

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 67

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mathieu Favreau

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 août 2021

« Le jeûne : histoire, physiologie, intérêts préventifs et thérapeutiques sur
la santé »

JURY

Président : Mme MAHÉO Karine, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres :

M. BESSON Pierre, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BAUDOUIN Maxime, Pharmacien, Pharmacie du Grand Marché - TOURS

Mme BORN Emmanuelle, Pharmacien, Institut Mondor de recherche
biomédicale - PARIS

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

Mise à jour du 05/01/2020

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 27/08/2021

L'étudiant

M. Mathieu FAVREAU

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Merci **M. Pierre BESSON** d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien dans la rédaction de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre écoute, je vous en suis sincèrement reconnaissant.

Merci **Mme Karine MAHEO** de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. J'espère que vous avez pris plaisir à la lire.

Merci **Maxime** d'avoir été à mes côtés dès mes premiers pas dans ces études et jusqu'à leur aboutissement aujourd'hui. Merci pour tes conseils, ton soutien, ta bonne humeur, ton humour (parfois douteux) et ton amitié.

Merci **Emmanuelle** d'être là depuis la début et encore aujourd'hui en ayant acceptée de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tes encouragements et pour tous ces moments passés ensemble ces dernières années.

Merci **Gabrielle** pour avoir pris le temps de me faire découvrir ce sujet qui vous passionne et pour m'avoir transmis vos connaissances avec bienveillance.

Merci **François** pour ta curiosité et pour avoir tenté l'expérience du jeûne avec moi. Merci d'être l'ami que tu es aujourd'hui.

Merci **Valentine** pour ton soutien dans tout ce que je fais et merci pour ta patience (parfois mise à rude épreuve), merci de croire en nous et merci d'être toi.

Merci **Lucile et Mathilde**, mes sœurs, pour toutes ces années, pour votre bonne humeur et pour me booster à chaque fois que l'on se voit.

Merci **mes grands-parents**, de croire en moi, de me soutenir, d'être à l'écoute et de me faire grandir.

Merci **Papa et Maman**, vraiment merci pour tout, votre soutien permanent, vos conseils avisés, votre éducation, votre amour inconditionnel... je vous en suis extrêmement reconnaissant.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	8
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Introduction.....	12
1 Partie I : Définitions et dimensions relatives au jeûne	13
1.1 Définitions	13
1.1.1 Jeûne complet et jeûne partiel.....	13
1.1.2 Jeûne continu et jeûne intermittent.....	13
1.1.3 Jeûne préventif et jeûne thérapeutique	13
1.2 Différentes pratiques : religieuse, revendicative et médicale	14
1.2.1 La pratique religieuse	14
1.2.1.1 Le judaïsme	14
1.2.1.2 Le christianisme.....	15
1.2.1.3 L'islam.....	16
1.2.1.4 L'hindouisme.....	17
1.2.1.5 Le bouddhisme.....	17
1.2.2 La pratique à visée revendicative	18
1.2.3 La pratique en santé, évolution dans le milieu médical.....	19
1.2.3.1 Une pratique médicalisée depuis l'antiquité	19
1.2.3.2 Évolution et place actuelle du jeûne thérapeutique à travers le monde.....	19
1.2.3.2.1 L'hygiénisme et la naturopathie aux États-Unis	19
1.2.3.2.2 La méthode Buchinger en Allemagne	21
1.2.3.2.3 Le jeûne thérapeutique en Russie	23
1.2.3.2.4 Le jeûne thérapeutique au Japon	24
1.2.3.2.5 Pratique en France.....	25
2 Partie 2 : La physiologie du jeûne.....	27
2.1 Métabolisme énergétique normal	27
2.1.1 Les dépenses énergétiques.....	27
2.1.2 Les substrats énergétiques	28
2.1.2.1 Glucides : utilisation et stockage.....	29
2.1.2.1.1 Production d'énergie via la glycolyse et le cycle de Krebs	30
2.1.2.1.2 Stockage sous forme de glycogène.....	31
2.1.2.1.3 Néoglucogenèse	32
2.1.2.1.4 Régulation hormonale : insuline/glucagon.....	34
2.1.2.2 Lipides : utilisation et stockage	34
2.1.2.2.1 Stockage sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.....	34
2.1.2.2.2 La lipolyse.....	35
2.1.2.2.3 La cétogenèse.....	36
2.1.2.3 Protéines : utilisation et stockage	38
2.1.2.3.1 Acides aminés et synthèse protéique	38
2.1.2.3.2 La protéolyse pendant le jeûne prolongé.....	38
2.2 Métabolisme énergétique pendant le jeûne.....	39
2.2.1 Les différentes phases métaboliques lors du jeûne	39
2.2.1.1 L'état post-absorptif.....	39
2.2.1.2 Le jeûne court ou phase protéique	39
2.2.1.3 Le jeûne prolongé ou phase cétonique	42
2.2.1.4 La phase terminale	42
2.2.2 Mécanismes entrant en jeu dans l'adaptation au jeûne.....	43

2.2.2.1	Une régulation hormonale précise.....	43
2.2.2.1.1	Insuline et glucagon	43
2.2.2.1.2	Hormones thyroïdiennes.....	44
2.2.2.1.3	Catécholamines	44
2.2.2.2	Une régulation d'enzymes fonctionnelle et transcriptionnelle.....	44
2.2.2.3	Le jeûne : une capacité héritée de la biologie évolutive ?	45
3	Partie 3 : Bénéfices pour la santé et potentielles applications thérapeutiques liées au jeûne.....	47
3.1	Effets bénéfiques sur les facteurs de risques cardiovasculaires et métaboliques	47
3.2	Impact sur la stéatose hépatique.....	49
3.2.1	Définition	49
3.2.2	Jeune Buchinger et stéatose hépatique.....	50
3.3	Effets sur les maladies chroniques inflammatoires.....	51
3.3.1	La polyarthrite rhumatoïde.....	52
3.3.1.1	Définition	52
3.3.1.2	Physiopathologie.....	52
3.3.1.3	Traitements.....	53
3.3.1.4	Impact du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde	53
3.3.2	L'asthme	54
3.3.2.1	Définitions.....	54
3.3.2.2	Physiopathologie.....	54
3.3.2.3	Traitements.....	54
3.3.2.4	Impact du jeûne sur l'asthme.....	55
3.3.3	Troubles digestifs, syndrome de l'intestin irritable	56
3.3.3.1	Définitions.....	56
3.3.3.2	Physiopathologie.....	56
3.3.3.3	Traitements.....	56
3.3.3.4	Impact du jeûne sur le syndrome de l'intestin irritable.....	57
3.3.3.5	Impact du jeûne sur le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	58
3.3.3.5.1	Impact du jeûne dans les maladies inflammatoires chroniques.....	59
3.3.3.5.2	Impact du jeûne sur le microbiote	59
3.4	Jeûne et cancers	59
3.4.1	Définition et physiopathologie.....	60
3.4.2	Traitement, la chimiothérapie.....	60
3.4.3	Effets du jeûne en oncologie.....	60
3.4.3.1	Differential Stress Resistance.....	60
3.4.3.2	Les voies IGF1/Akt/mTOR et AMPK	61
3.4.3.3	L'autophagie	61
3.5	Discussion autour de la mise en place et de la méthodologie des études.....	62
	Conclusion.....	64
	Références bibliographiques.....	65

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : Acétyl CoA Carboxylase

AG : Acides Gras

AGNE : Acides Gras Non Estérifiés

AMPK : AMP-activated Protein Kinase

APOE : Apolipoprotéine E

ATP : Adénosine Triphosphate

BMI : Body Mass Index

CREGG : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie

CRP : C Reactive Protein

DAS28 : Disease Activity Score 28

DBP : Diastolic Blood Pressure

DSR : Differential Stress Resistance

EWB : Emotional Well-Being

FLI : Fatty Liver Index

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HDL-C : High Density Lipoprotein C

HMG-coa : Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-coenzyme A

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LDL-C : Low Density Lipoprotein C

LEPR : Leptin Receptor

LP : Lipoprotéines

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MIVILUDES : Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PEPCK : Phosphoénol Pyruvate Carboxykinase

PWB : Physical Well-Being

RCT : Randomized Controlled Trial

SBP : Systolic Blood Pressure

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tyroxine

TC : Total Cholesterol

TG : Triglycérides

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

WCRF : World Cancer Research Fund

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Transformation du glucose en énergie au sein de la cellule.....	31
Figure 2 : La néoglucogenèse.....	33
Figure 3 : Stockage des lipides sous forme de triglycérides.....	35
Figure 4 : La cétogenèse.....	37
Figure 5 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne.....	41
Figure 6 : Évolution du FLI avant et après une cure de jeûne Buchinger.....	50
Figure 7 : Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	52
Figure 8 : Différences entre une étude clinique normale et une étude scientifique sur le jeûne.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg.....	28
Tableau 2 : Effets du jeûne Buchinger sur certains paramètres cliniques	48
Tableau 3 : Effets du jeûne Buchinger sur les paramètres lipidiques et glycémiques.....	48
Tableau 4 : Synthèse de l'étude intitulée « Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome ».....	58

Introduction

Le jeûne est un sujet de plus en plus médiatisé ces dernières années et souvent associé à une certaine hygiène de vie, une détoxification, voir à une pratique thérapeutique.

Cependant, au-delà de cette récente médiatisation, sa pratique remonte à des millénaires et a débuté dans les premières civilisations, de manières volontaires, comme décrit dans plusieurs religions, mais sans doute aussi de manières imprévues, suite par exemple à des catastrophes naturelles ou tout simplement suite à de mauvaises récoltes agricoles où l'Homme en tant qu'espèce a dû faire face à des périodes de disette.

Effectivement, le fait d'avoir accès à de la nourriture 24h sur 24, d'avoir un frigo rempli ou de pouvoir commander à manger juste en utilisant son téléphone sont des phénomènes assez récents à l'échelle de l'espèce humaine.

C'est cette réflexion qui m'a donné envie de faire ma thèse sur le jeûne, de comprendre son fonctionnement physiologique, sa place dans notre société et ses potentielles applications thérapeutiques et effets bénéfiques pour la santé.

Dans la première partie, je vais m'intéresser aux différentes pratiques du jeûne et notamment traiter les aspects culturels liés à sa pratique que ce soit des aspects religieux, revendicatifs ou thérapeutiques.

Puis dans un second temps, je vais essayer de comprendre la physiologie du jeûne : que se passe-t-il dans l'organisme lorsque l'on jeûne ? Quelles adaptations le corps met-il en place et pourquoi ?

Et enfin, je terminerai en investiguant sur les effets bénéfiques pour la santé que le jeûne pourrait avoir ainsi que ses potentielles applications thérapeutiques. Je m'appuierai sur les études scientifiques réalisées dans différents pays, puisque la France est un peu en retard par rapport à beaucoup d'autres pays dans la recherche sur ce sujet.

Il me semble, que le pharmacien, en tant que professionnel de santé, se doit de s'intéresser à toutes les options thérapeutiques existantes pour les patients, et particulièrement aux alternatives existantes pour soulager des symptômes ou tenter de guérir des pathologies encore incurables à ce jour. Je précise que cette thèse n'a pas à vocation de promouvoir le jeûne mais tente d'évaluer son potentiel et ses applications.

1 Partie I : Définitions et dimensions relatives au jeûne

1.1 Définitions

Jeûner vient du latin *jejunare* qui se traduit par « faire abstinence ». Plus communément, le jeûne est défini comme étant une privation partielle ou totale (à l'exception le plus souvent d'eau), forcée ou non, de toute alimentation pendant un certain temps (1).

Le terme « jeûne » englobe donc différentes méthodologies et pratiques.

1.1.1 Jeûne complet et jeûne partiel

En fonction de l'apport calorique, on sépare le jeûne complet du jeûne partiel.

Le jeûne est dit complet, ou total, si l'apport calorique est inexistant (seule l'eau est permise). En cas d'arrêt des apports hydriques, on précisera l'appellation en parlant de jeûne sec.

Par différenciation le jeûne sera partiel si l'apport calorique n'est pas nul, bien que restant très faible : en général de 250 à 300 kcal/jour maximum.

L'exemple le plus célèbre est le jeûne de type « Buchinger » (principalement pratiqué en Allemagne), qui autorise l'ingestion de bouillons de légumes et de jus de fruits fraîchement pressés pour un apport calorique moyen de 250 Kcal/jour (2).

1.1.2 Jeûne continu et jeûne intermittent

En fonction du rythme auquel on jeûne, on distingue le jeûne continu du jeûne intermittent.

Le jeûne continu doit être une période de jeûne sans interruption (de 1 à 40 jours) alors que le jeûne intermittent est quant à lui entrecoupé par des périodes d'alimentation normale. La durée et la fréquence du jeûne intermittent sont quant à elles variables .

Précisons que le jeûne continu doit idéalement être précédé d'une phase préparatoire, avec une modification progressive de l'alimentation (où l'apport calorique diminue progressivement) et être suivi d'une phase de reprise progressive de l'alimentation (2).

1.1.3 Jeûne préventif et jeûne thérapeutique

Les conditions dans lesquelles on jeûne peuvent elles aussi être variables :

- Un jeûne peut ou non être encadré par une équipe composée de professionnels de santé.
- Durant une cure de jeûne on peut choisir d'avoir une activité physique modérée ou à contrario opter pour un repos complet.

- Un jeûne peut être pratiqué par un sujet sain (jeûne préventif) ou par un sujet malade (jeûne thérapeutique) (2).

Je préciserai donc au cours de cette thèse dans quelles modalités le jeûne est pratiqué.

1.2 Différentes pratiques : religieuse, revendicative et médicale

Il existe donc différentes manières de jeûner et nous allons voir que la pratique en tant que telle est motivée par des raisons variées à travers le monde.

Que les motivations soient culturelles, religieuses ou médicales, le pratique du jeûne a réussi à traverser les millénaires. Je vais exposer ces différentes pratiques et leurs évolutions au cours du temps et à travers le monde.

1.2.1 La pratique religieuse

Le jeûne n'est pas une invention des temps modernes, c'est une tradition culturelle et religieuse pratiquée de par le monde depuis des millénaires.

En effet, dans de nombreuses civilisations : aztèques, égyptiennes, tibétaines, celtes, indiens d'Amérique, etc... il existait des cultes initiatiques, comportant des périodes de jeûnes, destinés à préparer l'individu à une nouvelle phase de son existence.

Le jeûne revêtait aussi un rôle préparatoire et symbolique préalable aux intronisations comme à l'occasion des adoubements de chevaliers (3).

De nos jours, c'est une pratique qui persiste dans les religions les plus représentées que sont le judaïsme, le christianisme, l'islam, l'hindouisme et le bouddhisme.

1.2.1.1 Le judaïsme

Dans la religion juive, le but du jeûne est d'intensifier l'expérience religieuse, tant pour expier des péchés que pour accompagner une prière ou encore commémorer les tragédies nationales.

Les 2 principaux jeûnes traditionnels encore pratiqués aujourd'hui dans le judaïsme sont le jeûne de *Yom Kippour* et celui de *Tisha Be Av*.

Ce sont des jeûnes secs qui durent du coucher du soleil à la tombée de la nuit le lendemain. En plus de l'interdiction de manger et boire, les jeûneurs doivent respecter d'autres règles comme l'interdiction d'avoir des relations sexuelles ou encore l'interdiction de prendre un bain.

- Le *Yom Kippour* est le jour du grand pardon ou shabbat des shabbats, il se déroule entre mi-septembre et mi-octobre, c'est le jour le plus solennel de l'année juive. C'est également le jeûne de la religion juive le plus suivi, y compris par les non pratiquants, qui l'observent par fidélité à la tradition.

- Le *Tisha Be Av* ou 9 Av correspond historiquement à la destruction des temples de Jérusalem, puis il a été associé au cours du temps à d'autres événements tragiques tels que le bannissement de tous les juifs d'Angleterre par le roi Édouard 1^{er} ou encore leur expulsion d'Espagne en 1492.

Ce qui fait qu'il est aujourd'hui considéré comme le jour de commémoration des deuils et des calamités (4).

En dehors de ces moments de rassemblement collectif autour du jeûne, il est de coutume de jeûner dans certaines situations. Par exemple, les couples doivent jeûner dès le matin de leur mariage jusqu'à la fin de la cérémonie religieuse.

Il est important de préciser que l'état de santé est pris en compte dans la pratique. En effet les malades et les personnes âgées auxquelles le jeûne ferait courir un risque pour leur santé se verront proposer un jeûne partiel (eau mais pas nourriture, par exemple) ou seront tout simplement interdits de jeûne. De même, les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les mineurs (13 ans chez garçons et 12 ans chez les filles, la majorité religieuse) ne sont ainsi pas tenus de jeûner (5).

1.2.1.2 Le christianisme

Pour la religion chrétienne, l'exemple de jeûne le plus connu est le Carême.

Le nom *carême* vient du latin *quadragesima*, qui signifie « quarantième ». La durée de quarante jours fait référence aux quarante jours de jeûne de Jésus dans le désert (décrit dans la bible comme les quarante jours de la tentation du Christ, durant lesquels il fut tenté par Satan).

La période de Carême est donc considérée comme une période de détachement des biens matériels, d'approfondissement et de prière.

A l'origine, la pratique a été mise en place par l'église catholique au IV^e siècle. C'était une alternance de jours de jeûne complet et de jours d'abstinence (pendant lesquels l'alimentation devait être plus frugale et ne devait pas comporter d'aliments d'origine animale) sur une durée de quarante jours.

Mais au cours du temps, la pratique a changé. De nos jours, l'Église catholique demande seulement de jeûner le mercredi des cendres (premier jour du carême) et le vendredi saint (jour de la mort du Christ juste avant Pâques qui signe la fin du Carême), dans la tradition de manger maigre, c'est-à-dire s'abstenir de consommer de la viande ou des plats à base de graisse animale (5, 6).

Les chrétiens considèrent le jeûne comme un geste de pénitence permettant de lutter contre le désir de posséder toujours plus, mais aussi comme un geste de solidarité avec les pauvres et une invitation au partage et à l'aumône.

1.2.1.3 L'islam

Dans la religion musulmane, le jeûne est tout de suite associé au mois de Ramadan. C'est l'un des jeûnes religieux les plus pratiqués au monde de nos jours.

Le jeûne du mois de Ramadan a une place très importante dans la religion musulmane puisque c'est l'un des 5 piliers de l'Islam (devoirs que tout musulman doit respecter).

Le mois de Ramadan correspond au neuvième mois du calendrier lunaire, dure entre 29 et 30 jours, et sanctifie la révélation du Coran au prophète Mahomet.

Les musulmans jeûnent pour purifier le corps et l'esprit, pour fortifier leur volonté, pour calmer leurs passions et apprendre à s'en libérer, ainsi que pour mieux comprendre le sort des plus pauvres. (« *Le jeûne préserve de l'enfer, tel un bouclier au combat* », explique le prophète Mahomet).

Durant ce mois, les musulmans pubères en possession de leurs moyens physiques et mentaux pratiquent un jeûne intermittent bien défini : ils s'abstiennent de manger, de boire, de fumer et d'avoir des relations sexuelles de l'aube au coucher du soleil. A noter qu'ils cessent également de prendre des médicaments par voie orale pendant la journée.

Comme le calendrier musulman est lunaire, le mois de Ramadan commence chaque année dix jours plus tôt, ce qui fait qu'il peut se dérouler à n'importe quelle période de l'année. La durée du jeûne correspondant à la durée du jour, elle variera donc progressivement en Europe (pour les pays en zone équatoriale la durée du jour varie beaucoup moins).

Ces durées relativement longues, combinées à l'interdiction de prise de médicaments par voie orale pendant la journée, peuvent avoir un effet sur la santé de certains malades. Cependant dans l'Islam, la santé morale et physique des individus doit toujours primer.

A ce titre, les prescriptions des médecins doivent théoriquement être respectées. Pourtant, les professionnels de santé constatent que certains patients "zélés" suspendent leurs traitements ou ont une mauvaise observance, ce qui engendre un risque pour leur santé, notamment avec le diabète, une maladie très fréquente dans la population musulmane (7).

Les exceptions à l'obligation de jeûner concernent les femmes ayant leurs règles, les femmes enceintes et allaitantes (si le jeûne met en danger la femme ou l'enfant), les malades, les infirmes et les vieillards (si le jeûne représente un danger pour leur santé).

En revanche, les personnes qui n'auraient pas pu jeûner pour des raisons non médicales pendant une partie ou tout le mois de Ramadan se doivent de rattraper les jours non jeûnés.

Le jeûne de Ramadan est respecté par la majorité des musulmans y compris les non pratiquants. Selon un sondage en France en 2011, 71 % des musulmans déclarent faire ce jeûne (8).

1.2.1.4 L'hindouisme

Dans la religion hindoue, il est plus complexe de décrire la pratique du jeûne du fait de la très grande diversité des cultes.

L'hindouisme ne considère pas le jeûne comme étant une obligation religieuse mais comme un acte spirituel et moral visant à purifier son corps et son esprit (9).

La pratique du jeûne va de la privation totale à une privation plus légère. Les modalités, à savoir : le choix des jours et la manière de jeûner, sont libres. Ils varient en fonction de la communauté, de la famille ou de l'individu.

Les jeûnes les plus observés sont : le jeûne d'*Ekadashi* (signifie le onzième) qui est suivi à peu près deux fois par mois (le onzième jour de chaque lune ascendante et descendante) et celui de *Mahashivaratri* qui a lieu une fois par an aux alentours de février-mars et qui est la plus grande célébration en l'honneur de Shiva (9).

1.2.1.5 Le bouddhisme

Le bouddhisme prône une philosophie qui se méfie des extrêmes et recherche un équilibre ; ni trop ni trop peu c'est : « la voie du milieu ».

On est donc plutôt pour la discipline de la modération, pour un non attachement à la nourriture que pour la pratique du jeûne.

Le jeûne est cependant représenté dans la religion puisque qu'on enseigne que Bouddha a connu 2 excès (l'opulence et l'austérité) et notamment un jeûne extrême à la suite duquel il se réalimenta et atteignit « l'illumination de la voie du milieu ».

Et paradoxalement, le jeûne est pratiqué avec modération dans les monastères bouddhiques comme un exercice d'ascèse souvent considéré comme favorable à la méditation (par exemple sous forme de jeûne intermittent avec une privation de nourriture solide après le repas du midi) (5).

D'une manière générale, dans les pratiques religieuses, le jeûne fait partie à un moment ou un autre de la vie des fidèles. Il s'observe dans des modalités différentes (durée, type de restriction) mais a toujours pour intention de favoriser, d'intensifier la spiritualité.

Il invite à l'expérience du renoncement, de l'humilité, de la maîtrise de soi ou du dévouement. Il est également préconisé pour favoriser la purification du corps et de l'esprit, renforcer sa foi ou accéder à une autre conscience de soi et du monde.

Le jeûne religieux a aussi parfois un objectif de rassemblement et il dépassera alors sa simple dimension spirituelle. Un prêtre catholique, un musulman, un moine bouddhiste et un rabbin ont appelé à un jeûne interreligieux pour protester contre la division et la violence suite aux attentats de Paris en janvier 2015 (10).

Le jeûne acquiert donc ici une visée revendicative en plus de sa visée religieuse...

1.2.2 La pratique à visée revendicative

Le jeûne peut aussi être un moyen d'action militante. On parle alors de jeûne de protestation ou de grève de la faim. C'est un refus volontaire d'un individu sain de corps et d'esprit de se nourrir (voire de boire) pour une durée non déterminée afin de défendre une cause.

C'est un mode de protestation universel utilisé pour des causes collectives (politiques, écologistes, pacifistes, ...) ou individuelles (contre des décisions judiciaires ou contre des conditions de détention par exemple).

Cela permet d'attirer l'attention, d'obtenir une meilleure couverture médiatique et d'exercer une pression sur une situation tout en restant un moyen non-violent.

Les grèves de la faim sont en majorités suivies par des détenus car refuser la nourriture est la seule méthode de protestation permise en milieu carcéral.

L'entrée en prison peut renforcer des comportements de revendication préexistants ou les créer. La grève de la faim est une méthode de pression propre à la culture carcérale.

Le jeûne comme moyen de revendication est un concept relativement nouveau.

Par exemple, on peut citer la fameuse grève de la faim des suffragettes britanniques au début du XXe siècle. Ces féministes, qui avaient été incarcérées pour avoir revendiqué le droit de vote pour les femmes, ont fait des grèves de la faim à répétition dans les prisons. La police essaya de les obliger à manger, mais sans succès. Si bien qu'en 1913, la loi dite « Chat et souris » (Cat and Mouse Act) est votée et a pour but d'autoriser les femmes grévistes devenues trop faibles à être relâchées, avant de les faire réincarcérer une fois leurs forces regagnées. Cette mesure suscite notamment l'indignation d'une partie de l'opinion (11).

Le gréviste de la faim le plus célèbre est sans nul doute Gandhi. Ses jeûnes étaient la plupart du temps des protestations contre la politique britannique.

Notamment, celui de 1932 contre le régime électoral spécifique des intouchables, où il avait déclaré qu'il était prêt à jeûner jusqu'à la mort (il réussit à obtenir gain de cause au bout de six jours de jeûne).

Son plus long jeûne qui a été de vingt et un jour était également pour aider les intouchables. Gandhi jeûnait avec des intentions multiples. Il expliquait notamment ses jeûnes par le respect de la tradition hindoue, mais aussi pour des raisons politiques et également dans le souci d'une hygiène physique et d'une hygiène mentale (12).

Cette manière de jeûner dans le but de défendre une cause est une pratique extrême, se déroulant dans des mesures particulières qui peuvent aller jusqu'à mettre en péril la vie des grévistes (durée extrêmement longue, volonté de jeuner jusqu'à la mort).

Cependant la pratique n'est pas toujours extrême avec un risque vital, en effet certains jeûneurs ont une intention totalement différente qui est d'améliorer leur santé, voire de se soigner...

1.2.3 La pratique en santé, évolution dans le milieu médical

1.2.3.1 Une pratique médicalisée depuis l'antiquité

Les pères fondateurs de la médecine dans l'Antiquité (notamment Hippocrate et Galien) ont identifié depuis un moment les bienfaits du jeûne sur l'organisme. En effet, ils préconisaient le jeûne pour le maintien d'une bonne santé ou pour se soigner.

Hippocrate (médecin grec vers 460-375 avant Jésus Christ) déclarait en référence à la théorie des humeurs (une des bases de la médecine antique) : « Quand le corps est chargé d'humeurs impures, faites-lui supporter la faim : elle dessèche et purifie ». Il disait aussi « il faut mieux soigner ses petits maux par le jeûne plutôt que de recourir aux médicaments ». Il préconisait donc le jeûne comme un moyen de purifier l'organisme et donc de l'aider à s'auto-guérir. Six cents ans après, Galien (médecin romain vers 131-201 après Jésus Christ) prescrivait le jeûne pour maintenir l'équilibre entre les humeurs et le corps.

Puis Avicenne (médecin perse, né en 980, mort en 1037) découvrit les bienfaits thérapeutiques du jeûne et le prescrivit dans de nombreux cas de maladies avec trois semaines de jeûne.

Plus tard, Paracelse (médecin suisse, né Philippus Theophrastus Aureolus Bombast von Hohenheim en 1493 et décédé en 1541) gratifia le jeûne du terme "Médecin intérieur". Il affirmait que le jeûne permettait l'autorégulation du corps (13).

De manière empirique, les anciens avaient donc constaté des bénéfices liés au jeûne et n'hésitaient pas à le recommander. Mais qu'en est-il aujourd'hui ?

1.2.3.2 Évolution et place actuelle du jeûne thérapeutique à travers le monde

Comme nous venons de le voir, la pratique médicalisée du jeûne est très ancienne. Cependant qu'en est-il de nos jours ? En s'intéressant à son histoire, on remarque une mise en lumière de cette pratique dans un but préventif ou curatif à partir du XIXème siècle. C'est à partir de là que va se créer une littérature scientifique sur le jeûne.

1.2.3.2.1 L'hygiénisme et la naturopathie aux États-Unis

Le terme « naturopathie » serait apparu aux États-Unis à la fin du XIXème siècle (14).

En effet, à cette époque aux États-Unis, certains médecins vont s'engager dans un mouvement de réforme de la pratique médicale. Un médecin écrit dans le Boston Globe en 1864 : « 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 » .

Afin de contextualiser, il faut rappeler que la médecine de l'époque était particulièrement agressive aux États-Unis, notamment pour « nettoyer le corps ».

On utilisait beaucoup de vomitifs et on pratiquait la saignée, les lavements ; de plus, l'arsenal thérapeutique était principalement composé de produits très toxiques : alcaloïdes (opium,

apomorphine, digitaline) et sels de métaux tels que le mercure, le plomb, l'arsenic et l'antimoine (15).

Ce cadre était donc propice à l'émergence des courants naturopathes et hygiénistes (en opposition à cette médecine agressive de l'époque), qui vont participer au développement de la pratique du jeûne dans un but de prévention, de conservation ou d'optimisation de la santé.

1.2.3.2.1.1 Définitions

La naturopathie « met l'accent sur la prévention et la promotion de la santé à travers l'usage de méthodes thérapeutiques qui favorisent les processus d'auto-guérison » selon la définition de l'OMS. Les approches philosophiques de la naturopathie incluent la prévention de la maladie, la promotion des capacités de guérison intrinsèques au corps, le traitement naturel de la personne dans son intégralité, l'éducation du patient à un style de vie sain (2).

L'hygiénisme diffère de la naturopathie en s'opposant à la prise de toute molécule y compris la phytothérapie et l'homéopathie. 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 » (2).

1.2.3.2.1.2 Principaux protagonistes

Le docteur Isaac **Jennings** (1788-1874) fut l'un des premiers médecins américains à considérer le jeûne comme une thérapie. C'est en 1822 qu'il renoncera à l'usage de la médication et qu'il optera pour une nouvelle science de la santé basée sur des principes naturels, dont le jeûne, que l'on appellera ensuite hygiène naturelle ou système hygiénique (15).

On peut citer également le docteur C.H. **Dewey** (1840-1904). Ce médecin américain commença à se questionner sur le jeûne lorsque son fils atteint de diphtérie, ne pouvant ni s'alimenter ni prendre les traitements habituels, guérit en ayant uniquement bu de l'eau. Il se penchera sur la question et militera en faveur du jeûne (15).

Par la suite le docteur H. **Tanner** (1831-1918) voulu attirer l'attention sur les vertus du jeûne sur la santé. En 1880, il réalise un jeûne public de quarante jours sous la surveillance de plusieurs médecins. L'expérience de Tanner avait deux buts : montrer que l'on pouvait jeûner sans risque pour la santé et mettre en avant les vertus thérapeutiques liés au jeûne. Cette performance ne fut malheureusement pas prise au sérieux par le milieu médical (15).

En 1900 Le Dr John **Tilden** (1851-1940) écrit "Toxemia: The Basic Cause of the Disease" où 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 pense que la toxémie est la cause de toute maladie et présente le jeûne en tant qu'outil principal de détoxification de l'organisme, et de restauration ou optimisation des fonctions métaboliques. Ce médecin demeurera incompris et marginalisé par ses contemporains, mais il laissera derrière lui des écrits utiles à ses successeurs (15).

Puis, H. **Shelton** (1895-1985), chiropraticien et naturopathe, considéré comme le père de l'école hygiéniste actuelle, fit la synthèse des recherches de ses prédécesseurs. Il publie notamment un livre « Le jeûne » où il conseille le jeûne pour commencer un changement de mode de vie et favoriser la désintoxication du corps (3). Il a élaboré un protocole basé sur un jeûne strict, dont la durée n'était pas fixée, à l'eau, sans exercice physique. Le jeûne devait être rompu quand la sensation de faim revenait. L'objectif de cette thérapie était de créer un repos physiologique complet. On estime qu'il supervisa 35 000 jeûnes (15). Mais si ces praticiens préconisaient le jeûne comme thérapie, leurs constats restaient principalement empiriques. Cependant, certains scientifiques étaient déterminés à prouver son efficacité de manière plus rationnelle.

1.2.3.2.2 La méthode Buchinger en Allemagne

1.2.3.2.2.1 Histoire

Il existe en Allemagne une pratique du jeûne que l'on ne retrouve nulle part en Europe occidentale.

C'est premièrement le Dr Siegfried Möller qui lance la pratique du jeûne au début du XXe siècle en Allemagne. Il découvre les travaux du Dr Dewey et est étonné par l'efficacité de la méthode qu'il va tester sur lui-même. Il ouvre alors un centre médical à Dresde en 1905, qu'il agrandira progressivement.

Mais ce sera réellement le Dr Otto Buchinger qui popularisera un peu plus tard cette pratique en Allemagne. Il découvre le jeûne, comme beaucoup d'autres pionniers, à travers son expérience personnelle.

En effet, en 1917, ce médecin de la marine allemande déclare une grave polyarthrite rhumatoïde. Sa mobilité en est alors si réduite qu'il se voit contraint de quitter la Marine pour invalidité. Les souffrances étaient devenues intolérables et l'incapacité de la médecine conventionnelle à le soulager le poussent à se tourner vers des traitements alternatifs. Il entame alors un jeûne thérapeutique sous la supervision du Dr G. Riedin, et obtient un résultat au-delà de tout espoir ; il déclarera : « Ce jeûne de 19 jours m'a réellement sauvé la vie. J'étais faible, amaigri, mais mes articulations étaient redevenues mobiles et indolores ».

C'est à partir de ce moment qu'il choisit de consacrer sa vie au développement méthodique d'une thérapie médicale, centrée sur le jeûne.

Dès 1920, il développe sa méthode du « jeûne thérapeutique Buchinger » comme un outil de traitement global qu'il applique et optimise cliniquement avec succès dans différents lieux. Puis en 1935, il écrit son ouvrage « Le jeûne thérapeutique ».

En 1953, à Überlingen au bord du lac de Constance, il ouvre une clinique se dédiant au jeûne. Cette clinique est toujours en activité à ce jour grâce aux descendants du docteur O. Buchinger. La famille Buchinger/Wilhelmi a même créé une deuxième clinique à Marbella en Espagne (17).

La popularisation du jeûne grâce au docteur Buchinger a poussé d'autres cliniques privées à adopter cette méthode. On en compte à ce jour 13 (en Allemagne et en suisse) proposant le jeûne « Buchinger ».

Depuis le début des années 2000, la pratique du jeûne se développe au sein de l'hôpital public, notamment à l'hôpital de la Charité de Berlin (Charité-Universitätsmedizin Berlin), le plus grand hôpital public européen, où tout une partie d'un bâtiment est dédiée aux patients en cure de jeûne. Une dizaine d'hôpitaux publics ont également adopté la pratique. Le jeûne prend donc peu à peu sa place dans l'« arsenal » de la médecine officielle. Il est considéré par le système de santé Allemand puisque les cures des jeûneurs venant tous les ans à la Charité sont remboursées par le système de sécurité sociale (18).

La clinique Buchinger reste aujourd'hui un des acteurs majeurs de la recherche sur le jeûne thérapeutique. Son équipe, en coopération avec Dr Andreas Michalsen (professeur à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin), a notamment publié début 2019 une étude de grande ampleur (1422 patients) permettant de documenter la sûreté et l'efficacité thérapeutique du Programme de jeûne « Buchinger », mais aussi tout le bien-être qu'il peut engendrer sur le plan émotionnel et sur le plan physique (19).

1.2.3.2.2 Type de jeûne et indications

Le jeûne « Buchinger » est un jeûne partiel se traduisant par une abondance de tisanes et d'eau, la prise de bouillons de légumes, de jus de fruits et de jus de légumes fraîchement pressés, pour un apport calorique moyen de 250 Kcal/jour.

La durée du jeûne varie sur une fourchette de dix jours à quatre semaines. Il faut préciser qu'il est précédé d'une phase préparatoire d'environ une semaine (où l'on diminue progressivement son apport calorique) et il est de la même manière suivi d'une phase de réalimentation progressive.

La méthode Buchinger ne se limite pas seulement au jeûne et s'inscrit dans le cadre d'une médecine intégrative ; c'est-à-dire une médecine incluant à la fois la médecine conventionnelle (médecine s'appuyant sur des traitements ayant obtenu une validation scientifique par des essais cliniques) et la médecine traditionnelle (selon la définition de l'OMS : « médecine se rapportant aux pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels – séparément ou en association – pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies ou préserver la santé »).

La médecine intégrative se focalise donc sur la prise en charge du malade dans sa globalité, tant sur le plan physique, psychologique, que spirituel.

On a donc une approche multidisciplinaire associant : exercice physique, psychothérapie médecine conventionnelle et traditionnelle, éducation nutritionnelle, méditation, massages, physiothérapie, etc... (20)

Ce type de jeûne est préconisé à titre préventif afin de limiter surpoids, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, stress, hypertension, tabagisme... mais aussi à titre thérapeutique pour traiter maladies cardio-vasculaires, pathologies rhumatismales, syndrome métabolique, maladies du tube digestif, etc... Nous reviendrons plus loin en détails sur les applications thérapeutiques du jeûne (17).

1.2.3.2.3 Le jeûne thérapeutique en Russie

En Russie, à la même période et dans circonstances différentes, la recherche sur le jeûne thérapeutique s'intensifie. En effet, depuis 1946, la Russie s'intéresse au traitement de certaines maladies mentales via un jeûne spécifique (15).

1.2.3.2.3.1 Type de jeûne

Le protocole défini pour la pratique du jeûne en Russie est relativement simple :

C'est un jeûne hydrique total (aucun aliment ne doit être ingéré, seul l'eau est autorisée) d'une durée moyenne de 12 jours et pouvant aller jusqu'à 3 semaines.

La surveillance médicale par des professionnels de santé formés à la pratique est obligatoire pour tous les patients (entre autres : prise de sang, analyse d'urine au cours du jeûne).

Le jeûne s'accompagne de soins qui ont pour but de stimuler les organes d'éliminations (reins, intestins, foie, poumons), entre autres : lavements intestinaux, sauna, massages, 2 à 3 heures d'exercices quotidiens (18).

1.2.3.2.3.2 Histoire

Tout commence dans les années 1950, avec celui que l'on considère comme le pionnier du jeûne thérapeutique en Russie : le Dr Nikolaev, un psychiatre, de l'institut de psychiatrie de Moscou.

Il fit l'expérience d'un patient schizophrène prostré qui refusait de se nourrir. Nikolaev le laisse faire et constate une nette amélioration de son état.

Étonné par cette efficacité, il commence à expérimenter. Il traite alors par le jeûne des schizophrénies, des syndromes obsessionnels, des dépressions, des phobies ... Son succès dépasse totalement ses prévisions.

En 1973, il entreprend alors avec son équipe un vaste programme de recherche : examens physiologiques, biochimiques, paramètres hormonaux, tracés encéphalographiques seront étudiés pendant et après le jeûne sur des centaines de cas. Les psychiatres vont réussir à établir des correspondances entre les changements observés dans le corps pendant le jeûne et l'amélioration du malade (18).

Avec son équipe, il constate avec surprise que non seulement leurs maladies psychiques se sont améliorées mais également leurs maladies somatiques : hypertension, polyarthrites, asthme...

Il interpellera alors les pouvoirs publics, et le ministère de la santé lancera alors une campagne de vérification de ses résultats en 1988. Plusieurs médecins (pneumologues, gastroentérologues, etc.) sont mandatés et les travaux se multiplient avec des milliers de patients, permettant aux chercheurs de confirmer les constats de Nikolaev (18).

La publication par le ministère de la santé d'indications et de contre-indications au traitement par le jeûne symbolisera l'aboutissement des travaux de Nikolaev. Elles sont les suivantes :

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

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

La Russie est donc un des pays ayant accumulé la plus de données expérimentales, et ayant démontré une réelle volonté d'inscrire le jeûne dans une politique de santé publique. L'académie des sciences a validé les résultats et les a rassemblés dans plusieurs recueils (18).

Malheureusement ces recueils n'ont jamais été traduits. Ils le seront cependant peut être à l'avenir (le professeur Valter Longo et son équipe se sont mobilisés pour tenter d'obtenir les fonds pour faire traduire ces travaux (18)) ce qui permettraient une réelle avancée pour la pratique thérapeutique...

Avec la chute du régime soviétique dans les années 90, le système de santé public a été désorganisé et il semblerait que le jeûne soit moins pratiqué en Russie occidentale, bien que toujours utilisé par les médecins (on peut citer par exemple le pneumologue Pr. Auzinine spécialiste de l'asthme bronchique à Saint Pétersbourg qui a fait jeuner 10000 patients asthmatiques). La pratique reste néanmoins importante en Sibérie. On y trouve de centres de jeûne où les cures sont remboursées (à Arshan et Goryachinsk) (18).

1.2.3.2.4 Le jeûne thérapeutique au Japon

Le Japon fait également partie des principaux autres pays s'intéressant à la recherche sur ce sujet et publiant des études.

1.2.3.2.4.1 Méthode

Le jeûne thérapeutique japonais consiste en un jeûne hydrique total d'une durée de 10 jours suivi de 5 jours de réalimentation.

Initialement, les patients devaient uniquement boire de l'eau mais au cours du temps, les médecins ont perfectionné la méthode avec l'ajout de 500 mL d'une solution de xylitol à 5% contenant des acides aminés (3%), de l'acide ascorbique (200 mg), de la fursulthiamine (20 mg) et de la flavine adénine dinucléotide (20 mg) afin d'éviter la déshydratation et des détériorations rénales ou hépatiques (2).

Il est important de souligner que le jeûne étant considéré comme une thérapie mais également une psychothérapie, le patient doit être dans certaines conditions lors du traitement, c'est-à-dire « repos absolu et auto-méditation dans une chambre individuelle fermée et aucune visite, à l'exception du personnel soignant » (2).

1.2.3.2.4.2 Histoire

Dans les années 1960 au Japon, les docteurs Kushima et Hasegawa constatent la disparition de symptômes somatiques et psychiques en réponse à un jeûne hydrique, chez des patientes atteintes de maladies psychosomatiques, avec un taux élevé d'efficacité, de 90%.

Puis un peu plus tard, dans les années 1970, Suzuki et son équipe de la faculté de médecine de l'université de Tohoku mène plusieurs études de plus grande ampleur (262 patients, 382 patients) afin de déterminer plus précisément pour quelles maladies (principalement du spectre psychosomatique) cette thérapie pourrait fonctionner (21).

Les auteurs de ces études considèrent que le jeûne thérapeutique pourrait être indiqué entre autres pour : le syndrome du côlon irritable, l'asthme bronchique, l'obésité, l'hypertension... Nous reviendrons en détails sur les potentielles indications plus loin.

Plus récemment, en 2006, une étude japonaise a évalué le jeûne thérapeutique pour traiter les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. Ils observent une amélioration des symptômes qui justifie d'explorer par de nouvelles études l'indication du jeûne dans ce contexte (2).

En 2016, le biologiste Yoshinori Ohsumi est récompensé par le prix Nobel de Médecine pour ses travaux sur l'autophagie (mécanisme mis en place au cours du jeûne que nous développerons plus tard).

1.2.3.2.5 Pratique en France

En France, à l'heure actuelle le jeûne n'est pas proposé dans le cadre de la pratique médicale (ni dans le cadre de séjours hospitaliers, ni en clinique, ni en ambulatoire).

Il existe cependant des associations non médicales proposant des stages de jeûne supervisés par des médecins. On peut citer par exemple l'association « Kousmine » qui propose un stage « la Santé par le jeûne » ou encore l'association « Terre du Ciel » qui propose un stage « Joie du Jeûne » encadré par un médecin formé à la méthode Buchinger. Dans tous les cas, les jeûnes sont ici à visée préventive sur des patients en bonne santé. On peut également retrouver une liste de médecins utilisant le jeûne en France sur le site de l'association « jeûne et randonnée » (2).

Le jeûne est également observé avec suspicion en France depuis la signalisation de certaines dérives sectaires par la MIVILUDES (Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires) qui a publié en 2012 un guide « santé et dérives sectaires » qui met en garde contre certaines pratiques notamment dans le domaine de l'alimentation : « Ces expériences de régénération par le jeûne et diverses pratiques naturelles de santé, quelle que soit leur dénomination (stages, retraites, séjours...), ont 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. »

En 2014, l'Inserm a publié un rapport « Évaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique », qui soulignait le fait que le jeûne est une pratique complexe à évaluer, notamment car il fait référence à d'autres dimensions que la seule dimension thérapeutique, et est souvent associé à une philosophie de vie (2). L'évaluation en France est difficile de par la difficulté de mettre en place des essais thérapeutiques conformes aux canons de la méthodologie correcte. Par exemple, les études ne peuvent se réaliser en aveugle puisque les patients savent forcément s'ils mangent ou non. De même, la randomisation est compliquée, car arrêter partiellement ou non de s'alimenter pour « aller mieux » résulte souvent d'un cheminement personnel profond ; il n'est donc pas aisé de le décider à l'issue d'un tirage au sort. D'une manière générale, l'Inserm souhaitait plus d'études sur le sujet sur un plus grand nombre de patients (2).

Cependant, face à la réalité de la recherche clinique, les fonds manquent pour réaliser ces études. Plusieurs médecins défenseurs du jeûne justifient ce manque d'investissement financier par le fait qu'on « ne vend » rien dans ce style de thérapie, ce qui rend le retour sur investissement peu intéressant.

Pour le Dr Françoise Wilhelmi de Toledo (de la clinique Buchinger) , la médecine française s'intéressera au jeûne au fur et à mesure des publications scientifiques qui sont de plus en plus nombreuses. « Les patients sont demandeurs et en attente d'un encadrement médical », estime Françoise Wilhelmi de Toledo. La proportion de Français accueillis dans sa clinique a plus que doublé en cinq ans, représentant aujourd'hui près d'un quart du total.

Comme je viens de l'exposer, le jeûne thérapeutique est utilisé à travers le monde et sa pratique est en évolution constante avec un regain d'intérêt d'une part de la communauté médicale ces dernières années. D'une manière globale, il y a consensus assez général de la communauté scientifique (à part la France) sur la non dangerosité du jeûne sur une courte période, les désaccords se trouvent autour de l'efficacité et des indications pour lesquelles il pourrait être utilisé.

Bien que la recherche rencontre des difficultés à trouver des fonds, peu à peu des nouvelles études parviennent à se mettre en place, notamment aux États-Unis et en Allemagne, grâce à des scientifiques déterminés à démontrer son efficacité. On peut donc penser que dans quelques années la pratique sera de plus en plus considérée comme une thérapie.

La pratique du jeûne à visée médicale a commencé depuis l'antiquité et n'a donc toujours pas fini d'évoluer.

Le jeûne est donc pratiqué depuis des millénaires dans le monde entier pour des raisons culturelles, religieuse ou médicales mais que se passe-t-il concrètement dans l'organisme lorsque l'on jeûne ?

Nous allons maintenant nous intéresser à la physiologie du jeûne et aux mécanismes entrant en jeu dans les effets qu'il apporte à la santé puis nous détaillerons ces potentielles applications thérapeutiques.

2 Partie 2 : La physiologie du jeûne

2.1 Métabolisme énergétique normal

Pour fonctionner, un organisme dépense de l'énergie. Les animaux obtiennent cette énergie par l'alimentation, les aliments étant dégradés au fur et à mesure des processus de mastication et de digestion en nutriments.

Puis, ces nutriments interviennent dans différents processus permettant d'obtenir l'Adénosine Triphosphate (ATP). Cette molécule, l'ATP, est le donneur d'énergie de la plupart des réactions du métabolisme cellulaire, et donc *in fine* du bon fonctionnement de l'organisme.

Cependant, les apports en énergie via l'alimentation sont discontinus. L'Homme, pour survivre, a développé des capacités afin de faire face au manque de nourriture. Le corps a donc mis en place des processus permettant le stockage d'énergie au moment des repas pour pouvoir la libérer plus tard lorsqu'il en aura besoin.

Je vais exposer les différentes dépenses énergétiques nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme puis les différents substrats énergétiques entrant en jeux dans ces réactions ainsi que les différents processus de stockage et de libération d'énergie en temps normal et lors du jeûne.

2.1.1 Les dépenses énergétiques

La dépense énergétique sur 24h correspond à l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme en toutes circonstances. Elle se répartit en 3 grands postes (22) :

- Le métabolisme de base : il représente la dépense énergétique minimale pour le fonctionnement et l'entretien de l'organisme, dans des conditions très standardisées (à jeun, au repos, à température neutre (22°C)). Il correspond à environ 60% de la dépense énergétique sur 24h.
- L'énergie dépensée pour l'activité physique : elle concerne toutes les activités de la vie quotidienne ainsi que les exercices physiques plus intenses (sport, etc...). Globalement c'est toute forme de dépenses énergétiques qui s'ajoutent au métabolisme de base, à cause du mouvement. Elle représente entre 15 et 30% de la dépense énergétique sur 24h.
- L'effet thermique des aliments (thermogenèse alimentaire) : il correspond à la dépense d'énergie nécessaire pour transformer des aliments en énergie utilisable. Concrètement, cela représente le coût énergétique de l'ensemble des processus de mastication et de digestion. Il représente environ 10% de la dépense énergétique sur 24h.

La dépense énergétique est variable d'un individu à l'autre. Il y a notamment une variabilité liée à la masse. En effet, la dépense énergétique et le métabolisme de base sont proportionnels au poids de l'individu. Ils dépendent plus précisément de la composition corporelle, puisque la masse maigre est responsable d'une dépense énergétique plus importante que la masse grasse (22).

L'âge et le sexe sont également d'autres facteurs de variabilités de la dépense énergétique, le métabolisme de base diminuant avec l'âge (lié à une réduction de la masse musculaire, masse maigre) et les femmes dépensant moins d'énergie (environ 10%) que les hommes à composition corporelle égale (22).

2.1.2 Les substrats énergétiques

Les substrats énergétiques apportés par l'alimentation sont de 3 types : les glucides (4 kcal/gramme), les lipides (9 kcal/gramme) et les protéines (4 kcal/gramme) (2). Leur rôle est d'une part de satisfaire les besoins immédiats d'ATP en s'oxydant dans le cycle de Krebs (tous les substrats pouvant être oxydés, le choix préférentiel des substrats dépend de l'état métabolique et hormonal), d'autre part de constituer des réserves d'énergie sous forme de glycogène, de triglycérides et de protéines (23).

Quelle est l'importance et le rôle de chacune de ces sources d'énergie et quelles en sont les conséquences métaboliques ?

Les substrats énergétiques sont stockés dans certaines proportions chez l'homme, comme défini dans le tableau 1.

Tableau 1 : Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg

Substrats énergétiques	Tissus	Énergie (Kcal)	Poids (g)
Triglycérides	Tissu adipeux blanc	108 000	12 000
Glycogène	Foie	200	70
	Muscles	400	120
Glucose	Liquides circulants	80	20
Protéines	Muscles	25 000	6 000

Le tableau 1 présente les formes de réserves d'énergie dans le corps humain, en quantité d'énergie et en masse, dans les différents lieux de stockage, tiré de (2).

On voit dans le tableau 1 que les triglycérides représentent la majorité des réserves énergétiques (108 000 kcal pour un sujet de 70 kg) , suivi des protéines (25 000 kcal pour un sujet de 70 kg) puis beaucoup plus faiblement suivi par le glycogène du foie et des muscles (600 kcal pour un sujet de 70 kg). Enfin les réserves du glucose circulant sont minimales (80 kcal pour un sujet de 70 kg).

Paradoxalement bien que les lipides soient les nutriments les plus stockés (sous forme de triglycérides (TG) dans le Tissu Adipeux), les glucides, qui le sont le moins, sont les nutriments les plus précieux et indispensables au métabolisme énergétique (24).

En effet les propriétés respectives de ces deux classes de nutriments, du point de vue énergétique, sont parfaitement complémentaires ; et en fonction des situations métaboliques, physiologiques ou pathologiques, chacun de ces deux substrats pourra présenter des avantages ou des inconvénients en termes de rendement ou de vitesse de production d'ATP (24).

Les glucides constituent une réserve d'urgence, mobilisable très rapidement mais vite épuisée (le glucose est le seul substrat que toutes les cellules de l'organisme sont capables d'utiliser pour assurer leurs besoins énergétiques), alors que les lipides sont une forme de réserve beaucoup mieux optimisée en termes de densité énergétique rapportée au poids (9 kcal/g pour les lipides versus 4 kcal/g pour les glucides) et qui permettent de durer dans le temps (24).

Quant aux protéines, bien qu'elles représentent une source énergétique importante, elles sont plus rarement utilisées comme une forme de réserve énergétique que les lipides et les glucides. Étant des composant structuraux et métaboliques (collagène, enzymes, récepteurs et protéines musculaires) et assurant des fonctions essentielles, leur utilisation en grande quantité n'est pas envisageable. Les protéines seront donc considérées comme réserve énergétique seulement dans certaines circonstances. Je reviendrai sur ces différents points en détail (24).

2.1.2.1 Glucides : utilisation et stockage

L'homme a un besoin particulier en glucose pour satisfaire ses dépenses énergétiques. Le glucose représente l'une des sources principales d'énergie pour la cellule, notamment pour le neurones cérébraux puisque le cerveau en consomme environ 5 g/heure soit 120 g/jour.

Le cerveau est d'ailleurs un organe qui n'est pas insulino-dépendant et il ne peut pas utiliser les acides gras si les apports en glucose sont insuffisants pour synthétiser son énergie. Cependant, après quelques jours d'adaptation du métabolisme, comme c'est le cas en cas de diabète non traité ou en cas de jeûne, il peut utiliser les corps cétoniques (dérivés des acides gras) si nécessaire (23).

Le besoin en glucose est tellement important qu'il est souvent ressenti physiquement chez l'homme lorsque la glycémie s'abaisse au-dessous de 0,8 g/L. Heureusement notre organisme peut pallier les irrégularités des apports digestifs en fabricant du glucose à partir du glycogène, ou à partir d'autres composés tels que les acides aminés et le glycérol (25).

Après un repas, le glucose arrive dans l'intestin et passe de la lumière intestinale à la veine porte. Une partie de ce glucose est captée par le foie tandis que le reste passe dans la circulation générale pour être distribué aux tissus périphériques.

Une fois dans le foie, le glucose est capté par les hépatocytes, phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase, puis ce glucose-6-phosphate va pouvoir être utilisé de différentes manières : soit il va être stocké en glycogène via la glycogénogenèse, ou il va être utilisé dans la glycolyse, ou il va être utilisé via la voie des pentoses phosphates.

2.1.2.1.1 Production d'énergie via la glycolyse et le cycle de Krebs

Le glucose permet de fournir de l'énergie à la cellule.

Dans un premier temps, l'énergie va être fournie avec la **glycolyse** (qui est une phase dite anaérobie car elle peut se faire en absence comme en présence d'O₂) se déroulant dans le cytosol et aboutissant à la production de pyruvate et de 2 molécules d'ATP (voir figure 1 (26)).

Puis dans un second temps, l'énergie va être fournie via la transformation du pyruvate qui peut être utilisé de 2 façons différentes (voir figure 1) :

- soit en situation aérobie (avec oxygène) au sein du **cycle de Krebs** : il est dans un premier temps transformé en acétylCoA via décarboxylation oxydative puis l'acétylCoA entre dans les réactions du cycle de Krebs et permet une production importante d'ATP (jusqu'à 36 ATP).

- soit en situation anaérobie (sans oxygène) dans la **fermentation lactique**, comme par exemple dans le muscle en contraction où il y a alors formation de lactate (ce lactate une fois transporté par le sang dans le foie pourra être reconverti en glucose).

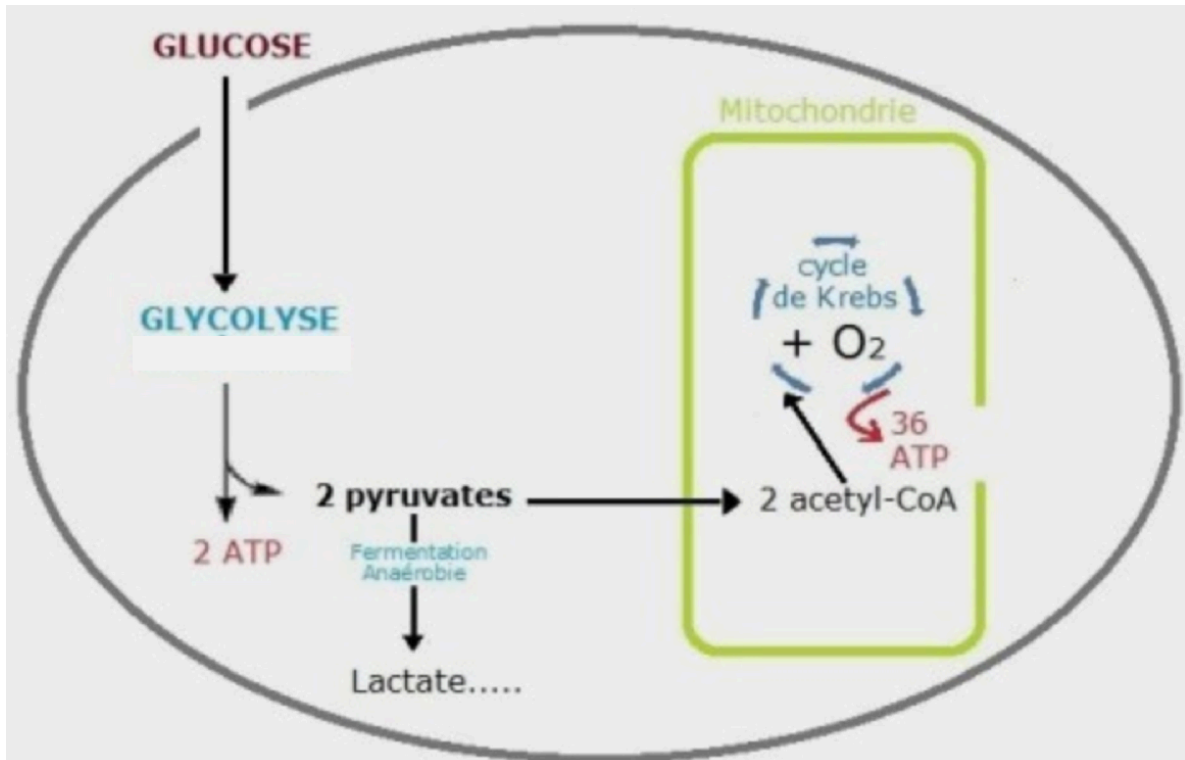


Figure 1 : Transformation du glucose en énergie au sein de la cellule

La figure 1, tirée de (26), présente la transformation du glucose en énergie au sein d'une cellule, elle expose une transformation via la glycolyse permettant d'obtenir de l'ATP directement, et indirectement via la transformation en pyruvates pouvant intervenir dans 2 mécanismes : la fermentation anaérobie et le cycle de Krebs.

A noter que ces deux voies métaboliques (la fermentation lactique et le cycle de Krebs) génèrent au passage le NAD, indispensable pour que la glycolyse continue.

Le glucose peut donc fournir de l'énergie à tous les tissus de l'organisme soit uniquement par la voie de la glycolyse, soit par la voie de la glycolyse suivi d'une oxydation mitochondriale du pyruvate produit (cycle de Krebs).

Et bien que la production d'énergie liée uniquement à la glycolyse paraisse faible (seulement 7% de l'énergie contenue dans une molécule de glucose), cette source d'énergie reste néanmoins essentielle à l'organisme puisque c'est la seule source d'énergie possible pour les hématies qui sont dépourvues de mitochondries (4, 27).

2.1.2.1.2 Stockage sous forme de glycogène

Le glucose apporté en excès à l'occasion d'un repas est stocké par l'organisme pour être réutilisé plus tard. Il est stocké sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles. Comme exposé précédemment, c'est le stock énergétique le plus rapidement utilisable lorsque c'est nécessaire. C'est donc celui qui sera mobilisé en premier en cas de jeûne.

Le stock de glycogène permet donc de maintenir la glycémie à un niveau normal et de continuer à apporter du glucose aux tissus qui en ont besoin constamment comme le cerveau et les hématies (25).

La glycogénogenèse, synthèse du glycogène, peut s'effectuer par 2 voies. La voie directe ou la voie indirecte : la voie directe correspondant à la transformation du glucose alimentaire apporté en excès en glucose-6-phosphate puis en glycogène et la voie indirecte étant la transformation du lactate/pyruvate en glucose-6-phosphate puis en glycogène.

Il existe des réserves en glycogène localisées à la fois dans les muscles et dans le foie. Si le muscle est capable de transformer son glycogène en glucose pour sa propre utilisation ; c'est le foie qui fournit le glucose pour tous les organes (y compris les muscles lorsqu'ils n'ont plus de glucose).

Cela s'explique par le fait que les cellules hépatiques (à la différence des cellules musculaires) possèdent la glucose-6-phosphatase leur permettant d'hydrolyser le glucose-6-phosphate (issu de la glycogénolyse) en glucose. Ce glucose peut alors passer dans le sang et aller alimenter les différents organes qui en ont besoin (seul le glucose peut circuler dans le sang, le glucose-6-phosphate étant trop volumineux, il reste bloqué à l'intérieur de la cellule).

Le glycogène musculaire est lui transformé en glucose-6-phosphate au sein de la cellule musculaire. Cette dernière n'ayant pas de glucose-6-phosphatase elle va utiliser directement le glucose-6-phosphate afin d'obtenir de l'énergie via les processus de glycolyse vus précédemment (cycle de Krebs, fermentation lactique, glycolyse). Les réserves de glycogène musculaire sont donc utilisables uniquement par les muscles (25).

Cependant, comme décrit précédemment les réserves de glycogène hépatique sont relativement faibles et les stocks seront donc épuisés au bout de 20h (23).

C'est pourquoi l'organisme a également recours à un autre processus pour maintenir une glycémie normale : la néoglucogenèse.

2.1.2.1.3 Néoglucogenèse

La néoglucogenèse se déroule dans le foie (mais aussi dans le rein et l'intestin) et permet de synthétiser du glucose à partir de substrats non glucidiques (voir figure 2).

Cette voie métabolique utilise les réserves lipidiques et protéiques en synthétisant du glucose à partir des acides aminés glucoformateurs provenant de la protéolyse (majoritairement l'alanine et la glutamine) et à partir du glycérol issu de la lipolyse ; le lactate peut également être utilisé pour resynthétiser du glucose dans le foie (25).

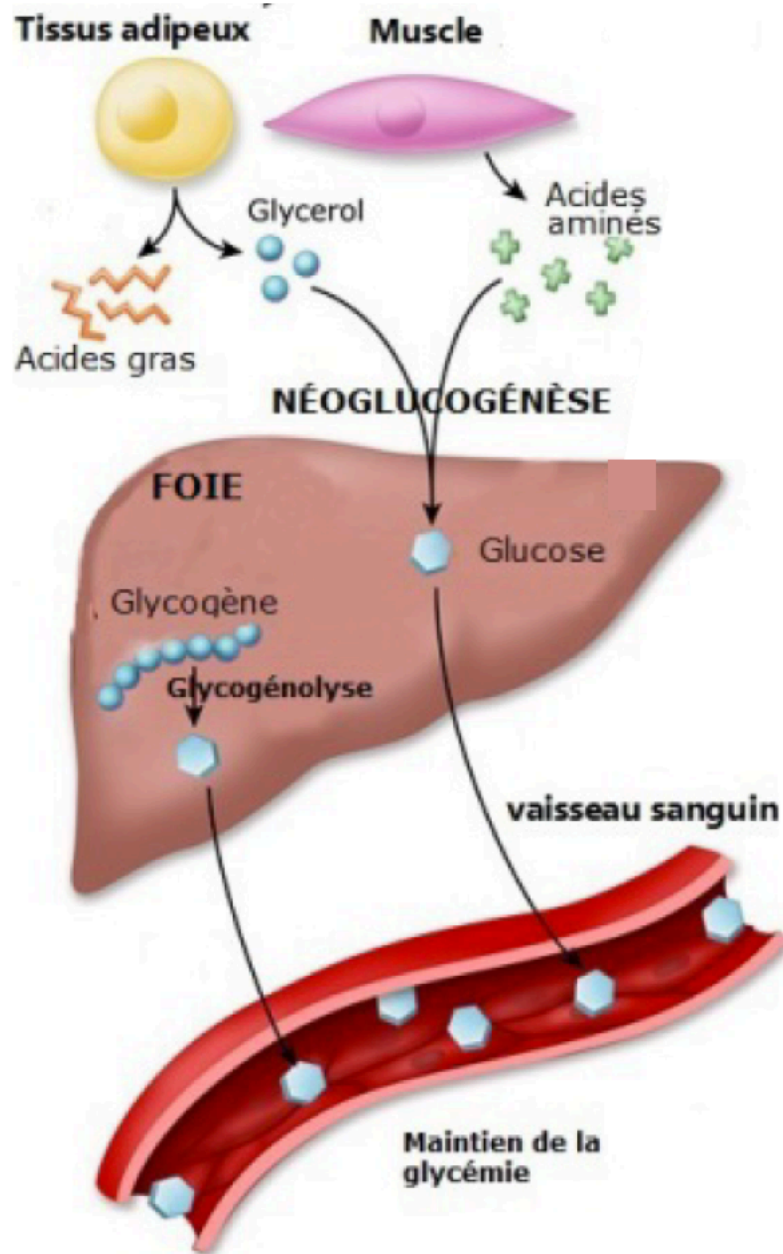


Figure 2 : La néoglucogénèse

La figure 2, tirée de (26), présente les différents mécanismes impliqués lors de la néoglucogénèse. En période de jeûne les tissus adipeux et les muscles vont respectivement libérer des acides gras, du glycérol et des acides aminés. Le glycérol et les acides aminés sont transformés en glucose dans le foie via la néoglucogénèse puis ce glucose fraîchement synthétisé rejoint la circulation sanguine pour maintenir une bonne glycémie. Dans un premier temps, le foie peut maintenir la glycémie en transformant ses réserves de glycogène en glucose via la glycogénolyse.

Le lactate et les acides aminés donnent de l'oxaloacétate alors que le glycérol est transformé en dihydroxyacétone phosphate. On constate que le glycérol n'intervient donc qu'en cours de chaîne, à la différence des acides aminés qui interviennent au tout début de la réaction (voir figure 3) (28).

Le problème de ce mécanisme étant que pour produire 1 g de glucose il faut utiliser 1,72 g de protéine, la néoglucogenèse n'est donc ni un processus rentable d'un point de vue énergétique ni un processus viable dans le temps, de par le danger de détruire ses protéines donc de détruire ses muscles, ce qui risquerait d'entraîner un état de cachexie et potentiellement la mort (25).

2.1.2.1.4 Régulation hormonale : insuline/glucagon

Il existe une régulation hormonale de la glycémie modulée par 2 hormones pancréatiques aux effets antagonistes : l'insuline et le glucagon.

A la suite d'un repas, la glycémie augmente entraînant une sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques. L'insuline favorise alors l'utilisation du glucose présent dans le sang par les cellules hépatiques, musculaires et adipeuses. Le glucose capté par ces tissus est converti en glycogène ou en triglycérides (le tissu adipeux peut stocker le glucose en excès sous forme de triglycérides), voire en les 2 à la fois dans le cas du foie.

Parallèlement à son action sur le stockage du glucose, l'insuline stimule son utilisation pour fournir de l'énergie via la glycolyse et empêche la libération de glucose par le foie dans le sang en inhibant la production endogène de glucose c'est à dire la glycogénolyse et la néoglucogenèse. L'insuline a donc un effet hypoglycémiant important. Cette régulation hormonale est présente pour tous les substrats énergétiques (29).

2.1.2.2 Lipides : utilisation et stockage

Les lipides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux sont la principale source de stockage énergétique chez l'homme. Ils sont considérés comme des substrats énergétiques secondaires du fait qu'il n'existe pas de tissu exclusivement dépendant des substrats lipidiques ; mais leur propriété la plus intéressante est leur rapport poids/densité énergétique. En effet, comme vu dans le tableau 1 (page 19), un gramme de lipide contient environ deux fois plus d'énergie qu'un gramme de glucide ou qu'un gramme de protéine (9 kcal/gramme pour les lipides ; 4 kcal/gramme pour les protéines ; 4 kcal/gramme pour les glucides).

2.1.2.2.1 Stockage sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux

Quelle que soit leur origine, alimentaire ou synthèse de novo, les triglycérides sont transportés dans le sang par des lipoprotéines (chylomicrons, VLDL).

Le stockage dans les tissus adipeux des acides gras nécessite premièrement une étape d'hydrolyse via la lipoprotéine lipase des triglycérides circulants en acides gras et en glycérol, suivie d'une étape de captage des acides gras par l'adipocyte, pour finir avec une étape

d'estérification en triglycérides dans les gouttelettes lipidiques au sein des adipocytes. C'est ce stock de triglycérides qui sera alors mobilisé via la lipolyse en cas de besoin (30).

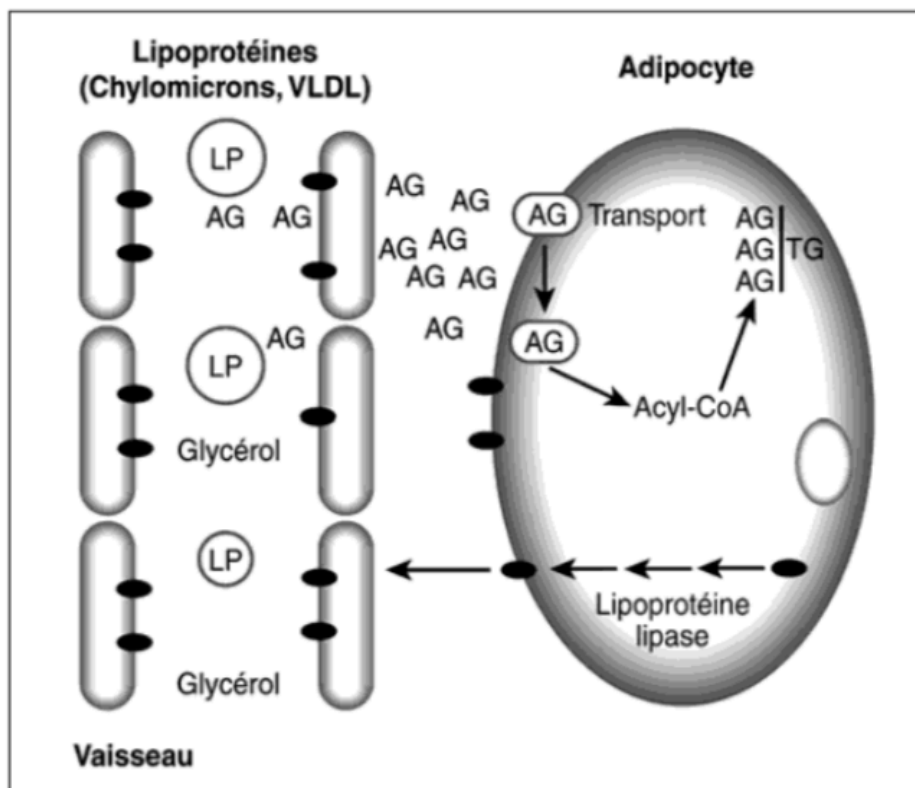


Figure 3 : Stockage des lipides sous forme de triglycérides

La figure 3, tirée de (30), présente les différentes étapes du stockage des lipides en triglycérides dans les adipocytes. Les lipoprotéines (LP) circulant dans le sang et citées sur la figure sont les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité, en anglais : Very Low Density Lipoprotein (VLDL). Ces lipoprotéines donnent des acides gras (AG) et du glycérol, les acides gras vont être captés par l'adipocyte puis il y a une étape d'activation des acides gras sous forme d'acétyl-coa pour terminer avec une étape d'estérification en triglycérides dans les gouttelettes lipidiques.

2.1.2.2.2 La lipolyse

La lipolyse est un mécanisme qui permet de mobiliser les réserves énergétiques du tissu adipeux hydrolysant les triglycérides en acides gras non estérifiés (AGNE) et en glycérol. Il existe 3 lipases permettant cette lipolyse des TG : l'adipose triglyceride lipase, la lipase hormono sensible et la monoglycéride lipase.

Le glycérol issu de cette lipolyse sera utilisé comme substrat dans la néoglucogénèse pour produire du glucose.

Quant aux acides gras non estérifiés (AGNE), ils sont libérés dans le plasma et transportés vers les tissus cibles (cœur, rein, muscles squelettiques) pour y être oxydés (via la bêta oxydation)

et former de l'acétyl-coa qui alimente le cycle de Krebs et permet ainsi de fournir de l'ATP (30).

2.1.2.2.3 La céto-genèse

La céto-genèse est une voie biochimique du métabolisme des lipides qui a lieu au niveau du foie, plus précisément dans la matrice mitochondriale des hépatocytes (30). On y retrouve les acides gras, qui, une fois transformés en acétyl-coA, ont 2 évolutions différentes possibles : soit cet acétyl-coA entre dans le cycle de Krebs et fournit de l'énergie comme dans les autres tissus, soit il intervient dans la céto-genèse pour fournir des corps cétoniques, à savoir : l'acétoacétate et le bêta-hydroxybutyrate (voir figure 4) (30).

Ces corps cétoniques peuvent être utilisés pour fournir de l'énergie aux tissus périphériques, qui les dégraderont en acétylCoA utilisé alors dans le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie. A noter que les corps cétoniques rentrent dans le cycle de Krebs très rapidement. Ainsi leur utilisation énergétique est très rapide et en fait un substrat de choix ; notamment après quelques jours de jeûne, où le cerveau se sera adapté d'un point de vue métabolique et pourra donc utiliser ces corps cétoniques (30, 31, 32, 33).

Cette voie est essentielle lors d'un jeûne prolongé, je reviendrai en détails dessus un peu plus loin.

Sur le plan de la régulation hormonale, on retrouve la même logique que pour les glucides : lorsque la glycémie augmente, l'insuline favorise le stockage des lipides sous forme de triglycérides et inhibe la lipolyse.

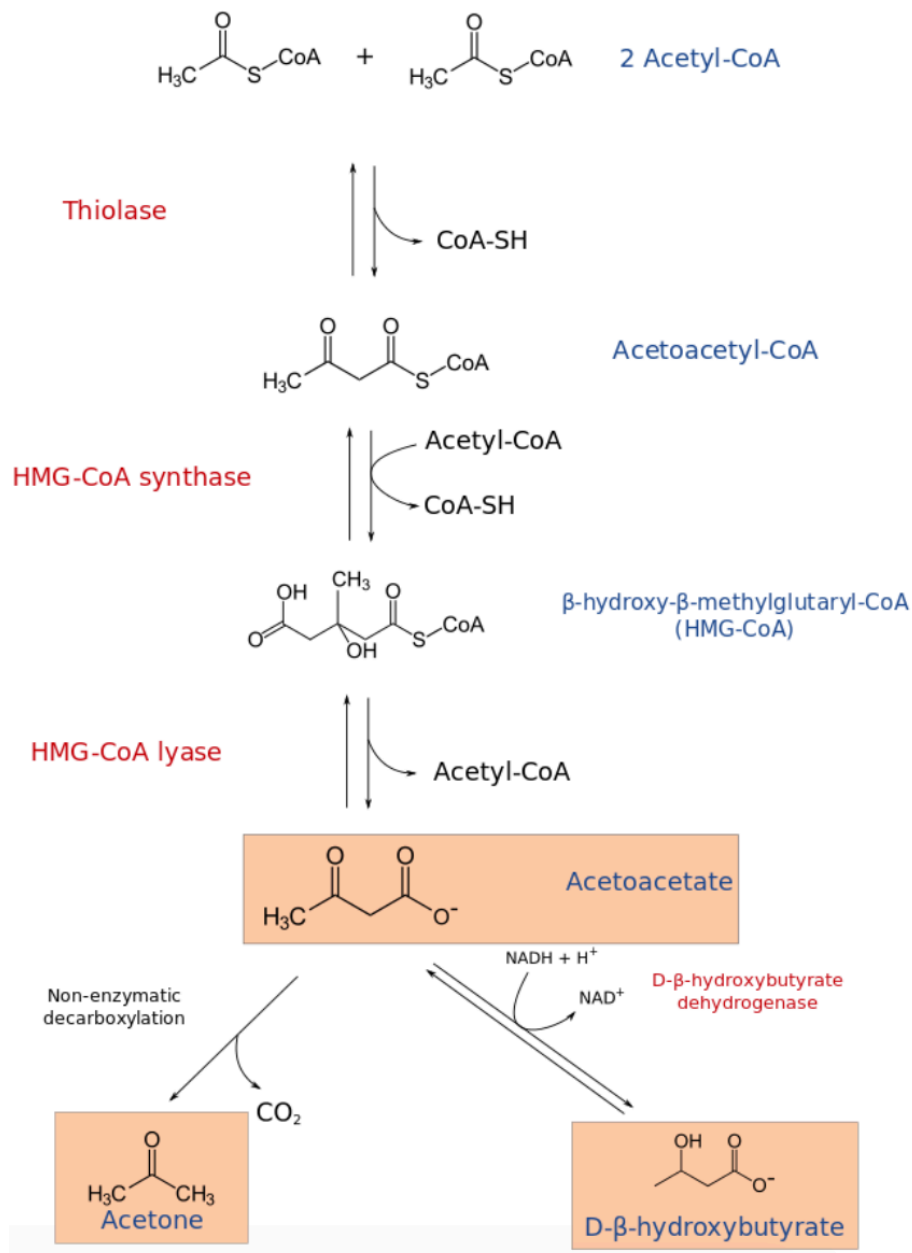


Figure 4 : La cétogenèse

La figure 4, tirée de (34), décrit les réactions de la cétogenèse dans les hépatocytes. Dans un premier temps, deux molécules d'Acetyl-CoA sont transformées par la thiolase en Acetoacetyl-CoA, puis une troisième molécule d'Acetyl-CoA est ajoutée via la HMG-CoA synthase pour donner la HMG-CoA, cette HMG-CoA sous l'action de l'HMG-CoA lyase permet l'obtention de l'Acetoacetate. L'Acetoacetate a deux devenirs, soit l'Acetoacetate se transforme en acétone via la décarboxylation spontanée, soit l'Acetoacetate se transforme en D-Beta-hydroxybutyrate sous l'action de la D-Beta-hydroxybutyrate dehydrogenase.

2.1.2.3 Protéines : utilisation et stockage

2.1.2.3.1 Acides aminés et synthèse protéique

Les protéines sont des macromolécules essentielles à la vie, composées d'un ensemble d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. L'ensemble des protéines de l'organisme se renouvelle à un débit d'environ 300 g/j chez l'adulte sain, c'est à dire que 300 g de protéines sont dégradées et synthétisées quotidiennement. Ce renouvellement protéique est lié au renouvellement des acides aminés en permanence via 2 voies différentes : exogène avec l'alimentation ou endogène avec la protéolyse ou la synthèse de novo d'acides aminés non essentiels (35). La synthèse protéique se déroule à l'intérieur de la cellule où les acides aminés s'enchainent les uns à la suite des autres de manière spécifique, dans l'espace, à chaque protéine (35).

Les protéines ont un rôle fonctionnel très important : les enzymes, les anticorps, les facteurs de coagulation... sont des peptides ou des protéines. De plus les protéines interviennent dans la fonction contractile des muscles (actine et myosine), dans l'architecture du tissu conjonctif (collagène), dans les transports plasmatiques des molécules hydrophobes (acides gras, hormones stéroïdiennes, etc.). Leur rôle principal n'est donc pas d'être une source de stockage d'énergie à la différence du glycogène et des triglycérides (36).

Cependant, dans certaines situations, les acides aminés peuvent avoir deux devenir métaboliques différents permettant d'obtenir de l'énergie : la néoglucogénèse ou la formation de corps cétoniques (dans une moindre mesure car les substrats utilisés dans la cétogénèse sont majoritairement d'origine lipidique) (23).

2.1.2.3.2 La protéolyse pendant le jeûne prolongé

Les protéines représentent 15% de la masse corporelle chez l'adulte et de par leurs fonctions essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, il faut les préserver au maximum (36). Cependant, lorsque la situation le nécessite, comme lors d'un jeûne par exemple, les protéines musculaires peuvent alors avoir un rôle de source d'énergie.

Un mécanisme est alors mis en place : la protéolyse, c'est un phénomène complexe impliquant plusieurs systèmes (lysosomes, protéasomes, caspases...) qui va permettre la libérations des acides aminés à partir des protéines. Ces acides aminés vont contribuer de manière importante à la néoglucogénèse et dans une moindre mesure à la cétogénèse. Il existe des acides aminés glucoformateurs purs (par exemple : l'alanine, l'arginine, la cystéine, la méthionine, etc.), des acides aminés cétoformateurs purs (la lysine et la leucine) et des acides aminés à la fois cétoformateurs et glucoformateurs (l'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine) (36).

L'organisme possède donc des réserves énergétiques variées avec des rôles différents mais complémentaires.

Étudier la physiologie du jeûne va permettre de comprendre comment l'organisme s'adapte, comment il aboutit à une optimisation de l'utilisation de ses réserves et comment, malgré des périodes plus ou moins longues sans apport énergétique, il continue d'obtenir l'énergie nécessaire à son bon fonctionnement.

2.2 Métabolisme énergétique pendant le jeûne

D'un point de vue physiologique, on retrouve différentes phases métaboliques au cours d'un jeûne. En effet, l'organisme va progressivement s'adapter à cette privation avec pour but de trouver l'énergie nécessaire à son bon fonctionnement d'une part, tout en préservant ses tissus essentiels d'autre part (cerveau, muscles nécessaires pour la motricité etc...).

2.2.1 Les différentes phases métaboliques lors du jeûne

2.2.1.1 L'état post-absorptif

L'état post-absorptif se décompose en 2 phases : la phase post-prandiale dans un premier temps et la phase post-absorptive dans un second temps.

Le rapport de l'INSERM sur l'évaluation de l'efficacité du jeûne définit ces phases de la manière suivante :

- la phase post-prandiale correspond environ aux 8 heures suivant la dernière prise alimentaire. Au cours de cette phase l'excès de substrats énergétiques est orienté vers le stockage, et le glucose alimentaire encore dans le sang est utilisé pour fournir de l'énergie (glycolyse).
- La phase post-absorptive se déroule environ entre 8h et 16h après la dernière prise alimentaire (par exemple le matin à jeun, dans le cadre d'une prise de sang, etc.), la glucose est alors obtenu par la glycogénolyse hépatique ainsi que par la néoglucogenèse à partir des acides aminés et du glycérol.

Le jeûne proprement dit commence au-delà de 16 heures selon la définition du rapport de l'INSERM (2).

2.2.1.2 Le jeûne court ou phase protéique

Le jeûne court correspond à la phase de 1 à 5 jours après la dernière prise alimentaire. Au bout de 24 h, la glycogénolyse a totalement épuisé les réserves hépatiques et musculaires en glycogène, la glycémie commence à diminuer et l'organisme doit subvenir à cette demande en glucose. La néoglucogenèse s'accroît alors, et le foie synthétise ainsi du glucose à partir des acides aminés et du glycérol issus respectivement de la protéolyse et de la lipolyse (2).

La néoglucogenèse est la principale voie d'apport d'énergie au cours de cette phase mais n'est pas la seule (voir figure 5) (37). En effet, une partie du lactate peut être recyclé via le cycle de Cori et les acides gras du tissu adipeux sont aussi mis à contribution dans une moindre proportion (38).

Les acides aminés étant la principale source de glucose et leur obtention se faisant via la protéolyse musculaire, cette phase ne peut pas durer trop longtemps car une perte de masse musculaire importante n'est pas compatible avec une survie au long cours (perte de motricité etc...). Il reste cependant intéressant de constater que l'ensemble alanine + glutamine représente 60% du total des acides aminés libérés par le muscle et que cet ensemble alanine + glutamine correspond aux acides aminés les plus utilisés dans la néoglucogenèse (36).

D'un point de vue énergétique, la néoglucogenèse n'est pas rentable puisqu'il faut sacrifier 1,72 g de protéines pour produire 1 g de glucose (31). C'est donc un mécanisme d'adaptation rapide mais pour perdurer dans le temps l'organisme va mettre en place une adaptation métabolique qui lui permettra d'économiser ses protéines tout en maintenant une glycémie acceptable.

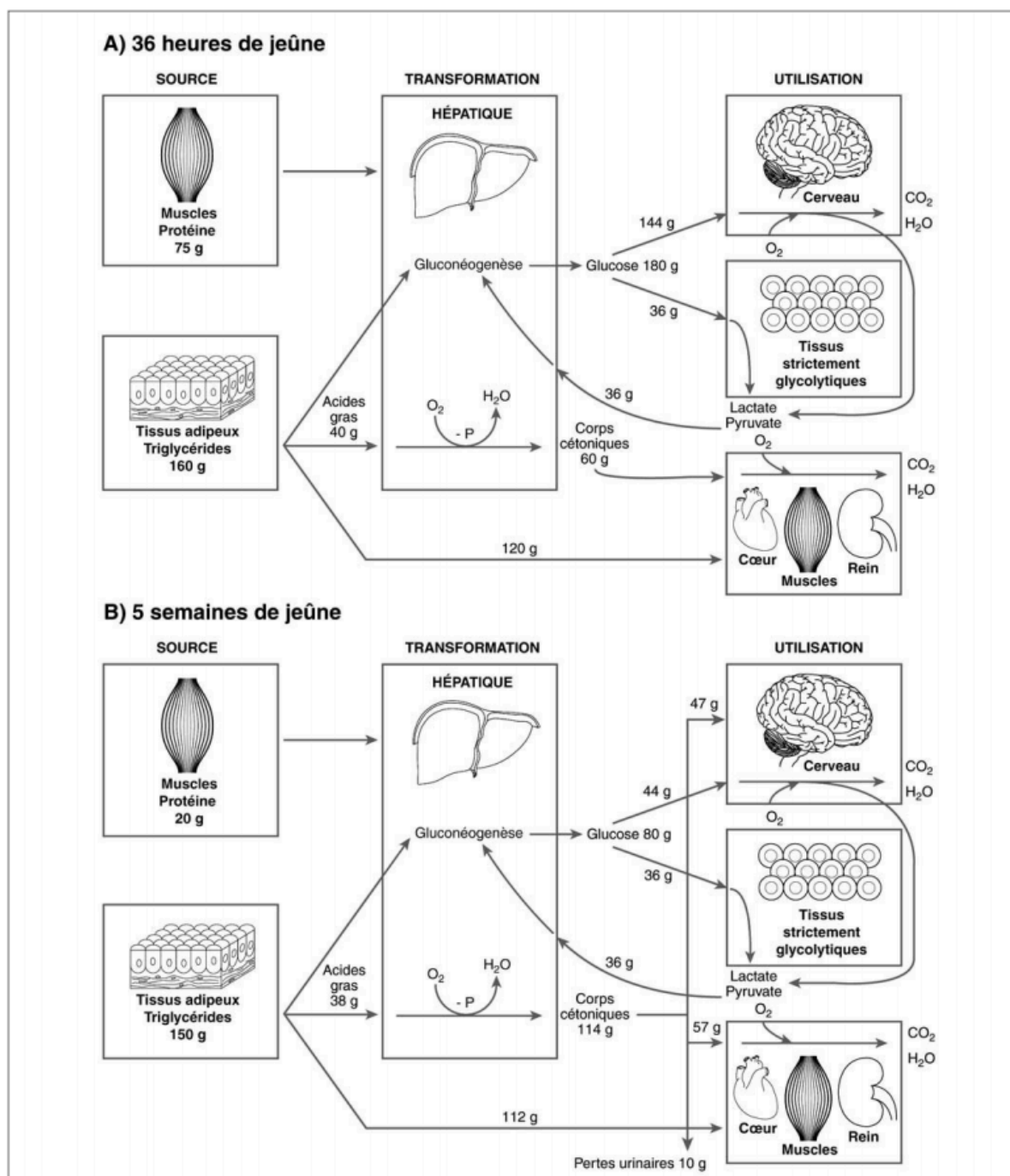


Figure 5 : Utilisation des substrats énergétiques au cours du jeûne

La figure 5, tirée de (31), décrit l'utilisation des substrats énergétiques au bout de 36 heures de jeûne et au bout de 5 semaines de jeûne. Ces données sont établies sur la base d'un sujet sain de 70 kg. Au bout de 36 h, le sujet sain consomme 1800 calories/jour et brûle environ 75 g de protéines provenant des muscles et 160 g de triglycérides provenant du tissu adipeux et au bout de 5 semaines, le sujet sain consomme 1500 calories/jour et brûle environ 20 g de protéine et 150 grammes de triglycérides. A 36 h, la néoglucogenèse est la principale voie d'apport d'énergie pour le cerveau et à 5 semaines les corps cétoniques sont la principale voie d'apport d'énergie pour le cerveau.

2.2.1.3 Le jeûne prolongé ou phase cétonique

On estime qu'elle commence vers le 5^{ème} jour après la dernière prise alimentaire et elle peut durer jusqu'à plusieurs semaines. Mais bien entendu la transition de la phase protéique vers la phase cétonique est progressive.

Cette adaptation au jeûne prolongé se caractérise entre autres par la capacité à épargner les protéines corporelles. Classiquement, on considère qu'une réduction de 50 % de la masse protéique est incompatible avec la vie (31). La stratégie de l'organisme est donc d'utiliser les acides gras (issus de la lipolyse) comme substrats énergétiques principaux à la place des acides aminés. Les acides gras produits seront soit oxydés directement, soit transformés en corps cétoniques. On constate que la concentration plasmatique en corps cétoniques augmente. Par conséquent de nombreux tissus, notamment le cerveau, deviennent capables d'utiliser les corps cétoniques à la place du glucose, je reviendrai plus en détail sur ce mécanisme par la suite (33, 32). Cela permet ainsi de réduire les besoins en glucose donc de ralentir la néoglucogenèse ce qui amène à une diminution du catabolisme musculaire protéique et donc une épargne protéique. Durant cette phase c'est donc le métabolisme lipidique qui est prédominant (voir figure 5) (31).

Il est essentiel de se rendre compte des avantages physico-chimiques et métaboliques que représentent les corps cétoniques sur la voie de l'oxydation des acides gras. En effet, ils présentent par rapport à leurs précurseurs, les acides gras, un avantage considérable : ils sont hydrosolubles. De ce fait, ils ne nécessitent pas d'être transportés liés à l'albumine et leur entrée dans la mitochondrie n'est pas contrôlée par le système de la carnitine. Ce qui en fait donc un substrat énergétique mobilisable rapidement et efficacement par le cerveau, celui-ci oxyde donc beaucoup moins de glucose (en temps normal, il consomme 5 g de glucose/h) permettant la diminution de la néoglucogenèse (voir figure 4) (31).

Il apparaît que lors d'un jeûne long chez un sujet mince ou avec une surcharge pondérale modeste, les réserves lipidiques vont représenter le principal facteur limitant. En revanche chez une personne obèse, il semble que les réserves protéiques soient le facteur limitant (31).

Quoiqu'il en soit, il arrive un moment où le jeûne atteint ses limites : c'est la phase terminale.

2.2.1.4 La phase terminale

Bien entendu, de par la nature de cette phase, la période a été étudiée uniquement chez l'animal, particulièrement chez le manchot empereur. On constate que le métabolisme change de nouveau de manière nette : la concentration plasmatique de glucose augmente, la concentration plasmatique des acides gras et des corps cétoniques diminue drastiquement, le catabolisme protéique réaugmente (2).

Le passage à cette phase survient (chez le manchot empereur) avant que le stock lipidique soit épuisé. Il reste environ 20 % des réserves lipidiques mais la majorité de l'énergie sera fournie par le métabolisme protéique.

Il semble que le passage à cette phase finale soit lié à la reprise nécessaire d'une activité motrice pour rechercher de la nourriture. Cette phase 3 est relativement courte étant donné la perte quotidienne importante de protéines, qui conduit rapidement au décès. Elle marque les limites de l'adaptation au jeûne (31).

Bien qu'on parle de phase protéique, de néoglucogenèse, de phase cétonique etc... il s'agit à chaque fois de la prédominance d'un système sur un autre. L'organisme parvient à faire des interconversions entre les différents substrats énergétiques afin de toujours pouvoir fournir de l'énergie.

Cependant, l'ensemble des mécanismes permettant l'épargne protéique (caractéristique principale de l'adaptation au jeûne long) ne sont pas complètement élucidés... Je vais détailler quelques pistes/hypothèses expliquant cette capacité d'adaptation de l'Homme face au jeûne.

2.2.2 Mécanismes entrant en jeu dans l'adaptation au jeûne

Bien que l'on constate que l'adaptation de l'homme au jeûne long est liée à sa capacité d'épargner les protéines corporelles (les substrats énergétiques sont alors principalement fournis par la lipolyse), les mécanismes physiologiques le permettant ne sont pas encore totalement éclaircis.

2.2.2.1 Une régulation hormonale précise

Les changements métaboliques liés au jeûne sont soumis à une régulation hormonale et probablement neuroendocrinienne. En effet, le phénomène endocrinien le plus important au cours du jeûne est que la diminution de la glycémie entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon.

2.2.2.1.1 Insuline et glucagon

La diminution de la sécrétion d'insuline permet l'activation de la lipolyse, la mise en route de la néoglucogenèse et de la protéolyse musculaire. L'augmentation de la sécrétion de glucagon au début du jeûne contribue à transformer le foie en un organe néoglucogénique et cétogénique. De plus, lors du jeûne prolongé la concentration en insuline va rester faible mais présente, ce qui permet d'éviter l'emballement de la lipolyse et de la cétoxydation et d'éviter le coma acido-cétosique (23).

Cependant, le ratio métabolique insuline/glucagon, qui est faible, devrait logiquement continuer de stimuler la protéolyse, mais on constate un maintien, ou du moins une décroissance beaucoup plus lente, de la masse protéique due à une réduction de la protéolyse musculaire alors que la protéosynthèse reste stable (ou diminue modérément). Et bien que la diminution du besoin cérébral en glucose diminue la demande en acides aminés d'origine musculaire (puisque le cerveau s'est adapté à l'utilisation des corps cétoniques), ceci ne nous permet pas de savoir quel signal informe le muscle (31).

2.2.2.1.2 Hormones thyroïdiennes

Au cours d'un jeûne, il y a certaines modifications au niveau des hormones thyroïdiennes, on constate notamment une modification du passage transmembranaire de thyroxine (T4) ce qui entraîne une diminution de l'interconversion périphérique de thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3). Il y a également une diminution de la concentration de T3 et une élévation transitoire de son isomère la reverse T3 (rT3) une forme inactive (39) (40). En parallèle de cette T3 basse, on constate une diminution simultanée du métabolisme de base, une réduction du renouvellement des protéines et du catabolisme des acides aminés (39) (40). Je précise que ces mécanismes ne sont pas clairement élucidés et ne permettent pas de mettre en évidence un lien de cause à effet entre le jeûne et ces modifications hormonales ; mais on pourrait éventuellement penser que la diminution de la T3 observée au cours du jeûne est un des mécanismes adaptatifs visant ici à réduire le métabolisme protéique et la dépense énergétique (39).

2.2.2.1.3 Catécholamines

Leur rôle n'est pas encore clairement identifié mais ils semblent qu'elles soient essentielles au développement des phénomènes d'adaptation face au jeûne.

La sécrétion des catécholamines est notamment activée par une baisse de la glycémie et la stimulation adrénargique par les catécholamines entraîne l'activation de la glycolyse, de la gluconéogenèse ainsi que la stimulation de la lipolyse (41).

Ces régulations hormonales contribuent donc à mettre en place un contexte favorable à la cétoenèse et au déficit énergétique (lipolyse stimulée, métabolisme de base diminué, etc...).

La diminution de la dépense énergétique et du métabolisme de base (cf partie 2.1.1 les dépenses énergétiques) peut également s'expliquer de manière évidente (du moins pour une partie de cette baisse) par 2 facteurs :

- l'arrêt de la thermogenèse alimentaire, vu qu'il n'y a plus d'apports externes.
- la diminution de la masse maigre, liée à la perte musculaire à cause de la protéolyse en début de jeûne. Le métabolisme de base étant liée directement à la masse maigre, quand celle-ci diminue, le métabolisme de base diminue également.

2.2.2.2 Une régulation d'enzymes fonctionnelle et transcriptionnelle

Il existe également une régulation au niveau moléculaire via l'expression de certains gènes (qui est souvent liée à la régulation hormonale).

On retrouve, par exemple, cette régulation moléculaire dans la néoglucogenèse. La néoglucogenèse débute notamment avec l'augmentation de l'activité de la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) dont la synthèse est stimulée par le glucagon et inhibée par

l'insuline. Ces deux hormones ont un effet sur la transcription du gène mais elles ne touchent pas l'activité de l'enzyme.

De même, la cétogenèse se déclenche au cours du jeûne grâce à l'inactivation de l'acétyl CoA carboxylase dont la synthèse est stimulée par l'insuline. Mais le glucagon peut également moduler l'activité de cette enzyme en favorisant sa phosphorylation (glucagon = forme inactive ; insuline = forme active) (23).

Un des mécanismes essentiels entrant en jeu dans l'adaptation au jeûne est la capacité d'adaptation du cerveau à l'utilisation des corps cétoniques. Des études chez le rat et chez l'Homme se sont intéressées aux changements ayant lieu au niveau du cerveau liés à l'utilisation des corps cétoniques. Si tout n'est pas clairement élucidé il existe tout de même plusieurs pistes (33, 32). Il est établi que l'augmentation de la concentration plasmatique en corps cétoniques, peu importe sa cause, entraîne une augmentation de l'utilisation des corps cétoniques par le cerveau. Ce processus serait modulé par le transporteur protéique des corps cétoniques au niveau de la barrière hématoencéphalique. Cela pourrait être interprété par une augmentation des transporteurs de corps cétoniques au niveau de la barrière hématoencéphalique, qui pourrait être causée par des mécanismes d'induction enzymatique ; cependant une grande partie de ces récepteurs sont insaturables ce qui rend cette conclusion difficile. Les études suggèrent également une autre hypothèse, qui serait une augmentation de l'affinité des corps cétoniques au récepteur des transporteurs protéiques dans une situation de jeûne prolongé (33, 32).

Ces phénomènes de régulations métaboliques entrecroisées sont complexes mais des études sont réalisées pour tenter de mieux les comprendre et les détailler. Notamment une étude publiée en 2018 chez l'éléphant de mer du Nord a permis d'apporter de nouvelles informations sur les régulations métaboliques via l'expression des gènes au cours du jeûne long. L'équipe de scientifiques a réussi à identifier 98 gènes qui étaient exprimés de manière différente entre le début du jeûne et le jeûne plus avancé dans le temps (par exemple les gènes correspondant à la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK), à l'acétyl CoA carboxylase (AAC), au récepteur à la leptine (LEPR), à l'apolipoprotéine E (APOE)) . La plupart des gènes régulés à la baisse codent pour des protéines et des enzymes associées au métabolisme des lipides, des glucides et des protéines (42).

2.2.2.3 Le jeûne : une capacité héritée de la biologie évolutive ?

Pour l'Homme, deux caractéristiques ont un rôle déterminant dans la survie du nouveau-né : la faculté du cerveau du nouveau-né à oxyder les corps cétoniques et la capacité de la mère à faire du stockage lipidique. En effet, l'importance aussi bien quantitative de la dépense énergétique cérébrale (environ 80 % de la dépense totale à la naissance) que qualitative (dommages cérébraux irréversibles en cas de déficit énergétique prolongé) combinée à la durée variable du « jeûne périnatal » (de quelques heures à quelques jours) fragilise énormément l'espèce humaine au moment de la naissance et a probablement conditionné la survie de l'espèce humaine (35).

De même, la sélection naturelle a retenu les individus les plus aptes à jeûner (les moins aptes n'ayant pas survécu à des périodes de jeûne forcé). Effectivement, de nos jours, nous sommes habitués à avoir des frigos remplis avec un accès facile et constant à la nourriture. Mais ce n'a pas toujours été le cas dans l'Histoire (période de famines, etc.).

Parallèlement, le jeûne est très courant dans le monde animal (ex : lors de l'hibernation pour les ours ou lors de migration pour les oiseaux migrateurs). Des études ont notamment mis en évidence que le mécanisme d'épargne protéique est retrouvé aussi bien chez le manchot empereur (qui est le modèle le plus étudié) que chez la grenouille, la salamandre ou les ours bruns (43). Il existe des variations en terme de durée alors selon les espèces (le manchot empereur peut jeûner jusqu'à 100 jours) mais l'adaptation se déroule toujours de la même façon (15, 43). Ainsi un des mécanismes fondamentaux du jeûne qui permet de survivre longtemps à la privation de nourriture est donc un mécanisme commun à plusieurs espèces dont l'Homme (43).

Ces différentes réflexions amènent à penser que la capacité de jeûner pourrait donc être un mécanisme d'adaptation hérité de l'évolution et inscrit dans notre génome de manière épigénétique.

Si le corps humain a été conçu pour jeûner, ou du moins pour s'adapter à une période de jeûne, il est légitime de se demander s'il peut découler des effets positifs de cette situation pour l'organisme ?

Je vais détailler les potentielles applications thérapeutiques et préventives du jeûne pour la santé dans la partie suivante.

3 Partie 3 : Bénéfices pour la santé et potentielles applications thérapeutiques liées au jeûne

Précédemment nous avons vu que le jeûne est une capacité physiologique nécessaire à la survie de plusieurs espèces (manchot, éléphant de mer, ours, oiseaux migrateurs, etc.) incluant l'Homme.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'ensemble des bénéfices pour la santé associés au jeûne, ainsi qu'aux pathologies pour lesquelles jeûner pourraient avoir un effet positif.

3.1 Effets bénéfiques sur les facteurs de risques cardiovasculaires et métaboliques

Une des plus grandes études réalisées sur le jeûne a été menée en Allemagne par le docteur Françoise Wilhelmi de Toledo et son équipe de la clinique Buchinger, notamment en coopération avec le docteur Andreas Michalsen, professeur à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin. Cette étude intitulée : « Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects » recense des données sur 1422 patients ayant jeûné selon la méthode Buchinger sur des durées variables allant de 4 à 21 jours (44).

Tout d'abord, il en ressort que le jeûne mobilise le tissu adipeux. Le fait de jeûner et de mobiliser ses graisses est associé à une perte de poids, une réduction du tour de taille et une diminution de l'IMC : l'indice de masse corporelle (l'IMC est calculé en divisant le poids par la taille au carré) (voir tableau 2) (44). De plus, au niveau des paramètres de tension artérielle on observe une diminution significative de la pression systolique ainsi que de la pression diastolique et également une diminution du rythme cardiaque (44). La cure de jeûne a donc aidé à diminuer la tension artérielle des jeûneurs et notamment de ceux qui faisaient de l'hypertension, je précise que les hypertendus n'apparaissent pas dans tableau avec une catégorie spécifique, puisque la tension artérielle est exprimée sous la forme d'une moyenne pour l'ensemble des patients.

Tableau 2 : Effets du jeûne Buchinger sur certains paramètres cliniques

	All (n= 1422)		F5d 5±2 d		F10d 10±2 d		F15d 15±2 d		F20d 20±2 d		p-values				
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	fasting intervention	fasting duration group	sex	fasting duration group-by- fasting intervention	fasting intervention -by-sex
Weight, kg	82.0±0.5	77.9±0.5	79.3±0.8	76.1±0.7	82.7±0.9	78.3±0.8	86.6±1.6	80.5±1.4	96.7±4.0	89.6±3.7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
BMI, kg/m²	28.2±0.2	26.7±0.1	27.2±0.2	26.1±0.2	28.5±0.3	27.0±0.2	29.7±0.4	27.5±0.4	33.6±1.1	31.0±1.1	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
Waist, cm	94.0±0.4	88.0±0.5	91.3±0.6	86.4±0.7	94.8±0.7	88.6±0.7	98.3±1.2	89.4±1.3	106.3±2.8	96.9±3.1	<0.001	<0.001	0.024	<0.001	<0.001
SBP, mmHg	130.6±0.6	120.6±0.4	129.0±0.8	122.0±0.6	130.3±0.9	119.2±0.7	136.0±1.5	119.9±1.2	134.2±3.4	118.0±1.8	<0.001	<0.001	0.007	<0.001	–
DBP, mmHg	83.2±0.3	77.7±0.3	82.5±0.5	78.5±0.4	83.2±0.5	77.0±0.4	84.7±0.8	77.0±0.7	86.3±1.9	78.3±1.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	–
Heart rate, beats/min	69.4±0.3	71.3±0.3	69.3±0.4	72.0±0.4	69.2±0.5	70.6±0.5	70.2±0.7	71.0±0.8	69.6±1.5	68.2±2.0	0.04	0.003	0.003	0.007	–
EWB, score 0-10	6.2±0.1	7.6±0.1	6.3±0.1	7.6±0.1	6.3±0.1	7.5±0.1	5.7±0.2	7.7±0.1	6.6±0.4	8.0±0.3	<0.001	0.02	0.91	<0.001	–
PWB, score 0-10	5.8±0.1	7.4±0.1	5.8±0.1	7.3±0.1	5.8±0.1	7.3±0.1	5.5±0.2	7.6±0.1	5.9±0.4	7.9±0.3	<0.001	0.01	0.34	0.007	–
Acetoacetic acid, mg/dL	2.5±0.3	50.2±1.2	2.6±0.4	50.8±1.7	2.6±0.4	49.6±2.0	2.3±0.7	49.5±3.2	2.6±1.3	51.8±8.6	<0.001	0.81	<0.001	–	<0.001

Values are shown as mean±SEM for all of the groups with different fasting lengths. P-values were calculated for the effects of fasting intervention as well as the effects of the fasting length (fasting duration group) and gender (sex). Interactions between fasting intervention by fasting duration group (fasting duration group-by-fasting intervention) and fasting intervention by gender (fasting intervention-by-sex) are shown.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; EWB, emotional well-being; PWB, physical well-being. BMI, body mass index.

Le tableau 2, tiré de (44), présente l'évolution de différents paramètres cliniques, à savoir : le poids, l'indice de masse corporelle, le tour de taille, la pression systolique, la pression diastolique, le rythme cardiaque, le bien-être émotionnel, le bien-être physique et le taux d'acide acétylacétique dans les urines (représentatif de la quantité des corps cétoniques). Ces paramètres sont évalués avant (pre) et après (post) des cures de jeûne pour des durées de cures de 5 jours (F5d), 10 jours (F10d), 15 jours (F15d) ou 20 jours (F20d).

Les résultats peuvent laisser penser que le jeûne pourrait avoir un effet sur les paramètres associés aux diabètes, comme la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (voir tableau 3). En effet ces 2 paramètres sont diminués de manières significatives suite au jeûne, et on observe également une diminution significative du taux de cholestérol et lipides sanguins.

Tableau 3 : Effets du jeûne Buchinger sur les paramètres lipidiques et glycémiques

	All (n= 1422)		F5d 5±2 d		F10d 10±2 d		F15d 15±2 d		F20d 20±2 d		p-values				
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	fasting intervention	fasting duration group	sex	fasting duration group-by- fasting intervention	fasting intervention -by-sex
TG, mmol/l	1.5±0.0	1.1±0.0	1.5±0.0	1.1±0.0	1.6±0.0	1.1±0.0	1.6±0.1	1.1±0.0	1.5±0.1	1.2±0.0	<0.001	0.004	0.72	0.001	<0.001
TC, mmol/l	5.6±0.0	4.9±0.0	5.5±0.0	5.2±0.0	5.6±0.0	4.9±0.0	5.6±0.1	4.4±0.1	5.7±0.2	4.5±0.2	<0.001	<0.001	0.67	<0.001	–
HDL-C, mmol/l	1.5±0.0	1.3±0.0	1.6±0.0	1.4±0.0	1.5±0.0	1.3±0.0	1.5±0.0	1.2±0.0	1.5±0.1	1.1±0.0	<0.001	<0.001	0.36	<0.001	<0.001
LDL-C, mmol/l	3.5±0.0	3.2±0.0	3.4±0.0	3.4±0.0	3.5±0.0	3.1±0.0	3.6±0.1	2.7±0.1	3.8±0.2	2.8±0.2	<0.001	<0.001	0.19	<0.001	–
LDL/HDL ratio	2.6±0.1	2.6±0.0	2.7±0.3	2.7±0.0	2.5±0.0	2.6±0.1	2.5±0.1	2.4±0.1	2.7±0.1	2.6±0.2	0.66	0.003	<0.001	–	–
Glucose, mmol/l	5.4±0.0	4.7±0.0	5.3±0.0	4.6±0.0	5.4±0.1	4.7±0.1	5.6±0.1	4.7±0.1	5.5±0.2	4.9±0.2	<0.001	0.68	0.12	0.03	<0.001
HbA1c, mmol/mol	36.0±0.2	34.3±0.2	35.5±0.3	34.2±0.3	36.1±0.3	34.4±0.3	36.7±0.4	34.5±0.4	37.6±1.3	34.9±1.0	<0.001	<0.001	0.67	<0.001	0.03

Values are shown as mean±SEM for all of the groups with different fasting lengths. P-values were calculated for the effects of fasting intervention as well as the effects of the fasting length (fasting duration group) and gender (sex). Interactions between fasting intervention by fasting duration group (fasting duration group-by-fasting intervention) and fasting intervention by gender (fasting intervention-by-sex) are shown.

TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density-lipoprotein; LDL-C, low-density-lipoprotein; HbA1c, glycated haemoglobin.

Le tableau 3, tiré de (44), présente l'évolution de différents paramètres cliniques tels que : le taux de triglycérides, le taux de cholestérol, le taux de cholestérol HDL, le taux cholestérol LDL, la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée. Ces paramètres sont évalués avant (pre) et après (post) des cures de jeûne pour des durées de cures de 5 jours (F5d), 10 jours (F10d), 15 jours (F15d) ou 20 jours (F20d).

Une autre étude, cette fois américaine, a été réalisée pour évaluer l'impact du jeûne sur l'hypertension artérielle. C'est cette fois dans le cadre d'un jeûne hydrique (seule l'eau est permise) sur des durées similaires à celle de l'étude Buchinger, allant de 4 à 28 jours de jeûne (45). Ce qui est intéressant est que l'étude se déroule en 3 phases, avec une première phase de diminution de la prise de l'apport alimentaire (régime à base de fruits et de légumes pendant 2 jours), la phase de jeûne en tant que telle et une phase de reprise alimentaire progressive (d'abord des jus, puis des fruits et des légumes solides, puis des céréales...). La pression artérielle a été mesurée au début et au cours des 3 phases. On observe une diminution significative de la pression artérielle puisqu'à la fin de la 3^{ème} phase, 89% des patients ont une tension artérielle normale (45).

Environ un quart des patients de cette étude ont été suivis sur le long terme (soit 42 patients sur 27 semaines) et il apparaît que si le régime alimentaire commencé pendant la phase de réalimentation est poursuivi (c'est à dire un changement dans les habitudes alimentaires de la plupart des patients), les effets bénéfiques de la cure de jeûne persistaient (45).

Mettre en place une cure de jeûne pourrait donc aider à prévenir les maladies cardiovasculaires et métaboliques en diminuant la sévérité d'un grand nombre de facteurs de risques tels que l'hypertension, le cholestérol, le surpoids...

Certes, le jeûne semble avoir un effet positif sur ces facteurs et dans la prévention de ces pathologies mais il ne pourra pas être une solution miracle si les patients reprennent une mauvaise hygiène de vie.

Le jeûne est un moment fort émotionnellement de par son aspect spirituel, culturel, etc. mais également de par l'effort qu'il demande. Il peut aussi être l'occasion d'un déclic pour les patients afin de repartir sur une base plus saine et d'améliorer leur hygiène de vie de manière durable.

Il me semble que ce déclic est d'autant plus probable de se produire si le jeûne a été encadré par des professionnels de santé capable de sensibiliser les patients sur leur état de santé et leurs habitudes de vie.

3.2 Impact sur la stéatose hépatique

3.2.1 Définition

La stéatose hépatique est une maladie qui est caractérisée par un excès de graisse dans le foie. Plus exactement la stéatose correspond à une infiltration de triglycérides dans les cellules du foie. Elle peut être due à un syndrome métabolique ou à une surconsommation d'alcool et elle peut entraîner des maladies chroniques du foie, notamment la cirrhose (46).

Les facteurs de risques principaux de développer la stéatose hépatique sont l'obésité abdominale et le diabète de type 2 (46).

Le Fatty Liver Index (FLI) est l'indice de stéatose hépatique. C'est un indice prenant en compte le tour de taille, l'IMC, les triglycérides et les gamma-glutamyl-transférases qui va permettre d'évaluer et de prédire le risque de stéatose hépatique.

Une valeur de FLI inférieure à 30 indique qu'il n'y a probablement pas de stéatose, la fourchette de scores allant de 30 à 60 indique une zone d'incertitude avec un risque de stéatose, et un FLI supérieur à 60 confirme la présence de stéatose (47).

3.2.2 Jeune Buchinger et stéatose hépatique

Le docteur Françoise Wilhelmi de Toledo et son équipe ont réalisé une étude prospective ayant pour but d'évaluer l'effet du jeûne Buchinger sur le FLI, sur 697 patients de la clinique Buchinger (dont 38 patients diabétiques de type 2) (47). Il en ressort que le FLI a significativement été réduit suite à la cure de jeûne et que les patients diabétiques ont bénéficié d'une diminution encore plus importante que les autres patients (en moyenne le FLI a été diminué de 14,02 points) (47). De plus, environ 50% des patients ayant un FLI supérieur à 60 sont passés dans une catégorie de risque plus faible (47).

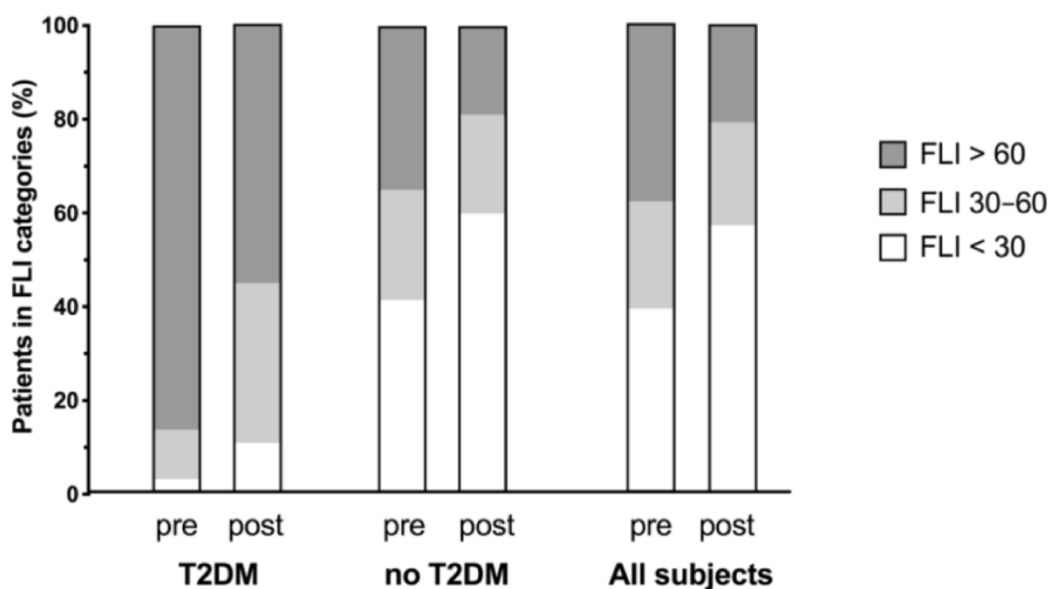


Figure 6 : Évolution du FLI avant et après une cure de jeûne Buchinger

La figure 6, tirée de (47), décrit la fréquence de distribution des catégories du FLI avant (pre) et après (post) un jeûne Buchinger, chez des patients avec un diabète de type 2 (T2DM, n=38), chez des patients sans diabète de type 2 (no T2DM, n=659) et chez tous les patients (n=697).

On peut en conclure que le jeûne périodique selon la méthode Buchinger réduit de façon préventive l'accumulation de graisse dans le foie et peut donc prévenir la stéatose hépatique, voire même la guérir dans certains cas. Cependant, d'autres études avec un groupe contrôle et un suivi sur le long terme seraient nécessaires pour établir si le jeûne guérit réellement sur le long terme la stéatose.

De plus, il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux ayant une efficacité sur la stéatose. Seules les mesures hygiéno-diététiques semblent avoir un effet ; le jeûne s'inscrit parfaitement dans cette dynamique et est donc un outil thérapeutique à ne pas négliger pour cette pathologie.

3.3 Effets sur les maladies chroniques inflammatoires

Globalement, il semblerait que le jeûne permette de réduire l'inflammation associée aux maladies inflammatoires chroniques (48) .

Le processus inflammatoire est une réponse naturelle de l'organisme face à une agression. Cependant, dans certaines pathologies, l'inflammation est anormale, dérégulée, et persiste dans le temps. On parle alors d'inflammation chronique. Récemment un nouveau courant de recherche s'intéresse aux voies métaboliques permettant de réguler l'inflammation : c'est l'immunométabolisme. Des chercheurs essaient d'établir la relation entre le système immunitaire et le métabolisme et cherchent à comprendre comment le métabolisme agit sur les cellules immunitaires impliquées dans la réponse inflammatoire.

Par exemple, une étude s'est intéressée à l'impact du métabolisme, en situation du jeûne, sur l'homéostasie des cellules immunitaires (48). Dans le cadre d'une réponse inflammatoire, les monocytes ont un rôle essentiel. Ils participent en effet aux processus inflammatoires, notamment en se déplaçant sur les zones inflammatoires et en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α) d'une part et en se différenciant en macrophages au niveau tissulaire d'autre part. Or, il a été démontré dans cette étude chez l'Homme et chez la souris que le jeûne court permettait de diminuer le pool de monocytes pro-inflammatoires circulants (48). En parallèle, l'étude a permis de démontrer que bien que le pool de monocytes pro-inflammatoires circulant diminuait suite à un jeûne court, la réponse à une réaction inflammatoire aigüe était maintenue (permettant donc à l'organisme de se défendre en cas d'agression au cours d'un jeûne) (48, 49).

Ces résultats constituent une première piste expliquant les effets anti-inflammatoires du jeûne. Cependant, même si nous avons aujourd'hui plusieurs études s'intéressant aux effets inflammatoires du jeûne et ayant des résultats similaires (sur pubmed, on retrouve un millier de résultats en cherchant jeûne et inflammation (49, 48, 50)) l'ensemble des mécanismes provoquant les effets anti-inflammatoires liés au jeûne restent complexes et pas clairement établis. Je vais donc me concentrer sur 3 pathologies inflammatoires chroniques pour lesquelles des études ont été menées chez l'homme : la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et le syndrome de l'intestin irritable.

3.3.1 La polyarthrite rhumatoïde

3.3.1.1 Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique qui touche les articulations. C'est une pathologie qui évolue sous la forme de poussées, entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Elle est d'origine auto-immune et se caractérise par un enraidissement douloureux des articulations qui se mettent à gonfler (51).

Par exemple, le matin les malades ont une phase de dérouillage matinal due à l'enraidissement de plusieurs dizaines de minutes avant de pouvoir bouger normalement. Dans les autres symptômes on retrouve également la fatigue et, après plusieurs années, des déformations articulaires (51). C'est donc une maladie avec un fort impact sur la qualité de vie des patients, entraînant un réel handicap.

3.3.1.2 Physiopathologie

Les causes de la polyarthrite rhumatoïde sont encore mal connues mais on sait qu'elle est d'origine multifactorielle avec un mélange de facteurs génétiques (prédisposition génétique lorsque certains gènes HLA-DR sont présents) et de facteurs environnementaux tels que le sexe (2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes), l'âge, le tabac... (51). La polyarthrite rhumatoïde débute avec un dérèglement du système immunitaire et l'apparition d'auto-anticorps qui vont entraîner une inflammation de la membrane synoviale présente au niveau des articulations (synovite). Il y a dans un premier temps quelques cellules inflammatoires puis le tissu synovial s'épaissit et devient le siège d'une réaction inflammatoire beaucoup plus importante avec la présence de monocytes, de macrophages, de cellules dendritiques, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Toutes ces cellules inflammatoires vont détruire le cartilage et entraîner une ulcération osseuse au niveau de l'articulation.

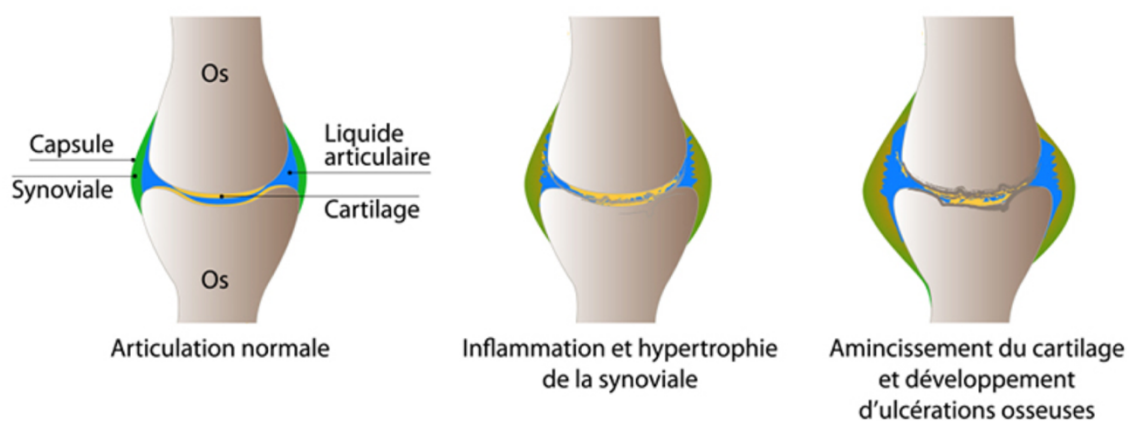


Figure 7 : Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde

La figure 7, tirée de (51), décrit l'évolution d'une articulation dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde.

3.3.1.3 Traitements

Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour mais l'arsenal thérapeutique continue de se développer. Il reste essentiel de traiter la douleur afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

La stratégie thérapeutique pour la polyarthrite rhumatoïde a trois grands axes : un traitement antalgique afin de lutter contre la douleur (ex : paracétamol), un traitement anti-inflammatoire pour diminuer l'inflammation (ex : corticoïdes) et un traitement immunosuppresseur afin de réguler le système immunitaire (ex : méthotrexate) (51).

Afin de comparer l'efficacité des différents traitements, certains paramètres sont évalués chez les malades : le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, le niveau de douleur ressenti et le dérouillage matinal. L'ensemble de ces paramètres sont synthétisés sous un score d'activité de la maladie : le DAS28 (51).

3.3.1.4 Impact du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde

L'impact du jeûne sur les rhumatismes a été observé depuis longtemps. En 1930, le médecin allemand Otto Buchinger, atteint de rhumatismes articulaires aigus, expérimente et décide de jeûner 19 jours, à la suite desquels il guérit de ses rhumatismes.

Cette expérience le poussera à travailler sur le jeûne et à ouvrir la clinique Buchinger en Allemagne qui est aujourd'hui un des acteurs majeurs de la recherche sur le jeûne en Europe.

En 1991, une étude norvégienne intitulée : « Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis » a évalué l'effet d'un jeûne type Buchinger suivi d'un régime végétarien chez des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde.

Il en ressort notamment que les patients de cette étude ont une diminution significative de la douleur, du temps de dérouillage matinal, du nombre d'articulations enflées et également du taux de protéine réactive C (CRP) qui est un des marqueurs de l'inflammation aigue. Le tout associé à une augmentation de la force de poigne (capacité de la main à serrer quelque chose) et à une augmentation du score global de l'état de santé (déterminé sur la base d'un questionnaire évaluant notamment la capacité à s'habiller, se laver, se lever, manger, marcher, etc. (52, 53).

Une revue a fait une méta analyse de 15 essais représentant un total de 837 patients afin d'étudier les interventions nutritionnelles dans la prise en charge des patients (54)(2). Les auteurs ont conclu qu'il était difficile d'assurer avec certitude les effets des interventions nutritionnelles à cause des biais présents dans chaque étude. Pour autant, ils concluent également que le jeûne suivi d'un régime végétarien ou du régime crétois méditerranéen pourrait améliorer la douleur pour les patients par rapport à un régime usuel (54)(2).

De nombreuses autres études sur le jeûne et la polyarthrite rhumatoïde ont été réalisées. Cependant la plupart de ces données ont été étudiées dans le rapport de l'Inserm paru en 2014 et il en ressort que ces données sont controversées ou peu fiables pour l'Inserm, notamment à cause de la manière dont ont été menées ces études (2). Je reviendrai plus en détails par la suite sur ce point. De plus les auteurs du rapport Inserm encouragent la

réalisation de nouvelles études, toujours avec un suivi à long terme et une surveillance des effets indésirables, afin d'avoir de nouvelles preuves validant ces potentiels effets.

Dans l'étude du docteur François Wilhelmi Toledo parue en 2019, 404 patients avaient des maladies graves dont des pathologies de type arthrite avec des douleurs généralisées et 84% de ces patients ont témoigné d'une amélioration de leur état après les cures de jeûne (44). Ce résultat n'est clairement pas le plus représentatif puisque ce ne sont pas des marqueurs cliniques spécifiques de la polyarthrite qui ont été évalués ; mais il va dans le sens d'une amélioration des douleurs et de la qualité de vie des patients avec des rhumatismes grâce au jeûne.

D'une manière générale, les effets du jeûne sur la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été démontrés cliniquement selon les critères de la médecine moderne, mais plusieurs éléments observationnels vont dans le sens d'une amélioration des symptômes pour les patients. Cette pathologie étant encore fortement invalidante aujourd'hui, il me semble important d'optimiser de toutes les manières possibles la stratégie thérapeutique. Il serait donc intéressant de mettre en place des études évaluant l'impact du jeûne sur les critères cliniques type le DAS28 et la CRP sur un grand panels de patients arthritiques afin d'élargir les preuves actuelles et de soulager aux mieux ces symptômes douloureux.

3.3.2 L'asthme

3.3.2.1 Définitions

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des bronches qui se traduit par des difficultés à respirer, un sifflement dans la respiration, une sensation d'oppression au niveau de la poitrine et des essoufflements. La maladie est caractérisée par des crises dont la fréquence et la sévérité varient en fonction des patients (55). Les causes sont multifactorielles, à la fois environnementales (exemple : l'air froid, les allergènes) et génétiques. De plus il y a différents facteurs de risque, dont l'obésité.

3.3.2.2 Physiopathologie

L'asthme est une inflammation de l'épithélium bronchique qui entraîne notamment une bronchoconstriction. Cette inflammation est caractérisée par une infiltration cellulaire des polynucléaires éosinophiles dans les cellules bronchiques et est associée à une hypersécrétion de mucus. Les muscles lisses bronchiques se contractent et diminuent le diamètre des bronches, d'où la difficulté à respirer (55).

3.3.2.3 Traitements

A ce jour, l'asthme ne se guérit pas mais les patients peuvent connaître des phases de rémission relativement longues. La stratégie thérapeutique repose sur un traitement de fond et un traitement de crise. Le traitement de fond utilise des anti-inflammatoires (ex : corticoïdes) afin de limiter la fréquence et la sévérité des crises. Le traitement de crise utilise des bronchodilatateurs afin d'aider à la respiration lors d'un épisode de crise (55).

3.3.2.4 Impact du jeûne sur l'asthme

L'asthme n'est pas une pathologie que l'on sait guérir aujourd'hui et la qualité de vie des patients peut être fortement impactée si la maladie n'est pas prise en charge correctement. A titre informatif, la prévalence s'élève à 4 millions de personnes en France (55). Il est donc important d'étudier toutes les pistes pouvant aider les patients.

L'impact du jeûne sur l'asthme n'a à ce jour pas été étudiée en France mais en Russie plusieurs médecins se sont penchés sur la question. Thierry de Lestrade dans son documentaire et dans son livre : « le jeûne une nouvelle thérapie » (2011) s'est déplacé en Russie à Saint-Petersbourg pour rencontrer et interviewer Alexandre Kokosov, directeur de l'Institut de pneumologie et le docteur Sergueï Osinine, pneumologue spécialiste de l'asthme bronchique ayant 40 ans de pratique et ayant fait jeûner environ 10 000 patients asthmatiques (15). Le docteur Sergueï Osinine a notamment mené une étude sur l'évolution des cellules de la muqueuse du poumon (au microscope électronique), où il a constaté que, dans une situation de jeûne, il y avait une diminution des médiateurs chimiques responsables des œdèmes et des inflammations tel que l'histamine (provoquant l'hypersécrétion et les spasmes bronchiques). Après 12 jours de jeûne il y avait moins d'histamine, les mastocytes s'étaient remplis de lipides et les spasmes avaient disparus. Il semblerait donc que le jeûne ait un effet bénéfique pour diminuer une inflammation de la muqueuse du poumon (15). Le docteur Sergueï Osinine et son équipe ont également entrepris d'analyser les effets à long terme. Ils ont réalisé une étude sur près de 1000 patients et après 7 ans l'amélioration a perduré pour 50% des malades, ceux qui ont adopté de bonnes habitudes alimentaires après le jeûne. Les auteurs déclarent également un taux de guérison total pour 10 à 15% des patients (15). Cependant, ils insistent sur le fait que le jeûne n'est pas un traitement « miracle » et que les améliorations peuvent n'être que passagères avec une nécessité de faire plusieurs cures.

Ces études ont été validées par l'académie des sciences Russe mais n'ont jamais été traduites et je ne suis pas parvenu à les trouver. A ce jour, ma seule source française est donc le livre et de Thierry Lestrade. Cela reste un problème de ne pas avoir accès à l'écrit original de ces données, mais il faut souligner la complexité de récupérer ces données, notamment de par le fait que ces scientifiques russes ont travaillé et mené ces études pendant la guerre froide, qu'ils n'ont jamais eu la possibilité d'aller à l'étranger et que le contexte historique n'allait pas dans le sens du partage d'information scientifique. De plus, en 1991, la fin de l'Union Soviétique signe la fin du système de santé gratuit et donc la fin des cures de jeûnes remboursées et l'État arrête les recherches sur le jeûne. Pour autant le jeûne reste encore pratiqué sous encadrement médical en Russie aujourd'hui (15).

Il est également intéressant de citer le point de vue, en 2011, du professeur Piroumov, chef de service du département des maladies respiratoires (hôpital n°32 Saint-Petersbourg) qui déclarait être partisan des cures de jeûne mais qui n'arrivait pas pour autant à faire jeûner plus de 10% de ses malades : « Avec les bouleversements qui se sont produits ces vingt dernières années, les mentalités ont changé. Le jeûne a besoin de l'engagement total du patient. Or les médicaments paraissent comme la solution la plus facile ou la plus efficace, ce qui n'est pas vrai. » (18).

Au vu des difficultés rencontrées pour récupérer ces résultats, il serait intéressant de mettre en place des études d'envergure en France et en Europe, évaluant l'impact du jeûne sur des critères cliniques de l'asthme, sur la durée de rémission associée à une cure de jeûne ainsi que sur l'amélioration des symptômes et la sévérité des crises.

3.3.3 Troubles digestifs, syndrome de l'intestin irritable

De par la nature du jeûne, il semble cohérent qu'il ait un impact sur la sphère digestive. Effectivement nos intestins sont quotidiennement stimulés lorsque l'on mange. Une période de jeûne plus ou moins longue constitue une mise au repos de ces organes et peut avoir un impact. On peut penser qu'une diminution de l'inflammation va avoir lieu si l'on arrête la prise d'aliments favorisant l'inflammation tels que le café, les aliments épicés, etc.. Peu d'études se sont intéressées à ce sujet : une étude japonaise a été publiée en 2006 et une étude coréenne a été publiée en 2020 (56, 57) .

3.3.3.1 Définitions

Le syndrome de l'intestin irritable ou syndrome du côlon irritable est un trouble du fonctionnement de l'intestin. C'est une maladie chronique touchant environ 5% de la population française. Cette pathologie n'est pas considérée comme grave mais elle peut avoir un impact important sur la qualité de vie des patients avec des douleurs intestinales, des troubles du transit (diarrhée et constipation) et d'une manière générale un inconfort (58).

3.3.3.2 Physiopathologie

On connaît mal la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable mais on constate plusieurs mécanismes. Premièrement, une sensibilité intestinale accrue : les ballonnements et les flatulences vont être perçus de manière plus douloureuse que chez un patient non touché par cette maladie. Deuxièmement, un trouble de la motricité intestinale avec un déplacement du bol digestif trop lent ou trop rapide (constipation/diarrhée). Troisièmement, une inflammation généralisée au niveau de la sphère intestinale avec un microbiote plus ou moins dérégulé pouvant entraîner un excès de gaz (58). On constate également que l'anxiété et des repas déséquilibrés amplifient les symptômes.

3.3.3.3 Traitements

Il n'existe pas de traitements permettant de guérir définitivement le syndrome de l'intestin irritable et les traitements médicamenteux sont symptomatiques principalement lors d'une crise. On retrouve les antispasmodiques pour diminuer les contractions et donc les douleurs, les laxatifs en cas de constipation et les ralentisseurs de transit en cas de diarrhée ainsi que les adsorbants intestinaux pour limiter les ballonnements (58).

Pour les formes sévères avec un impact psychologique, un traitement par antidépresseur peut également être proposé.

Bien entendu, les conseils hygiéno-diététiques comme la diminution de la consommation d'aliments gras et la réduction de la consommation d'alcool sont inscrits en première ligne de la stratégie thérapeutique (58).

Le jeûne s'inscrit d'ailleurs dans cette dynamique de diminution de la consommation d'aliments inflammatoires.

3.3.3.4 Impact du jeûne sur le syndrome de l'intestin irritable

L'étude japonaise publiée en 2006 consistait à évaluer l'impact d'un jeûne hydrique de 10 jours suivis de 5 jours de réalimentation progressive sur les symptômes du syndrome de l'intestin irritable chez l'Homme (voir tableau 4) (57). En plus de l'eau que les patients buvaient, ils recevaient en parallèle un solution avec un mélange d'acides aminés, d'acide ascorbique et de fursulthiamine afin de limiter le risque de détérioration rénale ou hépatique. L'étude conclut que le jeûne améliore de manière significative par rapport au bras contrôle (groupe de non jeûneurs) : les douleurs abdominales, les diarrhées, les nausées, l'anxiété et l'interférence dans la vie quotidienne. Les patients jeûneurs ont également significativement diminué leur consommation de médicaments (anxiolytiques et antidépresseurs) (57).

Différentes hypothèses sont faites sur les mécanismes responsables de ces résultats : tout d'abord la mise au repos du tube digestif entrainerait une désensibilisation aux aliments mal tolérés et donc une diminution du réflexe gastro-colique (réflexe déclenché par la stimulation gastrique à l'arrivée du bol alimentaire et entraînant l'activation motrice de l'intestin, notamment du colon). Le jeûne pourrait également provoquer des modifications neuroendocriniennes et ainsi avoir un impact positif sur l'anxiété et *in fine* les symptômes digestifs (57).

Cette étude apporte une première contribution à l'impact du jeûne sur le syndrome de l'intestin irritable et au vu des résultats, justifie le fait d'investiguer avec des nouvelles études cliniques sur l'évaluation de jeûne comme une potentielle thérapie pour le syndrome de l'intestin irritable.

Tableau 4 : Synthèse de l'étude intitulée « Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome »

Méthodes	Suivi	Participants	Interventions	Critères	Commentaires
Kanazawa and Fukudo 2006 <i>Rheumatology</i>					
RCT 2 groupes en parallèle - En ouvert - Randomisation : Si une chambre individuelle était disponible après les 4 semaines de pré traitement de base, le patient était inclus dans le bras jeûne, sinon dans le bras contrôle Mono centrique - "hôpital universitaire de Tokoku" Japon	Suivi : 12 semaines - 4 semaines de traitement de base - 10 jours de jeûne - 5 jours de réalimentation - 6 semaines de suivi Mesures : A l'inclusion puis à 4, 10 et 12 semaines.	- syndrome de l'intestin irritable suivant les critères du ROME III et du Manning. Exclusions : Autres désordres organiques de l'intestin Prétraités : 84 Patients randomisés : 58 patients - 36 : jeûne - 22 : contrôle	Pour tous : 4 semaines de pharmacothérapie (antidépresseurs ou maléate de trimebutine) et de psychothérapie brève Pour les patients sans amélioration : -Groupe jeûne : 10 jours de jeûne, suivis de 5 jours de réalimentation progressive de 225 à 2100 kcal /jour. Pendant le jeûne la pharmacothérapie est interrompue Puis 4 semaines de suivi -Groupe contrôle : 6 semaines de suivi sans traitement.	Principaux -Symptômes gastro-intestinaux (6) -Symptômes psychologiques (3) -Qualité de vie liée à la santé - Quantité de médicaments pris	-méthode de randomisation non adéquate -Evaluation multiple faite sans ajustement

RCT : randomized controlled trial

Ce tableau, tiré de (2), synthétise l'étude de Kanazawa and Fukudo 2006 *Rheumatology* qui est un essai randomisé contrôlé (RCT) réalisé avec un protocole ouvert (patients et médecins au courant du traitement réellement reçu). Les patients inclus ont un syndrome de l'intestin irritable diagnostiqué selon les critères cliniques établis dans ROME III et Manning (listes de critères prenant notamment en compte les douleurs ou les malaises abdominaux récurrents depuis au moins 3 mois, la fréquence des selles, l'apparence des selles, etc.). Six symptômes gastro-intestinaux et trois symptômes psychologiques sont évalués.

3.3.3.5 Impact du jeûne sur le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont deux sujets en vogue ces dernières années et la recherche et les études ne cessent de s'y intéresser. Pour l'instant, la recherche s'intéresse plus à l'impact des aliments sur le microbiote et les MICI qu'à l'impact du jeûne en tant que tel, mais j'ai tout de même trouvé quelques études s'intéressant spécifiquement à l'impact du jeûne.

3.3.3.5.1 Impact du jeûne dans les maladies inflammatoires chroniques

Une étude publiée en 2019 a évalué des patients hospitalisés dans le cadre d'une poussée inflammatoire pour une MICI. Il y avait 2 groupes : un groupe de jeûneurs et un groupe de non jeûneurs, l'étude n'a pas conclu à une différence d'efficacité entre le jeûne et l'alimentation dans le cadre du traitement de cette poussée (56).

3.3.3.5.2 Impact du jeûne sur le microbiote

L'impact du jeûne prolongé sur le microbiote a été étudié chez la souris et chez l'homme (59). On ne sait pas exactement comment, mais on constate une augmentation de plusieurs bactéries dans la sphère intestinale : notamment *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia mucinophila*, qui sont deux bactéries considérées comme positives, au sens où elles provoquent un environnement intestinal anti-inflammatoire ayant probablement un effet bénéfique sur les maladies inflammatoires de l'intestin (59).

D'une manière générale, la communauté scientifique spécialisée sur les MICI pense qu'il serait intéressant de plus investiguer sur les potentiels effets thérapeutiques du jeûne, à l'image du docteur Guillaume Bonnaud, président du CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie) qui a notamment pris la parole à travers plusieurs forums au cours de l'année 2020 afin de sensibiliser la communauté sur le sujet.

La mise en place d'études robustes et la considération du jeûne comme une thérapie alternative seraient donc vraiment intéressantes, surtout lorsque l'on sait que sont des pathologies très invalidantes à ce jour, avec des traitements lourds et coûteux ne pouvant pas guérir totalement ces maladies.

3.4 Jeûne et cancers

Les effets du jeûne sur le cancer étant un sujet très médiatisé ces derniers temps, il me semble essentiel de rappeler qu'à ce jour l'OMS (organisation mondiale de la santé), le WCRF (World Cancer Research Fund) et l'INCa (Institut National du Cancer) ne recommandent pas la pratique du jeûne dans le cadre d'un cancer, de par le trop faible niveau de preuves scientifiques démontrant un effet bénéfique pour les patients. En effet, les preuves scientifiques mettant en lumière des effets préventifs ou thérapeutiques du jeûne sur le cancer se basent sur études animales ou sur des études au niveau cellulaire qui ne sont pas nécessairement extrapolables à l'Homme. Il existe plusieurs témoignages de patients ayant jeûné de leur propre initiative avec des résultats spectaculaires sur leurs tumeurs mais ces cas restant exceptionnels et non encadrés par une équipe médicale, je choisis de ne pas plus les développer dans cette thèse et de me focaliser sur les résultats démontrés et obtenus chez les animaux.

3.4.1 Définition et physiopathologie

Selon la définition l'Institut National du Cancer un cancer est : « une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. » (60). La prolifération des cellules cancéreuses est liée à l'expression par ces cellules d'oncogènes (catégorie de gènes qui miment l'effet de facteurs de croissance pour des cellules cancéreuses). Le développement d'une tumeur est complexe et fait intervenir de nombreuses voies de signalisations cellulaires (par exemple IgF1, PDGF et VEGF) que je ne peux pas toutes détailler (61).

3.4.2 Traitement, la chimiothérapie

Sans entrer dans un niveau de détail trop élevé, la chimiothérapie est le traitement médicamenteux de référence du cancer ; c'est un traitement qui agit par voie systémique. La chimiothérapie vise à détruire ou à empêcher de se multiplier les cellules cancéreuses mais elle touche également les cellules saines, ce qui peut entraîner des effets secondaires graves sur des cellules normales, des cellules épithéliales, des cellules précurseurs hématies, des leucocytes, des plaquettes, etc...(62).

3.4.3 Effets du jeûne en oncologie

3.4.3.1 Differential Stress Resistance

Le fait de jeûner, la privation de nutriments, de glucose, est perçu comme un stress pour la cellule. Un des mécanisme du jeûne qui pourrait entraîner un effet bénéfique dans le cadre du traitement d'un cancer serait le Differential Stress Resistance (DSR). Ce mécanisme a été étudié chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* et chez la souris par le professeur Longo et son équipe (63, 64). Afin de mener leurs études, le professeur Longo et son équipe ont injecté aux souris étudiées des cellules tumorales, plus précisément des cellules de neuroblastomes murins NXS2. Puis, après une période de jeûne de 48 heures, ils ont traité les souris par chimiothérapie avec de fortes doses d'etoposide (80 mg/kg)(64). Les résultats sont les suivants : pour le groupe de souris ayant jeûné (soit 28 souris) seule une souris est morte et pour le groupe de souris n'ayant pas jeûné (soit 37 souris) 20 souris sont mortes. Les résultats montrent également une différence significative entre les deux groupes pour le développement de la tumeur et pour la survie (64).

Si ces études suggèrent que jeûner va avoir pour effet de développer un état de protection vis à vis des dégâts provoqués par la chimiothérapie ; il est important de préciser que bien que le jeûne semble réduire les effets de la chimiothérapie (toxicité de la chimiothérapie) sur les cellules saines, il réduit également les effets de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses, on rapporte notamment une protection partielle des cellules NXS2 vis à vis des fortes doses d'etoposide (64).

Pour les auteurs, les résultats suggèrent que la période de jeûne permet à l'etoposide de tuer une majorité des cellules cancéreuses ou de ralentir leur développement et la potentielle formation de métastase. Cependant il est peu probable que ces résultats soient liés à un

ralentissement du développement des cellules cancéreuses puisqu'il faut au moins 35-60 jours aux métastases pour causer la mort (64).

Différents mécanismes entrent en jeu pour obtenir ces effets :

3.4.3.2 Les voies IGF1/Akt/mTOR et AMPK

Dans une cellule, la voie la plus touchée par une privation de glucose est la voie IGF1/Akt/mTOR. La diminution de la glycémie dans la cellule inhibe Akt qui inhibe la voie mTOR. Cette voie ayant des effets anti-apoptotiques et pro-angiogéniques participe grandement au développement d'une tumeur. L'inhiber va donc dans le sens de limiter la prolifération cellulaire au niveau d'une tumeur. En situation de jeûne, on constate également une diminution des facteurs de croissance comme l'IGF1 . Parallèlement, la voie AMPK est activée. Cette voie a un rôle important dans la mort de la cellule. Son activation va également dans le sens de limiter la prolifération cellulaire (65).

3.4.3.3 L'autophagie

L'autophagie est un mécanisme qui permet à la cellule de dégrader une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites cellulaires) pour fonctionner à moindre coût énergétique et de le recycler en substrats énergétiques. L'autophagie a également un effet de détoxification cellulaire (66).

Le jeûne induit l'autophagie et la synthèse d'enzyme anti-oxydants, il en découle une augmentation des facteurs de résistance au stress et *in fine* une activation des mécanismes de protection cellulaire, des mécanismes de protection vis à vis du stress oxydatif et des molécules cytotoxiques (comme l'etoposide) (65).

L'ensemble de ces mécanismes induits par le jeûne vont permettre à la cellule saine de survivre face à la toxicité de la chimiothérapie et donc de potentiellement limiter les effets secondaires de la chimiothérapie (65). Cependant, ce que les auteurs ne mettent pas en évidence est que ces mécanismes sont communs pour les cellules saines et pour les cellules cancéreuses. Ils permettent la protection de toutes les cellules, ce qui fait qu'*in fine* l'ensemble des mécanismes induits par le jeûne pourraient potentiellement induire une chimiorésistance et avoir des conséquences dramatiques pour les patients (67).

De plus, ces résultats ne sont pas extrapolables à ce jour chez l'Homme et les différentes grandes institutions en cancérologie ne recommandent pas le jeûne dans la stratégie thérapeutique actuelle. Il serait en revanche intéressant de continuer les recherches chez l'Homme avec encore une fois des études fiables et robustes permettant d'avancer des preuves cliniques chez l'Homme.

3.5 Discussion autour de la mise en place et de la méthodologie des études

Comme expliqué précédemment, la plupart des études cliniques réalisées chez l'Homme ne font pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique (2). En effet, la plupart des essais cliniques réalisés ne répondent pas aux exigences de la médecine actuelle pour obtenir une preuve scientifique fiable. Cela s'explique logiquement par plusieurs paramètres liés au fait de jeûner (voir figure 8) :

- Mettre en place une étude en double aveugle est complètement impossible, les patients savent forcément s'ils mangent ou non. Il est donc plus compliqué d'évaluer l'effet placebo.
- La randomisation et l'observance sont deux paramètres compliqués à mettre en place dans ces études. Jeûner demande un certain engagement, il est difficile de forcer quelqu'un à ne pas manger et de la même manière les personnes enclines à jeûner vont souvent être convaincues d'un effet bénéfique du jeûne et donc potentiellement avoir un effet placebo (ou nocebo si la randomisation les place dans le groupe qui ne jeûne pas). De même recruter un nombre de patients assez important pour mettre en place une étude reste relativement compliqué en fonction des mentalités vis à vis du jeûne (d'où l'utilité de sensibiliser à ses potentiels bénéfices).
- Il y a différentes pratiques du jeûne, que ce soit en terme de durée ou d'apports, avec des critères d'évaluation variées en fonction de chaque pathologie. Il est donc compliqué de mettre en place un protocole reproductible.

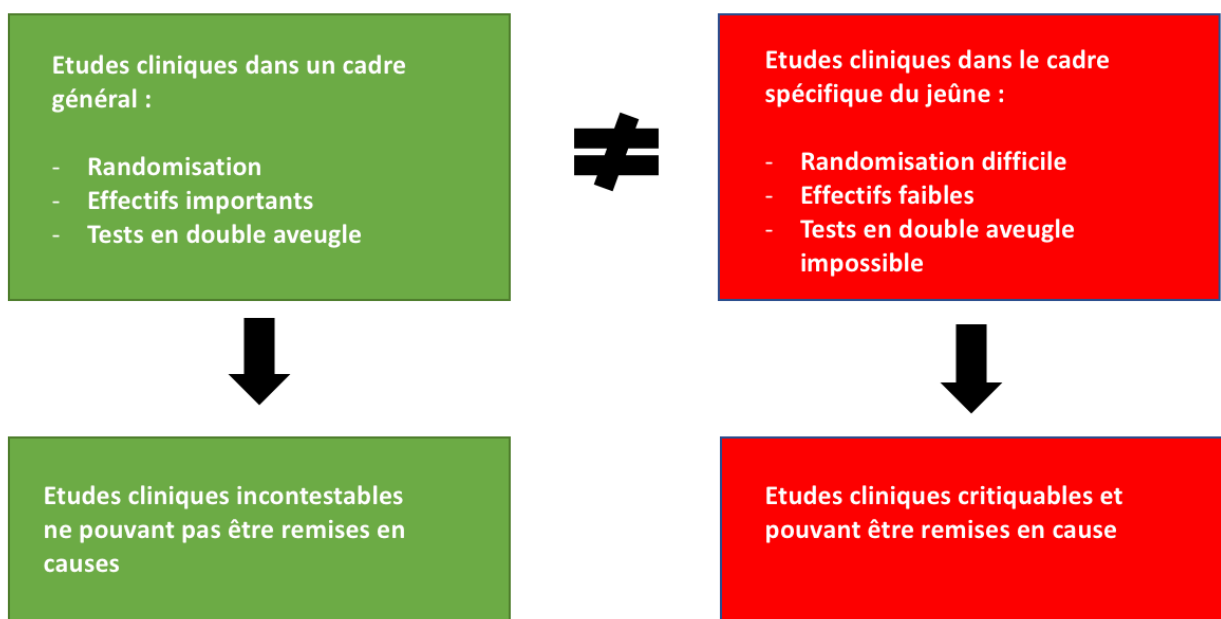


Figure 8 : Différences entre une étude clinique normale et une étude scientifique sur le jeûne.

Nous sommes donc face à une réalité du coût des études et du manque de volonté de la part des investisseurs, puisque la communauté scientifique est désireuse de plus de preuves sans que pour autant plus d'études soient mises en place. Une hypothèse pour expliquer cela, peut-être la crainte du manque de retour sur investissement d'un point de vue financier pour ce type de recherche. En effet, ici aucune molécule n'est développée et donc commercialisable puisqu'on est sur un acte de non consommation. Cependant, un accompagnement médical et un encadrement sont essentiels. Ce qui coûte également de l'argent mais ce qui n'en rapporte pas nécessairement aux investisseurs classiques de la recherche clinique. La preuve en est, c'est aujourd'hui un établissement clinique privé (à savoir la clinique Buchinger) qui apparaît comme l'acteur majeur de la recherche clinique sur le jeûne.

Bien que médiatisé, le jeûne a également sa part de mauvaise publicité ces dernières années. En 2012, la MIVILUDES (mission interministérielle de vigilance et de de lutte contre les dérives sectaires) a publié un guide dans lequel elle met en garde contre plusieurs groupes sectaires pratiquant le sport et le jeûne de manière intensive et pouvant entraîner un grand danger pour ses pratiquants. Ces groupes sectaires participent donc à la décrédibilisation du jeûne d'un point de vue scientifique.

Considérer le jeûne comme un outil thérapeutique crée également un changement de paradigme par rapport à la médecine du 20^{ème} siècle. En effet, au cours du 20^{ème} siècle, toute une génération de professionnels de santé a été formée dans une logique où l'arsenal pharmaceutique s'est grandement développé et où donc prescrire devenait souvent la règle, tout cela associé à un fort développement de l'automédication. L'OMS considère d'ailleurs la surconsommation de médicaments comme un problème mondial majeur (69). Utiliser le jeûne et donc la non consommation comme un outil thérapeutique peut donc aller à contre-courant de la pensée générale à l'ère de la surconsommation.

Conclusion

Le jeûne a occupé, et occupe encore aujourd'hui, une place importante dans notre société. Bien qu'il soit pratiqué de différentes manières à travers le monde et pour différentes raisons (spirituelle, religieuse, revendicative, traditionnelle...) Il est parvenu à rester dans le mode de vie de l'espèce humaine et a traversé les siècles.

Nous avons pu voir que la faculté de jeûner est probablement une adaptation évolutive qui se traduit par un changement de métabolisme dans l'organisme en situation de jeûne. Cette faculté nous a sûrement permis, en tant qu'espèce, de faire face à des périodes où il était plus compliqué de s'alimenter.

De plus, la plupart des études scientifiques réalisées pour évaluer son efficacité thérapeutique, ont été faites soit sur des modèles animaux pas nécessairement transposables à l'Homme, soit avec une méthodologie remise en cause par une partie du corps médical. Les résultats les plus fiables à ce jour sont son effet préventif sur les maladies cardiovasculaires par la diminution des facteurs de risque associés (jeûne Buchinger).

Pour être acceptées par les autorités de santé, les études sur le jeûne devraient être validées sous forme d'études contrôlées randomisées et en double aveugle. Cependant, certains de ces critères ne peuvent être remplis pour des raisons évidentes et la communauté scientifique manque d'investissements financiers pour mener de nouvelles études sur ce sujet ayant pourtant du potentiel.

D'une manière empirique, le jeûne a su faire ses preuves mais il reste essentiel que de nouvelles études chez l'Homme soient mises en place avant de pouvoir réellement conclure à une efficacité thérapeutique et l'inclure dans notre arsenal médical.

En attendant, la pratique se doit d'être encadrée au mieux par des professionnels de santé afin de limiter tous risques pour les patients.

En tant que professionnel de santé, il me semble essentiel de s'intéresser à cette alternative thérapeutique que pourrait être le jeûne. D'une part dans l'intérêt des patients, toutes les solutions permettant de soulager des symptômes ou même de guérir doivent être évaluées. D'autre part dans l'intérêt de notre système de santé, le jeûne nécessite certes un suivi et un encadrement médical mais il n'est pas très compliqué à mettre en œuvre et engendrera probablement moins de coût que beaucoup de thérapies médicamenteuses.

Pour conclure, quelle que soit l'opinion que l'on ait sur le jeûne, notre manière de nous alimenter change et il est important de ne pas oublier qu'au cours du temps, nous avons connu, en tant qu'espèce, des périodes de jeûnes auxquelles nous avons su nous adapter et évoluer.

Je finirai sur les mots de Paracelse, qu'il me semble bon d'adapter à notre alimentation moderne : « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison »

Références bibliographiques

1. Jeûne : Définition de jeûne [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/je%C3%BBne>
2. Gueguen J, Dufaure I, Barry C, Falissard B. Évaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm U669 à la demande du ministère de la Santé ; Janvier 2014.
3. H.M. Shelton. Le jeûne. 2^{ème} édition (5juillet 2002). Courrier du livre ; 360 p.
4. Que commémore Tisha Beav, « le jour le plus triste » de la tradition juive ? La Croix [Internet]. 1 août 2017 [cité 1 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Religion/Judaisme/commemore-Tisha-Beav-jour-triste-tradition-juive-2017-08-01-1200867044>
5. JC Noyé. Le grand livre du jeûne. Albin Michel. 2007. 352 p.
6. Code de Droit Canonique - IntraText [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: http://www.vatican.va/archive/FRA0037/_P4L.HTM
7. Ramadan : respecter la prescription médicale ou divine ? [Internet]. Allo docteurs. 2012 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-ramadan-respecter-la-prescription-medicale-ou-divine-_7802.html
8. Les pratiques religieuses chez les musulmans [Internet]. IFOP. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/les-pratiques-religieuses-chez-les-musulmans/>
9. C.A. Jones JDR. Encyclopedia of Hinduism. Facts on File. 2006. 552 p.
10. Lancement d'un jeûne interreligieux contre la violence [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: http://www.lavie.fr/spiritualite/lancement-d-un-jeune-interreligieux-contre-la-violence-10-02-2015-60412_22.php
11. 1909 : la grève de la faim des suffragettes [Internet]. RetroNews. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.retronews.fr/politique/echo-de-presse/2019/11/03/greve-de-la-faim-suffragettes>
12. Gandhi begins fast in protest of caste separation [Internet]. HISTORY. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.history.com/this-day-in-history/gandhi-begins-fast-in-protest-of-caste-separation>
13. Dr J.P Willem. Le jeûne : Une méthode naturelle de santé et longévité. Tredaniel. 192 p.
14. Naturopathie. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Naturopathie&oldid=182033606>
15. Thierry de Lestrade. Le jeûne, une nouvelle thérapie ? Arte Editions. 2015. 256 p.
16. Le Jeûne [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=jeune_th
17. Cliniques de Jeûne & de Médecine Intégrative BUCHINGER WILHELMI [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/>
18. Thierry de Lestrade SG. Le jeûne, une nouvelle thérapie ? [Internet]. Arte; 2011. Disponible sur: <https://www.arte.tv/fr/videos/043980-000-A/le-jeune-une-nouvelle-therapie/>
19. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. PLoS One. 2019;14(01).
20. F. Wilhelmi de Toledo HH. L'art de jeûner. Jouvence. 2014. 224 p.
21. Yamamoto H, Suzuki J, Yamauchi Y. Psychophysiological study on fasting therapy. Psychother Psychosom. 1979;32(1-4):229-40.

22. Collège des Enseignants de Nutrition. La dépense énergétique. 16.
23. Delarue J. Utilisation des substrats énergétiques. Cahier de nutrition et de diététique. 2004;39(5):360-4.
24. Leverve X. Homéostasie énergétique et métabolisme glucido-lipidique: pourquoi deux substrats différents? Cahier de nutrition et de diététique. 2005;40(3):161-5.
25. Delarue J. Glucides. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 juin 2020]. p. 39-56. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_4
26. Jeûne thérapeutique médicalisé - Physiologie du jeûne [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://www.jeune-therapeutique.fr/physiologie-du-jeune/>
27. Leverve X, Fontaine E, Péronnet F. Bioénergétique. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 juin 2020]. p. 13-28. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_2
28. Ferreira A, Petretti C, Vasina B. Biologie de l'alimentation humaine: Tome 1. Levallois-Perret: STUDYRAMA; 2015. 556 p.
29. Portha B. Insuline: de la production au mode d'action. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 3 août 2020]. p. 161-81. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_12
30. Ferré P. Métabolisme énergétique des lipides. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 juin 2020]. p. 93-102. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_7
31. Beaufrère B, Leverve X. Physiologie du jeûne. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 4 août 2020]. p. 423-34. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_31
32. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1 juin 1995;268(6):E1161-6.
33. Pollay M, Stevens FA. Starvation-induced changes in transport of ketone bodies across the blood-brain barrier. *J Neurosci Res.* 1980;5(2):163-72.
34. Cétogenèse. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=C%C3%A9togen%C3%A8se&oldid=153203332>
35. Cynober L. Acides aminés (structure, essentialité, transport, métabolisme). In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 juin 2020]. p. 57-73. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_5
36. Attaix D, Boirie Y. Métabolisme protéique. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 juin 2020]. p. 75-92. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_6
37. Jérôme L. L'appellation "jeûne thérapeutique" est-elle fondée ou usurpée? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme. [PhD Thesis]. Université Joseph Fourier; 2012.
38. Cahill GF. Starvation in Man. *N Engl J Med.* 19 mars 1970;282(12):668-75.
39. Schlienger J-L. Nutrition et thyroïde. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet].

- Paris: Springer; 2007 [cité 4 août 2020]. p. 193-201. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_14
40. van der Heyden JT, Docter R, van Toor H, Wilson JH, Hennemann G, Krenning EP. Effects of caloric deprivation on thyroid hormone tissue uptake and generation of low-T3 syndrome. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 août 1986;251(2):E156-63.
 41. Que Y-A, Bracco D, Chioléro RL. Aspects métaboliques et nutritionnels des catécholamines et des glucocorticoïdes. In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 4 août 2020]. p. 183-91. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_13
 42. Martinez B, Khudyakov J, Rutherford K, Crocker DE, Gemmell N, Ortiz RM. Adipose transcriptome analysis provides novel insights into molecular regulation of prolonged fasting in northern elephant seal pups. *Physiol Genomics*. 1 juill 2018;50(7):495-503.
 43. Secor S, Carey H. Integrative Physiology of Fasting. *Compr Physiol*. 15 mars 2016;6:page 789.
 44. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS ONE* [Internet]. 2 janv 2019 [cité 25 avr 2021];14(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314618/>
 45. Goldhamer AC, Lisle DJ, Sultana P, Anderson SV, Parpia B, Hughes B, et al. Medically Supervised Water-Only Fasting in the Treatment of Borderline Hypertension. *J Altern Complement Med*. 1 oct 2002;8(5):643-50.
 46. Qu'est-ce que le « foie gras » non alcoolique ? [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/steatose-hepatique/definition-facteurs-risque>
 47. Drinda S, Grundler F, Neumann T, Lehmann T, Steckhan N, Michalsen A, et al. Effects of Periodic Fasting on Fatty Liver Index—A Prospective Observational Study. *Nutrients*. nov 2019;11(11):2601.
 48. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell*. 22 août 2019;178(5):1102-1114.e17.
 49. González OA, Tobia C, Ebersole JL, Novak MJ. Caloric restriction and chronic inflammatory diseases. *Oral Dis*. janv 2012;18(1):16-31.
 50. Almeneessier AS, BaHammam AA, Alzoghaibi M, Olaish AH, Nashwan SZ, BaHammam AS. The effects of diurnal intermittent fasting on proinflammatory cytokine levels while controlling for sleep/wake pattern, meal composition and energy expenditure. *PloS One*. 2019;14(12):e0226034.
 51. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoïde>
 52. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. févr 1980;23(2):137-45.
 53. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 12 oct 1991;338(8772):899-902.
 54. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 janv 2009;(1):CD006400.
 55. Asthme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/asthme>
 56. Park YE, Park Y, Park SJ, Kim TI, Kim WH, Kim JN, et al. Is fasting beneficial for hospitalized patients with inflammatory bowel diseases? *Intest Res*. janv 2020;18(1):85-95.

57. Kanazawa M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med.* 2006;13(3):214-20.
58. Reconnaître le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
59. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* mai 2015;127(9-10):394-8.
60. Définition cancer [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
61. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 7 janv 2000;100(1):57-70.
62. Définition chimiothérapie [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>
63. Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 1 avr 2018;29(4):271-80.
64. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 juin 2008;105(24):8215-20.
65. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer.* nov 2018;18(11):707-19.
66. Di Biase S, Longo VD. Fasting-induced differential stress sensitization in cancer treatment. *Mol Cell Oncol* [Internet]. 10 déc 2015 [cité 25 avr 2021];3(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909408/>
67. Joffre C, Djavaheri-Mergny M, Pattingre S, Giuriato S. L'autophagie : le yin et le yang des cancers. *médecine/sciences.* 1 mars 2017;33(3):328-34.
68. Difficultés liées à la réalisation des études [Internet]. *Le jeûne thérapeutique.* 2014 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://jeunetherapeutiquecontroverse.wordpress.com/difficultes-liees-a-la-realisation-des-etudes/>
69. OMS | Usage rationnel des médicaments [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/fr/

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

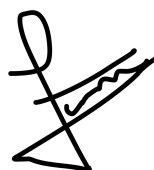
Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

Lu et approuvé



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21102487**

N° Thèse : **67**

Nom et Prénom : **Mathieu FAVREAU**

Sujet :
« Le jeûne : histoire, physiologie, intérêts préventifs et thérapeutiques sur la santé »

Tours, le : **28/09/2021**

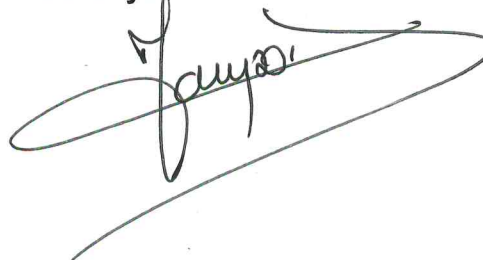
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Pierre BESSON



Vu et Transmis :

Le Doyen



FAVREAU MATHIEU

N° 67

TITRE DE LA THÈSE

« Le jeûne : histoire, physiologie, intérêts préventifs et thérapeutiques sur la santé »

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le jeûne est un sujet de plus en plus médiatisé ces dernières années et souvent associé à une certaine hygiène de vie, une détoxification, voir à une pratique thérapeutique.

On pratique le jeûne selon différentes convictions : religieuses, revendicatives, thérapeutiques. En France, la pratique est méconnue du corps médical alors qu'elle est utilisée ailleurs dans le monde, notamment chez nos voisins en Allemagne.

Au cours d'un jeûne long, notre métabolisme va s'adapter. On distingue 3 phases : la phase protéique, la phase cétonique et la phase terminale.

Différents mécanismes entrent en jeu dans ce changement de métabolisme, notamment le cerveau qui s'adapte afin d'être capable d'utiliser les corps cétoniques.

Il existe peu d'études scientifiques réalisées avec une méthodologie adaptée, il est par exemple impossible de réaliser les études en double aveugle. Cependant, les études existantes semblent indiquer un intérêt pour certaines pathologies inflammatoires et cardiaques. Il reste essentiel de confirmer ses résultats par d'autres études.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Jeûne, Fasting, physiologie, nutrition, maladies inflammatoires, métabolisme cétonique

JURY

PRÉSIDENT : Mme MAHÉO Karine, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

MEMBRES :

M. BESSON Pierre, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BAUDOUIN Maxime, Pharmacien, Pharmacie du Grand Marché - TOURS

Mme BORN Emmanuelle, Pharmacien, Institut Mondor de recherche biomédicale - PARIS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas » - 27 août 2021