

Mémoire de Maîtrise en médecine N°1

**Y a-t-il un bénéfice du jeûne chez la personne en bonne santé et chez le sujet malade ?**

**Etudiante**

Adeline de Camaret

**Tuteur**

Prof. François Pralong

Dpt d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

**Co-tutrice**

Dresse Pauline Coti Bertrand

Dpt d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

**Expert**

Prof. Luc Tappy

Dpt d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

**Lausanne, Décembre 2015**

# Tables des matières

<b>1</b>	<b>Introduction : du jeûne méditatif au jeûne de jouvence .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Méthode .....</b>	<b>3</b>
2.1	<b>Les différentes modalités et types du jeûne .....</b>	<b>4</b>
2.2	<b>Les populations cibles .....</b>	<b>4</b>
2.2.1	Le jeûne du sujet en santé (B. Beaufrère, X. Leverve) (8) .....	4
2.2.2	Le jeûne du sujet en surcharge pondérale ou obèse .....	5
2.2.3	Le jeûne du sujet malade (J.-C. Preiser, P. Devos)(8) .....	5
2.2.4	Le jeûne du sujet sportif .....	6
<b>3</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>6</b>
3.1	<b>Les origines du jeûne .....</b>	<b>6</b>
3.1.1	Le jeûne religieux et politique .....	6
3.1.2	Le jeûne en santé .....	7
3.2	<b>Les aspects bénéfiques du jeûne .....</b>	<b>9</b>
3.2.1	La perte de poids volontaire .....	9
3.2.2	La longévité accrue .....	10
3.3	<b>Le jeûne inefficace ou à effets néfastes .....</b>	<b>14</b>
3.3.1	Faim et reprise de poids .....	14
3.3.2	Fatigue et santé psychique .....	14
3.3.3	Augmentation de l'incidence et de la progression des cancers.....	15
3.3.4	Conséquences transgénérationnelles.....	16
3.3.5	Autres effets néfastes .....	17
<b>4</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Conclusion et recommandations .....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Références .....</b>	<b>20</b>

## 1 Introduction : du jeûne méditatif au jeûne de jouvence

Le jeûne est à la mode. On le retrouve dans les magazines féminins, de psychologie ou encore religieux, mais aussi à la télévision, comme avec l'émission de Sylvie Gildman et de Thierry De Lestrade diffusée sur Arte en septembre 2013 ayant suscité l'intérêt de plus de 110'000 Français (1). Dans les médias anglo-saxons, c'est le programme de Micheal Mosley « Eat, Fast, Live Longer » diffusé par la fameuse chaîne BBC en août 2012 qui rencontre un succès non moins spectaculaire, ayant été visionné par plus de 2.5 millions de personnes (2). Enfin, l'intérêt grandissant du grand public pour le jeûne se témoigne également par une littérature toujours plus fleurissante à ce sujet : des approches de plus en plus nombreuses sur l'expérience du jeûne apparaissent dans les rayons de diététique ou de régime. « Jeûne, yoga et randonnée », « L'art de jeûner », « le régime 5 : 2 » issu de l'émission outre-Manche ou encore « Le jeûne : une nouvelle thérapie », tiré de l'émission télévisée du même nom en sont les exemples les plus récents. Pourtant, chacun de ces articles, émissions, ou livres propose des approches différentes du jeûne que le lecteur peut confondre. Il serait alors perdu dans un trop grand nombre d'informations mêlant différentes pratiques avec différents effets, potentiellement contradictoires... Comment différencier parmi la grande famille des jeûnes celui répondant à une quête spirituelle, de celui promettant jouvence et bonne santé ? Comment ne pas attribuer de fausses allégations à un certain type de jeûne, ayant confondu ses vertus avec celles d'une autre forme de jeûne ? Le jeûne thérapeutique pratiqué dans les cliniques russes ou allemandes est-il comparable au jeûne pratiqué comme régime dans le « Fast diet » ou encore à celui se rapprochant d'une semaine de vacances méditatives dans le sud de la France ? Que croire des merveilles racontées au sujet de ce nouveau sauveur de jeunesse, de ce soi-disant bain de jouvence ? Les nouvelles perspectives du jeûne, telles que la prévention de maladies ainsi que l'amélioration symptomatique de certaines pathologies, déclamées par les médias actuels, impliquent l'intervention du milieu médical. En effet, la clarification des messages relatifs au jeûne semble importante pour que les médecins soient informés sur les réels effets de cette pratique « à la mode », et soient en mesure de répondre aux questions de leurs patients, auxquelles ils vont potentiellement se voir confrontés.

Notre réflexion sera introduite par une analyse de l'évolution historique du jeûne et ses différentes modalités. Elle se poursuivra avec l'exploration de la littérature scientifique afin d'identifier les vertus du jeûne ainsi que ses effets néfastes, en tentant de différencier les populations concernées par de tels effets. Dans une dernière partie, seront émises des recommandations claires qui se baseront sur les conséquences observables du jeûne, prouvées scientifiquement.

## 2 Méthode

Il s'agit, dans ce chapitre, de présenter les méthodes de recherche utilisées pour la rédaction de ce travail, mais aussi de clarifier les différents types de jeûne et populations cibles qui sont l'objet de ces études, afin de permettre une meilleure appréciation des résultats.

Les origines du jeûne ont été abordées par la lecture du livre grand public de Jean-Claude Noyé, journaliste qui fait référence sur cette thématique.

La revue de la littérature scientifique a été effectuée durant la période d'octobre 2013 à avril 2014 sur les bases de données « pubmed », « medline » et « web of science » en utilisant les termes « fasting, fast, Caloric restriction, Intermittent fasting, Alternate day fasting » comme premiers mots-clés de recherche, en élargissant les domaines de recherche selon les nouveaux aspects mis en évidence dans les articles précédents. La qualité des articles a ensuite été évaluée selon leur « indice factor (IF) » ainsi que leur niveau de preuve scientifique. Le choix des articles s'est d'abord concentré

sur les articles à IF élevé ainsi que sur les niveaux de preuve A des méta-analyses pour s'élargir ensuite à des articles de qualité inférieure.

## 2.1 Les différentes modalités et types de jeûne

La littérature scientifique concernant de manière stricte le jeûne est limitée chez l'homme. Nous avons associé à notre recherche, la littérature de restriction calorique qui permet une comparaison nutritionnelle (poids et composition corporelle) mais pas métabolique.

Dans ce travail, 2 types de jeûne ont ainsi été distingués: la restriction calorique continue et le jeûne intermittent.

La restriction calorique, « caloric restriction » ou CR varie en durée (2 jours à 18 mois) et en intensité (10 à 100% des besoins journaliers). L'apport calorique peut être amené par un repas unique quotidien laissant place à 23h d'abstention de toute nourriture ou être fractionné en plusieurs petites collations au cours des 12h de la journée (3). Notons que l'apport alimentaire, même minime, répond aux caractéristiques d'une alimentation équilibrée. Parfois, les auteurs font référence au « dietary restriction » (DR) qui correspond à une restriction de certains aliments et n'est pas toujours associé à une réduction de l'apport énergétique (4). Seuls les articles concernant une restriction de l'apport énergétique ont été inclus dans l'analyse. Les principales études humaines de CR sont l'étude CALERIE, l'étude de la Biosphère ou celle du Minnesota. Des modèles de famine, de prisonnier de guerre ou de grève de la faim sont aussi analysés dans ce travail malgré le manque de données précises sur l'apport énergétique quotidien: ils sont considérés comme témoin des conséquences de restriction calorique à long terme.

Lors du jeûne intermittent, « Alternate Day Fasting » ou ADF, un jour de jeûne, où l'accès à la nourriture est restreint ou supprimé, s'alterne avec un jour de nourriture *ad libitum*. L'alternance dure le plus souvent entre 12h et 24h (5). Ce type de jeûne n'est pas forcément associé à une diminution globale de l'apport énergétique (4). D'autres formes de jeûne intermittent, incluent 2 à 4 jours de jeûne alternés avec 2 à 4 jours *ad libitum*. Bien que l'on retrouve parfois le terme IF (intermittent fasting) dans la littérature, nous garderons l'appellation ADF pour désigner l'ensemble de ces jeûnes intermittents (6). Les deux modalités d'ADF chez l'humain en santé ayant le plus souvent fait l'objet d'analyses scientifiques sont le ramadan islamique et le jeûne des Grecques Orthodoxes chrétiens (7).

## 2.2 Les populations cibles

Les études sur le jeûne portent principalement sur quatre populations différentes. Outre les modèles animaux, il s'agit de sujets en santé, de sujets en surcharge pondérale ou obèses, de sujets malades et de sujets sportifs. Comme nous allons le voir, la physiologie de la réponse au jeûne de ces populations varie par plusieurs aspects.

### 2.2.1 Le jeûne du sujet en santé (B. Beaufrère, X. Leverve) (8)

Il est important de différencier le jeûne court du jeûne prolongé. Le jeûne « court », concerne les périodes succédant l'état post-absorptif et peut durer de 12h à 3-5 jours. Le jeûne « prolongé » commence quant à lui vers le 5-7ème jour et peut durer plusieurs semaines.

Dans le jeûne court, le but principal de l'organisme est de fournir du glucose au cerveau par gluconéogenèse, à partir des acides aminés principalement, mais aussi du glycérol par lipolyse. Cependant, durant cette période, les pertes urinaires azotées (témoin du catabolisme protéique) restent équivalentes à celles observées lors d'une alimentation normale ce qui signifie qu'en l'absence d'apport azoté la balance devient très « négative » menant à une perte rapide de protéines. Le muscle est alors le principal producteur d'acides aminés par protéolyse. La synthèse

protéique est, en parallèle, réduite afin d'épargner les acides aminés issus de la protéolyse. Ceci contribue à la fonte musculaire rapide. Du point de vue hormonal, la diminution de l'insulinémie explique l'augmentation de la protéolyse, cette adaptation n'étant cependant que transitoire, la fonte protéique étant trop rapide pour être compatible avec la survie. Une adaptation visant à l'épargne protéique va donc se mettre en place de façon progressive, s'accompagnant d'une diminution régulière de la concentration de glucose.

Lors du jeûne prolongé, la perte azotée sera beaucoup moins marquée, accompagnée d'une élévation importante des corps cétoniques et de leur oxydation, remplaçant ainsi celle du glucose au niveau du cerveau. Le glucose est remplacé par les acides gras comme principal substrat énergétique des cellules. La réduction de la protéolyse associée au maintien de la protéosynthèse permet une décroissance plus lente de la masse musculaire.

Enfin, si le manque d'apport énergétique persévère, l'organisme passe à une troisième et dernière phase du jeûne, se caractérisant par une augmentation plasmatique du glucose, alors que celle des acides gras et des corps cétoniques s'effondre et par un catabolisme protéique qui augmente drastiquement. Ceci témoigne probablement des changements métaboliques indispensables à la reprise de l'activité motrice musculaire destinée à la recherche de nourriture. Cette dernière reste brève et mène rapidement au décès. Lors d'un jeûne prolongé, les changements de la composition corporelle concernent prioritairement la masse grasse et en phase terminale la masse viscérale.

## 2.2.2 Le jeûne du sujet en surcharge pondérale ou obèse

Les sujets en surcharge pondérale ou obèses semblent présenter une meilleure adaptation au jeûne que les sujets non obèses : l'observation de grévistes de la faim montre respectivement dans ces 2 groupes une survie de 200-300 jours et de 60-70 jours (8). Les modifications de la composition corporelle d'une personne obèse sont aussi moins marquées que celles de la personne non-obèse avec une masse maigre, plus importante et mieux conservée (72). L'oxydation protéique augmente moins (8) et diminue dans le temps de manière plus marquée chez la personne obèse (9). La néoglucogénèse tire son substrat prioritairement de la lipolyse (glycérol) et moins de la protéolyse (acides aminés glucoformateurs) : le glycérol contribue à 44% de la production nette de glucose chez l'obèse et à 24% chez le sujet non-obèse (67). Ceci peut expliquer une augmentation moins rapide des corps cétoniques chez la personne obèse (9). Lors du jeûne, la perte de poids intéresse donc prioritairement la masse grasse dans ce groupe d'individu.

## 2.2.3 Le jeûne du sujet malade (J.-C. Preiser, P. Devos)(8)

Le sujet malade, qui subit un stress, présente aussi des spécificités métaboliques lors de période de jeûne.

Le stress se définit comme la réponse à toute situation menaçante pour l'homéostasie et se déclenche par une agression menant à une série de mécanismes adaptatifs neurologiques, centraux, et autonomes, endocriniens, métaboliques, inflammatoires et immunitaires au niveau de l'organisme entier. A une phase inflammatoire aiguë succèdent une phase hypermétabolique puis une phase de récupération.

Les besoins énergétiques sont augmentés par le stress et découlent d'une dépense énergétique de repos (DER) accrue. L'hypercatabolisme musculaire fournit les acides aminés glucoformateurs et compense la baisse de cétogénèse hépatique induite par l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie. Le jeûne du sujet malade s'accompagne donc d'une fonte rapide la masse maigre et en particulier de la masse viscérale.

« L'apport d'énergie et de substrats nécessaires à la synthèse de protéines et à la réplication de cellules dans les tissus viscéraux est privilégié au détriment d'activités de stockage de réserves énergétiques et d'anabolisme, notamment musculaire. L'épuisement des réserves énergétiques et protéiques de l'organisme qui découle de ces mécanismes adaptatifs peut aggraver la morbidité et la mortalité des patients et retarde la convalescence et la guérison » (8).

#### 2.2.4 Le jeûne du sujet sportif

L'activité physique joue un rôle primordial dans la réponse de l'organisme au jeûne. En effet, l'oxydation protéique de la première phase du jeûne porte une atteinte rapide à la masse musculaire et peut être partiellement ralentie par la pratique d'activité sportive. L'augmentation de la protéosynthèse musculaire due à l'activité sportive oblige une certaine épargne protéique au niveau des muscles ainsi qu'une meilleure conservation de la masse musculaire.

### 3 Résultats

Nous allons dans ce chapitre faire un bref historique du jeûne puis analyser la littérature scientifique pour en distinguer les potentiels bienfaits des éventuels effets néfastes.

#### 3.1 Les origines du jeûne

L'histoire du jeûne semble commencer en même temps que celle des religions, où la pratique ascétique permettait aux fidèles une meilleure relation envers son prochain, et où la privation du plaisir propre ouvrait l'accès à une démarche altruiste. Pourtant, au 20<sup>ème</sup> siècle, cette philosophie première du jeûne se voit transformée comme un outil de communication, afin de défendre des idées politiques. Enfin, le jeûne va finir par s'introduire dans le milieu de la santé, prônant tantôt l'accès à la guérison, tantôt celui de la prévention de développement de maladies. Le jeûne semble ainsi réduit à une approche purement corporelle, au détriment de celle de l'esprit. Les bénéfices physiques du jeûne prennent dès lors une place importante. Jeûner pour rester mince, mais aussi pour garder une bonne forme physique et une bonne santé, jeûner pour vivre plus longtemps et mieux. « L'aspect spirituel et altruiste de la pratique du jeûne religieux, l'englobant dans une approche holistique, semble dès lors se heurter aux doctrines actuelles de développement personnel, où l'importance du corps prédomine » (10).

##### 3.1.1 Le jeûne religieux et politique

Le jeûne trouve son origine avec celles des principales religions, telles que le judaïsme, le christianisme, l'islam ou encore le bouddhisme et autres religions d'Orient. Le jeûne, au même titre que la démarche méditative et d'aide envers son prochain, sont des concepts communs aux principales religions monothéistes. Les textes sacrés témoignent d'ailleurs souvent d'épisodes de jeûne, rendant les fidèles sensibles à cette pratique. Le jeûne du Yom kippour, pratiqué par la communauté juive, correspond au jeûne de Moïse. Il est d'une durée de 40 jours et invite la population à solliciter la compassion et le pardon de Dieu. Pour les chrétiens, le carême se réfère au jeûne du Christ sur la croix et peut être vu comme une démarche imitative du Messie, mais aussi comme une pratique orientée vers l'attente de la venue du Christ ou encore comme une maîtrise des passions (10). Le Prophète et Bouddha étaient eux aussi également connus pour leurs jeûnes. Le jeûne religieux doit permettre à l'homme de se rapprocher de son prochain par l'acte charitable et de Dieu par la méditation et la prière, offrant une occasion à la rémission des péchés. Lors de la

pénitence bihebdomadaire chrétienne, il est recommandé aux fidèles de donner la nourriture économisée lors du jeûne à la veuve et à l'orphelin alors que lors du ramadan, l'exercice de la solidarité envers les plus démunis se témoigne par des repas distribués aux pauvres (10). De telles pratiques rendent compte de la véritable notion sociale de l'origine du jeûne, où il est un moyen d'éliminer toutes satisfactions pour soi pour ne se consacrer qu'à autrui. Gandhi relève également l'importance de la méditation que doit accompagner le jeûne : « Le jeûne ne suffit pas à tout ; et si le jeûne du corps ne s'accompagne de celui de l'esprit, il n'aboutit, nécessairement, qu'à l'hypocrisie et à la défaite » (10).

Pourtant, malgré les nombreuses recommandations religieuses poussant les fidèles vers la pratique ascétique, la religion chrétienne a vu décroître aux fils des siècles la pratique de cette vertu. Pour certains, il s'agit de la réduction du jeûne à la notion de pénitence qui a causé sa chute, alors que pour d'autres le mode de vie contemporain est responsable de la dissuasion de jeûner (10).

Lors du mois de jeûne du ramadan, les Musulmans s'abstiennent de manger et de boire du lever au coucher du soleil. Une période de jeûne de 12h (22h dans les régions polaires) alterne avec une période *ad libitum*. L'apport nutritif a lieu pendant la nuit et se constitue le plus communément d'un grand repas après le coucher du soleil et d'un repas léger avant le lever du soleil (11). Un grand nombre de facteurs confondants lors du jeûne islamique permettent d'expliquer les résultats très hétérogènes sur les effets du ramadan sur la santé (7). En effet, certaines études mettent en évidence une augmentation de l'apport calorique malgré la diminution en fréquence des repas et notent également une variation dans la composition des macronutriments (12, 13, 14). L'interdiction de fumer ou d'avoir recours à des médicaments durant les heures du jour, a sans nul doute un impact sur les différents bio-marqueurs relatifs à la santé (7).

Pour les Chrétiens grecques orthodoxes, il y a trois périodes de jeûne durant l'année. Durant le « jeûne de la nativité » (40 jours), le jeûneur doit s'abstenir des produits laitiers, des œufs, et de viande tous les jours, ainsi que de poisson et d'huile d'olive le mercredi et vendredi. Pendant le Carême (48 jours), il s'agit de se priver de produits laitiers, œufs, et viande ainsi que de poisson, avec abstention d'huile d'olive durant le weekend. Enfin, lors de l'Assomption (15 jours), il est interdit de consommer des produits laitiers, des œufs, de la viande et du poisson chaque jour ainsi que de l'huile d'olive le weekend. Relevons que tous les mercredis et vendredis est proscrite la consommation de fromage, œufs, poisson, viande, lait et huile d'olive même en dehors de périodes de jeûne (7). Il semble qu'il y ait une augmentation de la consommation de carbohydrates au dépend des lipides, tandis que l'apport calorique et protéique quotidien semblent peu modifiés.

Plus récemment, la pratique du jeûne s'est vue introduite dans d'autres domaines, comme ceux de la politique. Les jeûnes de Gandhi par exemple, s'inscrivent dans des démarches politiques de non violence, ayant inspiré de nombreux grévistes de la faim, utilisant dès lors le jeûne comme outil de protestation, comme un instrument politique (10).

« Une prise de conscience actuelle face à la crise énergétique qui se profile, pousse certains militants de *la Décroissance* à prôner l'apprentissage de la frugalité. Le but de ces démarches est de nous conduire à revoir notre mode de vie, notre rapport aux autres, au travail, à la production et à notre capacité ou non à lâcher prise. Ils nous sensibilisent sur les conséquences négatives de la consommation de nourriture très carnée, en rappelant par exemple que la production d'un kilo de protéine de bœuf demande une surface arable sept à dix fois plus grande qu'il n'en faut pour produire un kilo de protéine végétale » (10). C'est donc avec cette nouvelle prise de conscience écologique que le jeûne trouve une place toute particulière dans cette pédagogie de sobriété, qui proteste contre notre société de consommation (10).

### 3.1.2 Le jeûne en santé

De nos jours, le jeûne trouve sa place dans les rayons de diététique, comme outils de promotion de la santé, ou encore dans le grand registre de la psychologie grand public, comme outil prônant

l'épanouissement personnel. C'est à partir du 19<sup>ème</sup> siècle que certains médecins russes et américains allèguent une place particulière au jeûne dans le traitement des maladies chroniques telles que l'asthme, l'hypertension artérielle, la goutte, l'arthrose ou encore la dépression ou la schizophrénie (15).

Le livre de Thierry Lestrade « *Le jeûne, une nouvelle thérapie ?* » relate l'histoire de médecins désespérés devant la gravité de l'état de certains patients. Ces médecins, abandonnant toutes tentatives de traitement, observent cependant une évolution favorable de l'état global de leurs malades devenus incapables de se nourrir. Très vite, l'idée que l'absence de nourriture puisse être à l'origine de la guérison s'impose en tant qu'explication la plus vraisemblable. Cependant, face à la méfiance politique et des autorités médicales de l'époque, le jeûne thérapeutique rencontrera de nombreuses oppositions en Amérique. Ce n'est qu'un siècle plus tard, en 1970 et en Russie, que la première clinique de jeûne ouvrira ses portes sous l'influence du docteur Youri Nikolaev.

A la même période, l'Allemagne offre quant à elle un meilleur accueil à la pratique du jeûne thérapeutique, et de nombreux médecins participent à la création de centres de soins et d'écoles (15). La clinique Buchinger fait partie des établissements les plus connus proposant le jeûne comme moyen thérapeutique à des patients souffrant de maux chroniques. Cette thérapie propose une prise en charge holistique et réconcilie jeûne et dimension spirituelle.

Ce jeûne thérapeutique est à différencier du jeûne diététique (ou préventif), s'adressant à des personnes en bonne santé. Il ne prétend pas guérir des maladies, mais jouerait plutôt un rôle dans la prévention de certaines maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer ou encore la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. C'est à celui-là même que l'on attribue des vertus de longévité.

La littérature scientifique aborde le jeûne dans de nombreuses études dont trois font référence en tant que restriction calorique: l'étude CALERIE, l'étude de la Biosphère 2 et l'étude du Minnesota.

L'étude CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy) est une étude multicentrique randomisée qui compare différents types de CR à un, trois et six mois d'expérience chez des sujets non obèses (BMI entre 23.5 et 29.99 kg/m<sup>2</sup>). Le but est de quantifier les changements de la dépense énergétique, de la composition corporelle et du poids, afin de pouvoir définir quel déficit énergétique permet une perte de poids donnée (16). Les deux modèles de jeûne comparés à un groupe contrôle sont une CR de 25% et une CR de 12.5% associée à 12.5% d'exercice (17).

Dans l'expérience de la Biosphère 2, datant de 1991, 4 hommes et 4 femmes à BMI < 25 Kg/m<sup>2</sup> ont tenté de vivre pendant 2 ans dans un espace fermé de 0.6 million m<sup>3</sup> en Arizona, formé de 5 biomes naturels et de 2 biomes domestiques avec un grand bâtiment, la « technosphère », système écologique auto-suffisant conçu pour produire un apport de 2500 kcal par personne. Cependant, un problème de récolte a mené à une CR de près de 20%. Le régime alimentaire était principalement mais pas exclusivement végétarien et des suppléments en vitamines étaient donnés (18).

Pendant longtemps, la seule étude expérimentale témoignant d'une forte restriction calorique chez la personne humaine en bonne santé a été celle du Minnesota de 1945. Durant la Deuxième Guerre Mondiale, trente-six jeunes hommes, âgés de 20 à 33 ans ont été sélectionnés parmi des volontaires sains du service civil par Ancel Keys et ses collègues de l'Université du Minnesota. Pendant 6 mois, leur apport calorique quotidien est baissé à 1850 kcal dont 10.8% (22gr) provenant des graisses et 49 grammes de protéines, principalement d'origine végétale tandis qu'un exercice régulier de marche de 35 km par semaine est exigé. Peu d'informations sont données quant à l'apport de vitamines (19). Notons que la restriction calorique était ajustée de manière individuelle afin d'obtenir une perte de poids identique chez tous les individus. Il est évident que pour des raisons éthiques il est aujourd'hui inimaginable de reproduire une telle expérience.



## 3.2 Les aspects bénéfiques du jeûne

Il s'agit ici d'analyser la littérature sous 2 angles : celui de la perte de poids volontaire et celui de la longévité accrue par prévention ou traitement des maladies cardiovasculaires, des cancers et des maladies neurodégénératives.

### 3.2.1 La perte de poids volontaire

La perte de poids constitue la conséquence la plus recherchée lors de la pratique du jeûne par une population concernée par la surcharge pondérale à plus de 70% aux Etats-Unis et 41% en Suisse (20). Une revue de la littérature montre que la perte pondérale varie en fonction du BMI, de la durée et du type de jeûne, mais qu'elle n'est pas toujours influencée par le degré de la restriction (21).

Lorsque le BMI est supérieur à 25, la perte de poids est en moyenne de 5-8% et 6-19% pour des CR de 25-60% suivies respectivement pendant moins de 3 mois et entre 3 et 6 mois. De la même manière une perte de poids de 3-4% et de 6-8% est observée lors d'une ADF suivie respectivement pendant 2-3 semaines et 2-3 mois. Le degré de restriction calorique semble n'avoir que peu d'effet sur la perte de poids pour des CR de 3 mois et plus. Au contraire, pour des durées de CR de 25-60% de moins de 3 mois, la perte de poids passe de 5 à 10% en fonction du degré de la restriction calorique (22). Dans l'étude CALERIE, une CR de 22% chez des personnes saines très actives mène à une perte de poids de 17% en 18 mois (23). Dans l'étude Biosphère 2, bien que la restriction calorique semble légère, les hommes et les femmes de l'équipe perdent respectivement 21 % et 14% de leur poids durant les 6 à 8 premiers mois, le poids étant maintenu ainsi jusqu'aux derniers mois de la fin de l'expérience. Ce phénomène peut être expliqué par la grande activité physique nécessaire au fonctionnement auto-suffisant de l'expérience. Dans l'étude du Minnesota, le régime alimentaire et d'activités physiques a mené en 6 mois à une perte de 24% du poids, avec un BMI moyen à terme de 17.5 kg/m<sup>2</sup> (21).

En terme de kilogrammes perdus, un jeûne total de 6 jours est associé à une perte de 1 kg/j, une CR à 600 kcal/j de 3 semaines est associée à une perte de 0,520 kg/j, une CR à 1200 kcal/j de 6 semaines à une perte de 0,320 kg/j. Il est intéressant de noter que durant la période *ad libitum* qui suit la période de CR, les sujets continuent à perdre du poids en maintenant une restriction volontaire (13).

Lors d'un régime ADF de 3 semaines, la perte de poids chez des individus ayant un BMI entre 20 et 30 kg/m<sup>2</sup> est en moyenne de 0,114 kg/j et concerne de façon significative la masse grasse et maigre (24). L'ADF du jeûne religieux amène à des résultats peu concluants concernant la perte de poids. Une partie de ces études ne relève en effet aucun impact sur le BMI durant le jeûne alors que d'autres études observent une légère diminution de ce dernier (7).

Sur le plan de la composition corporelle, lors de BMI > 25, la perte de poids observée lors d'une CR concerne pour 75-80% la masse grasse. La perte de 20-25% de la masse maigre ne peut être prévenue même avec une alimentation hyperprotéinée (25). Lors d'un régime ADF la perte de masse grasse peut représenter 90% de la perte de poids (21). Concernant plus spécifiquement la perte de graisse viscérale, elle est observée pour des durées de régime de 3 à 6 mois et n'est pas influencée par le type de régime (26).

Chez la personne en santé, un ADF de 8 semaines s'accompagne d'une variation significativement plus importante du poids et de la masse grasse chez les sujets sous ADF 1 repas par jour comparé au groupe 3 repas alors même que l'apport calorique était identique. Le poids corporel était respectivement de 65.9+/- 3.2 et 67.3 +/- 3.2 kg ; la masse grasse était de 14.2+/- 1 et 16.3+/-1 kg (27).

Concernant la sensation de faim, elle ne serait pas ressentie de la même manière selon l'état nutritionnel des sujets. Certaines études anciennes soutiennent que lors d'une CR totale les

personnes obèses perdent la sensation de faim (28). Cette diminution de la sensation de faim est décrite à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine (29) et est présente après une CR prolongée de 6 mois dans l'étude CALERIE (30). Lors de régime ADF chez les individus en surcharge pondérale et obèses, la satiété et la satisfaction à manger s'améliorent après 3 mois (6). Lorsqu'une activité sportive est associée à cet ADF, l'effet favorable sur la satisfaction à manger et la satiété disparaît alors que la faim n'est toujours pas modifiée (31). Plusieurs études challengent même l'idée que l'exercice génèrerait une hyperphagie qui restaure l'énergie dépensée (32).

### 3.2.2 La longévité accrue

Des études récentes sur la population d'Okinawa au Japon sont précieuses quant à l'observation des conséquences d'un jeûne et de ses effets sur plusieurs générations. Cette population avait entre 1945 et le début des années 60, une alimentation équilibrée avec une CR 11% (1785kcal par jour) par rapport aux besoins définis par l'équation de Harris-Benedict. Cette période de restriction aurait été suivie d'un retour à un apport calorique identique au reste du Japon et des USA (33). La conséquence de cette CR naturelle serait une augmentation de l'espérance de vie moyenne ainsi que l'espérance de vie maximale. De plus, la CR aurait induit une diminution significative des maladies chroniques telles que les maladies coronariennes et certaines formes de cancer telles que les lymphomes, le cancer de la prostate, du sein ou encore du colon. Certains attribuent ce phénomène de « vieillissement en santé » principalement aux facteurs nutritifs et à la CR. Les conditions métaboliques pour de telles restrictions ont abouti à un faible poids, une petite taille et une BMI d'environ 21 kg/m<sup>2</sup> des habitants de l'île. De plus, l'espérance de vie à 65 ans est de 24.1 ans pour les femmes et 18.5 pour les hommes, probablement la plus longue au monde, puisque l'espérance de vie au même âge dans la population américaine est de 19.3 et 16.2 pour les femmes et les hommes respectivement (33)(34) alors qu'elle était de 21.5 et 18.1 pour les femmes et les hommes respectivement en Suisse en 2004 (35).

Concernant l'animal, des résultats scientifiques prouvant l'augmentation de l'espérance de vie et le ralentissement du vieillissement chez des rats adultes sous CR existent déjà depuis 1935. D'autres études ont soutenu ces résultats en observant une amélioration de la longévité de différentes espèces sous CR et ceci en corrélation avec le degré de restriction et l'âge de l'animal lors de l'initiation de la CR. Débutée à l'âge de 6 mois, une CR de 30 à 60% chez des rats permet une augmentation de la longévité de 30 à 60%, alors qu'une CR de 40% débutée à l'âge adulte (12 mois) n'a permis qu'une amélioration de 10 à 20% de la longévité. L'ADF montre lui aussi une amélioration de l'espérance de vie dans le modèle animal (23).

#### 3.2.2.1 Prévention cardiovasculaire

Les effets bénéfiques du jeûne sur la santé cardiovasculaire s'observent principalement sur l'amélioration de certains facteurs de risque concernant le métabolisme lipidique, glucidique, l'hypertension artérielle et la sédentarité. Dans les études animales, il ressort que le jeûne lutterait en effet contre le développement de l'athérosclérose (36) et serait un des bénéfices potentiels par lequel la CR augmenterait la longévité (37).

Pour le métabolisme lipidique, les marqueurs de la dyslipidémie semblent en effet bénéficier de quelques améliorations sous la pratique du jeûne.

Chez les sujets sains, certaines études ont montré une diminution des triglycérides d'environ 18% (37), du taux de cholestérol de 30% ainsi que de LDL (18). D'autres retrouvent des valeurs oscillantes des triglycérides et une diminution des HDL durant 6 mois de CR (18).

Chez la personne en surpoids, une augmentation des HDL (37), une diminution des LDL, du cholestérol et des triglycérides (38) ont été observées tant pour la CR quotidienne que l'ADF (5, 37, 36). Du régime ADF ressort un aspect sexe-dépendant, puisque seules les femmes ont montré une augmentation des HDL alors que la diminution en triglycérides ne concerne que les hommes (5, 37). Chez le sujet obèse, un ADF de 8-12 semaines est associé à une diminution de 5% du poids, de 5-7 cm de tour de taille, de 20-25% des LDL, de 15-30% des triglycérides (38, 39, 40).

Pour le métabolisme glucidique, il est bien établi que la CR, associée à la perte de poids, permet une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez la personne obèse et non obèse (20, 41). Le taux d'insuline à jeun diminue jusqu'à 42% chez les non obèses (18, 42) et la sensibilité à l'insuline est améliorée (5, 43, 44). L'hémoglobine glyquée des sujets sains s'abaisse pendant la période de jeûne mais pas de manière durable en post-restriction (18). Les résultats concernant le taux de glucose sanguin sont moins concluants puisque certaines études ne notent aucun changement de ce paramètre (5, 42, 36), alors que d'autres relèvent une diminution allant jusqu'à 21% du taux de sucre (18, 19).

Des effets bénéfiques sont aussi retrouvés sur la sensibilité à l'insuline lors d'un ADF mais ils semblent plus marqués chez l'homme (5). L'apparition rapide de ces bénéfices sur les facteurs de risque du diabète indiquerait qu'ils ne sont pas directement liés à la perte de poids mais plutôt à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (5). Deux études épidémiologiques de 448 et 200 sujets sains pratiquant un jour par mois un jeûne religieux montrent un risque de diabète réduit de 43%. De plus, leur risque de maladie coronarienne est réduit de 42% (45, 46).

Chez la personne à BMI>25 une diminution du glucose sanguin de 3 à 6% a été observée lors d'ADF de 8 à 12 semaines contrairement à une CR de 25-30% de 6 à 12 semaines où aucune diminution n'a été observée. L'amélioration de sensibilité à l'insuline est quant à elle améliorée tant pour l'ADF que pour la CR (49).

Pour l'hypertension, une diminution est retrouvée pour des tensions artérielles tant systolique que diastolique, chez le sujet sain comme chez la personne en surcharge pondérale. Cette baisse est de 25% pour la tension systolique et de 22% pour la diastolique dans l'étude de la Biosphère 2 (11). Le régime ADF semble être efficace sur la tension seulement chez la personne obèse et en surpoids et pas chez le sujet sain (5, 6, 37).

La sédentarité est elle aussi désignée comme facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Une étude randomisée chez des sujets en surcharge pondérale montre une réduction du risque cardiovasculaire à 10 ans de 29% pour une CR de 25% réalisée pendant 6 mois. Dans la même étude, cette réduction de risque est encore plus marquée et monte à 38% avec une CR de 12,5% associée à une activité physique alors que les marqueurs lipidiques sont moins améliorés. Les auteurs montrent ainsi que la variation de risque cardiovasculaire n'est pas expliquée par la sévérité du déficit calorique, ni par l'amélioration des marqueurs lipidiques (17).

Le jeûne pourrait être enfin bénéfique dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Certaines études relèvent une meilleure récupération tissulaire suite à un accident vasculaire cérébral ou un infarctus dans le modèle animal (47, 48). Malheureusement, aucun résultat similaire n'est disponible chez l'humain.

### 3.2.2.2 Prévention de l'incidence et de la progression des cancers

Le cancer, touchant près d'un homme sur deux et d'une femme sur trois, constitue lui aussi l'un des principaux maux du siècle. Il est responsable de 31% des décès chez l'homme et de 23% de ceux de la femme en Suisse en 2014 (52). La littérature scientifique a analysé les effets du jeûne sur différentes

phases évolutives et de traitement du cancer, se penchant tant sur l'initiation que sur la progression tumorale, ou encore sur sa réponse au traitement chimio-thérapeutique.

La littérature montrant les effets bénéfiques de la CR sur l'incidence et la progression tumorale est nulle. Elle est pourtant abondante chez l'animal.

Lors d'une CR de 40%, l'incidence de tumeur chez les souris passe de plus de 86% à 64%. Après 24 mois de CR, une tumeur est présente chez près de 50% seulement des souris nourries par CR contre 90% des souris nourries *ad libitum* (53). De manière spécifique, l'incidence des tumeurs mammaires chez la souris est réduite de 63% à 21% chez la souris avec une CR de 40% (3). Ce bénéfice semble dépendre de la sévérité de la CR (CR30% > 20% > 10%) (8, 50). Chez la souris obèse, la survenue de tumeur induite est plus tardive lors d'une CR de 30% (55). De même, une CR de 35% permet de réduire l'incidence de leucémie radio-induite (56) ou du nombre de tumeurs cutanées chez des souris exposées à des oncogènes (53, 54).

La CR montre aussi des effets bénéfiques sur la progression tumorale chez l'animal (59).

Une CR de 40% de 5 semaines précédant l'inoculation de cellules tumorales mammaires est accompagnée d'une moindre croissance tumorale avec un poids tumoral nettement inférieur au groupe de souris *ad libitum* (60). Chez la souris obèse, une CR de 30% retrouve aussi un plus faible poids tumoral mammaire (55). Le bénéfice dépendrait de l'histologie tumorale: l'activité inhibitrice de la CR serait plus marquée pour l'adénocarcinome mammaire que pour le carcinome canalaire et pour l'hyperplasie intracanaulaire avec un effet dose-dépendant (54). De même pour le cancer de la prostate, l'effet protecteur de la CR chez la souris est optimal pour les lésions indifférenciées et indépendamment de la durée de la CR (61). La transformation moins fréquente de tumeurs cutanées en carcinome papillaire par une CR de 35% pourrait être expliquée par l'action de la CR sur un facteur de transcription nucléaire (AP-1) (57).

La réduction de la métastatisation à distance pourrait découler d'une diminution de l'adhésion des cellules tumorales circulantes (62). Des études démontrent un effet anti-angiogénique et anti-prolifératif de la CR (63). Une CR de 30-40% peut inhiber jusqu'à 80% de la croissance d'un astrocytome (60, 61). Une CR réduit chez la souris l'envahissement hémisphérique contralatéral de cellules implantées de glioblastome mais elle doit être majeure (CR de 60%) (66). Une CR de 40% pendant 5 semaines réduit de 64% l'index de prolifération cellulaire de tumeur mammaire avec moindre métastatisation pulmonaire (60). Chez des souris sous CR depuis l'âge de 6 semaines une réduction du VEGF et de facteurs de croissance tels que l'IGF-1, l'insuline, la leptine, l'IL-6 s'accompagne d'une réduction du nombre de tumeurs ovariennes (67). D'autres déterminants de la carcinogénèse tels que les TGF-beta1 et 2, cox-1 et 2 pour le cancer du colon chez le rat obèse semblent contrôlés par la CR (68). Le bénéfice clinique nécessite cependant un délai: une CR de 30% réduit le nombre de tumeurs coliques chez la souris seulement après la 20ème semaine (69).

Les études animales montrant que l'ADF pourrait permettre de réduire l'incidence et la progression de certains cancers sont moins nombreuses. Une réduction de l'incidence du lymphome de 33% à 0% par diminution du stress oxydatif et de la production de radicaux libres a été observée chez la souris sous ADF. Les ingesta caloriques étant les mêmes dans les 2 groupes de souris, le bénéfice a été attribué à l'alternance de jeûne et de repas (70). Le même effet a été démontré chez le rat pour la survenue de nodules d'hépatocarcinose (71), pour le carcinome rénal (72) ou le cancer de l'endomètre (69, 70).

Le bénéfice de l'ADF pourrait être plus marqué que celui de la CR: le cancer de la prostate est détecté de manière plus tardive chez la souris sous ADF que sous CR de 25% ou sous régime *ad libitum* (75). De même pour les tumeurs mammaires: l'incidence baisse de 71% sous régime *ad libitum*, à 35% pour une CR et à 9% pour l'ADF. L'âge d'apparition des tumeurs est aussi retardé sous ADF comparé aux autres types de régime (61, 67 et 69 semaines pour régime *ad libitum*, CR et ADF respectivement). Ces changements semblent découler de modifications des taux de leptines et d'adiponectine (76).

Les bénéfices en terme de progression tumorale sont prouvés par une baisse du poids tumoral sous ADF (73, 74, 75). La complémentation par des acides gras oméga 3 semblent même potentialiser les effets protecteurs de l'ADF avec une baisse du poids tumoral du cancer mammaire de 19% sous ADF qui passe à 42% sous ADF plus oméga 3 par rapport à un groupe nourri *ad libitum* (77). La progression de l'adénocarcinome canalaire pancréatique semble aussi freinée par l'ADF (59).

Enfin, la littérature évoque des bénéfices du jeûne sur la réponse au traitement de chimiothérapie chez l'animal. Le traitement de chimiothérapie est plus efficace après 48 à 60 h de jeûne chez des souris atteintes de mélanome, gliome, et cancer mammaire. Associée à la chimiothérapie, la CR permettrait une survie sans maladie à long terme chez des souris qui ont été traitées pour un neuroblastome (80). Une autre étude de CR de 100% durant trois jours précédant l'injection de Cisplatine montre une amélioration de l'effet du Cisplatine dans le cancer mammaire (81).

Chez l'Homme, il n'existe aucune étude clinique contrôlée randomisée prouvant l'effet d'une diète restrictive ou du jeûne au cours d'un traitement par chimiothérapie. Un article présentant 6 patients ayant reçu leur chimiothérapie durant un jeûne rapporte une diminution de la fatigue, faiblesse et symptômes gastro-intestinaux (78, 79, 80). Selon les équipes et en particulier selon Valter Longo qui travaillent sur ce thème, la restriction d'apport énergétique, et tout particulièrement glucidique, favoriserait l'activation de voies de mort cellulaire chez la cellule cancéreuse, tout en plaçant les cellules normales en situation d'« hypométabolisme protecteur ». La restriction d'apports protéiques pourrait aussi jouer un rôle dans l'amélioration d'efficacité de la chimiothérapie.

### 3.2.2.3 Prévention de l'incidence et de la progression des maladies neuropsychologiques et psychiatriques

Les preuves des bénéfices du jeûne sont pauvres dans ce domaine.

Sur le plan cognitif, chez l'Homme, des études cas-contrôles ont retrouvé une association entre de faibles ingesta caloriques et une incidence diminuée de maladies neurodégénératives de type Alzheimer ou Parkinson (61, 62). Une activation de la Sirtuine 1 par la CR serait responsable de la diminution de production de la substance amyloïde impliquée dans le développement de ces pathologies (81, 82, 83, 84). Sur le plan interventionnel, seule l'absence d'effet négatif d'une CR sur la mémoire verbale, mémoire à court terme, attention et concentration a été retrouvée (37).

Chez le singe rhésus, des études supposent que la CR s'opposerait aux changements physiopathologiques associés à l'âge tels que la diminution de l'atrophie cérébrale et des capacités d'apprentissage (85, 86). Les résultats définitifs sont encore en cours de publication.

Chez le rat, une CR long terme de 2 à 4 mois est associée à un moindre déclin de la mémoire, en comparaison avec les rats nourris *ad libitum*. Ce bénéfice s'explique par une diminution de la vulnérabilité des neurones via l'action de protéines « chaperones » et une amélioration de la survie des neurones situés dans l'hippocampe (87, 88, 89). La CR permettrait également une meilleure neurogenèse par l'action de facteurs neurotrophiques tels que BDNF, permettant ainsi la reconstruction de circuits neuronaux endommagés lors d'accident vasculaire ou de maladie dégénérative (87, 90, 91).

Quant à l'ADF, des rats bénéficieraient d'une meilleure protection des neurones contre l'ischémie, diminuant ainsi les dommages cognitifs après une attaque cérébrale grâce à l'amélioration du profil inflammatoire (3).

Sur le plan de la thymie, l'étude CALERIE montre qu'une CR de 25% pendant 12 mois chez des sujets en surpoids n'induit pas de dépression et les symptômes dépressifs pré-existants s'améliorent aux 3 et 6<sup>ème</sup> mois selon l'échelle MAEDS (Multifactorial Assessment of Eating Disorder) mais pas selon la « Beck Depression Inventory 2 » (37, 30).

Une étude d'ADF de 8 semaines chez des personnes obèses avec troubles du comportement alimentaire montre une diminution significative de la dépression, des épisodes de type *binge eating* et une amélioration de la perception de l'image corporelle (96).

Pour terminer ce chapitre, il est intéressant de considérer que des études retrouvent des bénéfices sur la qualité de vie. C'est le cas en particulier de ces hommes âgés de 50 à 70 ans noté qui ont noté dès le 3ème mois d'une ADF une amélioration selon le SF-36 de leur vitalité et de plusieurs composants de leur santé physique (97).

### 3.3 Le jeûne inefficace ou à effets néfastes

Ce chapitre se propose d'aborder maintenant les conséquences nulles voire néfastes du jeûne sur la santé. La littérature grand public reste très discrète à ce sujet, en les relatant brièvement et en les minimisant. A contrario, les études scientifiques apparaissent plus critiques. Sont successivement présentés les problèmes concernant la faim et la reprise de poids, les troubles de l'humeur et du comportement, l'incidence de certains cancers et surtout la santé de la descendance des jeûneurs.

#### 3.3.1 Faim et reprise de poids

Les bénéfices du jeûne sur le poids ou la composition corporelle existent seulement à court terme car la symptomatologie persistante de faim et d'envie de manger rend la compliance difficile dans la durée. Les comportements de compensation sont au final probablement responsables des effets yoyo observés dans les études traitant de l'obésité.

Certaines études témoignent d'une sensation de faim qui persiste voire qui augmente progressivement lors de jeûne total (13, 64, 29, 95) ou lors d'ADF (27). Dans l'étude du Minnesota, la faim est ressentie par tous les sujets avec pour certains des troubles du comportement alimentaire de type *binge eating*. Lors du retour à une nourriture *ad libitum*, ces sujets développent une hyperphagie compensatrice (50 à 200% de la prise alimentaire habituelle) qui permet un retour à la normale de la masse maigre au prix d'un excès de masse grasse. Ce phénomène est appelé « post-starvation obesity » par Keys (13, 14). Une autre étude met en relation les épisodes de jeûne total de 24h, récurrents (33 épisodes en un an), effectués par des jeunes femmes avec un risque accru de *binge eating* et de boulimie durant les 5 ans de follow-up (101).

Lorsqu'une hyperphagie est l'une des causes de la surcharge pondérale ou de l'obésité d'une personne, une CR n'apporte aucun bénéfice durable en terme de sensation de faim et de satiété (37). La controverse sur l'effet du jeûne sur la satiété et le désir de manger est illustrée par d'autres études chez le sujet obèse (28, 98) mais aussi chez le sujet sain (99, 27).

Il n'est pas surprenant de trouver plusieurs études montrant l'absence d'effet du jeûne sur le poids. Ainsi, deux semaines d'ADF sur des sujets ayant un BMI moyen de 25.7 Kg/m<sup>2</sup> ne modifient pas leur poids (104). Une étude de Johnstone conclut qu'à 1 an, seul le jeûne total est encore associé à une perte de poids significative (21).

#### 3.3.2 Fatigue et santé psychique

La fatigue est un symptôme cardinal du jeûne.

L'hyperactivité du début de jeûne observée dans le modèle animal, ne s'applique pas à l'Homme. La fatigue semble affecter de la même manière les hommes et les femmes, les personnes à BMI dans la norme et les obèses. Elle se manifeste dès les premières heures de jeûne et persiste plusieurs

semaines après l'arrêt de ce dernier (21). L'étude du Minnesota montre que la fatigue est fréquente, intense, accompagnée de douleurs musculaires, d'étourdissements, d'apathie, de perte d'ambition, d'une insomnie et d'un besoin accru d'heures de sommeil (19). La même symptomatologie est observée lors du jeûne du ramadan (11).

Des études montrent que la fatigue chronique s'accompagne d'une diminution de l'activité physique spontanée (13). D'autres études ne relèvent aucun changement de ce paramètre (36, 101, 102).

Chez la personne saine, une CR totale de 2 jours ne montre aucun changement sur l'attention, la vitesse de pensée, l'apprentissage, le raisonnement ni sur les composantes de l'humeur (fatigue, vigueur, tension, colère)(103).

Concernant la santé psychique, diverses études impliquant une CR témoignent des effets néfastes du jeûne avec le développement d'irritabilité, d'incapacité de concentration, de retrait social, ou, de façon plus inquiétante, des scores augmentés pour la dépression, l'hypochondrie, l'hystérie ou encore la schizophrénie et la paranoïa sur le long terme (19, 103).

Du point de vue physiopathologique, des découvertes récentes laissent supposer que le lien entre l'humeur et la CR pourrait être la Sirtuine1. La Sirtuine 1 aurait un effet sur l'activation de la MAOA qui entraîne une dégradation de la sérotonine. La diminution des taux de sérotonine serait en lien avec l'anxiété et augmenterait les comportements dépressifs chez l'animal (108). Chez l'humain, des variantes génétiques de la Sirtuine 1 seraient également associées à une prévalence accrue de dépressions majeures et d'anxiété (109).

### 3.3.3 Augmentation de l'incidence et de la progression des cancers

Les études du lien entre cancer et jeûne sont très limitées chez l'Homme. Suite à la famine hollandaise de 1944-1945, le risque de développer un cancer du sein aurait augmenté dans la population de femmes âgées de 2 à 33 ans et cela en relation avec le degré d'exposition à la famine. Les taux d'incidence de cancer de sein ajustés à l'âge étaient de 2.48, 2.8 et 4.05 pour 1000 personnes-années respectivement pour les femmes non exposées, modérément exposées et sévèrement exposées à la famine. Après ajustement à d'autres variables, les femmes qui étaient modérément et sévèrement exposées à la famine avaient respectivement un risque de cancer du sein plus élevé de 13% et 48% que les femmes non exposées. De plus, le risque de cancer semblait être influencé par l'âge d'exposition à la famine et par la nulliparité (110).

Chez l'animal, les publications sont plus nombreuses. Chez le rat, l'effet yoyo est associé à une incidence accrue de cancer mammaire. L'incidence est d'autant plus élevée que la phase de reprise de poids est précoce et prolongée (70, 107) et que la période d'alternance des phases CR / *ad libitum* est prolongée (112). Une CR ou un ADF a des bénéfices réduits sur la carcinogénèse par l'avance en âge et influence peu une tumeur déjà développée (109, 110, 111). Elle n'a pas d'effet sur la survie sans tumeur (116).

D'autres études ne retrouvent aucun effet significatif de l'ADF ou de la CR sur l'incidence des cancers en particulier de la prostate et de la glande mammaire (44, 50, 73, 113), voire même démontrent une augmentation de cancer comme le cancer gastrique (53). La voie d'activation PI3K semblerait être un des déterminants majeur de résistance tumorale à la CR par dérégulation de la voie de signalisation induite par insuline/IGF-1 (118). L'angiogénèse n'est pas modifiée par une CR de 40% (119).

En contraste avec ce qui a été dit précédemment concernant l'effet bénéfique de la CR couplée avec un traitement chimiothérapeutique, une étude récente chez la souris, montre qu'une CR de 50% durant trois jours précédant l'injection de Cisplatine n'a pas mené à une sensibilisation accrue des cellules tumorales mammaires à l'agent chimiothérapeutique (81). L'implication de la Sirtuine 1 est évoquée. La CR entraîne une expression accrue de la Sirtuine 1. Un taux élevé de Sirtuine 1 a été retrouvé dans le cancer endométrial de la souris et associé à une survie plus courte. La Sirtuine 1

accélérerait la prolifération cellulaire et la croissance tumorale et sa surexpression serait associée à des tumeurs plus agressives. De plus, la Sirtuine 1 serait responsable d'une plus grande résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie (120).

### 3.3.4 Conséquences transgénérationnelles

Les études animales semblent s'accorder avec la théorie selon laquelle en cas de restriction calorique les ressources semblent être détournées de la reproduction au profit d'une meilleure longévité (117, 85), les périodes de nourriture abondante permettant une meilleure reproductivité. Chez les drosophiles, une diminution de la fécondité sous CR s'explique par la réduction de l'expression de gènes nécessaires à la gamétogenèse (117, 118, 106). Chez les rongeurs, une CR de 30 à 60% provoque un retard de puberté ainsi qu'une réduction de la reproductivité comparé à un groupe contrôle (124) alors qu'une CR à 20% ne montre aucune différence significative sur le nombre de descendants (125). De plus, une étude montre une réserve folliculaire plus grande chez des souris femelles lors d'une CR de 20-40% commencée à l'âge adulte poursuivie par un régime *ad libitum*, ainsi qu'un taux important de descendants vivant à un âge avancé. La fertilité, la fécondité ainsi que la survie des descendants semblent tous améliorés chez les femelles ayant subi une CR poursuivi d'un régime *ad libitum*, phénomène pouvant être expliqué par une meilleure préservation de la réserve folliculaire malgré un âge avancé (126).

Chez les singes mâles également, on ne note pas d'impact néfaste d'une CR de 30% sur la fertilité, puisque aucune différence n'a été observée tant au niveau hormonal, avec un taux de LH et de testostérone identique au groupe contrôle qu'au niveau des paramètres séminifères qui sont non altérés (123, 124).

Chez la femme, il est bien documenté que la CR chronique chez l'anorexique mentale entraîne une perte de poids importante associée à une diminution de la reproduction et de la fertilité. Les changements hormonaux accompagnant la perte de poids sous jeûne peuvent mener à des menstruations irrégulières, des aménorrhées ou encore un développement d'ostéoporose(3, 117). Enfin, il est depuis longtemps établi que l'apport nutritif lors de grossesses est essentiel au bon développement du fœtus et qu'une diète inappropriée augmente le risque d'avortement spontané, de prématurité ainsi que de retard de croissance fœtale et néonatale (11, 19). L'étude de la Biosphère 2 note des cycles réguliers de menstruation, des taux de testostérone normaux chez l'homme et une augmentation de la SHBG dans les deux sexes. Le taux d'oestradiol est diminué chez les hommes alors qu'il n'a pas été testé chez les femmes. L'androstènedione est augmentée dans les deux sexes (18). La prolactine est augmentée chez les hommes et diminuée chez les femmes, tandis que la LH est dans la norme (125,126). D'autres études accusent la diminution de la testostérone associée au jeûne chez l'homme comme cause de la diminution de libido, ainsi que d'une perte musculaire ou de densité osseuse (121).

Chez l'être humain, contrairement aux rongeurs et de manière très alarmante, les enfants conçus durant la famine hollandaise ont plus de problèmes de santé au cours de leur vie que les enfants issus de mères bien nourries (131). D'autres études plus récentes ont porté sur la population de l'île d'Okinawa au Japon. Une CR 11% pendant 15 ans a abouti à un faible poids de naissance, une petite taille et un BMI d'environ 21 kg/m<sup>2</sup> (33, 30). Dans cette population dont l'espérance de vie en santé est améliorée chez les jeunes, la santé de la descendance est préteritée. Un taux élevé de petit poids de naissance a été constaté, doublant celui du reste du Japon (33, 34). Les jeunes habitants d'Okinawa ont en effet un poids de naissance faible, un BMI plus élevé par la suite, une prévalence plus importante de diabète type 2 ainsi que des facteurs de risque cardiovasculaire plus élevés que les autres Japonais. Certains arguments avancent que la perte d'avantage sur la santé des jeunes d'Okinawa est une réponse épigénétique à la CR des générations précédentes (91). Or il est bien connu que les petits poids de naissance sont associés à une mortalité et morbidité néonatale



augmentée, des retards de développement physique et psychomoteur, ainsi qu'une augmentation significative du taux de handicap (129, 130). Durant la vie adulte, les petits poids de naissance sont prédisposés à des maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension ou les maladies cardiovasculaires (135) ainsi qu'à une mort prématurée (132, 133). Enfin, il semblerait que la génération issue de sujets ayant subi une restriction calorique soit plus à risque de développer une dépression et des troubles anxieux (95, 96). Mais aucune étude ne le démontre chez l'homme.

### 3.3.5 Autres effets néfastes

Les maux de tête font partie des plaintes les plus fréquemment évoquées lors de la pratique du ramadan avec une incidence de 41% chez les jeûneurs contre 8% chez les non jeûneurs (11). Une étude similaire apporte les mêmes résultats attribuant l'augmentation d'incidence des maux de tête soit à l'arrêt brutal de l'apport en caféine, soit au jeûne *per se*. Une augmentation des accidents durant les périodes de ramadan a également été décrite (11), expliquée par les probables changements d'humeur et diminution des fonctions cognitives.

L'immunité semble elle aussi ne pas bénéficier de la restriction calorique. Des animaux sous CR mis en contact avec des infections polymicrobiennes luttent moins bien que leurs congénères sous alimentation *ad libitum* (121). De façon similaire, les animaux sous CR infectés par des parasites intestinaux ont des évolutions bien moins favorables que ceux qui ont un accès à la nourriture non restrictif (121).

Chez l'être humain, des études plus anciennes avaient remarqué une augmentation en fréquence ainsi qu'une évolution défavorable de maladies telles que la diphtérie, la dysenterie, le typhus, le choléra, ou encore la tuberculose lors de famine (19). Les raisons évoquées à l'époque étaient la diminution de métabolisme de base observé sous CR ainsi qu'une perméabilité accrue du tractus gastrointestinal aux microorganismes. La diminution de la production d'anticorps serait également responsable des effets délétères de la réponse immunitaire face aux infections. Ces constatations permettaient déjà à l'époque de conclure qu'une fois l'infection établie, le cours de son évolution se péjore chez les personnes sous CR (19).

## 4 Discussion

Les preuves scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander la pratique du jeûne chez l'humain en bonne santé. Les bénéfices en terme de prévention des maladies cardiovasculaires, oncologiques et du vieillissement sont en partie démontrés chez l'animal mais sont chez l'homme controversés. Dans le cadre de l'obésité, le jeûne se révèle aussi inefficace.

La littérature grand public rend cependant le message confus en diffusant des bénéfices qui ne peuvent pas être généralisés à tous les humains. Les bénéfices sont spécifiques à une ou plusieurs espèces animales, à des sujets dont l'état nutritionnel et de santé varient, à des modalités de jeûne qui diffèrent en terme de type, de durée et de période de pratique.

La plupart des bénéfices du jeûne sont scientifiquement démontrés par des études animales. Or la généralisation à l'Homme se heurte à plusieurs obstacles. La grande majorité des études scientifiques se basent sur le modèle animal pour lesquels les conditions d'observation de l'impact du jeûne sur les sujets sont bien contrôlées : les pourcentages de restriction calorique, l'heure de la prise des repas et la durée du jeûne sont parfaitement respectés. Ces mêmes conditions d'études ne sont pas garanties lors du jeûne chez l'Homme qui peut à tout instant décider d'interrompre ou d'assouplir les conditions du jeûne. Il est important de relever que les conditions d'étude influencent probablement aussi le comportement alimentaire et donc les résultats chez des sujets dont la

compliance est améliorée par l'encadrement et le suivi. Il est possible d'imaginer de moins bons résultats lors de la pratique du jeûne dans la vie quotidienne.

L'impact d'un jeûne sur le métabolisme de base et sur la thermogénèse varie aussi entre l'animal et l'Homme. En effet, la baisse de la température corporelle et du métabolisme de base retrouvée chez l'animal (3) disparaît chez l'homme (5, 37). De même, les changements hormonaux tels que la hausse de la DHEA induits par le jeûne chez l'animal (139) ne ressortent pas dans les études chez l'homme (37). Au final, les bénéfices en terme de longévité accrue, largement observés chez l'animal (121) restent au stade d'hypothèse chez l'homme.

La spécificité de l'état nutritionnel des sujets étudiés et de leur état de santé est aussi un frein à la généralisation des résultats. La mobilisation et la réduction de la masse grasse est le bénéfice le plus attendu d'un jeûne. Cet effet est plus marqué chez le sujet en surcharge pondérale ou obèse que chez le sujet en bon état nutritionnel ou chez le malade (9). Le sujet obèse semble présenter une meilleure protection de sa masse maigre en raison d'une néoglucogénèse dont le substrat principal est le glycérol. Chez le sujet malade, la perte de poids concerne prioritairement la masse maigre car la néoglucogénèse est alimentée par les acides aminés musculaires.

La sensation de faim varie aussi avec l'état nutritionnel. Si elle peut transitoirement diminuer chez le sujet obèse, elle est augmentée chez le sujet sain. De même, des différences d'impact du jeûne sur les fonctions cognitives et thymiques sont observées. Si une baisse de l'humeur, des capacités de concentration, d'attention et un retrait social sont présents chez le sujet sain qui jeûne (11, 19, 21), *à contrario*, ils s'améliorent chez le sujet obèse (30, 36, 92). Enfin, en terme de prévention cardiovasculaire, le jeûne s'accompagne d'une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires dont les bénéfices sont bien connus chez le sujet obèse. Mais qu'en est-il chez le sujet sain ? Il est intéressant de noter que les bénéfices peuvent dépendre du genre (5).

Le troisième paramètre influençant la généralisation concerne les modalités de jeûne.

Le type de jeûne réalisé influence les résultats des études. Si l'ADF apparaît parfois plus bénéfique qu'une CR, cela semble être expliquée par une meilleure compliance au jeûne. Cette compliance semble améliorée par l'alternance de jours *ad libitum* et de jours de restriction par rapport à une restriction continue. Elle semble aussi améliorée si le jeûne n'est pas total et qu'une prise alimentaire même minimale est autorisée (21). L'impact métabolique des différents types de jeûne semble aussi varier et n'explique pas uniquement par la variation de poids. En effet, certains ADF ne sont pas accompagnés de perte de poids et montrent toutefois des bénéfices en terme de sensibilité à l'insuline et en terme de diminution de l'incidence de certains cancers (5, 68). Au total, si ces modalités sont importantes à connaître, elles ne sont pas toujours précisément décrites dans les études rendant compliquées l'interprétation des résultats.

C'est aussi le cas de l'exercice physique qui peut renforcer les bénéfices du jeûne (17). Or le niveau d'activités physiques est rarement ou peu contrôlé dans les études (38).

La durée d'exposition est un autre facteur d'influence des bénéfices attendus. Chez l'homme, la durée des études varie entre 2 jours et 18 mois. Une exposition de 2 jours de jeûne et 18 mois n'est pas équivalente. De plus les seuls résultats au long terme publiés ressortent d'études animales (5). Or la survenue d'effets néfastes non observés à court terme pourrait s'observer à long terme. Il a été montré par exemple que lors de la levée du jeûne, la grande majorité des marqueurs cardiovasculaires retournent dans la norme, avec pour certains même, une légère augmentation par rapport aux valeurs de départ, telles que celles du BMI et des triglycérides. Cet effet rebond serait-il à long terme délétère ?

Enfin, les moments d'exposition au jeûne sont à prendre en considération. Les conséquences du jeûne varient également selon l'âge d'exposition avec une sensibilité accrue des personnes âgées, des femmes en âge de procréation et des enfants (3, 8, 85, 127). Barker a très bien montré qu'un faible poids de naissance et des carences durant les premières années de vie sont associées à une morbidité cardiovasculaire accrue chez l'adulte et à l'âge avancé (140). Chez la personne âgée, il faut considérer en priorité la fréquence de la dénutrition (selon l'âge, entre 4 et 10% de la population à

domicile) (8), la baisse de l'activité physique qui aggrave la sarcopénie de l'âge et l'absence d'hyperphagie compensatrice lors d'une perte de poids. Le seul effet bénéfique prouvé du jeûne serait le ralentissement du développement de l'insulino-résistance due à l'âge alors que la sarcopénie, l'ostéoporose et la diminution de la réponse immunitaire ne seraient qu'empirés par la pratique du jeûne (8). Le jeûne comme traitement de jouvence n'a pas encore fait ses preuves. Enfin, le jeûne pourrait prévenir certaines maladies en contrôlant par exemple les facteurs de risque cardiovasculaire (18, 36) mais ses bénéfices ne sont pas pour autant prouvés lorsque la maladie est déclarée. Chez le sujet malade chronique, le jeûne n'a pas démontré de bénéfices sur l'évolution d'une maladie chronique ou sur l'efficacité de son traitement. Il peut être débuté alors que le patient présente une perte de poids non volontaire, un état d'hypercatabolisme inflammatoire, un stress oxydatif et une activité physique réduite. Il sera alors responsable d'une fonte rapide de la masse musculaire, péjorant le pronostic global du sujet.

## 5 Conclusion et recommandations

A l'origine, la pratique du jeûne est indissociable d'une recherche spirituelle, et se déroule dans un cadre communautaire propice au calme et à la relaxation où la relation à l'autre et à soi est privilégiée. Réussir à gérer des pratiques ascétiques dans une société d'hyperconsommation relève de la performance. Mais les motivations religieuses et philosophiques persistent alors même que les sociétés savantes médicales questionnent le jeûne en terme de bénéfices santé. Ce travail propose donc des recommandations pour en limiter les effets néfastes.

Chez la personne en santé, chez les femmes enceintes ou en âge de procréation, chez les enfants, et chez la personne âgée fragile polymorbide, la pratique d'un jeûne associée à une perte de poids n'est pas recommandée. Dans ce sens, le jeûne total est à éviter. Le jeûne intermittent est possible s'il ne s'accompagne pas de perte de poids et pour des périodes limitées. Les jours de restriction, il est préférable de maintenir un apport alimentaire même minime (30% de la ration habituelle). Il est proposé une pesée 2 fois/semaine pour interrompre le jeûne le cas échéant.

Chez la personne obèse ou en surpoids, la pratique d'un jeûne en vue d'une perte de poids n'est pas recommandée car cette dernière n'est que transitoire et doit faire craindre un effet yoyo en l'absence de modification du comportement alimentaire de type hyperphagique. Il est préférable d'envisager pour un effet à long terme, une prise en charge pluridisciplinaire, regroupant activité physique, prise en charge psychologique et suivi régulier par une équipe de nutritionnistes.

Chez la personne malade, la pratique d'un jeûne comme élément de traitement d'une maladie chronique n'est pas recommandée, en particulier lors de cancer. Le jeûne représente en effet un risque nutritionnel supplémentaire qui se surajoute à celui de la maladie de base, à son traitement et qui en péjore le pronostic. Dans tous les cas, le médecin doit informer le patient sur les effets secondaires potentiels du jeûne et l'en déconseiller.

Ce travail rappelle qu'il faut rester critique face aux diffusions publiques de résultats d'études scientifiques. Le lecteur grand public devrait toujours être mis en garde pour ne pas mettre en place des résultats encore préliminaires.

## 6 Références

1. Congrès du jeûne thérapeutique - Sylvie Gilman [Internet]. [cité 12 juill 2015]. Disponible sur: <http://about:reader?url=http%3A%2F%2Ffasten.tv%2Ffr%2Fvortrag%2Fgilman>
2. Mosley michael. the fast diet. Short Books. 3A Exmouth House Pine Street EC1R 0JH: CPI Group; 2013. 224 p.
3. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med.* juin 2011;32(3):159-221.
4. Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ. Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. *Nutr J.* 2011;10(1):107.
5. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr.* 7 janv 2007;86(1):7-13.
6. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013 Nov 12;12:146.
7. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J.* 2010;9(1):57.
8. Canon N, Barnoud D, Schneider S, Vasson M-P, Hasselmann M, Lefevre M. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Springer. 2007. 1190 p.
9. Elia M, Stubbs R, Henry C. Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. [Review] [26 refs]. *Obes Res.* nov 1999;7(6):597-604.
10. Noyé J-C. *Le grand livre du jeûne.* Paris: Albin Michel; 2007. 349 p.
11. Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. *Eur J Clin Nutr.* déc 2003;57:S30-8.
12. Lamine F, Bouguerra R, Jabrane J, Marrakchi Z, Ben Rayana MC, Ben Slama C, et al. Food intake and high density lipoprotein cholesterol levels changes during ramadan fasting in healthy young subjects. *Tunis Médicale.* oct 2006;84(10):647-50.
13. el Ati J, Beji C, Danguir J. Increased fat oxidation during Ramadan fasting in healthy women: an adaptative mechanism for body-weight maintenance. *Am J Clin Nutr.* août 1995;62(2):302-7.
14. Fedail SS, Murphy D, Salih SY, Bolton CH, Harvey RF. Changes in certain blood constituents during Ramadan. *Am J Clin Nutr.* août 1982;36(2):350-3.
15. Lestrade TV de. *Le jeûne, une nouvelle thérapie.* Paris: La Découverte; 2013. 218 p.
16. Racette S, Das S, Bhapkar M, Hadley E, Roberts S, Ravussin E, et al. Approaches for quantifying energy intake and %calorie restriction during calorie restriction interventions in

- humans: the multicenter CALERIE study. *J Physiol - Endocrinol*. 15 févr 2012;302(4):441-8.
17. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, Smith JV, Martin CK, Rood JC, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*. mars 2009;203(1):206-13.
  18. Walford RL, Mock D, Verdery R, MacCallum T. Calorie Restriction in Biosphere 2: Alterations in Physiologic, Hematologic, Hormonal, and Biochemical Parameters in Humans Restricted for a 2-Year Period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 juin 2002;57(6):B211-24.
  19. Keys A, Brožek JM, Simonson E, éditeurs. *The biology of human starvation*. Minneapolis: The University of Minnesota Press; 1950. 2 p.
  20. Stratégie alimentaire suisse - [Internet]. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.blv.admin.ch/themen/04679/05055/index.html?lang=fr>
  21. Johnstone AM. Fasting ? the ultimate diet? *Obes Rev*. mai 2007;8(3):211-22.
  22. Hoggard N, Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Lobley G, et al. Plasma concentrations of alpha-MSH, AgRP and leptin in lean and obese men and their relationship to differing states of energy balance perturbation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 2004;61(1):31-9.
  23. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 7 mars 2007;297(9):986-94.
  24. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 2005;81(1):69-73.
  25. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Mayurranjan MS, Patterson BW, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. mai 2009;136(5):1552-60.
  26. Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?: Weight loss by calorie restriction diets. *Obes Rev*. juill 2011;12(7):e593-601.
  27. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. avr 2007;85(4):981-8.
  28. Wadden TA, Vogt RA, Andersen RE, Bartlett SJ, Foster GD, Kuehnel RH, et al. Exercise in the treatment of obesity: effects of four interventions on body composition, resting energy expenditure, appetite, and mood. *J Consult Clin Psychol*. avr 1997;65(2):269-77.
  29. Anton SD, Han H, York E, Martin CK, Ravussin E, Williamson DA. Effect of calorie restriction on subjective ratings of appetite. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. avr 2009;22(2):141-7.
  30. Williamson DA, Martin CK, Anton SD, York-Crowe E, Han H, Redman L, et al. Is caloric restriction associated with development of eating-disorder symptoms? Results from the CALERIE trial. *Health Psychol*. 2008;27(1, Suppl):S32-42.
  31. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Aggour E, Calvo Y, Trepanowski JF, et al. Effect of

- exercising while fasting on eating behaviors and food intake. *J Int Soc Sports Nutr.* 1 nov 2013;10:50.
32. Blundell JE, King NA. Exercise, appetite control, and energy balance. *Nutrition.* juill 2000;16(7-8):519-22.
  33. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2007;1114:434-55.
  34. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Curb JD, Suzuki M. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology.* juin 2006;7(3):173-7.
  35. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/01/06/blank/key/04/04.html>.
  36. Mattson M, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem.* mars 2005;16(3):129-37.
  37. Redman LM, Ravussin E. Caloric Restriction in Humans: Impact on Physiological, Psychological, and Behavioral Outcomes. *Antioxid Redox Signal.* 15 janv 2011;14(2):275-87.
  38. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* oct 2015;73(10):661-74.
  39. Heilbronn L, Smith S, Martin C, Anton S, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *J Clin Nutr.* janv 2005;81(1):69-73.
  40. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* nov 2009;90(5):1138-43.
  41. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism.* janv 2013;62(1):137-43.
  42. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obes Silver Spring Md.* juill 2013;21(7):1370-9.
  43. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janv 2004;24(1):124-8.
  44. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 5 avr 2006;295(13):1539.
  45. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* nov

- 2006;84(5):1033-42.
46. Park SY, Choi GH, Choi HI, Ryu J, Jung CY, Lee W. Calorie restriction improves whole-body glucose disposal and insulin resistance in association with the increased adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Arch Biochem Biophys.* 15 avr 2005;436(2):276-84.
  47. Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1 oct 2008;102(7):814-9.
  48. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Lappé DL, Bair TL, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1 juin 2012;109(11):1558-62.
  49. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res J Lab Clin Med.* oct 2014;164(4):302-11.
  50. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J.* 2010;9:57.
  51. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation.* 15 nov 2005;112(20):3115-21.
  52. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/14296/14559/index.html?lang=fr>.
  53. Blackwell BN, Bucci TJ, Hart RW, Turturro A. Longevity, body weight, and neoplasia in ad libitum-fed and diet-restricted C57BL6 mice fed NIH-31 open formula diet. *Toxicol Pathol.* oct 1995;23(5):570-82.
  54. Zhu Z, Haegele AD, Thompson HJ. Effect of caloric restriction on pre-malignant and malignant stages of mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis.* mai 1997;18(5):1007-12.
  55. Nogueira LM, Dunlap SM, Ford NA, Hursting SD. Calorie restriction and rapamycin inhibit MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in a mouse model of postmenopausal obesity. *Endocr Relat Cancer.* févr 2012;19(1):57-68.
  56. Yoshida K, Inoue T, Nojima K, Hirabayashi Y, Sado T. Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 18 mars 1997;94(6):2615-9.
  57. Birt DF, Pinch HJ, Barnett T, Phan A, Dimitroff K. Inhibition of skin tumor promotion by restriction of fat and carbohydrate calories in SENCAR mice. *Cancer Res.* 1 janv 1993;53(1):27-31.
  58. Hopper BD, Przybyszewski J, Chen H-W, Hammer KDP, Birt DF. Effect of ultraviolet B radiation on activator protein 1 constituent proteins and modulation by dietary energy restriction in SKH-1 mouse skin. *Mol Carcinog.* sept 2009;48(9):843-52.
  59. Lanza-Jacoby S, Yan G, Radice G, LePhong C, Baliff J, Hess R. Calorie restriction delays the progression of lesions to pancreatic cancer in the LSL-KrasG12D; Pdx-1/Cre mouse model of

- pancreatic cancer. *Exp Biol Med* Maywood NJ. juill 2013;238(7):787-97.
60. De Lorenzo MS, Baljinnyam E, Vatner DE, Abarzúa P, Vatner SF, Rabson AB. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. *Carcinogenesis*. sept 2011;32(9):1381-7.
  61. Suttie A, Nyska A, Haseman JK, Moser GJ, Hackett TR, Goldsworthy TL. A Grading Scheme for the Assessment of Proliferative Lesions of the Mouse Prostate in the TRAMP Model. *Toxicol Pathol*. 1 janv 2003;31(1):31-8.
  62. van Ginhoven TM, van den Berg JW, Dik WA, IJzermans JNM, de Bruin RWF. Preoperative dietary restriction reduces hepatic tumor load by reduced E-selectin-mediated adhesion in mice. *J Surg Oncol*. 15 sept 2010;102(4):348-53.
  63. Jiang Y-S, Wang F-R. Caloric restriction reduces edema and prolongs survival in a mouse glioma model. *J Neurooncol*. août 2013;114(1):25-32.
  64. Mukherjee P, El-Abbadi MM, Kasperzyk JL, Raney MK, Seyfried TN. Dietary restriction reduces angiogenesis and growth in an orthotopic mouse brain tumour model. *Br J Cancer*. 20 mai 2002;86(10):1615-21.
  65. Mulrooney TJ, Marsh J, Urits I, Seyfried TN, Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NF- $\kappa$ B in an experimental mouse astrocytoma. *PloS One*. 2011;6(3):e18085.
  66. Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P, Seyfried TN. Calorie restriction as an anti-invasive therapy for malignant brain cancer in the VM mouse. *ASN Neuro*. 2010;2(3):e00038.
  67. Al-Wahab Z, Tebbe C, Chhina J, Dar SA, Morris RT, Ali-Fehmi R, et al. Dietary energy balance modulates ovarian cancer progression and metastasis. *Oncotarget*. 15 août 2014;5(15):6063-75.
  68. Raju J, Bird RP. Energy restriction reduces the number of advanced aberrant crypt foci and attenuates the expression of colonic transforming growth factor beta and cyclooxygenase isoforms in Zucker obese (fa/fa) rats. *Cancer Res*. 15 oct 2003;63(20):6595-601.
  69. Olivo-Marston SE, Hursting SD, Perkins SN, Schetter A, Khan M, Croce C, et al. Effects of calorie restriction and diet-induced obesity on murine colon carcinogenesis, growth and inflammatory factors, and microRNA expression. *PloS One*. 2014;9(4):e94765.
  70. Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel A-M. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev*. nov 2005;126(11):1185-91.
  71. Rocha NS, Barbisan LF, de Oliveira MLC, de Camargo JLV. Effects of fasting and intermittent fasting on rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2002;22(2):129-38.
  72. Luo J, Margolis KL, Adami H-O, Lopez AM, Lessin L, Ye W, et al. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Am J Epidemiol*. 1 oct 2007;166(7):752-9.



73. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol.* févr 2006;35(1):151-8.
74. Thompson HJ, McTiernan A. Weight Cycling and Cancer: Weighing the Evidence of Intermittent Caloric Restriction and Cancer Risk. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 1 nov 2011;4(11):1736-42.
75. Bonorden MJL, Rogozina OP, Kluczny CM, Grossmann ME, Grande JP, Lokshin A, et al. Cross-sectional analysis of intermittent versus chronic caloric restriction in the TRAMP mouse. *The Prostate.* 15 févr 2009;69(3):317-26.
76. Rogozina OP, Bonorden MJL, Seppanen CN, Grande JP, Cleary MP. Effect of chronic and intermittent calorie restriction on serum adiponectin and leptin and mammary tumorigenesis. *Cancer Prev Res Phila Pa.* avr 2011;4(4):568-81.
77. Mizuno NK, Rogozina OP, Seppanen CM, Liao DJ, Cleary MP, Grossmann ME. Combination of intermittent calorie restriction and eicosapentaenoic acid for inhibition of mammary tumors. *Cancer Prev Res Phila Pa.* juin 2013;6(6):540-7.
78. Cleary MP, Hu X, Grossmann ME, Juneja SC, Dogan S, Grande JP, et al. Prevention of mammary tumorigenesis by intermittent caloric restriction: does caloric intake during refeeding modulate the response? *Exp Biol Med Maywood NJ.* janv 2007;232(1):70-80.
79. Cleary MP, Jacobson MK, Phillips FC, Getzin SC, Grande JP, Maihle NJ. Weight-Cycling Decreases Incidence and Increases Latency of Mammary Tumors to a Greater Extent Than Does Chronic Caloric Restriction in Mouse Mammary Tumor Virus- Transforming Growth Factor- $\alpha$  Female Mice. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9 janv 2002;11(9):836-43.
80. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med.* 7 mars 2012;4(124):124ra27-124ra27.
81. Brandhorst S, Wei M, Hwang S, Morgan TE, Longo VD. Short-term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do not delay glioma progression. *Exp Gerontol.* oct 2013;48(10):1120-8.
82. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle.* 15 nov 2010;9(22):4474-6.
83. 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.
84. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging.* 31 déc 2009;1(12):988-1007.
85. North BJ, Schwer B, Ahuja N, Marshall B, Verdin E. Preparation of enzymatically active recombinant class III protein deacetylases. *Methods San Diego Calif.* août 2005;36(4):338-45.
86. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell.* 23 juill 2010;142(2):320-32.

87. Donmez G, Arun A, Chung C-Y, McLean PJ, Lindquist S, Guarente L. SIRT1 protects against  $\alpha$ -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 4 janv 2012;32(1):124-32.
88. Jeong H, Cohen DE, Cui L, Supinski A, Savas JN, Mazzulli JR, et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat Med*. janv 2012;18(1):159-65.
89. Roth LW, Polotsky AJ. Can we live longer by eating less? A review of caloric restriction and longevity. *Maturitas*. avr 2012;71(4):315-9.
90. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 10 juill 2009;325(5937):201-4.
91. Mattson MP. Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med*. 2 sept 2003;139(5 Pt 2):441-4.
92. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*. janv 1999;45(1):8-15.
93. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*. 15 juill 1999;57(2):195-206.
94. Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*. févr 2002;80(3):539-47.
95. Duan W, Guo Z, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice. *J Neurochem*. janv 2001;76(2):619-26.
96. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky AR, Bhutani S, Varady KA. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J*. 2015;14:44.
97. Teng NIMF, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CSC, Ngah WZW. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav*. 24 oct 2011;104(5):1059-64.
98. Silverstone JT, Stark JE, Buckle RM. Hunger during total starvation. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 1966;1(7451):1343-4.
99. Das SK, Saltzman E, Gilhooly CH, DeLany JP, Golden JK, Pittas AG, et al. Low or Moderate Dietary Energy Restriction for Long-term Weight Loss: What Works Best? *Obes Silver Spring Md*. nov 2009;17(11):2019-24.
100. Kalm LM, Semba RD. They Starved So That Others Be Better Fed: Remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment. *J Nutr*. 6 janv 2005;135(6):1347-52.
101. Stice E, Davis K, Miller NP, Marti CN. Fasting Increases Risk for Onset of Binge Eating and Bulimic Pathology: A 5-Year Prospective Study. *J Abnorm Psychol*. nov 2008;117(4):941-6.
102. Anton SD, Han H, York E, Martin CK, Ravussin E, Williamson DA. Effect of calorie restriction on

- subjective ratings of appetite. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* avr 2009;22(2):141-7.
103. Lieberman HR, Caruso CM, Niro PJ, Adam GE, Kellogg MD, Nindl BC, et al. A double-blind, placebo-controlled test of 2 d of calorie deprivation: effects on cognition, activity, sleep, and interstitial glucose concentrations. *Am J Clin Nutr.* 9 janv 2008;88(3):667-76.
  104. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2005;99(6):2128-36.
  105. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Paljärvi L, Laakso M. The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* févr 1996;20(2):154-60.
  106. Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jéquier E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *Am J Clin Nutr.* avr 1985;41(4):753-9.
  107. POLIVY J. Psychological Consequences of Food Restriction. *J Am Diet Assoc.* juin 1996;96(6):589-92.
  108. Libert S, Pointer K, Bell EL, Das A, Cohen DE, Asara JM, et al. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell.* 23 déc 2011;147(7):1459-72.
  109. Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, et al. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. *J Affect Disord.* oct 2010;126(1-2):167-73.
  110. Elias SG, Peeters PHM, Grobbee DE, Noord PAH v. Breast Cancer Risk After Caloric Restriction During the 1944-1945 Dutch Famine. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 avr 2004;96(7):539-46.
  111. Kritchevsky D, Welch CB, Klurfeld DM. Response of mammary tumors to caloric restriction for different time periods during the promotion phase. *Nutr Cancer.* 1989;12(3):259-69.
  112. Mehta RS, Harris SR, Gunnett CA, Bunce OR, Hartle DK. The effects of patterned calorie-restricted diets on mammary tumor incidence and plasma endothelin levels in DMBA-treated rats. *Carcinogenesis.* août 1993;14(8):1693-6.
  113. Suttie AW, Dinse GE, Nyska A, Moser GJ, Goldsworthy TL, Maronpot RR. An investigation of the effects of late-onset dietary restriction on prostate cancer development in the TRAMP mouse. *Toxicol Pathol.* 2005;33(3):386-97.
  114. Thomas JA, Antonelli JA, Lloyd JC, Masko EM, Poulton SH, Phillips TE, et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* déc 2010;13(4):350-5.
  115. Buschemeyer WC, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD, et al. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *The Prostate.* 1 juill 2010;70(10):1037-43.
  116. Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, Sado T, Inoue T. Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases incidence of tumor-free death: implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells. *Exp Hematol.* mars

- 2006;34(3):274-83.
117. McCormick DL, Johnson WD, Haryu TM, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE. Null effect of dietary restriction on prostate carcinogenesis in the Wistar-Unilever rat. *Nutr Cancer*. 2007;57(2):194-200.
  118. Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*. 9 avr 2009;458(7239):725-31.
  119. Thompson HJ, McGinley JN, Spoelstra NS, Jiang W, Zhu Z, Wolfe P. Effect of Dietary Energy Restriction on Vascular Density during Mammary Carcinogenesis. *Cancer Res*. 15 août 2004;64(16):5643-50.
  120. Asaka R, Miyamoto T, Yamada Y, Ando H, Mvunta DH, Kobara H, et al. Sirtuin 1 promotes the growth and cisplatin resistance of endometrial carcinoma cells: a novel therapeutic target. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 14 sept 2015;
  121. Libert S, Guarente L. Metabolic and Neuropsychiatric Effects of Calorie Restriction and Sirtuins. *Annu Rev Physiol*. 10 févr 2013;75(1):669-84.
  122. Bross TG, Rogina B, Helfand SL. Behavioral, physical, and demographic changes in *Drosophila* populations through dietary restriction. *Aging Cell*. déc 2005;4(6):309-17.
  123. Pletcher SD, Libert S, Skorupa D. Flies and their golden apples: the effect of dietary restriction on *Drosophila* aging and age-dependent gene expression. *Ageing Res Rev*. nov 2005;4(4):451-80.
  124. Holehan AM, Merry BJ. The control of puberty in the dietary restricted female rat. *Mech Ageing Dev*. nov 1985;32(2-3):179-91.
  125. Rocha JS, Bonkowski MS, de França LR, Bartke A. Effects of mild calorie restriction on reproduction, plasma parameters and hepatic gene expression in mice with altered GH/IGF-I axis. *Mech Ageing Dev*. avr 2007;128(4):317-31.
  126. Selesniemi K, Lee H-J, Tilly JL. Moderate caloric restriction initiated in rodents during adulthood sustains function of the female reproductive axis into advanced chronological age. *Aging Cell*. oct 2008;7(5):622-9.
  127. Sitzmann BD, Leone EH, Mattison JA, Ingram DK, Roth GS, Urbanski HF, et al. Effects of Moderate Calorie Restriction on Testosterone Production and Semen Characteristics in Young Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Biol Reprod*. oct 2010;83(4):635-40.
  128. Sitzmann BD, Mattison JA, Ingram DK, Roth GS, Ottinger MA, Urbanski HF. Impact of Moderate Calorie Restriction on the Reproductive Neuroendocrine Axis of Male Rhesus Macaques. *Open Longev Sci*. 2010;3(10):38-47.
  129. Martin B, Golden E, Carlson OD, Egan JM, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction: Impact upon pituitary function and reproduction. *Ageing Res Rev*. juill 2008;7(3):209-24.
  130. Bergendahl M, Veldhuis JD. Altered pulsatile gonadotropin signaling in nutritional deficiency in the male. *Trends Endocrinol Metab*. juill 1995;6(5):145-59.

131. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AFM, Veenendaal MVE, de Rooij SR. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. oct 2011;70(2):141-5.
132. Le Bourg E. Dietary restriction studies in humans: focusing on obesity, forgetting longevity. *Gerontology*. 2012;58(2):126-8.
133. Hokama T, Binns C. Trends in the prevalence of low birth weight in Okinawa, Japan: a public health perspective. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2009;98(2):242-6.
134. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsén T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years. *Int J Epidemiol*. 6 janv 2005;34(3):655-63.
135. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 6 mars 2001;103(9):1264-8.
136. Kajantie E, Osmond C, Barker DJP, Forsén T, Phillips DIW, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years. *Int J Epidemiol*. juin 2005;34(3):655-63.
137. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. juin 2006;49(2):270-83.
138. Levay EA, Paolini AG, Govic A, Hazi A, Penman J, Kent S. Anxiety-like behaviour in adult rats perinatally exposed to maternal calorie restriction. *Behav Brain Res*. août 2008;191(2):164-72.
139. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science*. 2 août 2002;297(5582):811.
140. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond Engl*. 9 sept 1989;2(8663):577-80.