faisant suite au jeûne	119
III. LES DANGERS HYPOTHETIQUES DU JEÛNE	122
1. Relargage de polluants organiques persistants	122
2. Le déficit en IGF1 à long terme :	123
PARTIE 4 : LES DIFFERENTES STRUCTURES PROPOSANT DES JEÛNES THERAPEUTIQUES	123
I. LE JEÛNE AVEC SUPERVISION MEDICALE:.....	124
II. LE JEÛNE SANS SUPERVISION MEDICALE :.....	127
PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE.....	129
BIBLIOGRAPHIE :	131

Abréviations :

AMA : Association médicale américaine

ATP : Adénosine triphosphate

CMA : Chaperone-mediated autophagy

PR : Polyarthrite rhumatoïde

TG : Triglycéride

INTRODUCTION :

Justification du choix :

J'ai choisi de m'intéresser à ce sujet car j'ai été sensibilisée très tôt à l'importance d'une alimentation équilibrée dans le maintien d'une bonne santé, ce qui m'a poussée à m'informer au cours des années sur de nombreux sujets autour de l'alimentation jusqu'à découvrir une pratique qui peut au premier abord paraître extrême : le jeûne thérapeutique et ses hypothétiques applications médicales.

Le concept m'a tout de suite plu, cette idée de réveiller une capacité enfouie qu'a notre corps à développer des mécanismes de protection lorsqu'on le prive de nourriture de façon prolongée m'a fascinée et poussée à approfondir mes recherches sur le sujet afin de comprendre ce qui se passe dans notre corps et découvrir toutes les applications médicales qui peuvent en découler.

Les ressources mobilisées lors de cet état physiologique permettraient, une détoxification de l'organisme, parfois soumis aux excès de notre mode de vie, ainsi qu'une amélioration du confort de vie des patients souffrant de pathologies chroniques résistantes aux traitements exclusivement médicamenteux.

Je ne m'intéresserai dans cette thèse qu'au jeûne à visée préventive ou thérapeutique, laissant donc de côté les dimensions religieuses, spirituelles ou revendicatives qu'on peut également lui accorder.

Au cours de mon travail je vais mettre en avant des études scientifiques qui tendent à élucider et à confirmer certaines applications thérapeutiques du jeûne mais également des études qui mettent en doute par leurs résultats peu concluants, ces mêmes applications médicales.

Je pense qu'en tant qu'acteur de la santé publique, il est important pour le pharmacien d'être à l'écoute et de répondre aux attentes des patients qui, de nos jours, font preuve d'un regain d'intérêt pour les médecines douces et alternatives afin de rester en bonne santé ou de soulager les symptômes de leur maladie.

En nous tenant informés des différentes pratiques et moyens alternatifs pouvant améliorer la santé et le confort de vie de nos patients, nous pouvons ainsi leur apporter un éclairage médical adapté et argumenté sur ces pratiques.

Il est primordial pour moi de préciser que toutes les informations relayées dans cette thèse, bien que provenant de sources scientifiquement fiables, (base de données pubmed, science direct entre autres) restent aujourd'hui du domaine de la recherche, en effet certains pays ont jugé les preuves scientifiques suffisantes pour définir le jeûne comme un traitement à part entière de certaines pathologie, (Russie et Allemagne entre autre) mais en France, aucune indication thérapeutique du jeûne n'est aujourd'hui reconnue.

PARTIE 1 : LE JEÛNE : GENERALITES, BASES PHYSIOLOGIQUES

Le jeûne provoque un état de stress dans notre corps, ce qui réactive certains mécanismes qui restent normalement latents. Une potentielle explication à cette passivité est la sédentarité propre au mode de vie contemporain.

Le stress, causé par la privation de nourriture, provoque un bouleversement neuroendocrinien et hormonal.

Les dépenses d'énergie de l'organisme diminuent peu à peu et ces mécanismes d'auto-régulation ont des effets thérapeutiques que nous verrons en détails.

Pour mieux comprendre ces modifications métaboliques, nous allons d'abord étudier le fonctionnement de nos cellules lors d'une alimentation quotidienne classique puis nous étudierons les changements qui apparaissent lorsque l'on prive les cellules de nourriture.

I. DEFINITION :

(35)

Jeûne : Privation partielle ou totale (à l'exception le plus souvent d'eau), forcée ou non, d'une durée variable, de toute alimentation.

II. METABOLISME ENERGETIQUE BASAL

1. Les différents substrats énergétiques :

(1)(12)(17)

Ces substrats vont satisfaire les besoins immédiats d'ATP par leur oxydation via le cycle de Krebs puis la phosphorylation oxydative au sein de la chaîne respiratoire. Ils peuvent tous être oxydés et sont apportés par l'alimentation.

Il y en a 3 sortes :

-Les glucides: 4 kilocalories/gramme : principale source d'énergie

-Les lipides: 9 kilocalories/gramme : 2^{ème} source d'énergie, ils sont utilisés lorsqu'il n'y plus de glucose disponible.

-Les protéines: 4 kilocalories/gramme: 3^{ème} source d'énergie, elles ne sont que rarement utilisées comme carburant (acides aminés glucoformateurs ou cétoènes). Elles sont surtout des composants structuraux et métaboliques telles que protéines des muscles, collagène, enzymes, récepteurs.

Substrats ayant un rôle dans le métabolisme glucidique.

- **Glucose** venant de l'alimentation, de la glycogénolyse ou de la néoglucogénèse hépatique et/ou rénale,
- **Lactate** venant du métabolisme du glucose notamment dans le muscle et dans les hématies, il peut être directement oxydé dans le rein et le cœur ou converti en glucose dans le foie et le rein. Il est formé par la fermentation notamment lorsque la capacité de la respiration cellulaire est insuffisante face à l'oxydation du pyruvate par le cycle de Krebs
- **Pyruvate** : intermédiaire clé du métabolisme du glucose,
- **Glycérol** libéré à partir des triglycérides adipocytaires, il peut être converti en glucose ou en TG dans le foie.

- **Acides gras** (liés à l'albumine) : source exogène (alimentaire) ou endogène (biosynthèse)
- **Corps cétoniques** formés par le foie à partir des AG lors du jeûne prolongé, ils peuvent être oxydés au niveau du cerveau, du rein et du muscle.

2. Utilisation des substrats énergétiques dans une cellule normalement alimentée

(22)

Pour comprendre les mécanismes physiologiques du jeûne, il faut d'abord considérer le fonctionnement énergétique d'une **cellule normalement alimentée** :

Il existe 3 périodes en fonction du moment de la dernière prise alimentaire :

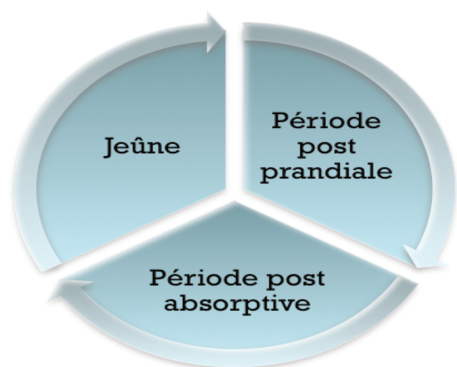


Figure n°1 : Les 3 périodes définies en fonction de la dernière prise alimentaire

- **la période postprandiale** : elle correspond aux 8 heures qui suivent la prise alimentaire
- **la période post-absorptive** : elle commence à partir de 12 heures de jeûne (le matin à jeûn)
- **le jeûne** : il débute au-delà de 16 heures.

La période postprandiale : cf **Figure 2**

La cellule utilise le glucose de l'alimentation pour produire des molécules énergétiques, l'ATP, essentiellement dans la chaîne respiratoire, en présence d'oxygène.

Le glucose est dans un premier temps transformé par la glycolyse. C'est une voie métabolique anaérobie: elle se déroule en l'absence d'oxygène.

Elle conduit à la fabrication de Pyruvate en produisant une faible quantité d'énergie (2 ATP).

Le pyruvate pourra, soit être métabolisé dans une fermentation anaérobie pour produire du lactate ou pénétrer à l'intérieur de la mitochondrie et être transformé en une autre molécule, l'acetyl-CoA qui pourra être intégré au cycle de Krebs et fournir, en présence d'oxygène (aérobie), une quantité importante d'énergie : 38 ATP.

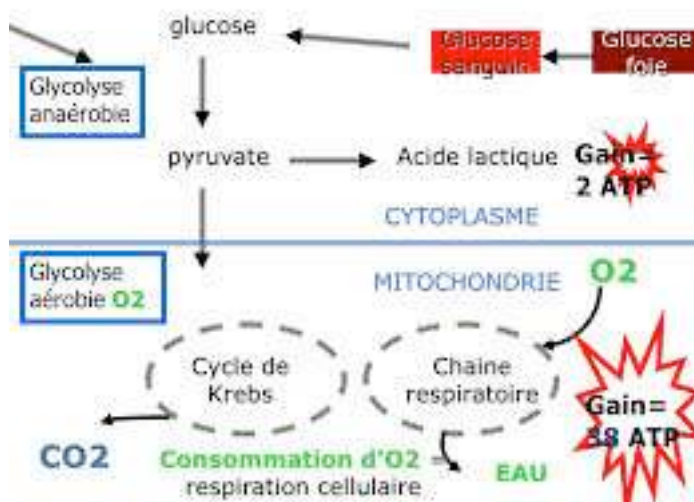


Figure n°2 : transformation du glucose en énergie via le cycle de Krebs couplé à la chaîne respiratoire (108)

La période post-absorptive :

Dans un premier temps, la glycémie va diminuer, et lorsqu'elle atteint un seuil critique, le glucagon va être sécrété pour mobiliser les réserves glucidiques stockées dans le foie. Cette période dure chez l'homme environ 12 à 24 heures selon les réserves accumulées et l'activité.

L'épuisement des réserves hépatiques entraîne à nouveau une baisse de la glycémie.

L'organisme va alors mettre en route un mécanisme adaptatif qui va produire du glucose à partir de précurseurs non glucidiques: **la néoglucogénèse**.

Il s'agit d'un mécanisme qui se produit de façon plus ou moins permanente en fonction des apports alimentaires, et dont le but est de maintenir la glycémie constante lorsqu'il y a une diminution des apports en glucides.

Il se caractérise par la synthèse de glucose dans le foie, à partir des acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines musculaires ou à partir du glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux (l'hydrolyse d'un triglycéride donne 3 acides gras et un glycérol).

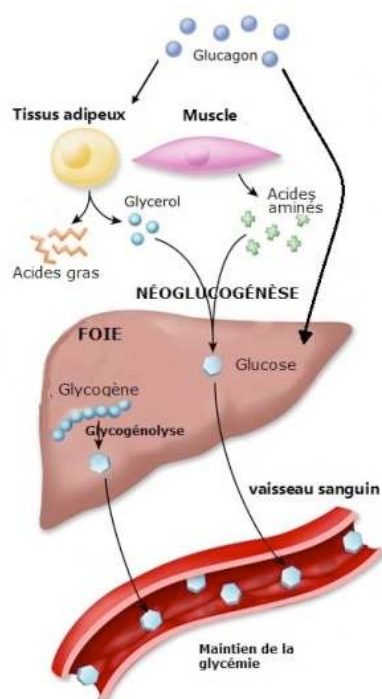


Figure n°3 : la phase de jeûne court (22)

La période de jeûne : Nous allons la définir plus loin.

Chacune de ces périodes est caractérisée par un choix préférentiel de substrats :

- Les glucides sont oxydés en période postprandiale par les tissus insulino-dépendants et en permanence par les tissus non insulino-dépendants (cerveau, éléments figurés du sang),
- Les acides gras sont oxydés plutôt quand leur niveau est élevé dans le sang (période post absorptive et jeûne, exercice physique),
- Les protéines sont oxydées en cas d'afflux important (foie en période postprandiale).

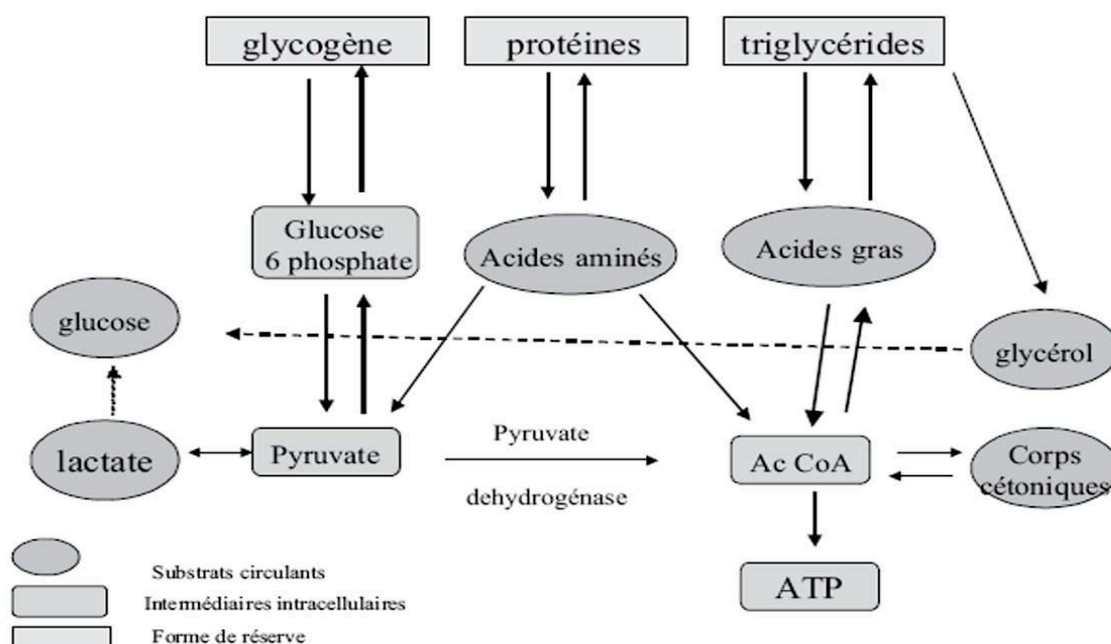


Figure n°4 : Interconversion des substrats énergétiques (17)

3. Les principaux organes consommateurs d'énergie:

Le cerveau consomme 20 à 25 % de la production quotidienne d'ATP, et n'a aucune forme de stockage de l'énergie. Il utilise une seule source d'énergie en période post-prandiale et post-absorptive : le glucose .

En période de jeûne il peut utiliser les corps cétoniques.

Les muscles consomment 20 à 80 % de la production énergétique de l'organisme, ils ont des réserves de protéines et de glycogène.

Ils vont utiliser leur glycogène, le glucose plasmatique (surtout en situation postprandiale pour rétablir la normoglycémie et au cours d'un effort physique+++) et les acides gras libres circulants (en situation postprandiale++, post absorptive+++ , au cours du jeûne+++ et au cours d'un effort physique+)

4. Les réserves énergétiques de l'organisme :

Le niveau des réserves énergétiques dépend de la composition corporelle d'un individu, et notamment de son niveau de masse grasse. Une personne obèse n'aura pas la même résistance au jeûne qu'une personne de corpulence normale.

Par ailleurs quelle que soit la corpulence de l'individu, seul un maximum de 50 % des réserves protéiques peut être utilisé pour l'oxydation, au delà de ce seuil le jeûne deviendrait dangereux. En effet, si le processus de fonte musculaire dépasse un certain seuil, il y a, entre autres, un risque d'endommagement du muscle cardiaque et donc d'arrêt cardiaque.

Substrats énergétiques	Tissus	Pourcentage du poids corporel (%)	Poids (g)
Triglycérides	Tissu adipeux blanc	17,14	12 000
Glycogène	Foie	0,1	70
	Muscles	0,17	120
Glucose	Liquides circulants	0,03	20
Protéines	Muscles	8,6	6 000

Figure n°5 : Tableau des réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg (17)

III. METABOLISME ENERGETIQUE LORS D'UN JEÛNE:

(20)(22)

Le jeûne est accompagné d'une diminution de la dépense énergétique de l'organisme.

Cette diminution s'explique tout d'abord par la diminution de la masse protéique qui est la principale masse métaboliquement active, mais il existe un autre processus qui serait également responsable, dans une moindre mesure, de cette baisse de la dépense énergétique. En effet lors d'un jeûne, la thermogénèse induite par l'alimentation ainsi que l'activité du système nerveux sympathique sont diminuées, la diminution de l'activité du système nerveux sympathique peut expliquer la part de la diminution de la dépense énergétique qui n'est pas due à la diminution de la masse maigre.

L'une des principales adaptations du corps au jeûne est de fournir un apport énergétique au cerveau en l'absence de glucose, en effet, les muscles et les autres organes peuvent utiliser les acides gras comme source d'énergie. En fonction de la phase du jeûne, les substrats énergétiques utilisés par le cerveau seront, en premier lieu, le glucose provenant du glycogène hépatique (glycogénolyse), puis le glucose provenant des protéines (néoglucogénèse) et enfin les corps cétoniques provenant des acides gras (cétogénèse).

Les autres organes quant à eux, utilisent les acides gras comme substrat énergétique une fois que l'insulinémie a chuté.

1. Le métabolisme énergétique des 3 phases du jeûne:

-le jeûne court ou phase protéique: 1 à 5 jours de jeûne: les réserves de glucose sont épuisées. Pour alimenter le cerveau qui ne peut en général s'en passer, le processus de « néoglucogénèse » s'enclenche : le glucose est synthétisé à partir des acides aminés des protéines musculaires. Cependant, comme précédemment évoqué, une fonte musculaire trop importante serait néfaste, il va donc y avoir une transition vers une nouvelle phase afin d'économiser les protéines.

-le jeûne prolongé ou phase cétonique : à partir du 5^{ème} jour de jeûne (Il peut s'étendre sur plusieurs semaines).

Les apports énergétiques sont surtout fournis par les acides gras : ils sont soit oxydés directement au niveau du foie, du muscle, du tube digestif et du rein, soit transformés en corps cétoniques. Ces derniers seront utilisés par le cerveau, les cellules sanguines et également par le cœur, le rein, les muscles et le tube digestif.

Le cerveau utilise alors moins de glucose dans ce contexte, ce qui rend moins indispensable la néoglucogénèse hépatique et rénale à partir des acides aminés des protéines musculaires. Ainsi le corps épargne les protéines musculaires.

Les mécanismes expliquant cette adaptation ne sont pas encore totalement connus mais il existe des pistes que nous développerons par la suite.

-la phase terminale du jeûne : elle n'a été étudiée que chez l'animal et chez les grévistes de la faim.

Les concentrations de glucose dans le sang s'élèvent, celles des acides gras et des corps cétoniques diminuent et la protéolyse augmente.

Des travaux menés par Yvon le Maho, écophysiologiste français, directeur de recherche au CNRS à l'université de Strasbourg, ont montré que chez le manchot empereur, cette phase survient alors qu'il reste encore environ 20% des réserves lipidiques et elle serait due à la sécrétion d'un neuropeptide : le neuropeptide Y.

Cette sécrétion de neuropeptide aurait lieu lorsque le jeûne atteint ses limites et que la reprise d'une activité motrice pour rechercher de la nourriture est nécessaire.

2. La régulation hormonale au cœur des adaptations métaboliques :

(19)

L'ensemble de ces adaptations métaboliques est sous contrôle hormonal, en effet lors d'un jeûne on a pu observer :

▫Triiodothyronine

-Une diminution de la transformation périphérique de thyroxine en triiodothyronine. Or on sait que cette hormone a une action positive sur le métabolisme de base. La modification de l'état thyroïdien joue un grand rôle dans l'adaptation au jeûne, en dimi-

nuant les dépenses énergétiques. En effet, cette triiodothyronine basse, est associée à une diminution du métabolisme de base, une réduction du renouvellement des protéines et du catabolisme des acides aminés.

▫Insuline et glucagon

-Une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon lors d'un jeûne total ou d'une restriction calorique. C'est le principal changement endocrinien.

L'augmentation de la sécrétion du glucagon au début du jeûne active la glycogénolyse, la cétogénèse et la néoglucogénèse au niveau du foie.

Au niveau moléculaire la diminution de l'insuline

-augmente l'activité de la phosphoénol pyruvate carboxykinase(PEPCK), ce qui favorise la néoglucogénèse

-inactive l'acétyl CoA carboxylase, ce qui favorise la cétogénèse

-diminue la synthèse du transporteur au glucose GLUT4, ce qui freine la glycolyse

Outre la mise en route de la néoglucogénèse et de la cétogénèse, la chute des concentrations d'insuline va activer la lipolyse, mais aussi réduire la synthèse des protéines, en particulier au niveau du territoire musculaire. Cependant, la différence entre protéolyse et synthèse protéique musculaire est légèrement positive, donc il y a en permanence des acides aminés libérés pour la synthèse des protéines.

Il est important de mentionner qu'il existe une concentration résiduelle d'insuline tout au long du jeûne prolongé, ce qui évite que la lipolyse et la cétogénèse soient excessives, et permet donc de ne pas aller jusqu'au coma acido-cétosique : ↓ insulino-sécrétion →↑ lipolyse →↑ cétogénèse →↑ insulinémie →↓ lipolyse →↓ cétogénèse

▫Cortisol

- Une augmentation du taux de cortisol lors d'un jeûne total ou d'une restriction calorique. Cette hormone agit sur le métabolisme glucidique en favorisant, d'abord, la glycogénèse puis la néoglucogénèse, enfin elle stimule la lipolyse.

Cette hormone a également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives intéressantes à exploiter.

▫Leptine

- Une diminution de la concentration de leptine dès le début du jeûne. C'est une hormone qui diminue la sensation de faim en agissant sur des récepteurs de l'hypothalamus. Elle agit sur la satiété en stimulant l'expression génique et la synthèse de neuropeptides anorexigènes et en inhibant celles des neuropeptides orexigènes entre autre l'orexine et le neuropeptide Y, ce qui inhibe l'appétit. Elle agit sur les dépenses énergétiques en inhibant la sécrétion d'insuline et en réduisant la néoglucogénèse.

▫Noradrénaline

- Une diminution de la concentration de noradrénaline au cours du jeûne total seulement. Cette hormone est un stimulant du système nerveux sympathique

3. Un mécanisme adaptatif phare : la cétogénèse

(22)

Cette voie métabolique devient significative en période de jeûne prolongé ou en cas de diabète quand l'organisme ne peut utiliser ses réserves de glucose pour produire l'ATP en quantité suffisante pour ses besoins.

La cétogénèse correspond donc à la production de corps cétoniques dans les mitochondries des cellules du foie, les hépatocytes .

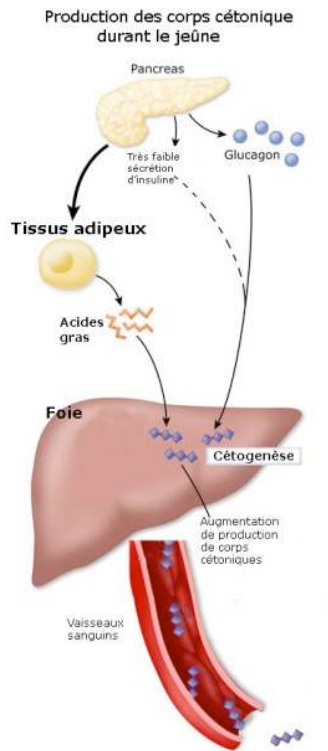


Figure n°6 : Synthèse des corps cétoniques (22)

a) Rôle et synthèse des corps cétoniques

Le terme corps cétonique regroupe 3 molécules :

- - acétoacétate : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-COOH}$ (++)
- - 3-béta-hydroxybutyrate : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$ (+++)
- - acétone : $\text{CH}_3\text{CO-CH}_3$ (+)

L'acétone n'apparaît que dans des conditions de déséquilibre nutritionnel ou pathologique. Très volatile, elle est facilement éliminée par voie pulmonaire.

Les corps cétoniques sont solubles dans l'eau, diffusent facilement à travers la membrane des capillaires.

L'acétoacétate et le 3-béta-hydroxybutyrate ont une synthèse exclusivement hépatique, l'acétone elle, est générée spontanément par décarboxylation de l'acétoacétate.

Pour ce qui est de leur élimination, les corps cétoniques sont filtrés au niveau du glomérule mais largement réabsorbés au niveau tubulaire.

L'utilisation des corps cétoniques est plus rapide que celle du glucose, cela en fait un substrat très précieux pour le cerveau et les muscles. En effet, les corps cétoniques ne

passent pas par la voie de la glycolyse cytoplasmique et entrent rapidement dans la mitochondrie pour être transformés en acétyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs. Sur le plan du bilan énergétique, l'utilisation des corps cétoniques a une efficacité comparable à celle du glucose: une molécule d'acétoacétate va donner 2 molécules d'acétyl-CoA comme le glucose.

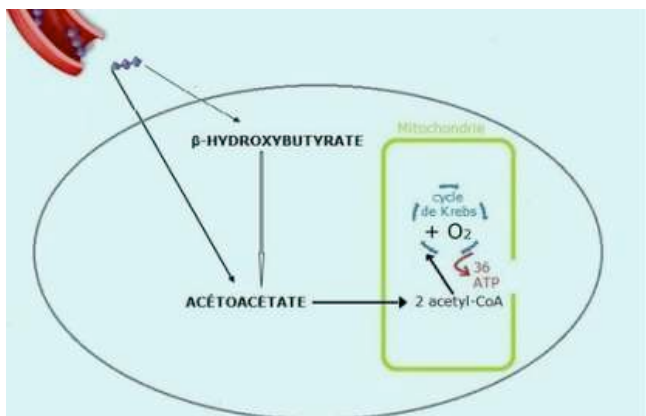


Figure n°7: Production d'ATP à partir des corps cétoniques (22)

Synthèse des corps cétoniques :

Les différentes étapes :

Elles ont lieu dans les mitochondries des hépatocytes (surtout périveineux). Le précurseur est l'AcétylCoA, et l'HMGCoAsynthase mitochondriale est l'enzyme clé de cette synthèse.

Les substrats :

La production de corps cétoniques se fait à partir de l'acétylCoA.

Celui-ci peut provenir du catabolisme des glucides, **des lipides, des protides**, mais seuls ces 2 derniers sont cétoformateurs :

-Le métabolisme des AG +++ (75 à 80%)

La β -oxydation mitochondriale des AG est la source principale d'Acétyl-CoA au niveau hépatique. Les AG qui parviennent au foie proviennent de l'hydrolyse des TG stockés dans le tissu adipeux.

-Le métabolisme des acides aminés (15 à 20%) Cela concerne uniquement certains acides aminés : les acides aminés cétoogènes : leucéine et isoleucine.

Une fois les corps cétoniques produits, ils vont être distribués par voie sanguine aux différents organes, qui, grâce au processus de cétolyse mitochondrial, fourniront l'ATP (par l'intermédiaire des acétylCoA produits, puis entrés dans le cycle de Krebs voir **figure n°7**).

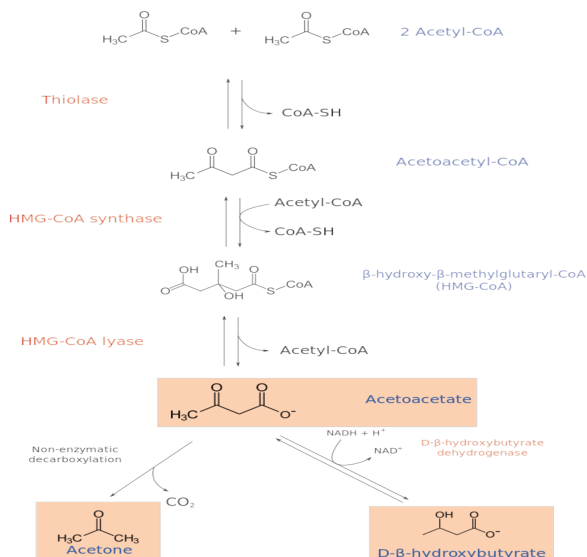


Figure n°8 : synthèse des corps cétoniques (109)

b) Régulation de la cétogénèse

(95) (33)

Le foie doit disposer d'une quantité suffisante de substrats précurseurs (les AG) pour activer la cétogénèse.

La cétogénèse dépend donc de l'équilibre entre synthèse et hydrolyse des tri-glycérides dans le tissu adipeux.

Les principaux acteurs de la cétogénèse :

Lors du jeûne il y a un contexte favorable à la cétogénèse, en effet :

Les catécholamines, le glucagon, le cortisol qui stimulent la lipolyse adipocytaire sont augmentés durant le jeûne.

L'insuline qui est un facteur à effet anti-lipolytique direct est, elle, diminuée pendant le jeûne.

De plus, comme le rapport insuline/glucagon est diminué cela provoque :

- Une induction de la transcription de l'ACT1 (acylcarnitine transférase) : c'est l'enzyme qui permet l'entrée des acides gras dans la mitochondrie, et une désensibilisation à son inhibiteur
- Une induction de la transcription d'HMGCofA synthétase, l'enzyme clé de la céto-genèse.
- Une inactivation de l'acétyl CoA carboxylase (qui transforme l'acétyl CoA en malonyl CoA), on a donc inhibition de synthèse des AG.

Le système régulateur du malonyl-coA :

Une étude a révélé le rôle central du malonyl CoA dans l'activation de la céto-genèse. En effet, le glucagon va favoriser la phosphorylation et l'activation de l'AMPK qui va phosphoryler l'acétyl coA carboxylase ce qui va donc inhiber la synthèse de malonyl CoA . Simultanément, il va y avoir destruction du malonyl-coA par activation de la malonyl-CoA décarboxylase. Cette diminution de malonyl-CoA va stopper la production d'acide gras et activer la CPT1 (une ACT1) et donc permettre une entrée des acides gras dans la mitochondrie puis une dégradation de ces derniers qui va rendre possible la synthèse de corps cétoniques.

D'autre part, une étude sur des souris a montré que lors d'un jeûne le mTORC1 (multi-component mechanistic target of rapamycin complex 1), qui est un complexe cellulaire induisant des signaux anti-apoptotique et proangiogénique, va être inhibé et que cette inhibition est responsable de l'activation des gènes de la céto-genèse,

PARTIE 2 : LE JEÛNE THERAPEUTIQUE : HISTOIRE, TYPES DE JEÛNES, ALLEGATIONS MEDICALES, APPUIS SCIENTIFIQUES

Les vertus, pour la santé, des mécanismes adaptatifs liés à la privation de nourriture ont été constatées depuis des siècles. De nos jours, le jeûne est utilisé par certains professionnels de la santé à des fins préventives, afin de maintenir un bon état de santé, et curatives, afin de retrouver un bon état de santé.

I. DEFINITIONS

Thérapeutique : Ensemble de mesures appliquées par un professionnel de la santé à une personne vis-à-vis d'une maladie, afin de l'aider à en guérir, de soulager ses symptômes ou d'en prévenir l'apparition.

Jeûne thérapeutique : Procédure visant à limiter les ingestions caloriques, glucidiques, protéiques, pendant une période prédéterminée, afin de préserver un bon état de santé ou à des fins curatives isolées ou synergiques avec un traitement conventionnel.

II. HISTOIRE DU JEÛNE MEDICAL :

1. Les 1^{er} fondements scientifiques sur les vertus du jeûne :

(1)(3) (4) (5)(6) (8)(9)(10)

Pour comprendre la situation actuelle et la place très controversée que tient le jeûne thérapeutique dans le monde médical actuel, il faut remonter dans le temps. Nous allons donc commencer par nous intéresser à la naissance de ce concept en passant par les mouvements qui ont permis son émergence, les acteurs de cette décou-

verte, puis étudier l'évolution de l'opinion médicale et publique vis à vis de ce concept au fil du temps.

Le jeûne est une pratique très ancienne, mais les premiers fondements scientifiques vont apparaître à la fin du XIXème siècle, la médecine a alors pour principe de combattre la maladie et d'intervenir dans le corps avec « agressivité » (En plus de la saignée, des lavements et des vomitifs, la pharmacie du médecin était principalement composée de produits extrêmement toxiques : alcaloïdes (opium, apomorphine, digitale), sels de métaux tels que le mercure, le plomb, l'arsenic et l'antimoine, et le calomel. Certains médecins vont s'engager dans un mouvement de réforme de la pratique médicale « des hommes de grande réputation dans la profession ont perdu confiance dans leurs remèdes et agents thérapeutiques et se réfèrent de plus en plus à la nature et à l'hygiène »

Ainsi vont naître les courants hygiénistes et naturopathes et ce sont eux qui se réapproprient les théories du jeûne comme moyen de préserver la santé ou de la rétablir.

a) La Naturopathie :

La naturopathie trouve donc son origine dans la Grèce antique mais la naturopathie occidentale prend naissance aux Etats-Unis. L'origine américaine du terme *naturopathie* est *nature's path*, mot créé par John H. SCHEEL en 1895, pour désigner *la voie de la nature*.

Parmi les outils privilégiés de la naturopathie, on retrouve, entre autres, la phytothérapie, la nutrition, l'homéopathie, l'aromathérapie, les manipulations physiques, les techniques de gestion du stress, etc.

L'autre courant est l'hygiénisme.

b) L'Hygiénisme :

Ce courant va naître aux Etats-Unis au 19^e siècle grâce à l'initiative, entre autres, de médecins dissidents. Les pionniers en sont Isaac JENNINGS, puis à la fin du 19^e et au début du 20^e siècles, John H. TILDEN et le Dr Hebert M. SHELTON (1895-1985) qui, à partir de connaissances scientifiques variées, vont faire une synthèse des « lois de la vie ».

Selon le courant hygiéniste, la santé peut être préservée en stimulant le pouvoir d'autoguérison dont la Nature nous a dotés et en supprimant l'origine du déséquilibre qui cause les maladies, d'où l'importance de définir les lois de vie qui régissent l'espèce humaine.

L'hygiénisme diffère de la naturopathie en s'opposant à la prise de toutes molécules y compris la phytothérapie et l'homéopathie.

Contrairement au courant de pensée développé au 19^e siècle qui mettait en avant l'importance de l'hygiène pour la santé humaine, l'hygiénisme au sens actuel se définit par ses représentants comme « l'art de vivre en bonne santé par le respect des lois de la nature et par la bonne connaissance des aliments spécifiques à l'espèce humaine »

c) Place du jeûne au sein de ces courants :

Pour leurs protagonistes, il faut à l'organisme afin qu'il puisse s'auto-guérir, une période de repos et d'élimination favorisée par le jeûne. Ils ne cherchent pas à supprimer ou à guérir la maladie car, selon eux, il suffira de patienter, de supprimer les causes et la maladie se terminera, le jeûne peut juste y aider.

Selon Shelton : « Le jeûne est une période de repos physiologique, une période d'activité très réduite, durant laquelle le corps peut faire ce qu'il ne peut pas faire en période d'activité et de réplétion. »

2. Controverse:

(11) (12)(13)(14)(15))(16)

Le jeûne est une pratique très controversée car elle met en opposition deux écoles de la médecine :

-l'école rationaliste

-l'école empirique (à laquelle appartiennent l'hygiénisme et la naturopathie)

-Médecine rationaliste : elle repose sur le principe que toute connaissance exige des principes universels et des constructions logiques non tirées de l'expérience.

Cette école a tendance à craindre la nature et à tout mettre en œuvre pour combattre ses dangers.

-Médecine empirique : elle ne se base que sur les expériences accumulées et l'observation.

Le médecin grec Hippocrate était convaincu des forces curatives de la nature. Selon lui, un mode de vie naturel, une alimentation équilibrée, une activité physique régulière et du repos étaient les conditions requises pour jouir d'une bonne santé.

Le grand principe de la médecine d'Hippocrate est la « vis medicatrix naturae », soit le pouvoir de guérison de la nature.

Les dérives de la médecine empirique l'ont, au cours de l'histoire, décrédibilisée auprès des médecins rationalistes « Face à l'apparition du mouvement sceptique qu'est l'école empirique, le rationalisme est contraint de se définir plus fermement et de se transformer : sont alors considérés comme empiriques tous les médecins qui accordent un rôle à la spéculation dans la découverte médicale. »

D'après eux « si le *médecin* empirique possède le sens ou *l'esprit scientifique*, il aura conscience de son ignorance, il ne considérera plus *l'empirisme* que comme un état transitoire de la science qu'il faut se hâter de traverser, mais, si le *médecin* empirique n'a pas le *sens scientifique* qui lui donne conscience de son ignorance, il croira que *l'empirisme* est l'état définitif de la médecine, il tombera nécessairement dans *l'empirisme non scientifique* et deviendra *charlatan*. » C. Bernard, *Principes de méd.exp.*,1878, p. 48.

L'approche basée sur les interventions chirurgicales et sur les médicaments de synthèse issus des premiers laboratoires scientifiques, perçue comme étant davantage « scientifique », va gagner la faveur des facultés de médecine des grandes universités de l'Occident, un classement des écoles de médecine par la fondation Carnegie va écarter les écoles « non orthodoxes ».

Seuls les médecins formés dans les facultés de médecine classées sont alors autorisés à diagnostiquer et à traiter les maladies (cela entraînera la fermeture de la majorité des écoles naturopathes), c'est cette voie que suivra la médecine de cette époque à nos jours.

De nos jours une grande méfiance persiste quant à cette pratique car si celle du jeûne encadré médicalement est à priori peu dangereuse, des risques réels existent dans des contextes différents, certains craignent notamment des dérives sectaires.

En 2012 la MIVILUDES (Mission Interministérielle de VIGilance et de LUTte contre les DÉRives Sectaires) a publié un guide « santé et dérives sectaires » qui met en garde contre certaines pratiques notamment dans le domaine de l'alimentation :

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

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

Ces expériences de régénération par le jeûne et diverses pratiques naturelles de santé peuvent être d'une durée plus longue. Quelle que soit leur dénomination (stages, retraites, séjours...) elles ont en commun d'être coûteuses et de favoriser l'isolement des

stagiaires, constituant ainsi un moyen pour leurs promoteurs d'asseoir une véritable emprise sur eux. »

1. Les différents pionniers de la théorie du jeûne

(10), (6)

Années	Etats Unis	Russie	Allemagne	Grèce	France
antiquité				Hippocrate vers 460-375 avant JC prône la purification du corps par le jeûne	
1822	Dr Isaac Jennings (1788-1874) nouvelle science de la santé basée sur des principes naturels dont le jeûne				
1877	Dr Edward Hooker Dewey (1840-1904) Guérison cas de diphtérie par le jeûne.				
1880	Dr Henry Tanner : effectue le 1er jeûne expérimental de 40 jours sous haute surveillance				
1899	Bernarr Mc Fadden (1868-1955) créé la revue Physical Culture.				
1911					Dr Guelpa à Paris, publication d'une brochure visant à vulgariser la méthode de cure de jeûnes courts et répétés, et à faire ressortir les bienfaits du jeûne
1920			Dr Otto Buchinger (1878-1966) crée sa 1ère clinique de jeûne : popularisa-		

			tion du jeûne.		
1934	Herbert Shelton (1895-1985) : élaboration d'un protocole de jeûne strict à l'eau sans exercice physique				
1948		Dr Yuri Nikolaev (1906_1998) 1 ^{ère} expérience sur patient schizo-phrène : réussite			
2008	Dr Valter Longo : découverte d'une synergie entre jeûne et chimiothérapie				

Figure n°9 : Les protagonistes historiques du jeûne

Quelques informations sur ces différents pionniers et leurs découvertes :

Découvertes et identifications des bienfaits du jeûne:

Hippocrate (460-375 av JC) médecin grec mais aussi philosophe, préconise le jeûne comme moyen de purifier l'organisme et donc de l'aider à s'auto guérir, il avait affirmé « plus vous nourrissez un malade, plus vous lui nuisez » (tiré du livre « changez d'alimentation » du professeur henry joyeux)

Avicenne (980-1038 ap JC) Médecin persan qui préconisait le jeûne dans de nombreux cas de maladies.

Premiers fondements scientifiques du jeûne thérapeutique :

1822 : Le Dr Isaac Jennings (1788-1874) médecin américain, soigne une patiente atteinte du typhus en ne lui faisant boire que de l'eau pure et se reposer, il en déduit que le corps travaille avec dynamisme à son propre rétablissement. Il renonce à l'usage de la médication et soignera par la suite ses patients avec de simples placebo, lui permettant d'observer la façon dont un organisme malade est capable de s'auto-guérir. Ce médecin sera oublié car une fois sa stratégie placebo dévoilée au grand public il perdra tout crédibilité.

1877 : Le Dr Edward Hooker Dewey (1840-1904) médecin américain guérira son fils de 3 ans de la diphtérie en cessant de le nourrir. Se basant sur des constatations qu'il avait faites au cours de sa carrière, il écrira un livre qui aura des retentissements dans toute l'Europe « the no Breakfast Plan and the Fasting Cure » et formera des disciples en créant des écoles.

1880 : Henry Tanner effectue le 1^{er} jeûne expérimental de 40 jours sous haute surveillance médicale. Les mesures biologiques de base étant mesurées quotidiennement. Cette surveillance sera mise en doute et ce jeûne sera considéré comme frauduleux par les médecins orthodoxes, les données et conclusions de l'expérience ne seront donc pas relatées.

1900 : Le Dr John Tilden : fait les mêmes découvertes que le Dr Jennings. Il définit le terme de toxémie comme étant l'engorgement des cellules et des tissus par des agents toxiques qui entravent le fonctionnement de l'organisme. Il affirme que la toxémie est la cause de toute maladie. Ce médecin demeurera incompris et marginalisé par ses contemporains, mais il laissera derrière lui des écrits utiles à ses successeurs.

1899 Bernarr Mc Fadden : créateur de la revue mensuelle « Physical Culture » qui voue un culte au corps et dont un des principes fondamentaux est « la nourriture est le principal médicament ». Bénéficiant de l'adhésion du grand public il sera un important propagandiste du jeûne.

1911 : Le Dr Guelpa, médecin français, naturopathe, suit la même voie que Dewey. En se basant sur l'observation clinique des malades, il établira un protocole de désintoxication de l'organisme par les cures de jeûnes courts et répétés. Ce protocole « la cure Guelpa » sera la base de nombreuses études sur le jeûne et inspirera par ailleurs le Dr Otto Buchinger.

1920 : Le Dr Otto Buchinger (1878-1966), médecin allemand, guérit sa fièvre rhumatismale grâce à un jeûne de 19 jours. Il écrit dans ses mémoires "Ce jeûne de dix-neuf jours m'a réellement sauvé la vie. J'étais faible, amaigri, mais mes articulations étaient redevenues mobiles et indolores". C'est son expérience personnelle qui va le pousser à créer en 1920 sa première clinique de "jeûne thérapeutique".

Il soigne d'abord l'arthrite, puis s'apercevra par la suite que le jeûne soigne aussi de nombreuses autres maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires, dermatologiques, respiratoires, digestives, métaboliques...

Il est à l'origine de l'engouement de la population allemande pour le jeûne.

1934 : Le Dr Herbert Shelton (1895-1985) grand penseur du mouvement hygiéniste, adepte des médecines non conventionnelles, publie son plus célèbre ouvrage « The science and Fine Art of Fasting » (la science et l'art de jeûner) qui sera une source d'inspiration pour Gandhi. Il ouvrira de nombreuses écoles de santé qui sont en fait des maisons dans lesquelles les patients viennent jeûner sous surveillance.

Herbert Shelton sera condamné de nombreuses fois par l'AMA (L'**Association Médicale Américaine** est fondée le 5 mai 1847. C'est la plus importante association de médecins et d'étudiants en médecine des Etats unis. La mission de l'AMA est de promouvoir l'art et la science de la médecine afin d'améliorer la santé publique et d'effectuer du lobbying auprès des institutions législatives en vue de l'adoption de textes favorables aux médecins et aux patients). Les méthodes de travail de Shelton ne sont pas jugées en adéquation avec la médecine orthodoxe qui dirige le monde médical.

1948 : Le Dr Yuri Nikolaev (1906-1998) médecin russe, guérit un patient schizophrène par le jeûne. Il continuera à expérimenter le jeûne sur de nombreux malades, atteints notamment de schizophrénie, dépression, phobie, syndrome obsessionnel, sur des périodes de jeûne moyen de 25 à 40 jours . « Nikolaev traite 8000 patients par

le jeûne avec un net progrès pour 70% d'entre eux. Certains ont pu reprendre une vie sociale normale. »

En 1972, un article est publié par le Los Angeles Times sur Yuri Nikolaev. Quelques temps après, l'Union Soviétique officialise la méthode de cure par le jeûne et finance une campagne de recherche qui permettra d'établir des corrélations entre des modifications de l'organisme et une amélioration de la santé du malade. La publication par le ministère de la santé, après validation des résultats par l'Académie des Sciences, d'indications et de contre-indications au traitement par le jeûne en constituera l'aboutissement. Elle sont les suivantes :

Indications : pathologie des bronches, maladies cardiovasculaires, digestives, endocriniennes, osseuses et dermatologiques.

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

2008: Valter Longo gérontologue biologiste de l'USC (University of Southern California de Los Angeles), fait une expérience sur des souris et découvre que celles qui ont jeuné 48h avant une chimiothérapie se portent bien mieux que d'autres ayant eu une alimentation normale. Il publie un nouvel article en 2012 dans lequel il dévoile les résultats précis d'études menées avec des technologies performantes sur le jeûne et le cancer. Des pistes de plus en plus claires, à propos des mécanismes mis en œuvre par l'organisme lors du jeûne, émanent de cette étude mais sont insuffisantes pour valider sans équivoque les hypothèses scientifiques. Actuellement, des fonds sont débloqués grâce à 2 fondations européennes. Ceci permet la mise en œuvre d'essais thérapeutiques sur la relation jeûne et cancer principalement en Europe.

Un centre hospitalier Français, l'hôpital Avicenne à Bobigny, devait y participer, mais j'ai appris, en prenant contact avec le chef de clinique du service d'oncologie de cet hôpital, Mr Zelek, que cet essai européen dont le service du Dr Zelek devait être le centre investigateur n'avait en fait pas vu le jour.

III. LES DIFFERENTS TYPES DE JEÛNES :

(1) (2) (19) (26) (103) (voir **Figure n°9**)

Ils sont caractérisés par un certain nombre de critères développés ci-dessous.

1. Le degré de restriction du jeûne:

- **jeûne total** : l'apport calorique est nul

-Jeûne sec ou absolu : privation totale d'aliments solides, liquides et d'eau.

-Jeûne total, complet ou hydrique : privation totale d'aliments, à l'exception de l'eau.

- **jeûne partiel** : l'apport calorique n'est pas nul, tout en restant très modeste (en général de 250 à 300kcal/jour au maximum).

-Jeûne Buchinger: abstention d'aliments solides, ingestion de bouillons de légumes, de jus de fruits et de jus de légumes frais, avec un peu de miel ainsi que des tisanes et de l'eau à volonté pour un apport calorique ne dépassant pas 250 kcal/jour.

-Alternate-day fasting (ADF) : régime alimentaire consistant à jeûner partiellement ou totalement un jour sur deux.

-Jeûne protéiné : jeûne dans lequel on apporte, en quantité adaptée, les éléments nutritionnels essentiels, protéines, vitamines et sels minéraux, sous forme naturelle ou à l'aide de compléments alimentaires, tout en réduisant fortement l'apport calorique, de 220 à 600 kcal/jour.

-Juice fasting : jeûne modifié incluant la consommation de jus de fruits et de légumes.

-Very low calorie diet (VLCD): ensemble des régimes apportant de 220 à 800 kcal/jour, quelle que soit la nature des nutriments apportés.

-Modified fast : jeûne modifié tel que le jeûne Buchinger, le jeûne modifié aux protéines (jeûne protéiné), ou le VLCD.

2. La durée et le rythme du jeûne :

-jeûne continu : durée de 1 à plus de 40 jours

-jeûne intermittent : étalement et rythme variable (1 jour sur 2 ou 1 jour par semaine pendant plusieurs semaines)

3. Les différentes modalités du jeûne:

-associé ou non à une phase préparatoire (modification progressive de l'alimentation)

-associé ou non à une phase de reprise progressive de l'alimentation

-sous supervision médicale

-sans supervision médicale

-associé à un repos complet

-associé à une activité physique

-associé à des soins (bains, soins corporels, hydrothérapie, enveloppements, lavements...)

-à visée préventive

-à visée curative

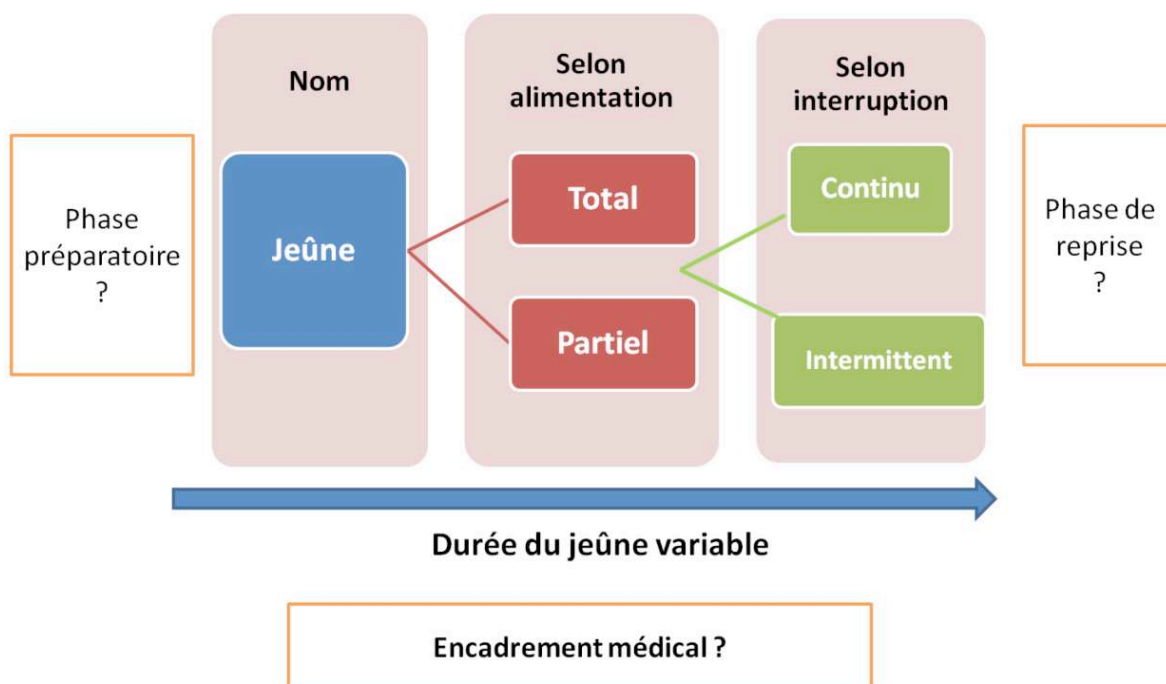


Figure n° 10 : Les différents types de jeûnes

4. Déroulement d'un jeûne préventif ou thérapeutique et symptômes associés:

En Allemagne, en Russie et en Espagne, des cliniques proposent différents types de jeûnes thérapeutiques médicalisés : le jeûne type Buchinger ou le jeûne hydrique.

Dans les structures officielles proposant des jeûnes, que ce soit en France ou à l'étranger, on propose le plus couramment le jeûne préventif non médicalisé de type Buchinger.

Nous allons donc nous intéresser au déroulement du jeûne de type Buchinger :

Otto Buchinger, dont nous avons parlé dans le chapitre sur les pionniers du jeûne thérapeutique, est un médecin de la marine allemande du XXe siècle. Il fonde en 1953 sa première clinique dédiée au jeûne : un jeûne modifié à base de bouillon de légumes, de jus de fruits et de légumes pressés, avec un peu de miel et une abondance de tisanes et d'eau (1,5 à 2 L/jour minimum), soit un apport calorique de 250 kcal/jour, qui permet d'éviter les carences en vitamines et minéraux et de limiter la perte protéique (l'apport de glucides permettant de préserver les protéines).

De nos jours le jeûne type Buchinger a pour caractéristique de s'inscrire dans une démarche de médecine intégrative, c'est à dire d'allier médecine conventionnelle et traditionnelle, dans le but de prendre en charge le patient dans sa globalité, et d'équilibrer son mode de vie, en tenant compte de son corps et de son esprit .

C'est pour cette raison que sont proposés, en association au jeûne, des exercices physiques, de la physiothérapie, de la relaxation, une éducation nutritionnelle, une psychothérapie.

La durée d'un jeûne Buchinger est en moyenne de 8 à 10 jours, le jeûne est précédé d'une phase préparatoire d'une semaine (diminution progressive de l'apport calorique) et est suivi d'une phase de réalimentation de 4 jours (régime ovolactovégétarien)

Dans les cliniques proposant un suivi médical (en Allemagne, en Russie, aux Etats-Unis ..) on effectue certains examens médicaux avant, pendant et après le jeûne :

- Un prélèvement sanguin à l'arrivée pour détecter d'éventuelles anomalies des valeurs biologiques (glycémie, cholestérol...) ainsi que l'analyse médicale de suivi par un médecin formé à la pratique du jeûne :
- Un électrocardiogramme
- La mesure quotidienne du taux d'acidité dans les urines,
- La mesure quotidienne de la tension artérielle
- Un lavement intestinal quotidien

Le jeûne Buchinger se déroule en 3 phases :

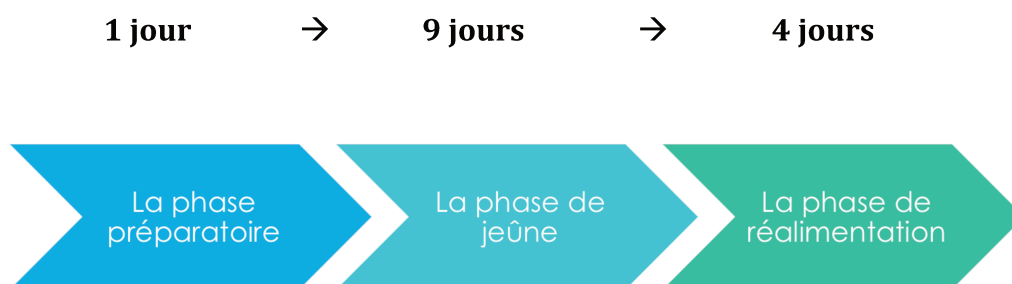


Figure n° 11 : Les trois phases du jeûne Buchinger

▫Phase préparatoire :

1 jour de préparation au jeûne : c'est le jour de repos digestif où l'on va apporter 600 calories à l'organisme sous la forme de glucides essentiellement, très peu de protéines et pas de lipides.

▫Phase de jeûne : symptômes / supplémentation :

Il s'agit donc d'un jeûne modifié à base de bouillon de légumes, de jus de fruits et de légumes pressés, avec un peu de miel et une abondance de tisanes et d'eau (1,5 à 2 L/jour minimum) soit un apport calorique de 250 kcal/jour qui permet un apport en potassium en autres minéraux et en vitamines et évite les carences.

En général cette phase dure 9 jours. Elle est accompagnée de diverses activités : randonnées, massages, enveloppement hépatique qui stimule le métabolisme hépatique, psychothérapie, activités culturelles.

*Les symptômes pouvant survenir au cours de la phase de jeûne :
observés chez des grévistes de la faim :*

1^{ère} semaine de grève :

Sensation de faim et spasmes gastriques mais bonne tolérance globale.

La glycémie diminue puis remonte et se stabilise à une valeur légèrement inférieure à la valeur de base.

Perte de poids : environ 660g/j. Exercice physique possible si l'hydratation est suffisante (1,5 à 2L/j)

2^{ème} semaine :

La sensation de faim diminue mais des changements plus importants apparaissent : hypotension orthostatique, bradycardie, céphalées, étourdissement, fatigue, douleurs musculaires, difficultés de concentration, hypothermie, crampes abdominales, saignements des gencives et insomnie.

Ces différents symptômes sont évitables en pratiquant un jeûne de 10 jours environ accompagné d'une supplémentation en minéraux et vitamines.

Phase de réalimentation :

Elle dure en moyenne 4 jours et correspond à la transition entre l'alimentation interne et l'alimentation externe de l'organisme, le régime de sortie de jeûne ne doit pas contenir de sucres, pas d'excitants (café, thé, alcool..), pas de viandes, pas de produits laitiers et peu de sel.

Cette phase fait partie intégrante du jeûne, et doit être suivie sérieusement afin d'éviter le **syndrome de renutrition inappropriée (SRI)** qui est un ensemble de manifestations biologiques et cliniques néfastes, apparaissant lors de la renutrition de patients dénutris ou ayant subi un jeûne prolongé.

Les patients à risques majeurs sont ceux qui ont :

-IMC <16

-subi un jeûne de plus de 10 jours

Les patients à risque mineurs sont ceux qui ont :

-IMC <18

-subi un jeûne de 5 à 10 jours

-des antécédents d'alcoolisme, d'insulinothérapie, de chimiothérapie, de traitement diurétique.

Pour éviter ce SRI il faut repérer les patients à risque et leur apporter une surveillance clinique sur mesure.

Nous reverrons cette notion dans le chapitre qui traite des dangers du jeûne.

Il est possible d'éviter ce SRI:

Le mot d'ordre est la conduite d'une réalimentation progressive et prudente, rigoureusement surveillée d'un point de vue clinique et biologique :

-ionogramme sanguin quotidien la première semaine puis 3 fois par semaine, urinaire si besoin

L'apport calorique doit être de 10-15 kcal/kg/j et ne doit pas dépasser 500 kcal/jour pendant 3 jours puis réaugmentation progressive avec, au bout de 2 semaines, 30 à 40 kcal/kg/j :

-apports glucidiques : 1,5g/kg/j pendant 3 jours puis 4g/kg/j à la fin de la première semaine : surveillance de la glycémie : attention portée au risque d'hypoglycémie

-apports protéiques : 1,2g/kg/j avec surveillance de la fonction rénale puis 2g/kg/j

-apports vitaminiques :Thiamine (vitamine B1) : 500mg/j

Folates (vitamine B9) : 25 à 50mg/j pendant 3 jours

-apport en eau : 40ml/kg/j

-apport en sodium : diminué au maximum

-apport en potassium : 4mEq/g d'azote apporté

-apport en phosphore : il doit être systématique : 800mg/j et toute hypophosphorémie inférieure à 0,6mmol/l doit faire arrêter la renutrition jusqu'à ce que cette concentration se normalise.

IV. LES HYPOTHETIQUES APPLICATIONS MEDICALES DU JEÛNE :

1. Les applications générales :

(92), (93), (94)

a) A titre préventif :

- Détoxination du corps
- Eviter le surpoids
- Eviter les hyperlipidémies
- Eviter l'hypercholestérolémie
- Eviter l'hyperuricémie
- Eviter le diabète de type II
- Eviter l'hypertension
- Arrêt du tabagisme
- Eviter les méfaits du stress

b) A titre curatif :

Obésité : Le jeûne permettrait une perte de poids, mais pour que cet effet perdure il faut que la cure soit suivie d'un régime alimentaire adéquat. De plus, des jeûnes courts et répétés (jeûnes fractionnés) seraient plus efficaces pour lutter contre l'obésité.

Maladies chroniques inflammatoires : Pour l'arthrose, l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'inflammation intestinale chronique,

l'asthme, on constate une diminution du stress oxydatif et des marqueurs de l'inflammation lors du jeûne.

Allergie (asthme, rhume des foins, urticaires, eczéma) : Le temps du jeûne, l'absorption d'antigène alimentaire va être supprimée ce qui peut contribuer à la diminution des pathologies à terrain allergique. De plus, toutes ces pathologies ont une composante inflammatoire, qui se verra atténuée par le jeûne.

Maladies psychiques (schizophrénie de type hypocondriaque, paranoïde, catatonique, schizoaffective, épilepsie, dépression, troubles bipolaires...) : Le jeûne entraînerait une mise au repos du système gastro-intestinal (or celui-ci contient des millions de cellules nerveuses) et un renouvellement des cellules de l'intestin, ce qui aurait des conséquences sur l'état psychique.

D'autre part le médecin allemand Andreas Michalsen a constaté, lors de ses recherches, une hausse, lors d'un processus de jeûne, de la libération de dopamine (effet euphorisant) et de la sérotonine, dont le déficit est responsable de dépression.

Maladie cardiovasculaire (maladies coronariennes, insuffisance cardiaque, troubles de la circulation artérielle, insuffisance veineuse) : Lors d'un jeûne on a constaté : une baisse de la tension artérielle et une diminution de la concentration plasmatique de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides.

Diabète : On observe une augmentation de la sensibilité des cellules à l'insuline lors du jeûne.

Syndrome de l'intestin irritable : L'amélioration serait due à une diminution de la sensibilité viscérale, à une diminution de la stimulation du système immunitaire digestif ou à une réduction de la réactivité allergique (s'expliquant par l'absence de composés alimentaires potentiellement allergène).

Cancer : Il ne fait pas partie des indications officielles du jeûne thérapeutique établies par l'union soviétique au 20ème siècle mais, depuis quelques années, des résultats

d'études ont fait état de possibles effets bénéfiques du jeûne contre le cancer. Ces études menées chez l'animal par l'équipe du biochimiste américain Valter Longo, à l'Université de Californie à Los Angeles, ont montré que de courtes périodes de jeûne entraînaient une réduction du processus tumoral, une diminution de la sensibilité des cellules saines à la chimiothérapie et une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie.

La maladie d'Alzheimer (MA) :

Cette maladie est liée à la dégénérescence de neurones, plusieurs hypothèses existent quant à l'origine de ce phénomène :

-Le stress oxydatif qui détériore l'ADN des cellules du système nerveux déclencherait ou propagerait la maladie d'Alzheimer.

-De plus une récente hypothèse a vu le jour suite à une recherche du Dr Suzanne de la Monte de l'Hôpital de Rhode Island (RIH), publiée dans le journal de la maladie d'Alzheimer. D'après cette étude, la MA pourrait être liée à une résistance de la membrane des neurones à l'insuline, appelée diabète de type 3, qui entrainerait la mort neuronale par manque de nutriments et la démence par accumulation des lipides au niveau du cerveau.

IGF1(Insuline like growth factor) et la maladie d'Alzheimer

Selon le Dr Martin Holzenberger et ses collaborateurs, le jeûne diminue le taux d'IGF1 dans le sang, or l'IGF1 semblerait lié au développement de la MA :

(article paru dans la revue Cell.)

Certains scientifiques ont réussi à bloquer la maladie d'Alzheimer en inhibant le gène des récepteurs à l'IGF1. D'après les auteurs de cette étude, il y aurait suffisamment de preuves pour affirmer que l'IGF1 est une piste sérieuse dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, ces effets potentiels seraient réfutés par de plus récentes études qui ont montré que le facteur IGF1 serait en fait bénéfique dans la maladie d'Alzheimer et permettrait un moindre développement de la maladie.

Corps cétoniques et MA :

Les corps cétoniques sont produits en abondance lors du jeûne or ils auraient des effets bénéfiques sur la MA. George Cahill et Richard Veech se sont intéressés à ces

corps cétoniques et ont démontré qu'ils imitent le travail de l'insuline dans le cœur et le cerveau et aident les cellules à résister au stress. Des expériences menées sur des cultures de cellules neuronales humaines ont montré que la présence de corps cétoniques diminue la mortalité de ces cellules. Ces CC permettraient donc de palier le défaut de métabolisation de sucre dans le cerveau, phénomène qui joue un rôle dans le développement de la MA.

Pathologies diverses (épuiement physique et psychique, fatigue chronique, infections à répétition, migraines et maux de tête, allergies) ce serait un moyen de mettre l'organisme au repos, de mettre en route le processus de détoxination.

2. Le jeûne et les pathologies inflammatoires

J'ai choisi de m'intéresser plus particulièrement aux effets du jeûne sur les pathologies inflammatoires car c'est une application du jeûne qui a bénéficié de nombreuses études scientifiques dont les résultats sont très significatifs.

Je vais évoquer 4 pathologies inflammatoires en particulier :

- La polyarthrite rhumatoïde
- L'asthme
- Le syndrome de l'intestin irritable
- Le cancer

a) Définition et généralités sur l'inflammation :

(19)

(1) Définition de l'inflammation

D'après le site larousse.fr

L'inflammation est l'ensemble des phénomènes de défenses de l'organisme contre une agression (traumatisme, infection, chirurgie, chimiothérapie etc...) pouvant se manifester par divers signes (douleur, tuméfaction, chaleur, rougeur...)

Les mécanismes inflammatoires font intervenir de nombreuses substances et en particulier des hormones telles que : les prostaglandines, l'histamine, le complément, les cytokines.

(2) Les différentes phases de l'inflammation :

Il y a 2 phases successives lors d'une réaction inflammatoire : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise.

Les cellules effectrices impliquées dans ces phases sont soit résidentes des tissus soit libres circulantes.

Les résidentes des tissus sont les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes. Celles qui circulent dans le sang sont les neutrophiles, les monocytes, les éosinophiles, les basophiles, les cellules NK et les lymphocytes T et B.

- Réponse immunitaire innée :

Lors d'une infection, l'agent pathogène va être détecté au niveau épithélial grâce aux récepteurs PRR (pattern recognition receptors) des cellules épithéliales. Ces récepteurs vont fixer une partie de l'antigène ou PAMPs (pathogen-associated molecular patterns).

Cette fixation va provoquer l'activation des cellules épithéliales qui vont activer le facteur de transcription de NF-kB. Ce dernier, par son action génique, va être à l'origine du recrutement de cellules circulantes (cytokines, espèces réactives de l'oxygène (ERO), dérivés de l'acide arachidonique), de l'élimination de l'agent pathogène et de la réparation de la lésion.

Au niveau sous épithélial on observe les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, myofibroblastes), les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, macrophages), les cellules comportant des granulations (monocytes, polynucléaires basophiles), qui vont s'activer en fixant les antigènes et ainsi produire à leur tour des cytokines, des chimiokines, de l'histamine et donc induire le recrutement des cellules de l'immunité, ainsi que le phénomène de douleur, rougeur, chaleur et gonflement.

Les principales cellules recrutées à l'endroit de l'agression sont les polynucléaires neutrophiles. Ils ont un rôle de phagocytose, de production et sécrétion de protéases, d'ERO et de monoxyde d'azote (NO).

Les ERO vont moduler l'expression de NFkB, et s'ils sont présents en excès, vont oxyder des protéines, des lipides, des glucides.

Le NO a une action cytotatique, cytotoxique, bactéricide et antitumorale, de plus il va inhiber la migration des polynucléaires neutrophiles.

- Réponse immunitaire acquise :

Cette réponse acquise est possible grâce à l'activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques).

Il y a plusieurs types de lymphocytes T :

-Les lymphocytes T cytotoxiques : (CD8+)

-Les lymphocytes T auxiliaires (T helper CD4+) ces derniers peuvent être de type Th1 Th2 ou Th3, c'est la cellule présentatrice d'antigène qui, en fonction de la nature de l'agent pathogène, va sécréter différentes cytokines qui vont orienter la différenciation des lymphocytes naïfs Th0.

Lc T CD4+ de type Th1 produisent IFN- γ , IL-2 et TNF- β et sont en partie responsables de la réponse à médiation cellulaire (activation de la réponse phagocytaire)

Lc T CD4+ de type Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 qui vont permettre une réponse humorale en induisant la transformation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps ou immunoglobulines (Ig)

Lc T CD4+ Th3 : ce sont les lymphocytes régulateurs qui vont inhiber la réaction inflammatoire.

(3) Régulation neuroendocrinienne de l'inflammation :

Les hormones :

-Les glucocorticoïdes : Ils vont provoquer l'apoptose des lymphocytes T de polynucléaires et des monocytes, ce qui va entraîner une forte diminution de ces cellules.

-L'insuline : Elle stimule la synthèse protéique des cellules sanguines et active les capacités des polynucléaires (chimiotactisme, phagocytose...).

-La Leptine : Son action est ambivalente : pro-inflammatoire par stimulation de la production de cytokines, d'ERO, par les cellules phagocytaires et par activation de la voie Th1 donc de l'immunité à médiation cellulaire. D'autre part elle est aussi anti-inflammatoire par son potentiel effet inducteur de synthèse de glucocorticoïde.

-La Ghréline : Hormone de l'appétit, elle est exprimée par les cellules immunitaires (lymphocytes...) mais ses propriétés immunomodulatrices ne sont pas élucidées.

Les neurotransmetteurs du système sympathique :

-L'Adrénaline: Elle contrôle la réponse immunitaire adaptative via le récepteur beta 2 adrénergique, activation de la production d'immunoglobuline par les lymphocytes B.

Par ailleurs elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et active des cytokines anti-inflammatoires.

(4) Les marqueurs de l'inflammation :

-La protéine C réactive : protéine de la phase aiguë de l'inflammation : norme <10mg/L

-Le fibrinogène, l'orosomucoïde, l'haptoglobine : Ce sont les protéines de la phase tardive de l'inflammation

-La vitesse de sédimentation : c'est la chute libre des éléments sanguins d'une colonne de sang rendue incoagulable, norme < 7mm (1^{ère} heure)

b) Jeûne type Buchinger et maladie chronique inflammatoire

(36)

Nous nous intéressons plus particulièrement à ce type de jeûne car son efficacité dans le soulagement des maladies chroniques inflammatoires a été largement observée. Ses indications initiales étaient d'ailleurs les maladies chroniques et inflammatoires en particulier articulaires et gastro intestinales.

Entre 2001 et 2004, Michalsen et al. ont réalisé une étude observationnelle non randomisée sur le jeûne Buchinger **comme adjuvant de la médecine conventionnelle** chez les patients souffrant de :

- polyarthrite rhumatoïde,
- syndromes douloureux chroniques de l'appareil locomoteur (ostéoarthrose, fibromyalgie, douleur lombaire)
- maladies inflammatoires du tube digestif stables et syndrome du colon irritable
- maladies pulmonaires chroniques
- migraine et céphalée de tension chronique

Etaient exclus les patients souffrant de :

- troubles du comportement alimentaire, IMC < 21 ou > 40 kg/m²,
- maladie hépatique, insuffisance rénale,
- ulcère gastrique
- comorbidités sévères incluant cancer et syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA), traitement immunosuppresseur (à l'exception des corticostéroïdes) ou traitement antivitaminé K

- alcoolisme
 - malnutrition
 - infection chronique sévère
 - psychose
 - épilepsie, diabète insulino-dépendant
 - perte de poids > 3 kg durant les 3 mois précédents
- ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes.

Des patients sous traitement conventionnel étaient hospitalisés plusieurs fois consécutives pendant 3 ans et devaient remplir un questionnaire avant, à la sortie, 3 mois après et 6 mois après l'hospitalisation.

Lors de cette dernière : ils suivaient soit un régime végétarien normocalorique soit un jeûne de 7 jours .

Au bout de 3 ans, sur les 2 787 patients, 2 121 remplirent les questionnaires avant et après traitement : 952 suivirent un jeûne, 873 suivirent un régime végétarien normocalorique, 296 suivirent une autre diète et furent donc exclus de l'étude.

Paramètres étudiés

Le questionnaire porte sur la description du style de vie (pratique de la relaxation, exercice physique, consommation en fruits et légumes, en produits carnés, sucrerie), la sévérité de la principale plainte liée à la maladie et la qualité de vie.

Résultats :

Style de vie : Hausse de la pratique de la relaxation surtout pour le groupe jeûneur, augmentation de l'exercice physique et amélioration des habitudes alimentaires dans les 2 groupes (jeûneur et régime végétarien normocalorique)

Plainte liée à la maladie : s'améliore pour les 2 groupes, mais de façon beaucoup plus importante chez les jeûneurs :

Plainte liée à la maladie	Groupe jeûneur (%)	Groupe régime végétarien normocalorique (%)
Bien pire	0,9	1,5
Pire	3,1	2,8
Inchangée	14,4	18,7
Mieux	45,0	52,8
Bien mieux	36,7	24,2

Figure n°12 : Plainte liée à la maladie

Qualité de vie : sur le plan mental et physique elle s'améliore dans les 2 groupes, limitations dues à l'état physique, douleur et vitalité diminuent.

Limites de l'étude :

Pas de randomisation

Critères d'évaluation subjectifs : problème de fiabilité des résultats

c) Les différentes maladies inflammatoires pour lesquelles les actions bénéfiques du jeûne disposent de preuves scientifiques

(23), (24)

Il y a de nombreuses indications au jeûne thérapeutique cependant peu d'études scientifiques ont été réalisées c'est pourquoi nous ciblerons ici les pathologies inflammatoires qui ont bénéficié d'études plus ciblées : la Polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, le syndrome de l'intestin irritable et le cancer.

(1) La polyarthrite rhumatoïde :

Pour tenter de comprendre à quel niveau le jeûne thérapeutique peut aider à améliorer cette pathologie, nous allons nous intéresser aux mécanismes responsables de cette dernière.

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique c'est à dire une maladie qui se manifeste par une inflammation persistante des articulations.

C'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus courant, (0,3 à 0,8%) Il se manifeste en moyenne à l'âge de 50ans et est 3 fois plus fréquent chez la femme mais l'écart entre homme et femme s'atténue après 70ans.

La polyarthrite rhumatoïde est due à un dysfonctionnement du système immunitaire mais la cause de ce dernier est mal connue, c'est une maladie multifactorielle, elle est associée à des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

Symptômes :

C'est une maladie qui se manifeste par poussées inflammatoires de durée et d'intensité variables, elle gagne progressivement de nouvelles articulations. Elle entraîne des gonflements et des douleurs, notamment au niveau des mains, des poignets et des genoux.

Le malade souffre d'abord de **douleurs nocturnes et de raideurs matinales**, une **fièvre** et une **fatigue** peuvent également être présents. Puis, **dans 20 à 30 % des cas, l'inflammation provoque la dégradation progressive du cartilage et de l'os des articulations touchées et entraîne leur déformation.**

Au bout de dizaines d'années cette maladie, si elle n'est pas prise en charge ou si elle est résistante aux traitements, peut empêcher d'assurer ses gestes quotidiens et donc entraîner un lourd handicap.

Des **manifestations extra articulaires** peuvent parfois survenir tels que des **nodules rhumatoïdes**, sorte de "boules" souvent situées aux coudes ou à côté des articulations des doigts ou encore une **sécheresse de l'œil et de la bouche** (appelée syndrome sec de Gougerot-Sjögren). Dans ses formes les plus graves, la maladie

touche également d'autres organes : l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, **l'inflammation siège dans la membrane synoviale**, on a donc une synovite inflammatoire. Cette membrane délimite l'articulation et relie les extrémités de deux os recouverts à leur extrémité de cartilage. Elle secrète un liquide synovial qui lubrifie l'articulation et la rend mobile.

L'inflammation entraîne deux phénomènes : une sécrétion excessive de liquide qui s'accumule dans l'articulation et la prolifération des cellules de la membrane qui s'épaissit. Ce processus accroît la libération de substances (enzymes, radicaux libres, etc) qui lèsent plus ou moins directement le cartilage, l'os, puis éventuellement les tendons à proximité.

La synovite inflammatoire ou rhumatoïde est donc la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire.

Cette synovite rhumatoïde évolue selon plusieurs étapes successives : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation.

Physiopathologie :

Etapes successives de l'évolution de la synovite rhumatoïde :

PHASE D'INITIATION

Le mécanisme à l'origine du processus pathologique n'est pas clairement identifié. Le premier évènement pourrait être une réponse inflammatoire à un stimulus encore inconnu, avec accumulation locale de monocytes ou macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF α et l'IL-6. On suspecte aujourd'hui les autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.

PHASE DE RECRUTEMENT ET INFLAMMATION

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ceux-ci vont ensuite recruter des lymphocytes T et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines et à celle de TNF α .

Les macrophages vont interagir avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques, cette activation va être amplifiée par les lymphocytes T CD4+, ce qui va entraîner des activations cellulaires en cascade, une production accrue de cytokines et de molécules effectrices, donc une inflammation locale qui sera responsable de la destruction tissulaire.

RÔLE DES CYTOKINES

Les cytokines pro-inflammatoires ont un rôle primordial dans les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. En effet il y a, dans l'articulation rhumatoïde, un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, telles que le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, telles que l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, insuffisamment présentes, celles-ci ne peuvent donc pas bloquer l'action des premières.

RÔLE DES LYMPHOCYTES B

Les lymphocytes B vont être en partie responsables du processus de destruction de l'articulation, en effet ils interviennent dans les lésions vasculaires en déposant sur les parois des vaisseaux des complexes immuns FR-IgG. Les FR (facteur rhumatoïde) à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

RÔLE DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Les polynucléaires neutrophiles vont, suite à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chimiokines, **pénétrer dans la synoviale et produire des métabolites de l'oxygène et des médiateurs de l'inflammation**, qui vont accentuer le processus inflammatoire.

LE PANNUS

Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte vasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des macrophages puis des lymphocytes. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

PHASE DE RÉPARATION

Elle est responsable de la fibrose articulaire, et elle ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF β .

Le diagnostic de la PR :

Celui-ci nous permettra de cibler les critères à observer lors des études scientifiques réalisées sur les bénéfices du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde :

-Les critères radiologiques : images radiologiques typiques d'érosions, de déminéralisation.

-Les critères biologiques : syndrome inflammatoire avec augmentation de la CRP et accélération de la VS , les protéines de l'inflammation , les marqueurs de la PR : FR, Ac anti-CCP.

-Les critères cliniques : douleurs articulaires plutôt bilatérales, symétriques, articulations chaudes et gonflées, raideur matinale.

(2) L'Asthme :

L'asthme est une maladie qui se caractérise par une inflammation chronique des bronches et des bronchioles, se manifestant par une alternance entre les périodes de crises et les périodes où la respiration est normale.

C'est une maladie plurifactorielle, les facteurs peuvent être héréditaires, allergiques, environnementaux, physiques, endocriniens, psychologique.

Symptômes d'une crise d'asthme:

- difficultés à respirer
- essoufflement
- toux
- respiration sifflante
- sensation d'oppression dans la poitrine

Physiopathologie :

- spasme du muscle lisse bronchique
- inflammation bronchique à polynucléaires éosinophiles (cellules de l'immunité caractéristiques de l'allergie)
- hypersécrétion de mucus

-fragilisation de l'épithélium bronchique, pénétration accrue des allergènes entraînant une hyperréactivité bronchique.

Traitements :

Traitement de fond :

Bronchodilatateurs de longue durée d'action:

-stimulation adrénergique : agonistes β 2-adrénergiques d'action lente

Anti-inflammatoires :

-Corticoïdes

-Antileucotriènes

-Théophylline

-Cromones

Traitement de crise :

Bronchodilatateurs de courte durée d'action

-stimulation adrénergique : agonistes β 2-adrénergiques d'action rapide

-inhibition de la composante vagale : anticholinergiques

(3) Syndrome de l'intestin inflammatoire :

(39) (40)

« Le syndrome de l'intestin irritable (SII) » est le trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent. Sa prévalence moyenne est de 10 % dans la population générale. Il se caractérise par une douleur abdominale chronique, de type spasme, associée à des troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux) se majorant lors des poussées douloureuses.

Autres symptômes : Pyrosis, pesanteur épigastrique, satiété précoce, céphalées, myalgies, asthénie, bouffées de chaleur, pollakiurie....

Considéré initialement comme un trouble purement moteur, le SII est devenu une affection multi-factorielle. L'accent est actuellement mis sur les troubles de la sensibilité viscérale et le dysfonctionnement des relations bi-directionnelles qui existent entre le tube digestif et le cerveau. Le rôle d'anomalies du microbiote intestinal est aussi de plus en plus probable.

Physiopathologie :

Troubles de la motricité :

Au niveau de l'intestin grêle, les troubles de la motricité concernent à la fois la motricité inter-digestive et post-prandiale. Ces troubles ont été surtout observés chez les malades diarrhéiques. Des phases III du complexe moteur migrant plus nombreuses et plus souvent propagées jusque dans l'iléon, des salves de contractions rythmiques et des contractions iléales de grande amplitude ont été décrites.

Les perturbations de la motricité affectent le transit des gaz digestifs, favorisant une rétention intestinale de ces derniers à l'origine d'une sensation d'inconfort avec parfois des ballonnements.

Hypersensibilité viscérale :

Cette hypersensibilité entraîne chez les patients l'apparition de sensations douloureuses lors de phénomènes physiologiques normaux comme la distension intestinale par les gaz ou des contractions intestinales. C'est une hypersensibilité spécifique au niveau viscéral car la sensibilité somatique est normale.

Son origine est mal identifiée, plusieurs mécanismes lui sont potentiellement associés :

-mécanisme périphérique : stimulation anormale des neurones afférents primaires de la paroi digestive par des médiateurs inflammatoires (cytokines) et des neuromédiateurs (sérotonine).

-mécanisme central : amplification des messages sensitifs d'origine digestifs au niveau de la moelle épinière.

-dysfonctionnement du système des contrôles inhibiteurs diffus sensés exercer une action analgésique.

Nouvelles pistes explorant les causes plausibles de l'hypersensibilité :

Activation immunitaire :

- Afflux dans la muqueuse intestinale de cellules immuno-compétentes : mastocytes et lymphocytes en réponse à des modifications du microbiote ou à d'autres facteurs encore inconnus.
- Inhibition des systèmes anti-inflammatoires : IL10, TGF- β
- Sécrétion de TNF α , IL6, IL1 après contact avec des lipopolysaccharides produits par E. Coli
- Lymphocytes T exprimant à leur surface le marqueur B7+ qui favoriserait leur mobilisation en direction de l'intestin.

Perméabilité intestinale :

- Le stress et un régime riche en lipides augmenteraient la perméabilité de la barrière intestinale. Une plus grande perméabilité facilite la pénétration des antigènes alimentaires et bactériens à travers la muqueuse ce qui va activer les médiateurs de l'inflammation qui vont, quant à eux, sensibiliser les neurones afférents primaires.

Nouvelles pistes explorant les causes plausibles des symptômes du SII :

Perturbation du microbiote :

- Augmentation des bactéroïdes et des clostridia, associée à une réduction des bifidobactéries.
- D'après certaines études, la flore intestinale influence la motricité de l'intestin, peut provoquer une hypersensibilité et peut expliquer la présence de ballonnements.

Excès d'acides biliaires endo-luminaux:

Cela accélérerait le transit chez 30% des patients ayant un SII diarrhéique et pourrait être dû à un déficit en FGF19 qui est un inhibiteur de la synthèse d'acides biliaires par le foie.

Stress :

Il entraîne une sécrétion des neuromédiateurs du système sympathique. Ces neuromédiateurs sont ceux du système nerveux autonome qui modulent le fonctionnement gastro-intestinal. Le stress entraîne donc une perturbation du système nerveux autonome et donc du fonctionnement gastro-intestinal.

Traitement :

Antispasmodiques

Antidépresseurs

Antiépileptiques : prégabaline

Stabilisateur de mastocytes : cromoglycates

Anti-inflammatoire : corticoïdes

Probiotiques

Antibiotiques

Colestyramine

Hypnose, relaxation, sophrologie, psychothérapie, jeûne...

(4) Le cancer

(105), (106)

Définition :

Le cancer est une maladie génétique résultant d'altérations de l'ADN. Il se manifeste par la multiplication anarchique de cellules de l'organisme, échappant aux mécanismes de régulation de la prolifération et de l'apoptose cellulaire. Les cellules tumorales sont caractérisées notamment par l'acquisition d'un pouvoir répliatif sans limite. La prolifération anarchique des cellules est selon des études épidémiologiques, **pour un quart des cancers, due à des phénomènes inflammatoires sous jacents.** Ces cellules vont d'abord envahir les tissus à proximité puis les tissus à distance du site initial en formant des métastases. L'essaimage tumoral de métastases est le signe cardinal du processus malin.

Les étapes de la cancérogénèse :

Initiation : accumulation de lésion de l'ADN (mutations, délétions, méthylation) dans une même cellule, à cause :

- de facteurs génétiques
- du vieillissement
- d'une exposition à des agents carcinogènes : tabac, alcool, alimentation, bactéries, rayon X, radicaux libres, agents alkylants, UV, Polycycliques aromatiques.

Ces lésions atteignent les gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de la cellule, regroupés en 2 groupes :

- les gènes suppresseurs de tumeur qui vont être inhibés : réparateurs du génome, inducteurs d'apoptose, les inhibiteurs de la prolifération.
- les oncogènes qui vont être activés : activateurs de la prolifération cellulaire et inhibiteur de l'apoptose.

Promotion : La cellule mutée se divise et transmet ses mutations aux cellules filles. Ces cellules vont accumuler d'autres mutations et les transmettre à leur tour. La cellule répond d'abord aux signaux de prolifération extérieur puis va sécréter ses propres signaux, il y a donc croissance incontrôlée. Cette prolifération va être possible grâce à un phénomène de néovascularisation qui va **apporter aux cellules mutées les importantes quantités de nutriments dont elles ont besoin.**

Progression : développement du cancer, il grossit tout d'abord dans l'organe initial puis il devient invasif jusqu'à migrer dans d'autres organes dans lesquels il forme des métastases.

Les différents types de cancer :

Carcinomes : issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes)

Sarcomes : issus de cellules du tissu conjonctif ou de soutien : os, cartilage, muscles...

Lymphomes : cancer du système lymphatique (ganglions, rate, foie) affectant les lymphocytes.

Leucémie : cancer du sang et de la moelle osseuse affectant les cellules précurseurs des globules blancs.

Les traitements anti-cancéreux :

Chimiothérapie : Des substances ont la capacité de détruire les cellules cancéreuses, le rythme d'administration est variable en fonction de la substance, du type de cancer et du protocole mis en place lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), le traitement dure 6 mois minimum.

Les effets indésirables sont variables selon les médicaments prescrits : nausées, vomissements, chute de cheveux, baisse des globules rouges, blancs et plaquettes, inflammation et brûlure de la bouche, sécheresse muqueuse, diarrhée, constipation.

Les chimiothérapies sont, pour 78% ,utilisées pour les cancers digestifs, du sein, gynécologiques, du poumon, hématologique.

Il existe plusieurs types de chimiothérapie, dans ma thèse je vais présenter une expérience faisant intervenir l'étoposide, il appartient au groupe des inhibiteurs de topoisomérase : qui empêchent les brins d'ADN de se ressouder avant ou après la transcription, il y a donc cassure de l'ADN.

Radiothérapie : C'est la destruction par irradiations des cellules cancéreuses en altérant leur ADN afin qu'elles ne puissent plus se développer. En général 5 séances par semaine pendant 1 ou 2 mois.

Les effets indésirables sont : brûlures, vomissements, chute de cheveux, perte d'appétit.

Hormonothérapie : Le blocage des récepteurs hormonaux des cellules cancéreuses empêche les hormones d'agir et restreint le développement des tumeurs des cancers hormono-dépendants (sein, prostate).

Immunothérapie : Elle permet la stimulation des défenses immunitaires de l'organisme pour détruire les tumeurs.

Thérapie cellulaire : C'est l'injection de cellules humaines stimulant le système immunitaire afin de vacciner contre certains cancer.

Anti angiogénèse : Elle empêche la formation de vaisseaux sanguins autour de la tumeur pour l'asphyxier.

Tomothérapie : C'est une radiothérapie irradiant de façon très précise les cellules cancéreuses.

Thérapie ciblée : Il s'agit du blocage des mécanismes spécifiques impliqués dans la prolifération des cellules cancéreuses, empêchant ainsi le développement des tumeurs. Contrairement à la chimiothérapie, la thérapie ciblée ne provoque pas d'altération des cellules saines.

Les effets indésirables sont les suivants : hypertension artérielle, maux de tête, protéinurie, allergie, atteintes digestive.

d) Les études scientifiques réalisées sur les effets du jeûne sur ces quatre pathologies :

(19)

La difficulté d'évaluation des bénéfices du jeûne dans certaines pathologies réside dans le fait que les études se font rares étant donné les faibles fonds de financement. De plus, celles qui ont bénéficié d'un financement suffisant se retrouvent confrontées aux critères de qualité des essais cliniques généraux et le plus souvent elles ne s'y conforment pas.

Voici quelques raisons qui expliquent pourquoi la plupart de ces études ne répondent pas aux critères de qualité des essais cliniques généraux :

-D'une part la randomisation (critère primordial d'une bonne qualité d'un essai clinique) **est difficile à obtenir**. En effet la population participant à l'étude est une population désirant jeûner (ce qui est faiblement représentatif de la population générale), de plus il peut y avoir des abandons ou des problèmes de compliance (per-

sonne du groupe témoin déçue de ne pas être dans le groupe des jeûneurs ou baisse de motivation quant à la pratique du jeûne dans le groupe des jeûneurs).

-D'autre part **ces études ne se déroulent jamais en aveugle**, en effet les patients savent obligatoirement à quel groupe ils appartiennent, il y a donc un risque d'effet placebo/nocebo en fonction des convictions des patients.

-Enfin on constate que les **critères d'évaluation sont nombreux** et qu'il existe différents types et différentes pratiques du jeûne, nous les avons décrits précédemment.

Les modalités de ces études sont donc très hétérogènes.

(1) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde

(1) (28) (29) (30) (31)

Les bienfaits du jeûne sur la PR font partie de ceux qui sont scientifiquement prouvés car ils ont bénéficié d'études de grande ampleur chez les rongeurs et chez les hommes. Ces études convergent toutes vers la même constatation : une diminution de l'inflammation et de la douleur chez les patients atteints de PR.

Néanmoins, les inflammations reprendraient à moins que le jeûne soit suivi par un régime végétarien.

Les effets bénéfiques de cette combinaison seraient constatés pendant 2 ans.

Nous allons passer en revue 5 études, une seule d'entre elle est randomisée.

1^{ère} étude : Détail de l'étude voir annexe 1

L'étude la plus significative et la plus reconnue scientifiquement, est une étude norvégienne « Controlled trial of fasting and one year vegetarian diet in rheumatoid ar-

thritis » Elle a été publiée en 1991 dans The Lancet et réalisée par Kjeldsen-Kragh, Haugen et al.

Cette étude est une des seules à être randomisée et a été supervisée par un médecin et un diététicien.

Modalités de l'étude :

Elle s'intéresse à l'effet **d'un jeûne court suivi d'un régime végétarien** chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde de stade fonctionnel 2 ou 3.

Le groupe de patients *jeûne*, va suivre un jeûne de type Buchinger avec un apport calorique de 200 à 300kCal par jour pendant 7 à 10 jours, ensuite, il y a réintroduction progressive de la nourriture en suivant un régime végétalien pendant 3 mois et demi, puis un régime végétarien les 9 mois restants.

Le groupe patients contrôle va conserver un régime alimentaire ordinaire.

Le groupe de patients *contrôle* et le groupe de patients *jeûne* passent un mois dans la même maison de santé puis rentrent chez eux pendant les 12 autres mois de l'étude.

-53 patients font partie de l'étude

-L'étude est randomisée et il y a dissimulation de la répartition, les évaluateurs procèdent en aveugle.

-La durée de l'essai est de 13 mois.

-La répartition est la suivante : groupe *jeûne* : n=27 et groupe *contrôle* : n=26

-La dose de médicaments à libération lente, si elle existe, doit être stable depuis plus de 3 mois.

-La prise de corticoïde, si elle existe, doit être stable depuis 4 semaines.

Paramètres mesurés :

-**Mesure de la douleur** : échelle visuelle analogique de 10cm.

-**Mesure du temps de dérouillage matinal.**

-**Gradation des capacités fonctionnelles** grâce à un questionnaire d'évaluation de santé.

-**Nombre d'articulations atteintes** : l'indice de Ritchie apprécie la douleur articulaire au toucher de 28 articulations en posant un score de 0 à 3 (0 pas de douleur, 1 douleur à la pression, 2 association d'une grimace, 3 mouvement de retrait) pour chaque articulation et en additionnant les scores.

-**La force de la poigne** est mesurée 3 fois par consultation avec le vigorimètre de Martin, la somme de la médiane de chaque main est calculée.

-**Score d'auto-évaluation globale par rapport à l'état du début de l'étude** comprenant 5 niveaux : bien mieux, mieux, inchangé, pire, bien pire.

-**Suivi du poids.**

-**Radiographie des mains, poignets et cous de pieds.**

-**Evaluation de la prise alimentaire.**

-**Analyse biologiques** : -Taux sanguins d'hémoglobine

-Taux sanguins de la protéine C réactive

-Taux sanguins d'albumine

-Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire

-Numération de leucocytes

-Numération des plaquettes

Résultats :

A l'issue des 13 mois il reste 34 patients, les autres ont abandonné: 17 du groupe *jeûne* et 17 du groupe *contrôle*.

Ce sont ces 34 patients qui ont été analysés.

Les patients du groupe *jeûne* :

Après 1 mois passé dans la maison de santé les patients jeûneurs montrent une diminution importante :

-du nombre d'articulations rigides

-de l'indice de Ritchie

-du nombre d'articulations enflées

- de la douleur
- de la durée du dérouillage matinal
- de la vitesse de sédimentation
- du taux de protéine C réactive
- du nombre de plaquettes

Une augmentation importante

- de la force de la poigne

- du score global de l'évaluation de l'état de santé

Les améliorations mesurées se sont maintenues pendant toute l'année de suivi.

Les patients du groupe *contrôle*:

A la sortie de la maison de santé le groupe *contrôle* montre uniquement une importante réduction globale de la douleur.

Analyse :

L'analyse intergroupe montre que pour presque tous les critères étudiés une amélioration significative est observée lors du jeûne.

Selon J.Kjedldsen-Kragh, cette étude prouve que le jeûne, suivi d'un régime personnalisé, permet une amélioration prolongée des symptômes des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Limites de l'étude :

- Impossibilité de double aveugle, possible effet placebo (cependant un effet placebo se serait dissipé avec le temps or ce n'est pas le cas).
- L'extrapolation des résultats obtenus à la population générale n'est pas évidente car on a affaire à une population sensibilisée à l'importance du rôle de l'alimentation

dans l'évolution de sa maladie. La volonté de ces malades n'est pas un bon reflet de la volonté de la population générale.

- **2^{ème} étude** : Autre étude réalisée en 1979 par SKÖLDSTAM et al.
Elle a été supervisée par un médecin, un physiothérapeute et un ergothérapeute

Modalités de l'étude :

Elle s'intéresse à l'effet d'un jeûne suivi d'un régime végétarien chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :

Après une semaine de préparation, les patients jeûneurs vont suivre un jeûne de type Buchinger de 7 ou 10 jours, accompagné de purge et d'exercices, suivi d'un régime végétarien modifié (c'est à dire sans œuf et sans lait frais) durant 9 semaines.

Les patients contrôles n'ont pas de consignes particulières.

-durée de l'essai : 12 semaines

-essai randomisé

-24 sujets analysés

-Le traitement par AINS doit être stable le mois précédant l'étude

-La répartition est la suivante :

groupe *jeûne* : n=14

groupe *contrôle* : n=10

Paramètres mesurés :

-Une échelle visuelle de douleur et une échelle visuelle de rigidité sont utilisées

-L'indice de Ritchie

-Le test de la taille de la bague est réalisé : on mesure les 10 articulations interphalangiennes proximales puis on additionne toutes ces mesures.

-La force de la poigne est mesurée à l'aide du vigorimètre de Martin puis la force des deux mains est additionnée.

- Le score clinique des 6 articulations est obtenu par l'examen des 3 articulations les plus inflammatoires des membres et de leurs contre latérales.
- La douleur, la rigidité et le gonflement de chaque articulation sont évalués de 0 à 3 (0 pour absent, 1 pour léger, 2 pour modéré et 3 pour sévère), l'ensemble des scores de chacune des évaluations est additionné pour donner un score de 0 à 54.
- Le temps de marche est évalué en mesurant le temps nécessaire pour parcourir 34 mètres

-L'évaluation fonctionnelle est réalisée grâce à un questionnaire standardisé qui évalue la facilité à réaliser 33 activités de la vie quotidienne.

-Suivi du poids

-Analyses biologiques :

Taux sanguins de -l'hémoglobine,

-l'haptoglobine,

-l'albumine,

-l'orosomucoïde,

- IgA, IgG, IgM,

-facteur C3 et C4 du complément (la moitié des sujets inclus),

-Vitesse de sédimentation à la première heure

-Numération des leucocytes, des thrombocytes, des lymphocytes T et B.

Résultats :

Les patients jeûneurs :

Après la période de jeûne ils ont montré une diminution de :

- la douleur
- de la rigidité
- de l'indice de Ritchie
- du score clinique des 6 articulations
- du test de la bague
- de la consommation quotidienne des AINS
- de la concentration en orosomucoïde

Après la période de régime végétarien :

- diminution du taux d'hémoglobine
- augmentation du taux d'haptoglobine et d'IgM

Le groupe *contrôle* :

- diminution du score clinique des 6 articulations et du temps de marche
- diminution de la concentration du sang en albumine

Analyse :

D'après les auteurs, le jeûne permet un soulagement temporaire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui permet donc une diminution des douleurs, des raideurs.

Cependant l'effet ne persiste pas après la fin du régime végétarien.

Limites de l'étude :

- Pas de comparaison intergroupe
- Pas de double aveugle
- Difficulté d'extrapolation à la population générale

- **3^{ème} étude** : Une étude norvégienne de FRASER, THOEN et al. en 2000, s'intéresse à l'influence du jeûne ou d'un régime cétogénique sur le taux d'IL6 et de DHEAS (dehydroepiandrosterone sulphate= androgène aux propriétés anti-inflammatoires) chez des patients atteints de PR.

Modalités de l'étude :

- durée de l'étude : 3 semaines
- 23 patients : 10 suivent un jeûne partiel (205kCal/jour) de 7 jours dans une ferme et 13 suivent un régime cétogénique de 7 jours chez eux
- Puis les 2 groupes suivent un régime lactovégétarien de 2 semaines.

Paramètres mesurés :

- IL6, DHEAS, VS, CRP, cortisol, beta-HB

-le poids, le nombre d'articulations douloureuses

Résultats :

Groupe de jeûneurs :

Diminution d'IL6 de la VS de la CRP, du score d'articulation douloureuse du poids

Augmentation du taux de DHEAS et de beta-HB

Groupe régime cétogénique :

Diminution du poids

Augmentation du DHEAS , du cortisol, du beta-HB

Analyse :

Après avoir établi des corrélations entre valeur d'IL6 et CRP, valeur d'IL6 et VS, valeur d'IL6 et nombre d'articulations douloureuses.

Les auteurs en déduisent que c'est probablement la diminution du taux d'IL6 qui va entraîner la diminution des autres marqueurs de la maladie (VS, CRP, articulations douloureuses)

L'augmentation du taux de DHEAS étant présente dans les 2 groupes, on peut en déduire que le DHEAS n'est pas responsable des effets anti-inflammatoires du jeûne.

Limites :

- les 2 groupes ne sont pas mis dans les mêmes conditions : les jeûneurs sont isolés dans une ferme et les régimes cétogéniques restent chez eux.

-pas de randomisation

-pas de comparaison intergroupe

-faible effectif

- **4^{ème} étude** : C'est une étude norvégienne complémentaire de FRASER, Tohen et al. en 1999

Modalités de l'étude :

Elle s'intéresse à l'effet d'un jeûne de 7 jours sur l'activation lymphocytaire et la production de cytokines chez les patients atteints la PR, nous n'avons pas beaucoup d'informations quant aux modalités de cette étude

Résultats :

Chez les jeûneurs on a constaté une diminution de l'activation des lymphocytes T-CD4, une diminution du nombre de lymphocytes CD4 et CD8 et une augmentation de la concentration en IL-4

Chez les patients contrôles : les valeurs restent stables.

Analyse : Pour les auteurs, on peut en conclure que le jeûne inhibe les réactions auto-immunes, ce qui peut expliquer l'amélioration des symptômes de la PR.

(2) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur l'asthme:

(34)

- **1^{ère} étude :** Dans le livre *Le jeûne une nouvelle thérapie* de Thierry de Lestrade, on s'intéresse à une étude faite par le docteur russe Sergueï Osinine qui consiste à observer au microscope des cellules bronchiques d'un asthmatique lors d'un jeûne thérapeutique, il constate qu'elles se remplissent peu à peu de lipides et qu'au bout de 12 jours de jeûne, les médiateurs chimiques responsables des oedèmes et inflammations (tel que l'histamine) ne sont plus présents.
Cependant il est précisé que plusieurs cures sont souvent nécessaires pour que l'effet soit durable.
- **2^{ème} étude :** Elle a été réalisée en 2006 par l'équipe de Mark Mattson, chercheur au National Institute of Aging du NIH, et s'intitule « *Le jeûne alterné améliore les découvertes cliniques et réduit les marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation chez les adultes en surpoids avec un asthme modéré* ». Des adultes en surpoids avec un asthme modéré ont consommé 20 % de leur apport calorique certains jours, en alternance avec des journées où ils mangeaient normalement.

Modalités de l'étude :

- durée de l'étude : 8 semaines
- nombre de sujets participants : 10 sujets avec un IMC > 30
- suivi d'un régime alterné durant les 8 semaines

Paramètres étudiés :

- questionnaire sur symptômes et qualité de vie
- réculte de sang pour analyser les marqueurs de santé générale, de stress oxydatif et d'inflammation
- mesure quotidienne du débit expiratoire de pointe (DEP) ou peak flow c'est à dire de la vitesse maximale du souffle d'un patient asthmatique lors d'une expiration forcée.
- spirométrie avant et après bronchodilatateurs réalisée au début et à la fin de l'étude (la spirométrie a pour but de contrôler la fonction ventilatoire en mesurant les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires)

Résultats :

- Perte de poids
- Amélioration des symptômes
- Peak flow augmenté
- Spirométrie inchangée
- augmentation des taux de beta hydroxybutyrate
- diminution des taux de leptine
- diminution des taux de cholestérol, triglycérides
- diminution des marqueurs de stress oxydatif : 8-isoprostane, nitrotyrosine, protéines carbonylées, et 4-hydroxynonéal (4-HNE)
- augmentation de l'acide urique (anti oxydant)
- diminution des taux de TNF alpha et de BDNF

Analyse :

Les symptômes et la fonction pulmonaire sont améliorés, le stress et l'inflammation diminuent en réponse au jeûne alterné ce qui permet, d'après les auteurs de cette étude, une nouvelle approche thérapeutique du traitement de l'asthme.

Cependant les mécanismes par lesquels la restriction calorique alternée (RCA) permet de réduire le stress oxydatif et l'inflammation dans l'asthme restent à être élucidés.

Cependant, d'après des études réalisées chez les rongeurs, deux mécanismes sont avancés :

-Tout d'abord le fait que la RCA induise une réduction de l'énergie absorbée et de la prise de poids donc une réduction de la production de radicaux libres oxygénés.

-Ensuite la restriction calorique provoque un stress cellulaire bénéfique auquel la cellule s'adapte en exprimant les gènes des systèmes anti-oxydants, cela augmente la résistance au stress cellulaire et donc explique la résistance de l'organisme vis à vis des maladies et en particulier dans l'asthme.

-D'autre part il a été démontré que la leptine et l'insuline ont des effets pro inflammatoires, leur diminution lors de la restriction calorique pourrait donc également expliquer l'effet anti-inflammatoire observé.

(3) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur le syndrome de l'intestin irritable :

- **1^{ère} étude :**(37)

L'étude menée par le docteur Kanazawa est consacrée aux effets d'un jeûne japonais sur les symptômes gastro-intestinaux et psychologiques du syndrome de l'intestin irritable (SII), elle s'intitule « *les effets du jeûne thérapeutique sur le syndrome de l'intestin irritable* »

Le jeûne japonais est un jeûne durant lequel on bénéficie d'apports hydriques minimaux de 1 L/jour, et d'une perfusion de soluté sucré (500 à 1 000 ml/jour) associés à quelques vitamines et acides aminés essentiels.

On a 84 patients. Durant la première phase de l'étude, ils subissent une psychothérapie et prennent un antidépresseur, une benzodiazépine ou un spasmolytique. Au bout d'un mois, 58 patients présentent toujours des troubles digestifs ils sont donc inclus dans la seconde phase de l'étude .

Sur ces 58 patients, 36 vont suivre un jeûne japonais de 10 jours et 22 vont continuer à prendre uniquement les médicaments c'est le groupe *contrôle*.

Chez les patients *contrôle*, la douleur ou l'inconfort abdominal, l'interférence avec la vie en général et la distension abdominale ont diminué.

Chez les jeûneurs, 2 à 6 semaines après la fin du jeûne, on constate en plus de la diminution de la douleur ou l'inconfort abdominal, de l'interférence avec la vie en général et de la distension abdominale, **une diminution des diarrhées, de l'anorexie, des nausées et de l'anxiété**

Limites de l'étude :

- Traitement de base non strictement contrôlé
- Pas de randomisation
- Absence de données sur les effets à long terme

- **2^{ème} étude :** (38) Réalisée par Kano et al.

Etude de cas : une patiente de 25 ans souffrant de douleur, de distension abdominale, de diarrhée résistant aux traitements, a entamé un jeûne.

Résultats :

- Avant le jeûne, l'injection de néostigmine (un agoniste cholinergique) cause une augmentation des contractions segmentaires du colon, une exacerbation des douleurs, après le jeûne, cette même injection ne cause plus aucune douleur et aucune contractions.
- Les seuils de perception barométriques augmentent après le jeûne, donc la sensibilité intestinale est diminuée.
- l'infiltration lymphocytaire microscopique présente avant le jeûne, revient à la normale après le jeûne.

(4) Etudes évaluant les effets bénéfiques potentiels du jeûne sur le cancer :

Le jeûne aurait des effets bénéfiques sur le cancer. Il permettrait de protéger les cellules saines et d'affaiblir les cellules tumorales.

En effet il provoquerait une sensibilisation des cellules tumorales face au stress oxydatif, ce qui limiterait le développement des tumeurs et aurait une action synergique avec la chimiothérapie.

D'autre part, il permettrait d'activer un mode de « protection » chez les cellules saines qui utiliseraient la majorité de l'énergie apportée pour activer leur voies d'entretien (réparation de l'ADN, nettoyage de la cellule...) ce qui limiterait leur altération par la chimiothérapie.

Cette différence de réaction entre les cellules saines et les cellules cancéreuses face au jeûne a été nommée : « DSR » pour résistance différentielle au stress.

La DSR serait due à une séquence d'ADN, présente dans toutes les cellules dont l'ADN est non endommagé, permettant la résistance à la privation en nutriments, qui ne serait pas présente chez les cellules endommagées ou cancéreuses, car leur ADN a été modifié.

Les bénéfices du jeûne sur le cancer ont été largement étudiés et démontrés sur le modèle animal lors d'études précliniques, cependant les études cliniques chez l'homme sont encore limitées. Il faut donc faire preuve d'une grande prudence par rapport à ces allégations car elles relèvent encore du domaine de la recherche. En effet, dans le milieu scientifique il est très courant que des études présentant des résultats positifs chez les rongeurs, n'aient pas d'effets chez l'homme, ce problème de transposabilité s'explique par le fait que l'organisme humain a des mécanismes biologiques différents et bien plus complexes que celui des rongeurs. De plus ces études concernent des patients très sélectionnés, sans autre pathologie et sans dénutrition pré-existante.

Il faut garder à l'esprit que le jeûne ne se substitue pas à la chimiothérapie, ses potentiels effets bénéfiques doivent venir en complément de cette dernière afin de créer une synergie d'action.

Actuellement de nombreuses études scientifiques sont menées chez l'homme, essentiellement depuis 2012. Les résultats de ces études commencent tout juste à être publiés.

Les potentiels effets du jeûne sur le cancer :

Ils ont trait à :

- une diminution du développement de cellules cancéreuses : rôle préventif et curatif (pas de données chez l'homme, uniquement étudié chez les rongeurs)
- une diminution des effets secondaires de la chimiothérapie car il protégerait les cellules saines de la toxicité de la chimiothérapie (étude chez l'homme)
- une augmentation de l'efficacité de la chimiothérapie (plus grande vulnérabilité des cellules cancéreuses face à la chimiothérapie) (pas d'étude chez l'homme, uniquement chez les rongeurs)

Etudes clés sur le jeûne et le cancer :

Il n'existe aucune étude évaluant le bénéfice potentiel du jeûne sur le cancer chez des patients cancéreux non traités, ceci pour des raisons évidentes d'éthique et de responsabilité du thérapeute quant au rapport bénéfice/risque. L'effet bénéfique direct du jeûne sur le cancer n'est donc pas l'objet des investigations cliniques. Actuellement, la recherche s'attache à évaluer l'amélioration de la réponse à la chimiothérapie anticancéreuse.

Chez l'homme :

2000 :Chan et al / Giovannuci et al 2000 (49) (50): un taux élevé d'IGF1 augmente la probabilité de développer un cancer.

2009 :Safdie et al.(54) : 48h de jeûne avant la chimiothérapie chez des patients atteints de cancers divers : le jeûne permet de diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie

2011 :Guevara -Aguirre et al.(55)/ Steueman et al.(56) :Une défaillance des récepteurs de l'IGF1 entraîne un très faible taux de développement de cancer.

2015 :Leiden University Medical Center (46) Etude norvégienne contrôlée et randomisée : Les effets du jeûne court (JC) sur la tolérance à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 négatif.

Le jeûne protégerait les cellules des dommages causés à l'ADN par la chimiothérapie et de la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

Chez la souris :

Les études chez l'animal sont très utiles sur le plan conceptuel mais il faut prendre garde à l'extrapolation abusive.

2002 : Berrigan et al. 2002 (51) : Jeûner 1 jour par semaine retarde spontanément le développement de tumeurs chez la souris déficiente en p53 (facteur de transcription qui active les gènes de l'apoptose : permet l'élimination des cellules endommagées)

2005 : Descamps et al. (52) : chez la souris un jeûne alterné provoque une réduction majeure de l'incidence de lymphomes.

2008 : Raffaghello, Valter Longo et al. (53): L'étude consiste entre autre à inoculer un cancer à des souris, à séparer ces souris en 2 groupes, les unes mangent, les autres jeûnent . Puis on administre de l'etoposide (un anticancéreux) à forte doses aux souris des 2 groupes.

Le résultat obtenu est une survie de 100% chez les souris ayant jeûné et de 35% chez les souris mangeant normalement.

Dans cette étude, les substances mises en jeu lors du stress cellulaire sont également étudiées.

Chez la souris, le jeûne permet une augmentation de la résistance au stress cellulaire (stress engendré par la chimiothérapie), excepté dans les cellules cancéreuses. Cela reflète donc l'incapacité des cellules cancéreuses à activer les gènes de protection contre le stress cellulaire, nous verrons l'explication potentielle de ce phénomène dans le chapitre sur les mécanismes explicatifs des effets bénéfiques du jeûne.

2012 (61) Safdie et al. (V Longo) : le jeûne augmente la réponse du glioblastome à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

2012 : Lee et al. (57): C'est un récapitulatif de toutes les études qui ont été réalisées après la découverte de V Longo en 2008. . Il s'appuie aussi sur des découvertes plus anciennes et conclut que les mutations des cellules cancéreuses les ont rendues moins aptes à s'adapter aux environnement extrêmes et que **l'association du jeûne à la chimiothérapie entraînerait une augmentation du taux de guérisons de 20 à 60% par rapport à la chimiothérapie seule.**

Les essais cliniques aboutis sur les effets du jeûne sur le cancer chez l'homme :

Safdie et al. 2009 : Etude sur les conséquences du jeûne sur les effets secondaires de la chimiothérapie(45)

Modalités de l'étude :

-10 patients (7 femmes, 3 hommes) atteints de cancers divers (sein , poumons, oesophage, prostate, utérus, ovaires) effectuent un jeûne hydrique durant 48 à 140h avant la chimiothérapie et durant 5 à 56h après celle-ci.

-Durant 4 cycles de chimiothérapie.

Paramètres observés :

-questionnaire évaluant la tolérance et la toxicité associées à la chimiothérapie : utilisation de l'échelle d'effets indésirables du National Cancer Institute

-examens d'analyse médicale : NFS, PSA -poids

-imagerie

Résultats :

-Pas d'effets indésirables provoqués par le jeûne lui même à part faim et étourdissement

-Pour 6 patients : l'analyse comparative des chimio avec et sans jeûne a montré une diminution de la fatigue, de la faiblesse et des troubles gastro-intestinaux lors de la chimio avec jeûne .

Limites de l'étude:

-hétérogénéité des patients

-hétérogénéité de la nature du cancer

-hétérogénéité au niveau de la chimiothérapie prescrite

Conclusion :

Le jeûne limiterait les effets secondaires liés à la chimiothérapie, cependant cet essai ne répond pas aux critères de qualité des essais cliniques. Il a cependant encouragé à la réalisation d'essais cliniques contrôlés et randomisés.

Etude norvégienne (octobre 2015) contrôlée et randomisée : Les effets du jeûne court (JC) sur la tolérance à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 négatif. (46)

Modalités de l'étude:

-13 patientes ayant un cancer HER 2 négatif sous chimiothérapie ((TAC :docetaxel/doxorubicine/cyclophosphamide) : 7 font un JC 24h avant et après la chimiothérapie, les 6 autres ne jeûnent pas et forment le groupe *contrôle*.

Paramètres étudiés :

-La cytotoxicité de la chimiothérapie : dommages de l'ADN des cellules mononucléaires humaines du sang périphérique (CMHSP) : évalués grâce au niveau de γ -H2AX (marqueur de dégradation cellulaire) dans les lymphocytes CD45+ et CD3- et dans les cellules myéloïdes CD45+ et CD3-

-effets secondaires de la chimiothérapie

-Taux d'érythrocytes et de thrombocytes

-Glucose

-IGF1

-IGF-BP31 (inhibiteur d'IGF1)

-TSH

Résultats :

- 30 min après la chimiothérapie : -augmentation du niveau de γ -H2AX dans les lymphocytes CD45+ et CD3- des 2 groupes

-augmentation de γ -H2AX dans les cellules myéloïdes CD45+ et CD3- du groupe *contrôle* uniquement

-7 jours après la chimiothérapie : accumulation de γ -H2AX reste augmentée dans les cellules du groupe *contrôle* uniquement

- effets secondaires de la chimiothérapie : pas de différences entre les 2 groupes

-Taux d'érythrocytes et de thrombocytes augmentés après la chimiothérapie chez les jeûneurs

-Glucose : augmenté dans les 2 groupes

-Insuline : reste constante chez les jeûneurs et augmente dans le groupe *contrôle*

-IGF1 : diminué dans le groupe de jeûneurs, inchangé dans le groupe *contrôle*

-IGFBP3 : inchangé dans les 2 groupes

-TSH : constant chez les jeûneur et diminué dans le groupe *contrôle*

Analyse : selon les auteurs de l'étude :

-Pas de diminution des effets secondaires : peut être est-ce dû au fait que la période de jeûne est trop courte (48h) et au fait qu'il y ait une hétérogénéité des effets secondaires chez les différents patients.

-Diminution de γ -H2AX après 7 jours dans les lymphocytes du groupe de jeûneur uniquement: cela **montrerait que le jeûne protège les cellules des dommages causés à l'ADN par la chimiothérapie**

-Augmentation des taux d'érythrocytes et de thrombocytes après la chimio chez les jeûneurs : elle s'expliquerait par le fait qu'il y ait une moindre répression de l'activité de la moelle osseuse et donc **que le jeûne semble protéger contre la toxicité hématologique de la chimiothérapie.**

-Taux de glucose augmenté dans les 2 groupes : il serait dû à la dexaméthasone administrée pour diminuer les nausées

-Diminution du taux d'IGF1 : cette diminution aurait pour conséquences de freiner la croissance et la prolifération cellulaire, et donc de protéger les cellules saines et d'éliminer les cellules malades.

Limites de l'étude :

-échantillons de population faible : généralisation difficile

-administration de dexaméthasone : elle provoque des réactions métaboliques (résistance à l'insuline) qui contrecarrent les effets bénéfiques du jeûne

-protocole pas assez rapide pour quantifier précisément le niveau d'endommagement de l'ADN car celui-ci est réparé très rapidement

Conclusion :

Des études randomisées, avec plus de participants, une durée de jeûne plus longue, des mesures prises plus rapidement et sans dexaméthasone sont actuellement en cours de réalisation.

Actuellement 3 études sont en cours dans le monde concernant le jeûne et ses potentiels effets adjuvants sur le traitement du cancer par la chimiothérapie, 2 sur 3 sont des études randomisées :

-Pays bas :

Etude contrôlée randomisée sur l'effet d'un jeûne 24h avant et après la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec un IMC >19, l'effectif est de 40 patientes, on va analyser la tolérance à la chimiothérapie et mesurer la neutropénie chimio-induite.

Autres paramètres étudiés : endommagements de l'ADN leucocytaire, réponse inflammatoire à la chimiothérapie.

-Etats-Unis :

Etude non contrôlée non randomisée sur l'effet d'un jeûne 24, 36 ou 48h avant la chimiothérapie chez des patients atteints d'un lymphome avec un IMC>21, l'effectif est de 12 patients, on va évaluer la tolérance et la faisabilité d'un jeûne court 24 à 48h avant une chimiothérapie.

Autres paramètres étudiés : perte de poids, évaluation de la toxicité des différentes chimiothérapies chez ces patients.

Etude contrôlée et randomisée sur l'effet d'un jeûne de 24 à 48h, avant la chimiothérapie par organoplatines chez des patients atteints de types de cancers variés, l'effectif est de 70 patients, on va évaluer la faisabilité, la sécurité et la tolérance d'un jeûne court avant une chimiothérapie.

Autres paramètres étudiés : la toxicité des platines en fonction de l'apport calorique.

Les résultats de ces études devraient être publiés prochainement.

(5) Controverse sur les effets du jeûne sur le cancer :

(19) (62)

Toutes ces études ont donc pour but de démontrer que le jeûne présenterait des bénéfices à court terme pour un patient atteint de cancer, notamment en diminuant les effets secondaires de la chimiothérapie.

Cependant, qu'en est-il des effets à long terme du jeûne ?

La période d'après jeûne serait accompagnée d'une prolifération anormale des cellules cancéreuses :

Selon une étude de Tessitore et al. en 1996 : La période d'atrophie et d'apoptose des cellules induite par la diminution d'IGF1, de glucose, d'insuline serait suivie par une période de prolifération anormale des cellules, due au réapprovisionnement en facteur de croissance pendant la reprise alimentaire : ce qui provoquerait un développement de lésions cancéreuses si il y a association à des carcinogènes (58).

Le jeûne entraînerait une dégradation du pronostic vital chez les patients cancéreux :

Une étude rétrospective a été menée chez 3047 patients qui suivaient une chimiothérapie (12 protocoles de chimiothérapie différents). On a constaté que la perte de poids était associée à un pronostic vital défavorable.

En effet la médiane de survie des patients, le taux de réponse à la chimiothérapie, les échelles de performances sont d'autant plus faibles que la perte de poids est importante.

Il est toutefois difficile d'établir une relation de cause à effet mais cette constatation mérite d'être relayée et étayée par d'autres recherches.

La perte de poids induite par le jeûne serait responsable d'une réponse immunitaire plus faible vis à vis des cellules cancéreuses ?

De nos jours, les consignes médicales vis à vis de patients cancéreux tendent généralement à limiter la dénutrition qui pourrait aggraver l'état de santé du malade déjà affaibli. C'est là un des points de discordance majeurs entre les pro et les anti jeûne.

La dénutrition provoque en effet une immunodéficience qui peut être d'autant plus dangereuse chez un patient cancéreux déjà immunodéprimé par le cancer:

Dénutrition et immunité :

La dénutrition protéino-énergétique va entraîner une modification de l'immunité cellulaire, on aura donc un nombre de lymphocytes T diminué (principalement le ratio CD4+/CD8+), ceci est dû à la déficience du thymus du fait de l'apoptose des thymocytes et de la diminution de la multiplication cellulaire. On expliquerait ce phénomène par un déséquilibre hormonal, élévation du taux de cortisol et diminution du taux de leptine, qui serait à l'origine d'une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL1- β , IL-3, IL-8) et des hormones thymiques (thymuline, thymosine).

Ceci entraîne une diminution du nombre de lymphocytes T activés qui se manifeste par une forte sensibilité aux infections.

La dénutrition est donc responsable d'une importante altération de la réponse immunitaire.

Ce phénomène est d'autant plus grave chez les personnes vulnérables comme le sujet âgé, l'enfant ou la personne carencée.

En conclusion :

Mi-octobre 2016 le réseau NACRE (Réseau National Alimentation Cancer Recherche) de l'INRA a organisé un « colloque nutrition, microbiote, métabolite et cancer » à Paris au cours duquel le sujet « *jeûne et thérapie du cancer* » était abordé.

Les intervenants étaient unanimes pour dire que les travaux de l'équipe du professeur Longo réalisés chez la souris montrent bien que le jeûne intermittent, la restriction calorique ou le régime cétogène, peuvent améliorer l'efficacité de la chimiothérapie chez celle-ci, en permettant de placer les cellules saines en situation « d'hypométabolisme protecteur » et d'activer les voies de la mort cellulaire chez les cellules cancéreuses. Cependant ils s'accordent à dire que ces résultats ne sont pas retrouvés chez tous les modèles animaux, ni dans tous les modèles cellulaires.

Chez l'homme, les intervenants évoquent le fait que pour le moment aucune étude clinique contrôlée n'atteste de façon sûre des effets bénéfiques du jeûne chez les patients sous chimiothérapie. Plusieurs études sont cependant en cours de réalisation, de nouvelles données seront donc bientôt disponibles.

En attendant de nouvelles avancées scientifiques, voici les recommandations actuelles:

Le jeûne intermittent, la restriction calorique ou le régime cétogène ne sont pas des standards de traitement anti-cancéreux. Ils ne sont donc pas conseillés sachant que plus de 40 % des patients qui reçoivent une chimiothérapie sont dénutris. Dans ces conditions, la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) recommande d'optimiser les apports caloriques et protéiques voire de prescrire une nutrition artificielle en cas de dénutrition sévère. La prise en charge nutritionnelle doit, si possible, précéder le traitement anticancéreux.

V. LES MECANISMES D'ACTION RESPONSABLES DES POTENTIELS EFFETS BENEFIQUES DU JEÛNE:

Il y a 6 effets biologiques essentiels :

Ces effets sont naturels mais améliorés lors du jeûne

1 : **Régénération énergétique** : Capacité énergétique plus importante qui va permettre un nettoyage et une réparation des tissus plus rapide et plus efficace

2: **Nettoyage de nos tissus** (c'est le processus de détoxination et d'autophagie) : élimination des cellules trop endommagées, des substances toxiques pour l'organisme (espèces réactives de l'oxygène par exemple).

3 : **Réparation des tissus** : l'énergie économisée va être utilisée pour la réparation des cellules endommagées.

4 : **Rééquilibrage entre nos organes** (lors de jeûne de plus d'1 semaine) : Récupération d'une homogénéité de fonctionnement entre les organes.

5 : **Rééquilibrage hormonal** : H. thyroïdienne, cortisol, adrénaline, insuline.

6 : **Modification de l'expression génique** : Activation des gènes permettant le nettoyage, la réparation, la régénération énergétique et le rééquilibrage entre les organes.

7 : **Meilleure régulation du système immunitaire** : des chercheurs d'une équipe de l'Université de Californie du Sud (USC) apportent la conclusion suivante à leur étude : « Jeûner pendant 72 heures peut permettre de reconstruire l'ensemble du système immunitaire même chez les personnes âgées ou gravement malades »

Tous ces effets biologiques aboutiraient à un retard du vieillissement cellulaire.

NIVEAU CELLULAIRE :

1. Jeûne et processus de vieillissement cellulaire = Aging

(32)

La plupart des facteurs impliqués dans le processus de vieillissement cellulaire seraient stimulés par la prise alimentaire et inhibés par la restriction alimentaire.

Ces facteurs sont :

- Altérations oxydatives des protéines, de l'ADN et des lipides
- Inflammation
- Accumulation de protéines et d'organites dysfonctionnels

Les effets anti vieillissement cellulaire observés lors d'un jeûne pourrait potentiellement être dus à :

- une diminution de la sensibilité des cellules saines au stress oxydatif grâce aux corps cétoniques et aux sirtuines ;
- une stimulation de l'autophagie grâce aux corps cétoniques et aux sirtuines ;
- une diminution des processus inflammatoires : grâce aux corps cétoniques, à la diminution du taux de glucose, et à la diminution de l'absorption intestinale de matériel antigénique.

2. Jeûne et stress oxydatif :

Les espèces réactives de l'oxygène (25)

Le stress oxydatif est dû aux espèces réactives de l'oxygène : les ERO

La molécule de dioxygène en fait partie, elle possède 2 électrons célibataires sur des orbitales différentes, elle est donc bi-radicalaire, lorsqu'elle est en présence de rayonnements, d'enzymes, de métaux, elle va capter un électron, et devenir un radical superoxyde O_2^- . , ce radical est le substrat d'enzymes importantes, les superoxydes dismutases (SOD) qui vont le transformer en eau oxygénée H_2O_2 , l'eau oxygénée peut suivre plusieurs voies :

-lorsqu'il y a présence d'ions fer (Fe^{++}), elle va subir la réaction de Fenton et cela aboutira à un radical hydroxyle OH° Celui ci est très réactif et les molécules aux alentours seront vite oxydées, entraînant la formation d'autres radicaux libres.

-l'eau oxygénée peut aussi subir des réactions de détoxification catalysées par la glutathion peroxydase , la catalase ou les peroxyrédoxines.

Les principales sources de radicaux libres sont :

- la chaîne respiratoire (dans la mitochondrie) ;
- la NADPH oxydases lors de l'inflammation ;
- les cytochromes P450 lors de la métabolisation des xénobiotiques.

D'autres oxydants puissants existent :

- les oxydants chlorés (HOCl) produits par les macrophages , ils ont une activité bactéricide ;
- le monoxyde d'azote (NO) le NO interagit avec l'anion superoxyde et donne le peroxynitrite, composé très réactif et toxique, NO et peroxynitrite interagissent avec des protéines et peuvent altérer leurs fonctionnements ;
- Les hydroquinones deviennent des radicaux libres après leur réaction avec le radical $^\circ OH$, elles peuvent alors pénétrer dans la cellule et oxyder d'autres molécules.

Utilité des ERO :

Les ERO, et plus généralement les réactions d'oxydo-réduction, ont un rôle dans les cascades de signalisation.

Par exemple le NO va activer la guanylate cyclase cytosolique, et ainsi jouer un rôle physiologique dans le système vasculaire, immunitaire, neuronal et métabolique.

L'anion superoxyde et l'eau oxygénée activent quant à eux plusieurs voies de signalisation telles que les voies NFκB, Nrf-2, P53, JNK et P38 MAPK qui ont une fonction fondamentale au cours de l'inflammation et de l'équilibre entre la croissance, l'apoptose et la mort cellulaire.

Toxicité des ERO :

Toutes les macromolécules cellulaires peuvent être altérées par les ERO :

- les bases nucléiques : production de 8-oxo-guanine à l'origine de nombreuses mutations géniques ;
- l'ADN mitochondrial ;
- les protéines : surtout certains acides aminés tels que méthionine et tyrosine, aboutissant ainsi à leur carbonylation, leur dénaturation, leur glycation (les dérivés de cette glycation sont les AGE advanced glycation endproducts) ;
- les acides gras insaturés : formation d'hydroperoxydes.

Toutes ces altérations sont à l'origine de maladies contemporaines telles que le diabète, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies chroniques inflammatoires...

Qu'est ce que le stress oxydatif ?

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre les systèmes oxydants et anti-oxydants de l'organisme qui va conduire la cellule à exprimer ou réprimer certains gènes afin de rétablir l'équilibre.

En effet l'accumulation de ERO dans l'organisme est en général neutralisée par des **molécules anti-oxydantes** tels que le **glutathion, les vitamine E et C, la bilirubine, l'acide lipoïque**, et des enzymes telle que la **catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, les peroxyrédoxines**.

La cellule va s'adapter à la quantité de ERO, si cette quantité augmente, la cellule va induire la synthèse d'enzymes anti-oxydantes, de protéines chaperons, d'enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN et des protéines, de plus la cellule va exercer une répression sur certains systèmes libérateurs de ERO, comme les cytochromes P450, la NADPH oxydase et la chaîne respiratoire.

Les marqueurs du stress oxydatif :

8-iso-PGF 2 α

4-HNE

MDA

8-OH 2-déoxy DG

ADMA

AGEP

Stress oxydatif et inflammation (42)(43)

L'inflammation se caractérise par une accumulation de polynucléaires neutrophiles au site inflammatoire, ces derniers vont sécréter des ERO qui vont entretenir l'inflammation et provoquer des lésions tissulaires. Si l'inflammation est trop importante, il va y avoir saturation des systèmes d'épuration des ERO et donc apparition d'un stress oxydatif.

Les lésions présentes dans la plupart des maladies chroniques inflammatoires sont les conséquences de ce stress oxydatif : maladie inflammatoire chronique intestinale, maladie respiratoire (asthme), polyarthrite rhumatoïde.

Stress oxydant et polyarthrite rhumatoïde : (43)

Un certain nombre d'études au cours des années 90 ont permis d'affirmer une participation du stress oxydant aux phénomènes inflammatoires articulaires au cours de la PR.

Le stress oxydatif pouvant être expliqué par l'augmentation de la pression intra-synoviale, la diminution de la densité des capillaires synoviaux, des modifications du métabolisme du tissu synovial ou encore des lésions répétées au sein des articula-

tions malades.

Lors de la destruction du tissu synovial, on a une libération de fer, de cuivre et de protéines héminiques, ce qui favorisent certaines réactions générant des ERO, ainsi que la présence dans la cavité synoviale de lymphocytes, de macrophages activés et de PNN, qui sera également responsable de l'apparition d'un stress oxydant.

Ce stress oxydatif est évalué grâce à la mesure du taux plasmatique de malondialdéhyde (marqueur du stress oxydatif) chez les malades. On constate une augmentation de ce dernier et ce corrélé à l'activité de la maladie, puis au niveau articulaire, on mesure la concentration d'ion superoxyde, de thiorédoxine dans le liquide articulaire, ou encore de métallothionéine au niveau du tissu synovial et on constate que toutes ces concentrations augmentent également.

L'augmentation de l'expression de la iNOS(enzyme qui produit le NO) dans le tissu synovial, montre que la production de NO est accrue.

Dans une étude récente, des auteurs constatent une diminution des substances anti-oxydantes lors de la PR tel que la Cu,Zn-SOD chondrocytaire, l'acide ascorbique du liquide synovial ou encore le sélénium et l' α -tocophérol plasmatique.

Stress oxydatif et asthme :

La majorité des résultats obtenus in vitro et surtout in vivo concernant les effets des ERO sur la fonction respiratoire provient d'études réalisées chez l'animal. Seules quelques expériences ont été réalisées chez l'homme à partir de cellules épithéliales bronchiques ou de cellules inflammatoires de l'arbre respiratoire.

Tout d'abord, Chanez et al. ont montré une augmentation de la production d'ERO par les polynucléaires éosinophiles chez des malades asthmatiques symptomatiques comparés à des patients allergiques asymptomatiques. Les mêmes résultats ont été obtenus en observant des PNN et des monocytes isolés du sang périphérique de patients asthmatiques.

Après avoir été exposées à des allergènes, les cellules isolées du fluide de lavage broncho-alvéolaire (LBA ; contenant 85 % de macrophages alvéolaires dans ces travaux) de patients asthmatiques produisent plus d'ERO. De plus, l'amplification nocturne des symptômes respiratoires chez des asthmatiques est corrélée à une augmen-

tation de la production d'ion superoxyde par les cellules du LBA.

D'autres études ont montré une diminution des capacités des systèmes anti-oxydants. Par exemple, l'activité de la Cu,Zn-SOD est diminuée dans les cellules épithéliales bronchiques de malades asthmatiques non traités par corticoïdes comparée à celle mesurée dans des cellules épithéliales des patients contrôles.

Le traitement local par corticoïde permet un retour de l'activité de la Cu,Zn-SOD .

Des études plus récentes sur la composition de l'air expiré (*breath test*) ont montré :

- une augmentation du peroxyde d'hydrogène($H_2 O_2$) dans l'air expiré de malades asthmatiques par rapport à des patients contrôles, cette augmentation étant présente pendant mais également en dehors des crises.

Le taux d' $H_2 O_2$ expiré renseigne donc sur le degré d'inflammation des voies respiratoires, le taux des malades sous traitement anti-asthmatique étant plus faible que celui des malades sans traitement.

- une augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique (marqueurs du stress oxydant) :

La concentration de pentane est élevée par rapport au groupe *contrôle* uniquement pendant les crises.

La concentration d'éthane est plus élevée chez les malades ne recevant pas de corticoïdes et augmente avec le degré d'obstruction bronchique.

La concentration de 8-isoprostane augmente avec la sévérité de la maladie.

- une augmentation de la concentration de monoxyde de carbone expiré, cette augmentation est associée à une dégradation de la capacité vitale forcée chez des patients asthmatiques.

Stress oxydatif et cancer :

Il est établi que les formes réactives de l'oxygène, sont à l'origine du développement de nombreux cancers, en effet, lorsque la quantité et l'efficacité des molécules anti-oxydantes de l'organisme sont insuffisantes, il va y avoir des mutations et des

cassures au niveau des brins de l'ADN ce qui va aboutir à la formation de cellules mutées ou cellules cancéreuses qui auront un mode de prolifération, de différenciation et de régulation anarchique.

De plus les traitements anti-cancéreux vont, pour certains, entraîner la production de radicaux libres qui vont altérer les protéines, lipides, ADN des cellules du patient traité à l'origine de cardiotoxicité, de toxicité pulmonaire.

Le stress oxydant est donc impliqué dans le développement des cancers et dans la toxicité des traitements anti-cancéreux.

Lien entre restriction calorique et stress oxydatif :

Les dernières études ont montré que les marqueurs du stress oxydatifs (oxydation des protéines et des lipides) sont significativement réduits lors du jeûne intermittent.

Ce lien a été étudié de nombreuses fois chez l'animal, l'hypothèse la plus courante est que la restriction calorique diminue le métabolisme basal, et donc la consommation d'oxygène par la mitochondrie donc le relargage d'ERO.

Pour réaliser ces études, on a dû mesurer la quantité d'ERO en passant par celle de marqueurs indirects (marqueurs lipidiques, des dialdéhydes, la 8-oxo-guanine, les AGE ou la carbonylation des protéines) car les ERO ont une demie vie très courte. Chez les différentes espèces d'animaux on a donc montré qu'une RC diminue la production de ROS, donc diminue les séquelles du stress oxydatif.

3. Le processus d'autolyse :

(12)

L'autolyse ou autophagie correspond à la séquestration de cytoplasme et d'organites dans des vacuoles cellulaires appelées autophagosomes qui vont fusionner avec des lysosomes, fusion qui va permettre l'élimination des organites superflus, mutés ou endommagés grâce aux hydrolases lysosomales.

Il existe 3 types d'autophagie:

-la microautophagie,

-l'autophagie par protéines chaperons et

-la macroautophagie, qui est la forme principale, celle qui permet la dégradation des protéines et des organites cellulaires.

Ce processus va se déclencher suite à différents stimuli et en particulier lors d'une carence nutritionnelle. Dans ce cas, il correspond à une adaptation de la cellule face à un stress métabolique, en effet, le catabolisme de certains constituants intracellulaires va permettre une mise à disposition de molécule d'ATP et d'autres substrats énergétiques afin de faire survivre la cellule.

L'autophagie permet donc de faire survivre les cellules saines en cas de carence nutritionnelle tout en détruisant les organites et cellules endommagées.

L'autophagie est un processus qui se met en route lors d'un jeûne, et au delà des apports énergétiques qu'il entraîne, il semble responsable d'une partie des effets bénéfiques liés à la détoxification de l'organisme.

Il y a une notion à définir pour comprendre l'utilité d'une détoxification de l'organisme c'est la toxémie : elle correspond à un organisme chargé de toxines qui vont entraîner une altération des fonctions vitales de l'organisme (alimentation, respiration, activité, excrétion ..)

L'intoxication provient tout d'abord de la cellule elle même c'est la toxémie d'origine endogène , elle est due aux résidus obtenus après l'utilisation des substrats énergétiques par la cellule, les déchets sont excrétés dans la lymphe et le sang puis sont éliminée par les organes excréteurs (foie, rein, poumons, peau , intestins). Si l'organisme n'a pas assez d'énergie pour éliminer ces déchets, ils vont s'accumuler et provoquer une toxémie.

Par ailleurs, la toxémie peut provenir de l'extérieur, traitements chimiques des aliments ou composants toxiques de certains aliments ex : acide tannique dans le thé.

Ces toxines ont pour caractéristiques :

-l'accélération du vieillissement des tissus ;

-une altération de la croissance des tissus : formation de tumeurs ;

-des dépôts dans l'organisme : ex : dépôts calcaires à l'origine de rhumatismes, calculs rénaux par dépôt d'acide urique.

L'autophagie : Elle va permettre l'équilibre entre intoxication et détoxination :

Pour comprendre ce processus qui a lieu lors du jeûne nous allons nous reporter à l'étude du professeur Désiré Mérien dans « *Le corps humain constitution et fonctionnement: Applications vitales* » p.222

Selon lui le métabolisme se compose de 2 phases, l'anabolisme (la construction des tissus) et le catabolisme (la destruction des tissus) et, chez une personne qui jeûne, la seconde phase l'emporte sur la première, on a donc une destruction de tissu par autolyse. Le jeûne permet de détourner l'énergie de la digestion pour favoriser la détoxination, c'est à dire la purge de l'organisme, ce dernier va se nourrir de ses propres tissus et réserves pour avoir de l'énergie, c'est le **processus d'autolyse** .

Le jeûne permet donc un meilleur fonctionnement des tissus et organes.

D'après des études menées par le professeur Valter Longo, après 48h de jeûne, les gènes exprimés par les cellules ont changés, ces modifications (surexpression ou sous-expression) portent sur les gènes impliqués dans la croissance, la nutrition, la duplication.

Lien entre jeûne et autophagie : Potentiel mécanisme explicatif:

Le jeûne va induire une diminution de la biosynthèse et une augmentation du processus d'autophagie, en particulier dans les mitochondries (organites responsable de la synthèse des molécules énergétiques), cela s'appelle la mitophagie. Elle permet d'éliminer les mitochondries défailantes et d'augmenter l'efficacité des mitochondries restantes, dans le foie, dans les muscles, ce qui va conduire à une libération de nutriments dans la circulation sanguine.

NIVEAU MOLECULAIRE :

4. Rôle du facteur de croissance IGF1 et de la voie métabolique IGF1 /AKT /mTOR

(12) (48) (57) (32)

IGF1 et développement de cancer :

D'après des études menées par Valter Longo, le taux d'IGF1 est corrélé au développement de cancer, plus ce taux est faible plus la probabilité de développer un cancer est faible.

En effet, il s'est intéressé à une population de gens de petites tailles souffrant d'une mutation génétique rendant inactif le facteur IGF1 c'est « le syndrome de Laron », ces personnes avaient pour caractéristique de ne pas développer de cancer .

V. L. s'est aperçu que les cellules des patients se protégeaient mieux contre le stress extérieur et que lorsque l'ADN d'une de leurs cellules était endommagé, cette cellule était tout de suite éliminée.

Ceci s'explique par le fait que le facteur de croissance IGF1 a pour rôle de permettre la croissance, le développement cellulaire, la duplication cellulaire, et est un frein au processus d'apoptose.

Il a été démontré dans une étude menée par Lee et al 2012, que IGF1 va être diminué lors d'un jeûne et que cette diminution va permettre aux cellules saines de stopper leur croissance afin de se mettre dans un mode de protection. En outre, elle permet de rendre les cellules cancéreuses plus vulnérables à la chimiothérapie. Cette étude montre également que lorsqu'on supplémente *in vitro* en IGF1, des cellules de souris cancéreuse traitées par chimiothérapie, sous restriction calorique, le pourcentage de survie de ces cellules va fortement augmenter, ce qui prouve qu'IGF1 va permettre aux cellules cancéreuses de résister à la chimiothérapie.

Potentiels mécanismes explicatifs :

Une carence d'apport calorique va induire un stress cellulaire, qui va entraîner la transcription de gènes codants pour des inhibiteurs de prolifération et de survie : IGF1BP3, AMPK..., IGF1BP3 va inhiber IGF1, (IGF1 étant un facteur de croissance tumo-

rale lorsqu'il est présent en excès) en effet **chez l'homme 5 jours de jeûne entraînent une diminution de 60% du taux d'IGF1.**

Cette diminution du facteur de croissance est surtout dû à la restriction protéique et, en particulier, à celle des acides aminés essentiels mais aussi à la diminution de l'apport calorique qui diminue le taux d'insuline et donc le taux d'IGF1 .

On a donc une diminution en IGF1 ce qui va affecter d'autres facteurs : Akt, (une protéine kinase), Ras (une enzyme GTPase), et mTOR (mammalian target of rapamycin, une serine/thréonine kinase), toutes ces protéines étant impliquées dans des cascades de signalisation cellulaire.

La voie métabolique (IGF1 /AKT /mTOR) active la prolifération, la survie cellulaire. Son inhibition va donc permettre la mise au repos de la croissance de la cellule, et activer la voie apoptotique afin d'épurer les populations cellulaires, évitant ainsi l'accumulation de cellules comportant des anomalies et de ce fait le développement de cellule cancéreuse.

La voie AMPK va elle être activée or elle est impliquée dans la mort cellulaire et entre autre dans la mort cellulaire tumorale.

Le jeûne provoque une diminution de la sensibilité au stress dans les cellules normales et une augmentation de cette sensibilité dans les cellules cancéreuses: Origine de la résistance différentielle au stress (DSR) : les voies Akt

(96), (97)

Mentionnée dans le chapitre précédent l'étude de Raffaghello et al. publié en 2008 « *Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy* », menée chez les levures et la souris , a montré qu'il y avait une augmentation de la résistance au stress cellulaire lors d'un jeûne, excepté dans les cellules cancéreuses.

Dans de précédentes études les auteurs avaient découvert qu'une résistance au stress cellulaire était observée chez les levures ayant un déficit en RAS2 et SCH9 (les équivalents des voies Ras et Akt/S6K chez l'homme) et chez la souris ayant un déficit en récepteur à l'IGF1 .

Le fait d'avoir découvert le rôle de Ras2 et de Sch9 dans la régulation négative des systèmes anti-oxydants, et la présence de mutations activant les gènes de l'IGF1-R, Ras et Akt dans beaucoup de cellules cancéreuses, a conduit ces chercheurs à démon-

trer dans leur nouvelle étude que: les cellules normales répondent à la privation de nourriture par une inhibition de la voie Ras/Akt permettant l'entrée dans un mode de résistance au stress cellulaire et que ce n'est pas le cas des cellules cancéreuses . C'est ce qu'on appelle la différence de résistance au stress ou DSR.

En fait, les cellules cancéreuses n'ont pas besoin de signaux de croissance pour se développer, elle sont autosuffisantes, ceci est dû à l'hyperactivation d'un ou plusieurs composants des voies d' IGF1R de Ras, d'Akt et de mTor suite à des mutations .

L'activation de ces voies entraîne donc un stress oxydatif important et donc un affaiblissement de la cellule : c'est le phénomène de « sensitization » des cellules cancéreuses lors du jeûne ou DSS (sensibilisation différente au stress.)

Cette étude montre une sensibilité accrue au stress cellulaire, et donc à la chimiothérapie dans les cellules cancéreuses.

IGF1 et Régénération du système immunitaire : meilleure résistance à la chimiothérapie et diminution des inflammations chroniques : (65) (64)

- **1^{ère} étude :** IGF1 et PKA : Etude de Valter Longo et al. publiée en avril 2014 : « *Prolonged Fasting Reduces IGF-1/PKA to Promote Hematopoietic-Stem-Cell-Based Regeneration and Reverse Immunosuppression* »

Selon cette étude, le jeûne prolongé entraîne une réduction des taux d'IGF1 et de PKA et permet ainsi la régénération des cellules souches hématopoïétiques et l'inversion de l'immunosuppression induite lors d'une chimiothérapie.

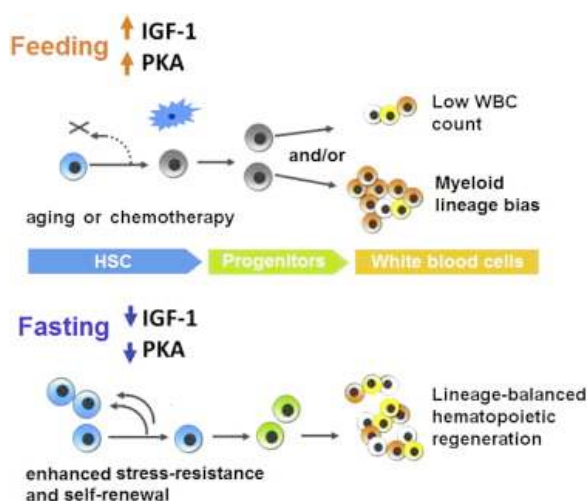


Figure n°13: Cell stem cell : « *Prolonged Fasting Reduces IGF-1/PKA to Promote Hematopoietic-Stem-Cell-Based Regeneration and Reverse Immunosuppression* »

Constatation :

-Le taux de globules blancs de souris , 4 jours après une chimiothérapie, diminue chez les souris qui jeûnent ainsi que chez celles qui ne jeûnent pas. La différence réside dans le fait que chez les souris qui jeûnent, il y a une réaugmentation rapide et le taux de globules blancs est revenu à la normale au 39^{ème} jour après la chimiothérapie, alors que pour celles qui n'ont pas jeûné, le taux est toujours faible 70 jours après la chimiothérapie.

Ce renouvellement des cellules immunitaires s'observe au bout de 3 jours de jeûne.

-De plus on constate qu'après plusieurs cycles de jeûne il y a un rééquilibrage au niveau des lignées des cellules hématopoïétiques.

-Enfin, lors d'un jeûne, on sait qu'on a une diminution d'IGF1, on a donc mimé cet effet du jeûne en rendant le récepteur à l'IGF1 (IGF1R) de souris infonctionnel. Après une chimiothérapie, l'ADN de ces souris était moins endommagé et il y avait moins de cellules en apoptose que chez les souris contrôle (ayant un récepteur à l'IGF1 fonctionnel)

Origine de ces effets ?

IGF1 serait à l'origine de ces effets :

Le jeûne va entraîner une diminution de IGF1 ce qui va diminuer l'expression de PKA

.

Chez les mammifères, PKA inhibe les gènes Foxo1 (gènes responsables du stress cellulaire) on a donc une résistance au stress cellulaire, un rééquilibrage des lignées cellulaires hématopoïétiques, une régénération des cellules hématopoïétiques dans les cellules saines.

- **2^{ème} étude :** Etude réalisée par l'équipe de Valter Longo et publiée en juin 2015 :« *Diet mimicking fasting promotes regeneration and longevity in mice, piloted in humans* » cette étude consiste à faire un essai chez l'homme afin de vérifier si le suivi d'un régime imitant le jeûne (faible en protéine, faible en carbohydrate, riche en huiles végétales insaturées) induit la régénération de systèmes divers et augmente la longévité comme cela a été constaté chez la souris.

Cette méthode est intéressante car le jeûne est parfois difficile à supporter,, un régime restrictif imitant ses effets simplifie donc l'étude scientifique.

Constatations :

Chez la souris :

Les souris soumises à un régime restrictif imitant le jeûne, 8 jours par mois , présentent une augmentation des cellules souches (os, muscles, foie, cerveau, système immunitaire) et une régénération de toutes ces cellules.

De plus elles sont en meilleure santé, elle ont une espérance de vie plus longue, moins de maladies inflammatoires, moins de cancer, une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire et une diminution de la perte osseuse.

Chez l'homme :

19 patients soumis à un régime imitant le jeûne 18 patients contrôles (alimentation habituelle)

On constate une diminution des facteurs de risques du diabète, des maladies cardiaques, du cancer et une diminution du vieillissement cellulaire par rapport au groupe *contrôle*.

D'après le professeur Longo ce régime restrictif imitant le jeûne est très prometteur et va permettre d'étudier de nombreux paramètres concernant les mécanismes du jeûne, cependant il faut avant tout que ce régime soit soumis au rigoureux processus de validation par la FDA (Food and drug administration), qui exige la réalisation de tests supplémentaires avec 60 à 70 patients puis 500 à 1000 patients.

5. Rôle des corps cétoniques:

Corps cétonique et stress oxydatif :

Le β hydroxybutyrate (β OHB) est un corps cétonique particulièrement étudié car il semble être responsable de certains effets bénéfiques du jeûne sur la santé.

Dans l'étude de Shimazu T. : « *la suppression du stress oxydatif par le β OHB, un inhibiteur endogène de l'histone désacétylase* », on a observé que le β OHB qui est produit dans des cellules rénales de souris en concentration importante lors d'un jeûne prolongé, a une action inhibitrice sur l'histone désacétylase de classe 1, cela induisant des changements épigénétiques.

Il est montré que ces changements dans l'acétylation des histones et dans l'expression des gènes entraînent une augmentation de la résistance au stress cellulaire dans le rein. En effet d'après cette étude, les gènes dont l'expression est accrue sont les gènes des facteurs FOXO3A et MT2 qui sont des facteurs de résistance au stress oxydatif.

Le facteur FOXO3A va avoir pour cible la superoxyde dismutase mitochondriale et la catalase.

Afin de prouver l'activité protectrice contre le stress oxydatif des facteurs FOXO3A et MT2, on a mesuré la concentration de protéines carbonylées et des lipides peroxydés et constaté que leur concentration était significativement diminuée lorsque les souris recevait un supplément en β OHB.

Cette inhibition de l'histone désacétylase semble donc contribuer aux effets bénéfiques du jeûne sur la santé.

Corps cétoniques et autophagie (44) :

L'autophagie médiée par une protéine chaperon (Chaperone-mediated autophagy (CMA)) est un processus de dégradation lysosomale des protéines qui est activé entre autre dans l'organisme lors d'un jeûne prolongé et, en culture cellulaire, lors du retrait du sérum.

Dans l'étude qui suit on a cherché à démontrer que les corps cétoniques présents dans l'organisme, lors d'un jeûne prolongé, pouvaient induire le processus d'autophagie.

Rappel : il existe 3 types de corps cétoniques : β hydroxybutyrate (BOH), acétone et acétoacétate.

Résultats :

- β OHB induit une protéolyse dans la cellule avec sérum et sans sérum.

-Acétoacétate induit une protéolyse uniquement dans la cellule avec sérum.

Les lysosomes isolés de cellules traitées par β OHB ou de cellules maintenues dans un milieu sans sérum supplémenté en β OHB, augmentent leur capacité à dégrader le glycéraldehyde-3-phosphate déshydrogénase et le ribonucléase A (2 substrats de la CMA).

Un prétraitement de la glycéraldehyde-3-phosphate déshydrogénase et de la ribonucléase A par β OHB augmente leur taux de dégradation par les lysosomes isolés.

En revanche, un prétraitement des lysosomes par β OHB n'induit pas d'augmentation de la protéolyse, ce qui signifie que **β OHB agit sur les substrats pour augmenter leur protéolyse.**

En effet, grâce à une technique d'analyse par oxyblot, on a montré qu'en traitant les substrats par β OHB on augmentait leur carbonylation (= marqueur d'oxydation protéique)

Conclusion :

L'induction du CMA par les corps cétoniques pourrait donc être une piste importante dans l'explication de l'activation du CMA durant une période de jeûne prolongé.

6. Rôle de la baisse du taux de glucose :

(41)

- D'après des études réalisées par Aljada et al. (des chercheurs de la division d'endocrinologie de diabète et métabolisme de l'université de New York à Buffalo), lors d'un jeûne, on a une diminution de la concentration de glucose dans le sang, or, de nombreuses recherches montrent que le glucose entraîne une augmentation de l'expression de NF-kappaB qui va induire une augmentation de la production de TNF alpha, un médiateur de l'inflammation.

Donc la diminution du taux de glucose pourrait être à l'origine d'une diminution des processus inflammatoires.

- Lors d'un jeûne, la diminution du taux sanguin en glucose, en acide aminés et en insuline va conduire à l'inhibition de mTORC1, (mammalian target of rapamycin, une kinase qui inhibe l'autophagie et qui est le point central d'une voie signalétique permettant la croissance cellulaire, la synthèse protéique et la survie cellulaire en fonction de l'état nutritif et de la pré-

sence de facteurs de croissance) : **il va donc y avoir une augmentation du processus d'autophagie.**

7. Rôle des hormones impliquées dans l'homéostasie énergétique et jeûne

(32)

Lors d'un jeûne, on note :

- une diminution des taux de leptine et d'insuline ;
- une augmentation des taux d'adiponectine et de ghreline.

Des taux d'insuline et de leptine élevés sont le reflet d'un état inflammatoire, alors que l'adiponectine et la ghreline sont des hormones qui peuvent diminuer l'inflammation et augmenter la sensibilité à l'insuline.

8. Rôle des sirtuines

Les sirtuines (SIRT) sont une famille d'enzymes appelées histones désacétylases nicotinamide adénine dinucléotides (NAD) dépendantes.

Elles participent à la régulation de voies biologiques diverses et auraient un rôle potentiellement important dans le processus du vieillissement cellulaire, notamment en stimulant les mitochondries, nos « batteries cellulaires ». En effet, les mitochondries fatiguent avec le temps, l'action de SIRT pourrait donc lutter contre ces effets du vieillissement.

Activation de SIRT1 lors du jeûne et augmentation de la longévité : (90) (89)

(87)

La restriction calorique est l'un des principaux moyen d'augmenter la longévité chez les mammifères et ce phénomène serait associé à l'activation de SIRT1 qui entraînerait une augmentation des composants mitochondriaux

En effet, une étude a par exemple montré qu'en réduisant la concentration en glucose d'un milieu de culture de 2 % à 0,5 %, on allonge la durée de vie de la levure, on accroît sa respiration et on active le gène Sir2.

A l'inverse, lorsqu'on inactive le gène Sir2, la restriction calorique (RC) n'augmente plus la durée de vie.

Une autre étude, menée sur un petit groupe de personnes ayant réduit de 25 % leur apport calorique journalier pendant 6 mois, a montré une augmentation de l'expression de SIRT1, un nombre de mitochondries dans les muscles plus important, moins de dégâts de l'ADN et une fonction mitochondriale améliorée.

Cette augmentation de l'activité mitochondriale aurait donc des effets bénéfiques sur le processus de vieillissement et sur le développement de nombreuses pathologies.

Nous allons chercher à savoir pourquoi en nous appuyant sur un article de la revue *Cell Press* rédigé par Leonard Guarente du Département de Biologie de l'Institut de Technologie du Massachusetts à Cambridge

De récentes découvertes scientifiques chez les organismes primitifs (vers, levures...) ont défini les sirtuines (SIRT1) comme des gènes « anti-aging », 4 des 7 sirtuines homologues chez les mammifères auraient des fonctions associées aux mitochondries.

Selon l'auteur il y aurait plusieurs explications au phénomène « anti-aging » associé à l'activation mitochondriale :

-Le renouvellement du pool du constituant de la mitochondrie permettrait de **palier la diminution de la production d'énergie par les mitochondries vieillissantes**, et ainsi, de limiter les dégâts tissulaires.

-L'augmentation de composants mitochondriaux et en particulier des composants de la chaîne de transport des électrons, augmenterait les points d'entrée des électrons dans la chaîne de transport d'électrons et **diminuerait** ainsi la probabilité de décrochage des électrons du complexe1 mitochondrial, décrochage responsable de la **production d'ERO**.

-Le recyclage des mitochondries endommagées : SIRT1 **activerait des protéines de l'autophagie**.

PARTIE 3 : LIMITES DU JEÛNE ET CONSEILS AUX PATIENTS

I. MISES EN GARDE DE L'ANSES:

(19) (12)

Nous allons tout d'abord nous intéresser à des mises en garde officielles, établies grâce aux résultats d'une étude de l'ANSES sur les risques liés aux pratiques alimentaires amaigrissantes, le jeûne faisant partie des « régimes » étudiés:

« -Les régimes hypocaloriques (dont le jeûne) peuvent induire des accidents avec mort subite, par troubles du rythme cardiaque (à cause du risque élevé d'hypokaliémie, ou lors de la réalimentation qui provoquerait une expansion brutale du volume sanguin sur un muscle cardiaque défaillant).

- Les régimes très hypocaloriques(<300 kcal/jour pendant 2 semaines) (dont le jeûne) associés à une activité physique peuvent entraîner des risques de malaise (vagal, ou hypoglycémique).

- Les régimes très hypocaloriques (<300 kcal/jour pendant 2 semaines) altèrent le statut en fer.

- Des régimes à très faible apport calorique pourraient provoquer des inflammations et fibroses modérées aux niveaux hépatique et portal ainsi que des calculs biliaires.

- La perte de poids conduit à une augmentation de la libération des polluants organiques persistants (POPs)

- La pratique des régimes amaigrissants serait délétère pour l'intégrité du capital osseux. »

Ceci montre bien que le jeûne n'est pas une pratique inoffensive, elle nécessite une adaptation au cas par cas et le respect d'un protocole précis.

II. LES LIMITES AVEREES DU JEÛNE

1. La vitalité du jeûneur :

Certains critères primordiaux sont à respecter afin de garantir l'innocuité du jeûne.

Tout d'abord la prise en compte d'un ensemble de contre indications au jeûne:

Contre indications impératives:

- cachexie ;
- anorexie mentale ;
- hyperthyroïdie décompensée ;
- insuffisance cérébrovasculaire avancée et démence ;
- insuffisance hépatique ou rénale avancée ;
- tuberculose ;
- grossesse et allaitement.

Contre indications relatives :

Le traitement ne doit être entrepris que par des médecins expérimentés car le jeûne peut avoir un effet bénéfique sur les pathologies ci-dessous, mais une exacerbation est possible au début de celui ci :

- addictions ;
- diabète de type 1 ;
- psychose ;
- tumeurs malignes ;
- pathologie coronarienne sévère ;
- décollement de la rétine ;
- ulcère gastrique et / ou duodéal ;

Les jeûnes chez les enfants et les personnes âgées doivent également être entrepris que par des médecins expérimentés

Outre le respect de ces contre indications, il faut également réaliser un ensemble d'examens (cf ci-dessous) afin de s'assurer que le corps possède les ressources nécessaires pour pouvoir s'adapter à la privation de nourriture :

- anamnèse ;
- examen clinique complet ;
- état neurologique et psychologique ;
- NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale et hépatique, acide urique, TSH
Anticoagulants ;
- pression artérielle ;
- ECG si besoin.

2. La durée du jeûne:

a) La phase terminale :

(1) Définition :

(19)

La phase terminale n'a été étudiée que chez l'animal ainsi que chez des grévistes de la faim. Elle a été subie par des prisonniers de guerre dont les rescapés sont parfois décédés lors de la renutrition (voir plus bas le syndrome de renutrition inappropriée).

Lors de cette phase, c'est la consommation des protéines par le corps qui aura pour conséquence une importante morbidité et mortalité.

En effet, la concentration plasmatique de glucose va augmenter, celle des acides gras et des corps cétoniques diminuer brutalement et le catabolisme protéique augmente de façon importante.

Au début des observations on pensait que cette phase du jeûne était le passage à un stade de dénutrition irréversible, faisant suite à l'épuisement des réserves de lipides et à la consommation des dernières protéines pour fabriquer le glucose nécessaire aux besoins énergétiques minimaux. Les recherches récentes ont prouvé qu'il ne s'agit pas d'un état irréversible, seulement d'un état de signal d'un besoin de réalimentation urgente, état permettant de fournir l'énergie nécessaire à la recherche de nourriture.

Cependant lorsque cet état est dépassé on a une réduction extrême de la masse protéique qui se manifeste par une restriction de l'activité physique, une baisse de l'immunité cellulaire, par des complications infectieuses et cutanées, car le corps va utiliser d'autres protéines que celles provenant des muscles, et par la fonte du muscle cardiaque, la finalité de cette phase étant donc la mort.

On a pu observer chez des grévistes de la faim la phase des complications médicales (après 40 jours) et la phase terminale: (26), (19)

Les complications sévères vont apparaître à partir du 40^{ème} jour de jeûne environ, plus précisément lorsque le jeûneur a perdu 18% à 20% de son poids initial.

Voici les complications ayant pu être observées chez des grévistes de la faim :

- une intolérance gastrique ;
- des nausées, des vomissements de bile ;
- des douleurs au niveau des reins et des poumons ;
- des hallucinations ;
- un ictère ;
- une faiblesse musculaire accompagnée de douleurs ;
- une sensation de froid ;
- une diminution de l'audition ;
- une diplopie et une cécité en phase finale, secondaire à des foyers hémorragiques rétiniens;
- un nystagmus et qui aboutit à l'installation d'une paralysie oculaire totale ;
- des hémorragies gingivales, gastro-intestinales et œsophagiennes ;
- une peau sèche et écaillée ;
- une labilité émotionnelle avec un discours incompréhensible.

Puis, si des soins d'urgence ne lui sont pas fournis, le jeûneur entre dans la phase terminale et le décès peut survenir suite à différents facteurs : un coma urémique, un choc hypovolémique, un coma hypoglycémique, un accident vasculaire cérébral secondaire dû à une déshydratation sévère, des arythmies cardiaques.

(2) Comment éviter aux jeûneurs d'atteindre cette phase terminale : Signal de réalimentation et cas du sujet obèse.

(12) p.125-128 :

Selon l'étude d'Yvon Le Maho sur les capacités qu'ont les manchots à jeûner tous les ans, cette interprétation de la phase terminale est inexacte, elle ne serait à priori pas irréversible.

Son étude porte sur les manchots mâles qui chaque année couvent pendant toute la période d'incubation l'œuf pondu par la femelle. Pour ce faire, ils restent immobiles par des températures de -20°C pendant environ 100 jours.

Ils se trouvent à distance de leur lieu de pêche et, lorsque la femelle revient, ils vont devoir rejoindre à leur tour ce lieu de pêche, et donc reprendre une activité physique importante et parcourir de longues distances.

Quand la femelle tarde trop à revenir, les mâles quittent les lieux et abandonnent leur œuf ou leur petits. Les résultats des recherches d'Yvon le Maho affirment que le manchot ne descendra pas en dessous du seuil de 50% de ses réserves protéiques, il partira se réalimenter avant.

Pour plus de praticité Le Maho a poursuivi ses études sur des rats et a montré que, lorsque leur stock de lipides est abaissé à 80%, ils se mettent à courir dans leur roue et qu'à ce moment précis leur cerveau produit un neurotransmetteur : le neuropeptide qui est un activateur de la prise alimentaire, ce serait donc la quantité de lipide qui serait le déclencheur du signal.

Les signaux d'alerte arrivent donc chez un sujet de corpulence normale lorsqu'il reste environ 80% des lipides et 50% des protéines. C'est donc un signal indiquant un besoin de réalimentation urgente et non un stade de dénutrition irréversible.

Cependant, chez les animaux obèses, il y a un déséquilibre dans la proportion entre lipides et protéines. Les ressources lipidiques sont abondantes et, de ce fait, au cours d'un jeûne, les sujets obèses descendront sous le seuil des 50% de protéines bien avant d'arriver à celui des 80% de lipides. Il y aura donc épuisement des ressources protéiques avant que le signal se produise et donc mort du sujet. L'organisme est dupé.

On peut donc affirmer que les réserves lipidiques représentent le facteur limitant de la durée du jeûne chez le sujet mince, et que ce sont les réserves protéiques qui représentent le facteur limitant de la durée du jeûne chez l'obèse.

A partir de ces travaux scientifiques on a donc démontré que, chez l'homme, un adulte mesurant 1,70 m et pesant environ 70 kg, a environ 15 kg de graisse, ce qui signifie qu'il peut survivre environ 40 jours sans manger. Cette estimation est à adapter en fonction de l'IMC. En effet, chez l'homme, l'IMC limite se situe aux alentours de 13 kg/m², avec une variabilité de 8,7 %. Chez la femme, l'IMC limite est plus bas, environ 11 kg/m², avec une plus grande variabilité, de 14 %.

De plus la durée du jeûne est à adapter en fonction de l'état mental, l'âge, la force vitale, le degré d'intoxication et la gravité des affections de chacun. C'est pour cette raison qu'il est vital que la pratique du jeûne soit encadrée par une équipe médicale spécialisée.

La majorité des établissements proposera des jeûnes de 3 à 10 jours pouvant se prolonger jusqu'à 3 semaines.

(3) Cas de décès suite à des jeûnes thérapeutiques :

Des cas de décès ont été recensés lors de jeûne de 3 à 8 semaines chez des obèses.

Les décès sont causés par une dénutrition protéique.

(19)

-En 1964 un patient de 18 ans, de 166 kg, est mort d'une insuffisance rénale aiguë avec un coma urémique. Il avait fait un jeûne de 14 jours sous supervision médicale. D'après l'autopsie le patient souffrait d'une glomérulonéphrite chronique.

- En 1965 une patiente de 44 ans, de 180 kg souffrant d'un diabète modéré non traité, fit une série de jeûnes intermittents entre lesquels elle recevait un régime de 500 kcal/jour. Elle jeûna 4 fois en 4 mois (durée de 20 jours, 14 jours, 8 jours et 20 jours), elle prenait en supplément des vitamines, de l'hydroxyde d'aluminium-magnésium pour un problème de remontée acide et un hypnotique. Elle mourut lors du 4^e jeûne, à la suite d'un coma associé à une acidose lactique.

- En 1968, deux patientes souffrant d'obésité morbide, et d'une insuffisance cardiaque congestive, suivirent un jeûne tout en recevant un traitement comportant

digoxine, diurétique et supplémentation potassique. Dans un premier temps leur insuffisance cardiaque s'améliora. L'une (56 ans, 150 kg) bénéficia en plus de la guérison de son ulcère variqueux chronique au bout de 3 semaines, une perte de poids et une amélioration de son état général au bout de 8 semaines. Elle décéda le lendemain de l'arrêt du jeûne. L'autre, 61 ans, mourut au bout de 3 semaines de jeûne, elle prenait en outre un anticoagulant. Pour les deux patientes la cause du décès fut une fibrillation ventriculaire.

- En 1968, un patient de 55 ans atteint d'obésité morbide et d'insuffisances cardiaques congestives à répétition entreprit un jeûne afin de récupérer une capacité physique. Le jeûne le rendit plus actif mais il décéda à la 3e semaine de jeûne.

- En 1969, une patiente obèse (20 ans, 118 kg) sans autres soucis de santé, jeûna sous supervision médicale afin de perdre du poids. Elle recevait quotidiennement de la vitamine A, un complexe de vitamines B, de la vitamine C, de l'acide folique et de l'allopurinol. Une hypokaliémie entraîna une supplémentation potassique, elle reçut également une supplémentation protéique pendant 103 jours. Le jeûne dura 210 jours, à la suite desquels elle suivit une période de réalimentation : 200 kcal le 1er jour, 400 kcal le 2e, 600 kcal les jours suivants, sans apport glucidique. Elle décéda au 8e jour de cette période, des suites d'une arythmie ventriculaire due à une fragmentation des myofibrilles cardiaques. Il fut découvert que la patiente avait un QT allongé mais qui restait tout de même dans la norme.

- En 1970, un patient d'âge moyen entreprit une jeûne long (60 jours minimum) il présenta des douleurs ombilicales au 11^e jour et mourut le 13^e jour, suite à une obstruction de l'intestin grêle par volvulus.

b) Les dangers du jeûne avant la phase terminale:

(1) Au niveau du métabolisme énergétique :

	0-16h	1 à 5 jours	5 jours à 4 semaines
Nom de la phase	Phase post absorptive	Phase protéique	Phase cétonique
Mécanisme biologique	Le glucose est synthétisé à partir du glycogène stocké dans les muscles et le foie	Le glucose est synthétisé à partir des acides aminés et des protéines musculaires	Un substrat énergétique est synthétisé à partir des acides gras
Nom du mécanisme	Glycogénolyse	Néoglucogenèse	Lipolyse
Dangers	Hypoglycémie légère	Perte protéique dangereuse pour la santé	Perte de poids pouvant être le facteur limitant

Figure n°14 : les dangers liés aux différentes phases du jeûne

(2) Les populations spécifiques :

Chez la femme enceinte ou allaitante :

- Une restriction énergétique en cours de grossesse entraîne un ralentissement de la croissance fœtale (3ème trimestre), des poids de naissance plus bas que dans la population générale ainsi qu'une plus forte prévalence de fausses couches, de naissances prématurées et de naissances par césarienne.

- Les déficits nutritionnels anténatals ont des conséquences importantes sur la santé ultérieure de l'individu à l'âge adulte (en particulier des troubles de la tolérance glucidique), notamment lorsque la restriction alimentaire survient au cours de la deuxième partie de la grossesse.

- Chez la femme allaitante, la valeur nutritionnelle du lait est indépendante du statut nutritionnel maternel pour la teneur en macronutriment, calcium, fer, zinc, cuivre. Les concentrations en iode, vitamines hydrosolubles et la qualité des acides gras restent cependant influencées par l'alimentation maternelle. De plus, le niveau de la production lactée peut être affecté par une malnutrition protéino-énergétique et cela peut retentir sur la croissance de l'enfant.

Chez l'enfant ou l'adolescent :

-Une restriction calorique, associée ou non à une restriction protéique, entraîne un ralentissement de la croissance et du développement pubertaire, un retentissement psychologique, des aménorrhées primaires ou secondaires, mais aussi des tendinites, une déminéralisation osseuse et une carence martiale, surtout s'il y a pratique de sport.

Chez la personne âgée

-Les régimes amaigrissants, s'ils s'accompagnent de déficience en magnésium, peuvent aggraver le risque d'arythmie cardiaque, et de fibrillation auriculaire, chez les femmes après la ménopause.

-La perte de poids chez les personnes âgées peut se manifester par une mauvaise évolution des escarres, une perte de masse musculaire et une déminéralisation du squelette.

Chez la femme sportive

On constate un aménorrhée de la femme sportive qui s'accompagne d'une carence oestrogénique induisant une perte osseuse identique à celle observée chez la femme ménopausée.

Chez les personnes anorexiques :

On a vu précédemment qu'il fallait un IMC minimal pour entreprendre un jeûne afin que le pourcentage de masse grasse soit suffisant pour permettre la production de substrat énergétique alternatif.

L'anorexie peut être assimilée à un jeûne chronique. Lorsque les réserves lipidiques

sont insuffisantes, le corps va fabriquer le glucose nécessaire au cerveau et au foie, en accentuant le catabolisme protéique musculaire, pour produire de l'ATP. L'anorexique perd donc de la masse musculaire en permanence. Jeûner dans ces conditions conduirait rapidement à la phase terminale et donc à la mort.

Chez les insuffisants rénaux :

Une mauvaise élimination des toxines favorise le risque de calculs rénaux

Chez les insuffisants hépatiques :

Le foie est l'organe qui va permettre la synthèse de substrats énergétiques à partir de graisse lors du jeûne, s'il ne fonctionne pas bien, il n'y aura pas assez de substrats énergétiques et l'organisme s'affaiblira.

Chez les diabétiques :

La sensibilité à l'insuline est augmentée par le jeûne, De plus, le glucose n'est plus apporté par l'alimentation donc la sécrétion d'insuline est moindre, il y a un risque d'hypoglycémie. Il faut donc surveiller le taux de glucose dans le sang et adapter le traitement anti-diabétique lors d'un jeûne.

(3) Les médicaments pendant le jeûne

(27)

Selon le Dr Françoise Wilhelmi de Toledo, directrice des cliniques de jeûne Buchinger en Allemagne :

« Les traitements prescrits pour les maladies chroniques inflammatoires (comme l'arthrite) ou métaboliques (comme le diabète de type 2) ne sont pas aussi toxiques que la chimiothérapie. Ils ne cherchent pas à détruire des cellules mais à bloquer certaines réactions comme celles de l'inflammation. L'interaction entre traitement et jeûne est donc différente. Pendant le jeûne, le fonctionnement de l'organisme va être modifié de façon importante. Il est donc impératif que les personnes qui ont un traitement médicamenteux pour une maladie chronique consultent avant d'entreprendre un jeûne

et qu'elles soient suivies par un médecin pendant la cure. Le jeûne a des effets thérapeutiques qui s'additionnent à celui des médicaments : effet anticoagulant, abaissement du niveau des graisses dans le sang, normalisation de la tension artérielle.

L'arrêt des apports en glucose va réduire les besoins en insuline. Les personnes qui souffrent de diabète, d'hypertension, d'hypercholestérolémie doivent donc faire redoser régulièrement leur traitement au cours du jeûne, car les médicaments peuvent devenir superflus, voire dangereux. Il est souvent possible de diminuer aussi les traitements de la douleur parce que celle-ci diminue sous l'effet du jeûne. Si l'on améliore son alimentation, son activité physique et son équilibre émotionnel après la cure, il est possible de maintenir ces effets positifs».

De plus, le fait d'être à jeun en permanence va entraîner une augmentation de la sensibilité du corps aux effets des médicaments, aux effets thérapeutiques aussi bien qu'indésirables . Il est donc généralement nécessaire de baisser les posologies des médicaments sous contrôle médical.

Cas particulier de la pilule :

On ne peut baisser la posologie de la pilule contraceptive, le problème est que les effets indésirables vont être très importants durant un jeûne, souvent il faudra arrêter soit le jeûne, soit la prise de pilule.

(4) Les dangers des carences en substrats énergétiques , vitamines et minéraux :

Un certain nombre de spécialistes de la santé estime que le jeûne est une pratique presque « contre nature » d'après eux, le corps a besoin d'un apport quotidien de nutriments pour fonctionner, si ce n'est pas le cas, de nombreuses carences sont à craindre :

-Carences en protéines : les protéines seraient utilisées comme source d'énergie donc perte protéique mais aussi risque de crise de goutte car la métabolisation des protéines entraîne une production d'acide urique.

-Carences en vitamines B et C et en oligoéléments (sodium, potassium, magnésium, calcium) : cela peut notamment engendrer une anémie donc un mauvais transport de l'oxygène par le sang.

Les professionnels de la santé sont nombreux à voir le jeûne comme une pratique très dangereuse, entraînant une carence en nutriments fondamentaux, en protéines, en vitamines, en minéraux et en acides gras essentiels. C'est par exemple le cas du professeur Jean Marie Bourre qui dans son article « *Peut on jeûner sans risque pour la santé ?* » dans le *figaro.fr*, affirme que le jeûne serait une pratique très dangereuse pour la santé. Selon lui :

-L'organisme en l'absence de protéines alimentaires puise dans ses réserves protéiques musculaire, ce qui l'affaiblit et est surtout dangereux pour le muscle cardiaque.

-Les vitamines solubles dans l'eau, vitamine C et vitamines B, ne peuvent pas être stockées car elles sont éliminées dans les urines tous les jours, il y a donc carence vitaminique.

- Le manque de nutriments fatigue et altère le fonctionnement des organes

-Le jeûne rend l'organisme moins résistant face aux cellules cancéreuses, selon l'auteur il faut « surnourrir » le patient cancéreux pour l'aider à guérir (63).

Cependant ces affirmations ne sont pas appuyées par des preuves scientifiques, les professeurs Valter Longo et Françoise Wilhelmi de Toledo lui ont répondu dans un article intitulé « *Réponse à l'article du Figaro: « Peut-on jeûner sans risque pour la santé ? »* », dans lequel ils contrecarrent ses affirmations en s'appuyant sur des études scientifiques .

Réponses des protagonistes du jeûne à ces hypothèses : (66)

- Le professeur Valter Longo et le docteur Françoise Wilhelmi de Toledo affirment dans leur article « *Réponse à l'article du Figaro: « Peut-on jeûner sans risque pour la santé ? »* », que, pendant le jeûne, les protéines sont épargnées grâce à l'utilisation des corps cétoniques et que les vitamines sont elles aussi épargnées, les réserves de vitamine C suffisent pour 40 jours.

- Les observations et analyses faites sur 55 ressortissants kurdes de Genève effectuant une grève de la faim en 1945, ont permis d'en savoir plus les modifications des paramètres physiques .

Nous allons nous intéresser aux analyses sanguines faites sur 13 de ces patients ayant effectué un jeûne de 11 jours environ :

Les résultats sont dans les normes :

Analyse sanguine	Moyenne	Normes
Glucose	4,5 mmol/l	4,2-6
Sodium	140mmol/l	135-148
Potassium	4mmol/l	3,1-4,4
urée	3,7mmol/l	2,8-8,6
créatinine	89 micromol/l	45-98
protéines	76g/l	62-79
urates	357 micromol/l	150-480

Durée de la grève (jours)	Sexe	Consommation de sucre (morceaux)	Taux de vit B1 (norme : 1,8-6,2microg/100ml)	Taux de vit B2 (norme :3,8-2,4microg/100ml)	Taux de vit B6 (norme : 3-8microg/100ml)
6	H	10	1,4	5,8	3,5
6	F	4	1,4	2,4	1,2
6	H	8	1,7	13,9	4,8
7	H	40	1,1	13,1	3
8	H	2	1,5	9,5	0,9
8	H	2	1,6	11,7	2,9
12	H	10	1,4	6,5	2,3
14	H	0	1,9	21,2	2,9
16	H	12	1,1	11	2,2
19	F	30	1,2	8	1,4
20	H	12	1,2	8	23,4

Figure n°15 : analyses sanguines de 13 patients ayant effectué un jeûne de 11 jours.

Les taux de vitamines B2 sont (tous sauf 1) dans la norme

Les taux de vitamines B6 sont assez bas, leur valeur ne dépend pas de la consommation de sucre ni de la durée du jeûne

Les taux de vitamines B1 sont (tous sauf 1) en dessous de la norme. Seule la personne n'ayant pas consommé de sucre est dans la norme, de plus, le minimum de la consommation de sucre correspond au taux maximum de vitamine B1. On peut donc en conclure qu'une supplémentation en vitamine B1 est préférable lors d'un jeûne.

Dans cette thèse on précise que d'autres études sur des grévistes de la faim ont été menées et qu'elles ont montré que les normes des valeurs biologiques de certains paramètres diminuaient en comparaison avec la période précédant le jeûne. En effet :

- la kaliémie serait légèrement diminuée lors de jeûne supérieur à 30 jours,
- la perte de sodium augmenterait,
- le calcium et le phosphore seraient davantage éliminés dans les urines,
- l'excrétion d'acide urique diminuerait,
- une anémie macrocytaire de type carencielle apparaîtrait (réfractaire si administration de fer de vitamines B12 ou d'acide folique)
- les taux de phosphore et de magnésium diminueraient

Les modifications des valeurs biologiques ci-dessus peuvent engendrer des complications médicales dans le cas d'un jeûne prolongé (supérieur à 1 mois) sans supplémentation en minéraux et en vitamines .

Conclusion : Le suivi médical est très important : une supplémentation en sel , en sucre, en vitamines se fera si besoin

c) Les dangers de l'après jeûne : syndrome de renutrition inappropriée (SRI) et régime végétarien faisant suite au jeûne

(19)(103)

Le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) :

La phase de réalimentation fait partie intégrante du processus de jeûne. Elle est aussi importante que toutes les autres phases, et nécessite un suivi et une surveillance accrue. Si cette phase de réalimentation est mal effectuée, elle peut être dangereuse.

Les dangers liés à cette phase de réalimentation sont particulièrement présents lorsque le jeûne dépasse 3 semaines.

L'ensemble des symptômes d'une mauvaise renutrition est appelé « syndrome de renutrition inappropriée » ou SRI:

Cette phase doit être suivie sérieusement afin d'éviter le **SRI** qui, comme nous l'avons vu précédemment, est un ensemble de manifestations biologiques et cliniques néfastes, apparaissant lors de la renutrition de patients dénutris ou ayant subi un jeûne prolongé.

Les patients à risques majeurs de SRI sont ceux qui ont :

- un IMC <16 ;
- subi un jeûne de plus de 10 jours.

Les patients à risques mineurs de SRI sont ceux qui ont :

- IMC <18 ;
- subi un jeûne de 5 à 10 jours ;
- des antécédents d'alcoolisme, d'insulinothérapie, de chimiothérapie, de traitement diurétiques.

Pour éviter ce SRI il faut repérer les patients à risque et leur apporter une réalimentation progressive et prudente, rigoureusement surveillée d'un point de vue clinique et biologique :

- ionogramme sanguin quotidien la première semaine puis 3 fois par semaine la semaine suivante ;
- ionogramme urinaire si besoin.

Ce SRI s'explique d'une part par le fait que, lors de la renutrition, si les apports glucidiques sont élevés, il va y avoir une augmentation de la sécrétion d'insuline entraînant un flux massif de glucose, de phosphore, de potassium et d'eau dans le milieu intracellulaire.

Les symptômes sont :

- **L'hypophosphorémie** : elle va entraîner une diminution des composés riches en énergie tels que l'ATP, ce qui peut induire un déficit énergétique important, une insuffisance cardiaque, une mort subite, une insuffisance hépatique, une insuffisance respiratoire, une paralysie neuro-musculaire, une encéphalopathie de Wernicke (grave trouble neurologique se manifestant par une ataxie, un nystagmus, une paralysie oculomotrice, une perte de la mémoire et une confusion mentale), des troubles hématologiques, une ostéomalacie.
- **L'insuffisance cardiaque** : elle est due à la diminution de la masse cardiaque pendant le jeûne entraînant un risque d'arythmie, suivi d'une poussée d'insuffisance cardiaque lors de la renutrition.
- **La rétention hydrosodée** : elle est due à la charge trop importante d'hydrate de carbone apportée, s'accompagnant d'une diminution de l'excrétion hydrosodée.
- **L'hypokaliémie** : elle va entraîner l'arythmie cardiaque, l'arrêt cardiaque, l'hypotension orthostatique, des troubles neuro-musculaires, l'intolérance au glucose, l'insuffisance rénale, la constipation.
- **Les carences vitaminiques** :
 - carence en thiamine (vit B1) : ataxie cérébelleuse, paralysie oculomotrice, état confusionnel, coma ;
 - carence en folate : pancytopenie.
- **Les dysglycémies : hyper ou hypoglycémie.**
- **Les complications hématologiques** : anémie favorisée par l'hémodilution, altération de la morphologie des globules rouges, des globules blancs, des plaquettes.

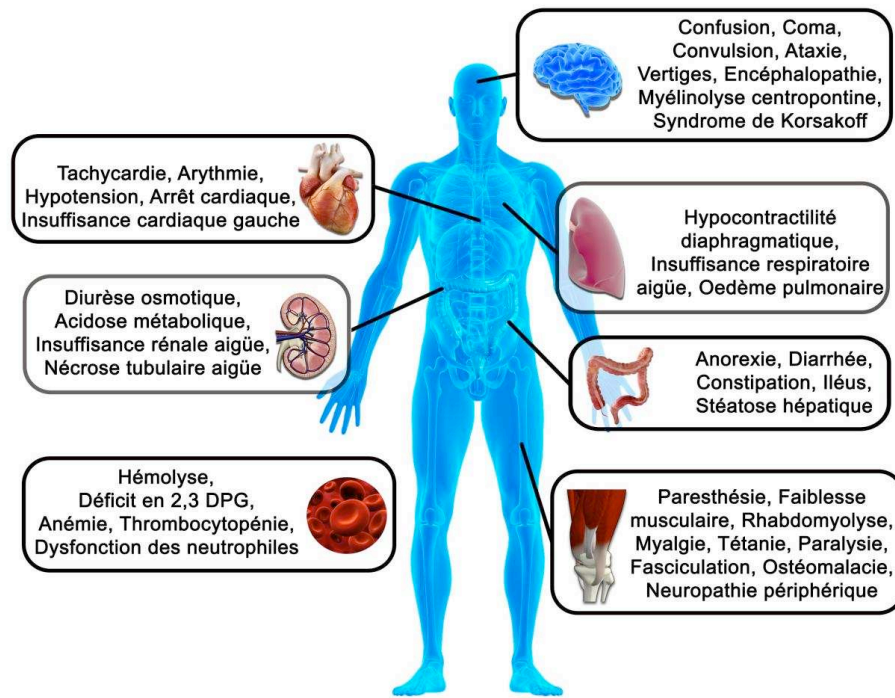


Figure n°16: manifestations cliniques observées dans le SRI (103)

Danger des régimes végétariens :

Le régime végétarien strict entraîne un risque de carences en calcium, en vitamine D et en vitamine B12 par exemple.

Le régime ovolactovégétarien en diminue la fréquence et la consommation de végétaux riches en protéines (céréales, légumes secs ou légumineux, ou protéines d'oléagineux telles que le soja) et les laitages améliorent notablement la quantité de protéines.

L'apport global en énergie peut être insuffisant, surtout lorsque les besoins sont augmentés (par exemple chez la femme enceinte et les enfants), ou lorsque l'IMC est déjà bas (<20kg/m²)

Le fer peut également manquer, la consommation d'aliments riches en vitamine C, qui améliore l'absorption de fer végétal, permet de palier cette carence.

III. LES DANGERS HYPOTHETIQUES DU JEÛNE

1. Relargage de polluants organiques persistants

(101)

D'après le rapport de l'ANSES sur l'évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires amaigrissantes, le fait qu'il y ait un relargage de polluants organiques lipophiles de la graisse vers le plasma sanguin lorsqu'il y a perte de poids représenterait un danger pour la santé .

Les polluants organiques persistants ou POPs sont des molécules chimiques toxiques pour les organismes vivants (pesticides, produits chimiques industriels, sous produits ou contaminants). Ces molécules étant lipophiles, elle s'accumulent dans les lipides organiques, adipocytes et foie .

Plusieurs études ont été menées sur les conséquences de la perte de poids sur les concentrations sanguines en POPs. Toutes ces études ont montré que, lors d'une perte de poids, il y avait une augmentation des concentrations de certains POPs dans le plasma notamment les organochlorés dont le PCP ou polychlorobiphényles (Chevrier et al. 2000; Hue et al. 2006; Imbeault et al. 2002; Imbeault et al. 2001; Lim et al. 2010; Pelletier et al. 2002).

Cette augmentation des concentrations dans le plasma serait due à une activité lipolytique importante dans les tissus (Imbeault et al. 2001).

Les dangers des POPs pour la santé sont des

- dysfonctionnements des systèmes reproducteurs ;
- dysfonctionnements des systèmes immunitaires (Tremblay et al. 2000) ;
- dysfonctionnements des systèmes endocriniens ;
- perturbations métaboliques (diminution du métabolisme de repos (Pelletier et al. 2002) et développement du syndrome métabolique (Lee et al. 2007)) ;
- développement de cancers (Pelletier et al. 2003).

De nombreuses recherches sont encore en cours à ce sujet car il existe une très grande diversité de POPs et les effets de chacun d'entre eux sur la santé sont encore à définir.

2. Le déficit en IGF1 à long terme :

(102)

Suite à la publication de Valter Longo qui affirmait qu'une diminution des niveaux d'IGF1 entraînait une diminution des risques de cancer, une étude a été réalisée par d'autres chercheurs chez la souris et publiée dans la revue *Aging Cell*, elle confirme les affirmations de Valter Longo mais montre également que cette diminution du taux d'IGF1, bénéfique dans un premier temps, provoque une augmentation des problèmes de santé chez la souris vieillissante. En effet, les souris ayant subi une diminution en IGF1 dans leur jeunesse présentent une plus grande fragilité osseuse, une fertilité altérée, une plus grande sensibilité aux infections et une perte de masse musculaire plus importante.

PARTIE 4 : LES DIFFERENTES STRUCTURES PROPOSANT DES JEÛNES THERAPEUTIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment il existe différents types de jeûne :

Les jeûnes à visée préventive pour les personnes en bonne santé qui souhaitent « purger » leur corps dans le but de préserver leur bon état de santé, ces jeûnes peuvent être réalisés sans ou avec supervision médicale.

Les jeûnes thérapeutiques qui eux nécessitent obligatoirement une supervision médicale, par des médecins formés à ce genre de thérapie ou dans des cliniques spécialisées, ils sont réalisés dans le but de traiter un grand nombre de maladies,

En France il n'y a pas de clinique spécialisée dans le jeûne thérapeutique, il y a des lieux où jeûner en groupe comme par exemple les stages de *jeûne et randonnée*.

I. LE JEÛNE AVEC SUPERVISION MEDICALE:

Il existe des recommandations concernant cette supervision médicale, elles sont établies par l'association internationale des praticiens hygiénistes :

(59)

-Avant d'entreprendre une supervision de jeûne, le médecin doit se procurer un historique approprié et procéder à un examen physique.

- Une consultation médicale appropriée est nécessaire.

-En dehors de circonstances exceptionnelles, un bilan biologique est recommandé pour tous les patients prenant part au jeûne. Pour tous les jeûnes supérieurs à 7 jours, un contrôle physiologique continu doit être poursuivi s'il est considéré comme approprié par le médecin traitant.

-Le consentement éclairé de tous les patients sera garanti et documenté dans le dossier du patient.

-Les constantes vitales de tous les patients ayant entrepris un jeûne seront mesurées quotidiennement et plus si nécessaire aux yeux du médecin traitant. Un tel contrôle consiste au minimum en la mesure de la tension et de la pulsation cardiaque.

-Un rapport écrit quotidien concernant tous les progrès sera réalisé, il doit inclure les constantes vitales essentielles .

-De l'eau doit être à la disposition du patient en permanence.

-Des soins doivent être apportés pour terminer le jeûne, et pour superviser la récupération post-jeûne à base de pratiques hygiénistes. Les patients doivent être encouragés à rester sous surveillance jusqu'à ce qu'ils aient atteint une récupération suffisante.

Il est proposé :

-en Allemagne

-en Russie

-en Espagne

-aux Etats-Unis

- En Allemagne on a une vingtaine d'hôpitaux qui encadrent des jeûnes thérapeutiques, dont, entre autres, les deux cliniques Buchinger. Dans toutes ces cliniques on pratique le jeûne type Buchinger (eau, tisane, jus de fruit, bouillon de légume, activité physique, soins complémentaires), c'est une pratique entrée dans les mœurs car, en Allemagne, 20% de la population déclare jeûner et certaines assurances remboursent les cures:

-Klinik Buchinger-Wilhelmi Bodensee

-Klinik Dr. Otto Buchinger

-Kurpark-Klinik

**-Klinik für Heilfasten und Naturheilverfahren
Schloß Warnsdorf**

-Naturklinik Michelrieth

**-Immanuel-Krankenhaus Berlin*
Rheumaklinik und Zentrum für Naturheilkunde**

-Deutsche Klinik für Integrative Medizin und Naturheilverfahren

-Falkenstein-Klinik

-Klinik Blankenstein

-Hufeland-Klinik Bad Ems

-Sanatorium Tannerhof

-Menschels Vitalresort

-Malteser Klinik von Weckbecker

- En Russie : le jeûne thérapeutique est pratiqué depuis l'époque de l'ex URSS. De nombreuses études ont été réalisées à ce sujet du temps de l'union soviétique, de ce fait la population y est très sensibilisée.

En Russie c'est le jeûne hydrique qui est le plus pratiqué : eau + soins complémentaires :

-Arshan resort

-Goryachinsk resort

- En Espagne : Une clinique Buchinger s'est installée à Marbella :

-Clinique Buchinger Marbella

- Cas de la France : en France le jeûne n'est pas une pratique médicale reconnue. Aucun hôpital ni aucune clinique ne propose des cures de jeûne à visée préventive ou thérapeutique.

Cependant, quelques médecins supervisent tout de même des stages de jeûne au sein d'association telles que :

-L'association Kousmine qui ne s'adresse qu'aux personnes en bonne santé. Le jeûne est supervisé par un médecin formé à la méthode Kousmine, inventée par Catherine Kousmine au XXe siècle (qui associe modification et équilibrage alimentaire, supplémentation en nutriments et hygiène intestinal).

-L'association « Ciel et terre » :ne s'adresse qu'aux personnes en bonne santé , il s'agit d'un jeûne de type Buchinger associé à du hatha yoga supervisé par un médecin.

-L'association « jeûne et randonnée » fait part de quelques noms de médecins qui utilisent le jeûne dans leur exercice médical.

II. LE JEÛNE SANS SUPERVISION MEDICALE :

(1), (60)

Il y a une variété importante de séjours de jeûne non médicalisé : ils sont organisés par des particuliers, des centres ou des associations.

Un recensement complet est impossible.

En France on ne trouve que ce genre de structure.

- En France

Exemple de structures proposant des séjours de jeûne en France : centre de séjour diététique Monbéjan (www.centre-monbejan.com), centre de détoxination Nature et vie (www.nature-et-vie.fr), Jeûne et Randonnée (www.jeune-et-randonnee.com), la Maison du jeûne (<http://www.lamaisondujeune.com/>)

Jeûne et randonnée

FFJR (Commission française et francophone de jeûne et randonnée)

Fondée en 1990, c'est l'organisme pionnier qui organise des stages de jeûne associé à de la randonnée, il a pour fonction de représenter les organisateurs français s'engageant en retour à respecter une charte.

Dans cette charte de « jeûne et randonnée » on retrouve quelques notions essentielles telles que le fait que le jeûne proposé **doit** s'adresser à des personnes en bonne santé, qu'il doit bénéficier d'un encadrement qualifié, qu'il doit s'agir d'un jeûne de type Buchinger d'une semaine, toujours associé à de la marche à pied, et enfin que les règles de bienveillance et de discrétion doivent être appliquées.

L'encadrement qualifié est garanti grâce à un protocole d'inscription précis qui oblige le souscrivants à respecter certains points afin de pouvoir annoncer et utiliser l'appellation « Jeûne et Randonnée ® » et « Agréé ffjr.com ».

Voici quelques uns de ces points à respecter :

-avoir une formation attestée en hygiène vitale, Naturopathie (+ 3 jours supplémentaires sur le jeûne et à l'accompagnement aux groupes « Jeûne et Randonnée » à faire chez ISUPNAT) ;

ou

-avoir une formation complète (en plusieurs modules) à l'accompagnement au jeûne diététique proposée par ISUPNAT (Détail complet sur demande). www.isupnat.com;

- avoir suivi au minimum 3 stages de Jeûne et Randonnée :

Un jeûne de 2 semaines consécutif + un chez l'un des 5 membres organisateurs et membre de la commission FFJR + un autre stage jeûne et randonnée ;

-avoir passé le brevet de secouriste (PSC1) + le brevet Fédéral d'Animateur de Randonnée Pédestre de la F.F.R.P (Lecture de carte de 2 jours + module SA1 de 2 jours) et se conformer à la législation en vigueur du pays et aux diplômes requis par Jeunesse et Sports pour l'accompagnement de la randonnée ;

-l'organisateur s'engage à respecter la Charte et le règlement intérieur ;

-accepter la visite d'un membre de la commission sur une journée de stage pour valider les acquis.

- A l'étranger :

-L'association jeûne et nutrition « Ärztgesellschaft Heilfasten und Ernährung » est encadrée par un groupe d'expert.

PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE

Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'adaptation au jeûne est une ressource de notre corps qui compte de nombreux bénéfices sur la santé aussi bien dans le maintien que dans le rétablissement de cette dernière et ce, en limitant parfois la prise de médicaments ou d'autre substances exogènes.

Cependant, il ne doit absolument pas être considéré comme un remède universel à toutes les pathologies car ses bénéfices seront variables selon l'âge, le sexe, la corpulence et l'état de santé, paramètres qui vont influencer sur la vitalité du jeûneur.

En tant que professionnel de santé il est de notre devoir d'être très vigilant quant à ce que cette pratique ne soit pas réalisée de façon anarchique, sans supervision médicale et sans examens médicaux préalables.

La prise en compte de l'ensemble des caractéristiques du jeûneur et l'adaptation de la durée du jeûne à chacun d'entre eux sont deux éléments clés de la réussite d'un jeûne.

Il appartient cependant à chacun de le pratiquer selon ses propres convictions.

Les cycles de jeûne sont une stratégie pour bénéficier des avantages de la restriction calorique, avec une efficacité plus importante, et sans risquer une sous-alimentation chronique susceptible d'induire des effets indésirables liés à la perte de poids et à un indice de masse corporelle faible (IMC).

Si ces jeûnes sont conçus de façon à éviter la perte de poids et à optimiser les apports nutritionnels, ils auraient donc des effets bénéfiques sur la préservation d'un bon état de santé ou sur l'amélioration de certaines maladies.

Mes recherches sur le sujet ont montré que de nombreuses études plus strictes que celles réalisées jusqu'à présent et de plus grande ampleur sont nécessaires pour que les institutions médicales françaises reconnaissent les vertus thérapeutiques de

cette pratique, les nombreuses études en cours laissent penser que c'est en bonne voie et que le jeûne fera peut-être demain partie intégrante de notre politique de santé publique, comme c'est déjà le cas en Allemagne et en Russie.

BIBLIOGRAPHIE :

1: INSERM (en ligne). disponible sur :

http://www.inserm.fr/content/download/81366/613834/version/1/file/Rapport+jeune_final.pdf consulté le 08.11.15

2:**Figure n°9** (en ligne). disponible sur :

<https://jeunetherapeutiquecontroversed.files.wordpress.com/2014/12/schema-jec3bbne-1.jpg> consulté le 08.11.15

3: Jean-Marc Dupuis, *L'incroyable force du jeune* (en ligne). Disponible sur :

<https://www.santenatureinnovation.com/lincroyable-force-du-jeune/> consulté le 10.11.15

4: Thierry de Lestrade, *le jeûne une nouvelle thérapie*. Arte Editions

5: Veronique Delpech, *Les Origines de La Naturopathie* (en ligne). Disponible sur :

<http://www.naturopathie-delpech.fr/origines-naturopathie.php> consulté le 13.11.15

6: Naturopathie (en ligne). Disponible sur :

http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=naturopathie_t
h consulté le 08.11.2015

7: Collège des Naturopathes du Québec (en ligne). Disponible sur :

<http://www.naturopathie-cnq.org/naturopathie/definition.php> consulté le 10.11.15

8: L'Hygiénisme (en ligne). Disponible sur : <http://www.hygienisme.org/content/6-quest-ce-que-lhygienisme> consulté le 09.11.15

9: Gilles Dongui, *Un distinguo fondamental : Hygiénisme et Naturopathie!* (en ligne).

Disponible sur : <http://www.naturopathie-en-clair.com/un-distinguo-fondamental/>
consulté le 10.11.15

10: Claude Georges, *Les Principes de l'Hygiénisme : L'Art de vivre en bonne santé* (en ligne). Disponible sur : <https://scribium.com/claude-georges/a/les-principes-de-lhygienisme-lart-de-vivre-en-bonne-sante/> consulté le 10.11.15

11: Gilles Gaston GRANGER, *RATIONALISME* , Encyclopædia Universalis [en ligne]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/rationalisme/> consulté le 10.11.15

12 : Thierry de Lestrade, *le jeûne une nouvelle thérapie*. Arte Editions

13: IMSS (en ligne). Disponible sur : http://imss-www.upmf-grenoble.fr/prevert/MasterICA/SpecialiteDS/Cours%202010-2011%20/UE2/CoursUE2_ContratDI_Triquet.pdf consulté le 11.11.15

14: RME, Naturopathie (en ligne). Disponible sur : <http://www.rme.ch/rme-public/methode.las?c=131> consulté le 11.11.15

15 : Les écoles médicales (en ligne). Disponible sur : <http://medecine-ancienne.com/ecoles1.php> consulté le 11.11.15

16: Guide Santé Complet (en ligne). Disponible sur : http://www.derivessectes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/guide_sante_complet.pdf consulté le 14.11.15

17: **Figure n°4 et 5**

http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/cours.pdf consulté le 14.11.15

18: ED2_Biochimie_NEMORIN

19: Jérôme Lemar, *L'appellation « jeûne thérapeutique » est-elle fondée ou usurpée ? : éléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme* (en ligne). Disponible sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00651422> consulté le

15.11.15

20: Caroline HABOLD, *Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'absorption intestinale au cours du jeûne et après réalimentation* (en ligne). Disponible sur: <http://scd-theses.u-strasbg.fr/873/02/HABOLD2004.pdf> consulté le 19.11.15

21: Valter D. Longo and Mark P. Mattson, *MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL APPLICATIONS* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946160/> consulté le 20.11.15

22: **Figure n°3, 6 et 7** (en ligne). Disponible sur : <http://www.jeune-therapeutique.fr/physiologie-du-jeune/> consulté le 24.11.15

23: COFER, *Polyarthrite Rhumatoïde* (en ligne). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/cours.pdf> consulté le 25.11.15

24: INSERM, *Polyarthrite Rhumatoïde* (en ligne). Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide> consulté le 25.11.15

25: MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 266-72 Stress oxydant et vieillissement Robert Barouki

26: *Jeûne et grève de la faim* (en ligne). Disponible sur : http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/DeshussesEpellyF/these_body.html consulté le 28.11.15

27: Pascale Pisani , *Jeûne et Randonnée* (en ligne). Disponible sur : http://www.jeune-et-randonnee.com/QUE_CHOISIR_SANTE_Januar_2012.pdf consulté le 30.11.15

28: Kjeldsen-Kragh, Haugen, 1991. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 1991 Oct 12; 338(8772): 899-902

29: Sköldstam et al 1979. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis . *Scandinavian journal of rheumatology*, 1979 , Volume 8 Numéro 4, 249-55.

30: Fraser et al, *Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895373> consulté le 03.12.15

31: Fraser et al, *Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524554> consulté le 3.12.15

32: Valter D. Longo, Mark P. Mattson 2014. Molecular Mechanisms and Clinical Applications . *Cell Metabolism*, Février 2014, Vol 19 Numéro 2. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008

33: Sengupta S, 2010. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing . *Nature*: 23 Décembre 2010, Volume: 468 Numéro: 7327, DOI: 10.1038/nature09584.

34, 35 : Thierry de Lestrade, *le jeûne une nouvelle thérapie*. Arte Editions p.111

36: Michalsen A et al, 2005. Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward : evaluation of outcome, safety, and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study . *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Aout 2005, Volume: 11 Numéro 4 : 30, 601-7.

37: Kanazawa M, Fukudo S. 2006. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *International journal of behavioral medicine*, 2006, Vol 13, Numéro 3. 214-20.

38: Kano et al, *Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16725003> consulté le 09.12.15

39 : FMC-HGE, *Syndrome de l'Intestin Irritable : de la physiologie au traitement* (en ligne). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable%C2%A0-de-la-physiopathologie-au-traitement/> consulté le 09.12.15

40 : Université Médicale Francophone, *Colopathie Fonctionnelle* (en ligne). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item229/site/html/cours.pdf> consulté le 09.12.15

41: Life Enhancement news vol 9 n°4, *Glucose Ingestion Induces Inflammation; Insulin Is Anti-Inflammatory* (en ligne). Disponible sur: <http://www.life-enhancement.com/magazine/article/1791-glucose-ingestion-induces-inflammation-insulin-is-anti-inflammatory> december 2006 consulté le 09.12.15

42 : C. Pasquier , *Stress oxydatif et inflammation* (en ligne). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0338989895803645> consulté le 10.12.15

43: Jean Marie Reimund, *Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques* (en ligne). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056202001711> consulté le 25.11.15

44: Finn PF et Dice JF, *Ketone bodies stimulate chaperone-mediated autophagy* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883160> consulté le 10.12.15

45: Safdie et al, 2009. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report . *Aging* (Albany NY). 2009 Dec 1(12): 988–1007

46: Stefanie de Groot, Maaïke PG Vreeswijk, Marij JP Welters et al. , 2015.

The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patient: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015; 15: 652 DOI: 10.1186/s12885-015-1663-5

47: Roberto Zoncu et al. , mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing (en ligne). Disponible sur:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390257/> consulté le 14.12.15

48: Bruno Raynard, *Le jeûne thérapeutique en oncologie : mode ou réalité ?* (en ligne). Disponible sur:

http://www.cancerenvironnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Raynard%20B_2015_Jeune%20en%20oncologie_NCM.pdf consulté le 15.12.15

49: Chan et al., *Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and prostate cancer risk* (en ligne). Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-55382015000100110&script=sci_arttext&lng=pt consulté le 16.12.15

50: Giovannucci et al., *Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and the risk of colorectal adenoma and cancer in the Nurses*(en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592442> consulté le 16.12.15

51: Berrigan et al., *Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice* (en ligne). Disponible sur: <https://carcin.oxfordjournals.org/content/23/5/817.full> consulté le 16.12.15

52: Descamps et al., *Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice, effect of alternate-day fasting* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126250> consulté le 16.12.15

53: Raffaghello et al. 2008. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *PNAS*, Juin 2008. Vol: 105 Numéro: 24. DOI: 10.1073/pnas.0708100105.

54: Safdie et al. 2009. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report.

Aging, Décembre 2009, Volume 1 Numéro 12, 988–1007.

55: Guevara-Aguirre et al., *Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325617> consulté le 16.12.15

56: Steuerman et al. 2011. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *European journal of endocrinology*, Avril 2011 Volume: 164 Numéro: 4, DOI :10.1530/EJE-10-0859.

57: Lee et al. 2012. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. Mars 2012, Vol : 4 Numéro : 124. DOI : 10.1126/scitranslmed.3003293

58: Tessitore L et al., *A subnecrogenic dose of diethylnitrosamine is able to initiate hepatocarcinogenesis in the rat when coupled with fasting refeeding* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625452> consulté le 16.12.15

59: International Association of Hygienic Physicians, *standards of practice of fasting supervision* (en ligne). Disponible sur: <http://www.iahp.net/fast.htm> consulté le 18.12.15

60 : Jeûne et Randonnée, (en ligne). Disponible sur: <http://www.ffjr.com> consulté le 18.12.15

61: Safdie et al. 2012. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. *PLOS ONE*, Septembre 2012, Vol: 7 Numéro: 9. DOI : 10.1371/journal.pone.0044603

62: M.-P. Vasson & J.-M. Reimund, *Nutrition, Immunité et Inflammation*. Edition Springer Paris. Chapitre 34. p456

63: Jean-Marie Bourre, *Peut-on jeûner sans risque pour la santé ?* (en ligne). Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/10/23/21433-peut-on-jeuner-sans-risque-pour-sante> consulté le 20.12.15

64: Valter Longo et al. 2015. Diet mimicking fasting promotes regeneration and longevity in mice, piloted in humans. *Cell Press*, 19 Juin 2015, DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.012

65: Valter Longo et al. 2014. Prolonged Fasting Reduces IGF-1/PKA to Promote Hematopoietic-Stem-Cell-Based Regeneration and Reverse Immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 5 Juin 2014, Volume 14 Numéro 6. DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.014.

66: Florence Gisèle Suzanne Deshusses Epelly, thèse de médecine *Suivi médical de 55 grévistes de la faim, enseignements et recommandations* (en ligne). Disponible sur : http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/DeshussesEpellyF/these_body.htm consulté le 27.12.15

67 : OMS-CICR, *Le Centre international de Recherche sur le Cancer évalue la consommation de la viande rouge et des produits carnés transformés* (en ligne). Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/cancer-red-meat/fr/> consulté le 29.12.15

68: John Wiley & Sons, *Webster's New World™ Medical Dictionary* (en ligne). Disponible sur : <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=25616> consulté le 29.12.15

69: Kitts DD., *Bioactive substances in food: identification and potential uses* (en ligne). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922875> consulté le 30.12.15

70: Figure : *Noyau Phénol* (en ligne). Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Phénol_\(molécule\)#/media/File:Phenol2.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phénol_(molécule)#/media/File:Phenol2.svg) consulté le 30.12.15

71: Lotito SB, *Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon?* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157175> consulté le 02.01.16

72: Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A et al, *Flavonoids as antiinflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflammation Research* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381780> consulté le 02.01.16

73: Umesalma S., Sudhandiran G., *Differential inhibitory effects of the polyphenol ellagic acid on inflammatory mediators NFkB, iNOS, COX -2, TNFalpha, IL6 in 1,2 dimethyl hydrazine induced rat colon carcinogenesis. Basic Clinical Pharmacology and Toxicology* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/193725780> consulté le 02.01.16

74: Karlsen A., Retterstol L., Laake P et al., *Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of proinflammatory mediators in healthy adults* (en ligne). Disponibles sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17784269> consulté le 02.01.16

75: Nantz M.P., Rowe C.A., Nieves C.J et al., *Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988134> consulté le 02.01.16

76: Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla M.V., Sanchez-Campos S., Tunon M.J, *Fruit polyphenols, immunity and inflammation. British Journal of Nutrition* (en ligne). Disponible sur: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=7915037&fileId=S0007114510003910> consulté le 02.01.16

77: Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B et al., *Polyphenols, intracellular signaling and inflammation* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477245/> consulté le 03.01.16

78: CERIN, *Les polyphénols seraient anti-inflammatoires et influeraient sur certains mécanismes immunitaires* (en ligne). Disponible sur: <http://www.cerin.org/actualite-scientifique/polyphenol-fruit-anti-inflammatoire-immunite.html/> consulté le 03.01.16

79 : Ghanam Jamal Cresteil Thierry Benlemlih M., *L'effet d'un extrait d'olive riche en polyphénols, OLIVIE RICHE/FORCE, sur l'inflammation et la douleur chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde : une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo, d'une durée de 8 semaines* (en ligne). Disponible sur : <http://www.medicatrix.be/texte-scientifique/olive-polyphenols-inflammation/> consulté le 03.01.16

80: Bollmann F. et al., *Resveratrol post-transcriptionally regulates pro-inflammatory gene expression via regulation of KSRP RNA binding activity* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352548> consulté le 03.01.16

81: Esmerina Tili. et al., *Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR 663, a microRNA targeting JunB and JunD* (en ligne). Disponible sur: <http://carcin.oxfordjournals.org/content/31/9/1561.full> consulté le 03.01.16

82: Oxford University, *Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study* (en ligne). Disponible sur: <http://ajcn.nutrition.org/content/97/3/597.long> consulté le 03.01.16

83: Shridhar K., *The association between a vegetarian diet and cardiovascular disease (CVD) risk factors in India: the Indian Migration Study.* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25343719> consulté le 03.01.16

84: Jay T Sutcliffe, *C-reactive protein response to a vegan lifestyle intervention* (en ligne). Disponible sur: [http://www.complementarytherapiesinmedicine.com/article/S0965-2299\(14\)00183-6/fulltext](http://www.complementarytherapiesinmedicine.com/article/S0965-2299(14)00183-6/fulltext) consulté le 03.01.16

85: Loma Linda University California, *Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers* (en ligne). Disponible sur: <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150309124139.htm> consulté le 03.01.16

86 : Nathalie T.Burket, Johanna Muckenhuber, Franziska Großschädl Eva Rasky, Wolfgang Freidl, *Nutrition and Health – The Association between Eating Behavior and Various Health Parameters: A Matched Sample Study* (en ligne). Disponible sur: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0088278&representation=PDF> consulté le 03.01.16

87: Leonard Guarente, *Mitochondria—A Nexus for Aging, Calorie Restriction, and Sirtuins?* (en ligne). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867408000627> consulté le 04.01.16

88: Konrad T. Howitz, Kevin J. Bitterman, Haim Y. Cohen, Dudley W. Lamming, Siva Lavu, Jason G. Wood, Robert E. Zipkin, Phuong Chung, Anne Kisielewski, Li-Li Zhang, Brandy Scherer & David A. Sinclair, *Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan* (en ligne). Disponible sur: <https://faculty.biu.ac.il/~cohenh6/publications/smallMoleculeFull.pdf> consulté le 04.01.16

89: Anthony E. Civitarese, Stacy Carling, Leonie K. Heilbronn, Mathew H. Hulver, Barbara Ukropcova, Walter A. Deutsch, Steven R. Smith, Eric Ravussin, *Calorie Restriction Increases Muscle Mitochondrial Biogenesis in Healthy Humans* (en ligne). Disponible sur: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed>. consulté le 04.01.16

90: Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez PA, Culotta VC, Fink GR, Guarente L., *Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing*

- respiration* Nature, vol. 418, 2002, p. 344-8 (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124627> consulté le 05.01.16
- 91: J.M. Hodgson, K.D. Croft, R.J. Woodman et al., *Vitamine C et polyphénols en compléments alimentaires : une combinaison peut-être néfaste* (en ligne). Disponible sur : <http://www.cerin.org/actualite-scientifique/vitamine-c-polyphenols-complements-alimentaires-combinaison-nefaste.html> consulté le 05.01.16
- 92: Westwood AJ. et al., *Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706014> consulté le 05.01.16
- 93: Holzenberg M., *Reduced IGF1 signaling delays age-associated proteotoxicity in mice* revue cell en 2009
- 94: Veech RL Cahill GF, *Ketone bodies, potential therapeutic uses* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11569918> consulté le 05.01.16
- 95: Daniel W Foster Department of Internal Medicine, University Of Texas, *Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366419/> consulté le 05.01.16
- 96: Changan Lee, Valter longo et al., *Reduced IGF-I differentially protects normal and cancer cells and improves chemotherapeutic index in mice* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836202/> consulté le 07.01.16
- 97: Nogueira V, Park Y, Chen CC, Xu PZ, Chen ML, Tonic I, Unterman T, Hay N *Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis.* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061837> consulté le 07.01.16
- 98: Roberto Zoncu, David M. Sabatini, and Alejo Efeyan, *mTOR in fasting and starvation* (en ligne). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390257/> consulté le 07.01.16

99: M. Touvier, F. Clavel-Chapelon, M.-C. Boutron-Ruault chercheurs de l'Inserm à Villejuif, et de l'AFSSA, *Consommation élevée de β -carotène : un risque de certains cancers diminué chez les non-fumeuses, mais augmenté chez les fumeuses* (en ligne). Disponible sur : www.inserm.fr/content/download/10042/75217/versionconsulté le 07.01.16

100: Bölling Gisbert. *Le Jeûne*. Edition La Plage. p.42

101: ARS – Rapport d'Expertise Collective, *Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement* novembre 2010 (en ligne). Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0099Ra.pdf> consulté le 08.01.15

102: Gong, Z., Kennedy, O., Sun, H., Wu, Y., Williams, G. A., Klein, L., Cardoso, L., Matheny, R. W., Hubbard, G. B., Ikeno, Y., Farrar, R. P., Schaffler, M. B., Adamo, M. L., Muzumdar, R. H. and Yakar, S. (2014), *Reductions in serum IGF-1 during aging impair health span*. (en ligne). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341939> consulté le 08.01.16

103: Emmanuel PARDO, Thomas LESCOT Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Antoine et Université Pierre et Marie Curie, *Le syndrome de renutrition inappropriée* (en ligne). Disponible sur : <http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/syndrome-de-renutrition-17-lescot-1442330538.pdf> consulté le 09.01.16

104: EFSA journal, *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive* (en ligne). Disponible sur : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2033.pdf consulté le 11.01.16

105: Institute Curie, *Les soins par traitement* (en ligne). Disponible sur : <http://curie.fr/soins/soins-traitement> consulté le 12.01.16

106: Ligue Contre le Cancer, *Les traitements des cancers* (en ligne). Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf> consulté le 12.01.16

107: Centre de référence sur la nutrition de l'université de Montréal, *le curcuma et le cancer* (en ligne). Disponible sur : <http://www.extenso.org/article/le-curcuma-combat-le-cancer/consult> » consulté le 14.01.16

108: Figure n°2: LES GLUCIDES C. VENOT, Laboratoire inter-hospitalier de Saintonge (en ligne). Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/492763/> consulté le 14.01.16

109: Figure n°8 (en ligne). Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/> consulté le 14.01.16

Annexe :

Annexe 1

Méthodes	Suivi	Participants	Interventions	Critères	Commentaires
Kjeldsen-Kragh et al. 1991 Lancet Peltonen et al. 1994 British Journal of rheumatology Kjeldsen-Kragh et al. 1995 APMIS Kjeldsen-Kragh et al. 1995 Clinical and experimental rheumatology Kjeldsen-Kragh et al. 1995 Annals of rheumatic diseases Kjeldsen-Kragh et al. 1995 Scandinavian Journal of rheumatology Kjeldsen-Kragh et al. 1996 British Journal of Rheumatology					
<p>RCT</p> <p>Randomisation avec dissimulation de la répartition (d'après les précisions rapportées par la revue cochrane (Hagen, Byfuglien et al. 2009))</p> <p>2 groupes en parallèle</p> <p>- En ouvert</p> <p>-Evalueur en aveugle</p> <p>- Randomisation : par bloc de 6 patients</p> <p>Mono centrique</p> <p>- Service des consultations externes du « Sanitetsforenings Rheumatism Hospital » Oslo Norvège</p>	<p>Suivi : 13 mois</p> <p>-4 semaines de traitement 1 puis - 12 mois de traitement 2</p> <p>Mesures : Inclusion puis à 4 semaines, puis tous les 3 mois</p> <p>1 médecin, 1 diététicien</p>	<p>- Arthrite rhumatoïde de stade fonctionnel II ou III avec présence de 3 des 4 critères suivants : ≥3 articulations oedématisées, ≥6 articulations douloureuses, ≥45 minutes de raideur matinale, vitesse de sédimentation ≥28 mm la première heure</p> <p>- La dose de médicament à libération lente, si elle existe, doit être stable depuis plus de 3 mois</p> <p>- La prise de corticostéroïdes, quand elle existe doit être stable depuis 4 semaines</p> <p>Exclusions :</p> <p>-Utilisation de corticostéroïdes à une dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone</p> <p>-Prise de supplément en oméga3 autre que de l'huile de foie de morue</p> <p>Randomisation : 53 sujets (45 femmes, 8 hommes)</p> <p>- régime alimentaire 27</p> <p>- Contrôle 26</p> <p>A 13 mois 34 patients</p> <p>- régime alimentaire 17</p> <p>- Contrôle 17</p> <p>Patients Analysés 34 patients</p> <p>- régime alimentaire 17</p> <p>- Contrôle 17</p>	<p>Régime alimentaire 4 semaines dans une maison de santé : 7 à 10 jours de jeûne partiel avec absorption de tisanes, ail, bouillons de légume, décoctions de pomme de terre ou de persil, jus de carottes, betteraves ou céleri, pour une prise calorique comprise entre 200 et 300 kcal/jour. Après cette période, les patients réintroduisent peu à peu une alimentation personnalisée : les patients réintroduisent un aliment tous les 2 jours. Si la douleur ou la raideur ressentie par le patient augmente dans les 48h après l'introduction, l'aliment est retiré pour au moins 7 jours, si les symptômes réapparaissent à la deuxième réintroduction, l'aliment est définitivement écarté. Pendant une première période de 3,5 mois, le régime était végétalien, sans gluten, ni sucre raffiné, ni agrumes, ni sel, ni conservateurs, ni thé, café, alcool ou épices, puis progressivement le régime devenait lacto-végétarien avec réintroduction du gluten (pendant les 9 mois restant).</p> <p>Groupe contrôle 4 semaines dans une maison de convalescence. Ils doivent noter quotidiennement ce qu'ils mangent</p> <p>Co-interventions : ergothérapie 3 fois par semaine pour tous les patients de l'étude</p>	<p>-auto évaluation de la douleur et de la durée de dérouillage</p> <p>-auto questionnaire d'évaluation de capacité fonctionnelle</p> <p>- à partir de la deuxième visite, auto évaluation de l'état général par rapport à l'état de départ</p> <p>-évaluation des articulations : indice de Ritchie, du nombre d'articulation rigide ou douloureuse au mouvement et du nombre d'articulations enflées</p> <p>- mesure de la force de la poigne des deux mains</p> <p>- dosage du taux sanguin d'hémoglobine, de protéine C réactive, d'albumine, mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, numération des leucocytes et des plaquettes</p> <p>-évaluation de la prise alimentaire</p> <p>Uniquement En début et fin d'étude : radiographie des mains, des poignets et des coups de pied</p>	<p>-« Analyse en ITT » : Pour les sorties d'étude non liées au traitement, les valeurs manquantes ont été remplacées par la dernière valeur mesurée ; pour les sorties d'étude liées au traitement, les valeurs manquantes ont été remplacées pas la valeur minimale observée.</p> <p>Analyse statistique de type avant /après à l'intérieur de chaque groupe de traitement par test appariés et les comparaisons entre les deux bras ont été faites en anova sur mesures répétées ou en analyse de covariance</p>

Méthodes	Suivi	Participants	Interventions	Critères	Commentaires
SKÖLDSTAM 1979 Scand J Rheumatology					
<p>RCT(?)</p> <p>2 groupes en parallèle</p> <p>- En ouvert</p> <p>- Randomisation : citée mais non précisée</p> <p>Mono centrique</p> <p>- Unité de rhumatologie de l'université de Linköping</p>	<p>Suivi : 12 semaines</p> <p>- 1 semaine de pré traitement</p> <p>- 10 semaines de traitement</p> <p>- 1 semaine de post traitement</p> <p>Mesure : -A l'inclusion puis toutes les 3 semaines -1^{ère}, 3^{ème} et 12^{ème} semaine (soit avant, après le jeûne et à la fin du régime végétarien)</p> <p>Suivi par au moins 1 médecin, 1 physiothérapeute et 1 ergothérapeute</p>	<p>- arthrite rhumatoïde confirmée, sous traitement anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitement stable durant le mois précédant</p> <p>Randomisation : 26 sujets - 16 : jeûne - 10 : contrôle</p> <p>Patients analysés : - 14 : jeûne - 10 : contrôle</p>	<p>Groupe jeûne :</p> <p>- Les patients sont purgés avant la période de jeûne à l'aide d'huile de castor et de 5 litres de lavement puis lavements seuls 2 fois par jour pendant la période de jeûne.</p> <p>- durant le jeûne les patients prennent 3 litres par jour de liquide sous la forme de jus de fruit, de bouillon de légume ou de tisanes</p> <p>- exercices physiques et physiothérapie</p> <p>- Après 7 à 10 jours de jeûne suivent 9 semaines de régime végétarien modifié (sans lait frais ni œuf).</p> <p>Groupe contrôle : pas de consigne particulière</p> <p>Pour tous les sujets : AINS à la demande</p> <p>-Inclusion en 2 groupes, 1^{er} groupe les patients du bras traitement jeûnent 7 jours, 2^{ème} groupe les patients jeûnent 10 jours</p>	<p>Douleur -auto-questionnaire avec échelle visuelle</p> <p>Rigidité : -auto-questionnaire avec échelle visuelle (rempli toutes les 3 semaines)</p> <p>- Mesure de l'indice de Ritchie de rigidité articulaire</p> <p>Autres mesures cliniques : - test de la bague -mesures ajoutées de la force des 2 mains - score clinique de 6 articulations</p> <p>- Evaluation fonctionnelle à l'aide d'un questionnaire standardisé</p> <p>Consommation médicamenteuse - Note quotidienne de la prise de médicaments</p> <p>Paramètres biologiques - Comptage avant et juste après le jeûne des lymphocytes B et T</p> <p>- Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, de la concentration sanguine en hémoglobine, albumine, orosomucoïd, haptoglobine, IgA, IgG, IgM, facteur C3 et C4 du complément et comptage de leucocytes et thrombocyte avant après le jeûne et à la fin du régime végétarien</p>	<p>-La randomisation et la dissimulation de la répartition ne sont pas décrites</p> <p>-Les critères d'inclusion/exclusion ne sont pas bien documentés</p> <p>-L'inclusion des patients du groupe intervention a été faite en 2 fois, les 2 groupes inclus de patients n'ont pas eu le même traitement (durée de jeûne de 7 et 10 jours)</p> <p>-Les critères de jugement ne sont pas clairement identifiés comme principaux ou secondaires, ils sont nombreux et non hiérarchisés.</p> <p>-Les comparaisons statistiques proposées n'évaluent pas la différence entre le groupe contrôle et le groupe traité, mais uniquement entre les valeurs de base et les valeurs en cours d'étude à l'intérieur de chaque groupe.</p>

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom : WELTE

Prénom : MATHILDE

Titre de la thèse : Le jeûne préventif et thérapeutique : allégations médicales et appuis scientifiques

Mots-clés :

Jeûne thérapeutique ; polyarthrite rhumatoïde ; asthme ; pathologies inflammatoires ; cancer ; autophagie ; Buchinger

Résumé :

Les ressources mobilisées lors d'un jeûne prolongé sembleraient permettre une détoxification de l'organisme parfois soumis aux excès de notre mode de vie, ainsi qu'une amélioration du confort de vie des patients souffrant de pathologies chroniques résistantes aux traitements exclusivement médicamenteux.

Dans cette thèse j'ai souhaité m'intéresser à l'état actuel des connaissances scientifiques sur les bienfaits du jeûne, en particulier sur les pathologies inflammatoires chroniques, afin d'être en mesure d'apporter un éclairage médical raisonné et éclairé aux patients désirant jeûner. Le jeûne est une pratique qui se développe et intéresse de plus en plus de monde et il est important de promouvoir le respect de certaines mesures de sécurité essentielles afin d'éviter la mise en danger du jeûneur, il faut notamment garder à l'esprit qu'il ne remplace en aucun cas les médicaments allopathiques lorsque ceux-ci ont été jugés nécessaires par le médecin traitant, et qu'un avis médical est indispensable à une pratique sécurisée du jeûne chez un patient souffrant d'une pathologie.

Membres du jury :

Président : Madame BALDUYK Malika, MCU-PH, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Assesseur(s) : Monsieur GERVOIS Philippe, MCU, HDR, Biochimie, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Membre(s) extérieur(s) : Madame GELEZ Nathalie, Pharmacien titulaire à Marcq-en-Baroeul.

