

Comité Éducationnel
et de Pratique Clinique



EXPERTISE COLLECTIVE

Réseau National
Alimentation Cancer
Recherche

Novembre 2017

JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET CANCER : REVUE SYSTÉMATIQUE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES ET ANALYSE SOCIO-ANTHROPOLOGIQUE SUR LA PLACE DU JEÛNE EN FRANCE



Réseau National Alimentation Cancer Recherche

Ce rapport a été réalisé par les experts du Réseau National Alimentation Cancer Recherche (Réseau NACRe) www.inra.fr/nacre

Il bénéficie du soutien institutionnel de l'Institut National du Cancer (INCa)

Ce document doit être cité comme suit : © Réseau NACRe. Jeûne, régimes restrictifs et cancer : revue systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France. Novembre 2017.

Ce document est publié par le réseau National Alimentation Cancer Recherche qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi n°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur : www.inra.fr/nacre

**JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET CANCER :
REVUE SYSTÉMATIQUE DES DONNÉES
SCIENTIFIQUES
ET
ANALYSE SOCIO-ANTHROPOLOGIQUE SUR
LA PLACE DU JEÛNE EN FRANCE**

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
Contexte du rapport.....	5
Objectifs.....	6
MÉTHODOLOGIE	7
Groupe de travail et relecteurs.....	7
Membres du groupe de travail	7
Relecteurs.....	7
Liens d'intérêt.....	8
Processus d'expertise collective	8
Recherche documentaire pour les études biomédicales et méthode d'analyse.....	9
Requêtes bibliographiques	9
Critères d'inclusion/d'exclusion des publications	10
Grilles d'extraction des données des études cliniques et des données chez l'animal	11
Détermination des niveaux de preuve	11
Recherche documentaire pour l'approche socio-anthropologique et méthode d'analyse	12
Recherche préliminaire dans PubMed	12
Recherche documentaire dans BibCnrs, Theses.fr et Sudoc.....	12
Recherche documentaire dans le catalogue de la Bibliothèque nationale de France (BNF)	12
Méthode d'analyse du corpus d'ouvrages grand public.....	12
Construction du rapport.....	13
DÉFINITIONS.....	14
Le jeûne	14
Chez l'animal	14
Chez l'Homme	15
La restriction calorique (énergétique).....	15
Chez l'animal	15
Chez l'Homme	16
La restriction protéique.....	16
Chez l'animal	16
Chez l'Homme	16
La restriction glucidique/le régime cétogène	16
Chez l'animal	16
Chez l'Homme	16
JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET CANCER	17
Brève présentation des études disponibles	17
Études expérimentales sur animaux de laboratoire.....	17
Études épidémiologiques.....	18
Études cliniques.....	18
Effets sur la cancérogenèse/prévention primaire des cancers	27
Jeûne intermittent ou non répété	27
Restriction calorique.....	29
Restriction protéique.....	34
Restriction glucidique/régime cétogène	36
Interaction avec les traitements du cancer/effets pendant la maladie.....	38
Jeûne intermittent ou non répété	41
Restriction calorique.....	43
Restriction protéique	44
Restriction glucidique/régime cétogène	45
Conclusion du chapitre	47
JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET PATHOLOGIES AUTRES QUE LE CANCER	48
Vieillesse en bonne santé et longévité.....	48
Prévention des maladies cardio-métaboliques	49
Obésité, syndrome métabolique et diabète	49
Prévention des maladies cardiovasculaires.....	50
Prévention d'autres pathologies.....	50
Intérêt dans la prise en charge de l'épilepsie et des autres pathologies neurologiques centrales.....	51
Intérêt dans la prise en charge des maladies rénales chroniques	51
Cas particulier du Ramadan.....	52
Conclusion du chapitre	53

COMPRENDRE LA PLACE DU JEÛNE EN FRANCE. UNE ANALYSE SOCIO-ANTHROPOLOGIQUE	54
La construction sociale d'une pensée moderne du jeûne en France	55
Une construction chronologique progressive	56
Vers un jeûne de moins en moins contraignant ?	59
Quels discours sur le jeûne ? Une pluralité à décoder	59
Le jeûne, comme pratique	59
Les registres de légitimation et de promotion du jeûne.....	60
Quels liens entre jeûne et cancer ?	62
Quels auteurs, pour quels discours ?	62
Les allégations du jeûne : de l'auto-guérison au jeûne thérapeutique	63
Registres explicatifs des effets du jeûne sur les cancers	63
Quelles articulations entre promotion du jeûne et résultats scientifiques ?	64
Les témoignages, support d'une phénoménologie thérapeutique du cancer	65
Interroger les dynamiques sociales du jeûne en France	66
Quelles pratiques réelles du jeûne en France ?.....	66
Le jeûne intégré dans une pensée sociale, et porté par des mouvements sociaux	67
Quelles configurations du jeûne en France ?	67
Apports et limites de cette analyse	68
Apports.....	68
Limites	69
Conclusion du chapitre.....	70
DISCUSSION	71
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	76
Conclusions du rapport	76
Recommandations de santé publique	76
Dans le cadre de la prévention primaire des cancers.....	76
Dans le cadre du parcours de soin des patients atteints d'un cancer.....	77
Recommandations pour la recherche	78
Recherche en sciences humaines et sociales	78
Recherche clinique	78
Recherche épidémiologique	79
Recherche expérimentale	79
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80

ANNEXES

Annexe I. Mots clés et requêtes bibliographiques *PubMed*

Annexe II. Interrogation de la base de données *ClinicalTrials.gov*

Annexe III. Critères d'établissement des niveaux de preuve

Annexe IV. Interrogation des bases de données *BibCnrs* et *Theses.fr* et des catalogues du *Sudoc* et de la BNF

Annexe V. Caractéristiques des revues systématiques et méta-analyses d'études réalisées avec des modèles animaux

Annexe VI. Tableaux d'extraction des données des études expérimentales

Annexe VII. Ressources utilisées pour l'analyse socio-anthropologique

Les Annexes I à VII sont disponibles sur : www.inra.fr/nacre

PRINCIPAUX SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BibCnrs	Portail d'accès aux ressources documentaires des unités de recherche du CNRS
BiblioSHS	Portail d'information scientifique des unités CNRS en sciences humaines et sociales
BNF	Bibliothèque nationale de France
C3M	Centre méditerranéen de médecine moléculaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CIRAD	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CRLCC	Centre régional de lutte contre le cancer
ERMA	Energy restriction mimetic agent
EREN	Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle
ESPEN	European society for clinical nutrition and metabolism
FACT-B	Functional assessment of cancer therapy for patients with breast cancer
FFJR	Fédération francophone de jeûne et randonnée
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HDL	High density lipoprotein
HR	Hazard ratio
I-CAM	Intercellular adhesion molecule
IC	Intervalle de confiance
ICM	Institut du cancer de Montpellier
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut national du cancer
INRA	Institut national de la recherche agronomique
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
KCAL	Kilocalorie
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1
MeSH	Medical subject subheadings
MMOL	Millimole
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NaCl	Chlorure de sodium
NACRe	Réseau national alimentation cancer recherche
NB	Nota bene
NCT	Number for ClinicalTrials.gov (identifiant des essais cliniques dans cette base de données)
NFK-B	Nuclear factor-kappa B
NS	Non spécifié
OR	Odds ratio
P	Probabilité
PAI-1	Inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène
PET	Positron emission tomography
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
RR	Risque relatif
SFNEP	Société francophone de nutrition clinique et métabolisme
SHS	Sciences humaines et sociales
SUDOC	Système universitaire de documentation
TNF-alpha	Tumor necrosis factor alpha
VLDL	Very low density lipoprotein
WCRF/AICR	World cancer research fund/American institute for cancer research

INTRODUCTION

Contexte du rapport

Depuis des millénaires, la restriction alimentaire temporaire est pratiquée pour des raisons religieuses et culturelles, dans un but de purification du corps et de l'esprit ou de pénitence (Inserm 2014). Ces pratiques ont pu se mettre en place car l'être humain est capable de supporter une période relativement longue de jeûne avec un apport hydrique, et les adaptations métaboliques mises en jeu en situation de jeûne sont maintenant bien connues.

Depuis le début des années 2000, le jeûne intermittent et les régimes apparentés font l'objet d'un nouvel engouement auprès du grand public. Cet intérêt croissant s'accompagne du développement d'offres variées, promouvant ces régimes et alléguant des effets sur le bien-être, la réduction du risque de certaines maladies (cardiovasculaires, dégénératives, cancer etc.), voire l'augmentation de la longévité. Des cliniques, des centres de remise en forme ou des associations se sont développés pour proposer au grand public des structures lui permettant de pratiquer le jeûne dans un cadre structuré. Des ouvrages de plus en plus nombreux, des sites internet, des articles dans la presse grand public et généraliste et des reportages télévisuels participent à la forte médiatisation du jeûne auprès du grand public et suscitent de nouvelles attentes. Durant cette période, la publication de certains travaux scientifiques a aussi contribué à développer l'idée que ces régimes pourraient participer au traitement des cancers.

Dans ce contexte, l'équipe de coordination et les membres du réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe) (scientifiques et cliniciens) ont été de plus en plus sollicités, par les médias, les professionnels de santé, le grand public, les patients atteints de cancer, les agences sanitaires et différents acteurs de la prévention et de l'oncologie, pour donner un avis sur l'intérêt du jeûne ou des régimes restrictifs en prévention ou au cours du traitement du cancer.

En octobre 2015, le réseau a organisé une table ronde sur cette thématique dans le cadre de son colloque « Nutrition, microbiote, métabolisme et cancer ». Cet événement a permis de mettre en lumière les questionnements qui ont conduit à la mise en place d'un groupe de travail : quelles sont les pratiques de jeûne en cancérologie en France et dans le monde ? Pourquoi les patients adhèrent-ils si facilement à ces pratiques ? Quels sont les véritables fondements scientifiques de ces régimes ? Existe-t-il des preuves cliniques des bénéfices de ces régimes au cours des traitements des cancers ?

Dans le cadre du partenariat avec l'Institut National du Cancer (INCa), portant notamment sur la réalisation de revues systématiques de la littérature et d'actions d'information et de communication à destination des professionnels de santé et du grand public dans le domaine nutrition/alimentation et cancer, un groupe de travail a été constitué en avril 2016 au sein du réseau NACRe. Il a fait appel aux différentes composantes du réseau (sciences fondamentales, épidémiologie, sciences humaines et sociales, recherche clinique) pour contribuer à cette réflexion et réaliser un travail de revue de la littérature de grande ampleur.

Objectifs

Les objectifs du groupe de travail thématique « jeûne et cancer » mis en place par le réseau NACRe ont été les suivants :

- 1) Faire le point des connaissances sur les relations « Jeûne/régimes restrictifs¹ et cancer » en prévention primaire², en prévention tertiaire³, et au cours de l'évolution des cancers ou de leurs traitements, et identifier les besoins de recherche ;
- 2) Situer les conclusions de ce travail bibliographique dans le contexte des pratiques actuelles en matière de jeûne, et les valoriser auprès de divers publics (patients et proches, médecins, professionnels de santé, médias, grand public) ;
- 3) Anticiper la communication sur les résultats des études cliniques en cours et concilier les logiques contraires de préservation de la masse musculaire (prévention de la cachexie) et de bénéfices éventuels du jeûne thérapeutique (et déterminer les risques et les contre-indications de ces régimes) ;
- 4) Proposer des recommandations de santé publique, destinées aux patients et aux professionnels de santé, pouvant être reprises par les sociétés savantes et les agences de santé publique ;
- 5) Proposer des axes de recherche fondamentale, épidémiologique, clinique et en sciences humaines et sociales dans le domaine du jeûne en cancérologie.

¹ Les régimes pris en compte sont : le jeûne, la restriction calorique, la restriction protéique, la restriction glucidique et le régime cétogène. Pour plus de détails, voir le chapitre « Définitions ».

² La prévention primaire concerne la diminution de l'incidence des cancers chez l'homme ou l'inhibition de la cancérogenèse chez l'animal.

³ Ici, la prévention tertiaire concerne la prévention de complications et de récives de la maladie.

MÉTHODOLOGIE

Groupe de travail et relecteurs

Membres du groupe de travail

Le groupe de travail est constitué d'experts du réseau NACRe, développant des approches de recherche clinique, expérimentale, épidémiologique ou en sciences humaines et sociales (SHS), permettant ainsi d'aborder toutes les composantes de la problématique du jeûne. Il est complété par les membres de l'équipe de coordination du réseau pour l'appui scientifique, logistique et documentaire.

Membres du groupe de travail par ordre alphabétique, disciplines de recherche (affiliations) :

- Laura Bellenchombre, Recherche en SHS (*Université de Rouen Normandie, Rouen* - [NACRe 53](#))
- Juliette Bigey (*Equipe de coordination du réseau NACRe, Jouy-en-Josas*)
- Christine Bobin-Dubigeon, Recherche expérimentale et clinique (*Institut de Cancérologie de l'Ouest/ Université de Nantes, Nantes* - [NACRe 34](#))
- Patrice Cohen, Recherche en SHS (*Université de Rouen Normandie, Rouen* - [NACRe 53](#))
- Vanessa Cottet, Recherche épidémiologique et clinique (*CHU de Dijon/Université de Bourgogne, Inserm, Dijon* - [NACRe 15](#))
- Florence Cousson-Gélie, Recherche en SHS (*Université Paul-Valéry Montpellier 3/Epidaure ICM, Montpellier* - [NACRe 50](#) et [NACRe 60](#))
- Philippine Fassier, Recherche épidémiologique (*Inserm/EREN, Bobigny* - [NACRe 01](#))
- François Féliu, Recherche en SHS (*Université de Rouen Normandie, Rouen* - [NACRe 53](#))
- Julie Ginhac (*Equipe de coordination du réseau NACRe, Jouy-en-Josas*)
- Paule Latino-Martel, Recherche expérimentale et épidémiologique (*Inra/EREN, coordinatrice Réseau NACRe, Jouy-en-Josas* - [NACRe 01](#))
- Sébastien Mas, Recherche en SHS (*Université Paul-Valéry Montpellier 3/Epidaure ICM, Montpellier* - [NACRe 50](#))
- Bruno Raynard, Recherche clinique (*Institut Gustave Roussy, Villejuif* - [NACRe 62](#)), animateur du groupe de travail
- Stéphane Servais, Recherche expérimentale et clinique (*Inserm, Tours* - [NACRe 02](#))
- Mathilde Touvier, Recherche épidémiologique (*Inserm/EREN, Bobigny* - [NACRe 01](#))
- Marie-Paule Vasson, Recherche expérimentale et clinique (*Centre Jean Perrin/Inra/Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand* - [NACRe 33](#))
- Laurent Zelek, Recherche clinique, oncologie (*Hôpital Avicenne/EREN, Bobigny* - [NACRe 01](#))

Relecteurs

Ce rapport a été relu par des experts internes au Réseau NACRe et par des experts externes, internationaux.

Relecteurs internes au réseau par ordre alphabétique, disciplines de recherche (affiliations) :

- Patrick Bachmann, Recherche clinique (CRLCC Léon Bérard, Lyon - [NACRe 31](#))
- Frédéric Bost, Recherche expérimentale (Inserm/C3M, Nice - [NACRe 35](#))
- Pierre Déchelotte, Recherche clinique (Inserm/Université de Rouen, Rouen - [NACRe 25](#))
- Véronique D'Hondt, Recherche clinique, oncologie (ICM, Montpellier - [NACRe 36](#))
- Nicolas Flori, Recherche clinique (ICM, Montpellier - [NACRe 36](#))
- Fabrice Pierre, Recherche expérimentale (INRA, Toulouse - [NACRe 07](#))
- Magali Pons, Recherche clinique, diététique (Institut Gustave Roussy - [NACRe 62](#))
- Stéphane Schneider, Recherche clinique (CHU, Nice - [NACRe 29](#))
- Pierre Senesse, Recherche clinique (ICM, Montpellier - [NACRe 36](#))

Relecteurs externes internationaux par ordre alphabétique, fonctions (affiliations) :

- Raphaëlle Ancellin, Chef de projets Nutrition/Prévention (INCa, Boulogne Billancourt)
- Nicolas Charette, Gastro-entérologue/Oncologue (Hôpital Erasme, Bruxelles)
- Bernard Escudier, Oncologue (Institut Gustave Roussy, Villejuif)
- Laurence Genton, Médecin nutritionniste (Hôpitaux universitaires de Genève, Genève)
- Silène Launay, Diététicienne (ICM, Montpellier)
- Olivier Lepiller, Chercheur (Cirad, Montpellier)
- Claude Pichard, Nutritionniste (Hôpitaux universitaires de Genève, Genève)
- Jean-Louis Radet, Représentant des usagers (Hôpital Foch, Suresnes)
- Jean-Ehrland Ricci, Chercheur (Inserm, Nice)
- Aline Sarradon-Eck, Médecin anthropologue (Inserm, Marseille)
- Jean-Paul Thissen, Endocrinologue/Nutritionniste (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles)
- Damien Vansteene, Oncologue (Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes)

Liens d'intérêt

Les éventuels liens d'intérêt des membres du groupe de travail et des relecteurs ont été recensés et discutés au sein du groupe de travail, conformément à la charte du réseau NACRe. Aucun conflit d'intérêt n'a été identifié.

Processus d'expertise collective

Le groupe de travail a discuté et validé collégialement les objectifs, les modalités de travail et la répartition des tâches. Ainsi, le choix des sources documentaires, les types d'études à prendre en compte et les critères d'inclusion et d'exclusion des publications ont été précisés, et les requêtes bibliographiques ont été élaborées. Ils sont précisés ci-dessous ainsi que dans les Annexes I à IV.

Dans le cadre de ce rapport, un travail de revue systématique de la littérature scientifique a été réalisé. Ainsi, une recherche bibliographique la plus exhaustive possible a été conduite (cf. paragraphe suivant). La sélection des résumés, puis des articles sur la base du texte intégral a été effectuée systématiquement par deux experts. Les discordances ont été discutées jusqu'à obtenir un consensus. Les tâches relatives à l'extraction et l'analyse des données de la littérature ont été attribuées à plusieurs sous-groupes disciplinaires (recherche expérimentale, épidémiologie, recherche clinique, SHS), constitués selon les compétences des experts. La méthode d'analyse de la bibliographie et le type des données à extraire ont été définis dans les sous-groupes et validés par le groupe de travail. Pour l'analyse et la synthèse des études expérimentales et cliniques portant sur « jeûne et cancer », chaque expert compétent s'est vu attribuer des articles à analyser, pour lesquels une grille d'extraction des données devait être renseignée.

Les experts ont relu l'ensemble des chapitres. Enfin, les conclusions et les recommandations ont été élaborées, discutées et validées collégialement par l'ensemble des experts. L'ensemble du groupe de travail a relu et validé la version finale du rapport.

Recherche documentaire pour les études biomédicales et méthode d'analyse

Requêtes bibliographiques

Plusieurs sources documentaires ont été utilisées pour identifier les articles et revues pertinents pour ce rapport : *PubMed* et *ClinicalTrials.gov*.

Base de données PubMed

Pour la thématique « jeûne/régimes restrictifs et cancer », une requête « totale » a été élaborée, par l'utilisation de *MeSH Terms* et de mots libres dans les champs titre et abstract. Pour faciliter l'analyse des résumés, cette requête totale a été scindée en 11 sous-requêtes, 10 correspondent aux articles originaux des différents sous-concepts du concept « Jeûne » et une dernière correspond aux revues. Les mots clés de la requête totale et le détail des sous-requêtes sont fournis dans l'annexe I.

Une deuxième requête a été élaborée pour la thématique « jeûne/régimes restrictifs et pathologies autres que le cancer » dans le but d'identifier les revues au sens large (revues, revues systématiques, méta-analyses et le cas échéant analyses poolées), publiées au cours des 10 dernières années. Cette requête croise le concept « jeûne/régimes restrictifs » par l'utilisation de mots libres dans le champ titre, et le concept « revue » par l'utilisation de *Mesh Terms* et de mots libres dans les champs titre et type de publication, en excluant les résultats de la requête « jeûne/régimes restrictifs et cancer » (cf. Annexe I).

Pour ces deux requêtes, les références publiées en langue anglaise ou française, jusqu'au 30 avril 2016, ont été sélectionnées.

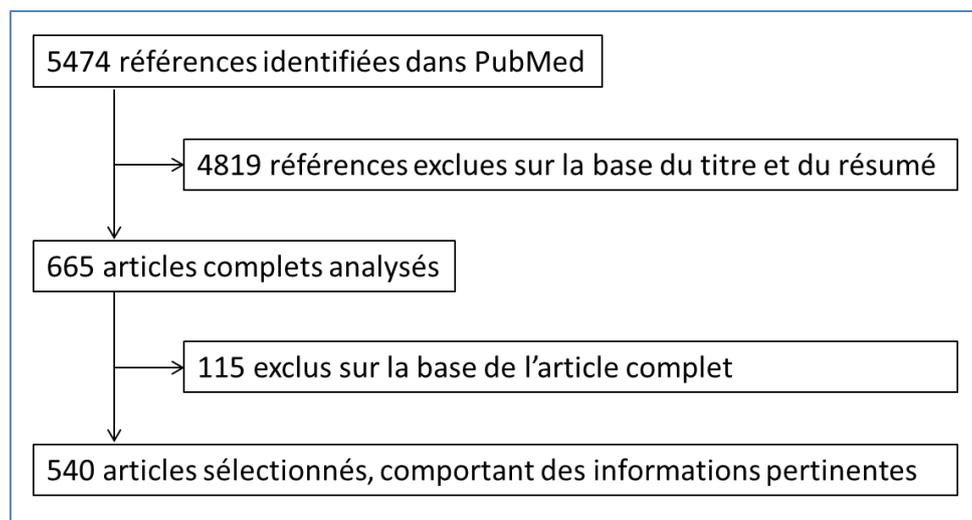


Figure 1. Sélection des références, résumés et articles issus des requêtes réalisées dans *PubMed*

Au total **540 publications** identifiées via la base de données *PubMed* ont été jugées potentiellement pertinentes par les experts du groupe de travail, pour extraire et analyser les données. Elles se répartissent de la façon suivante :

- pour la thématique « jeûne/régimes restrictifs et cancer » : 240 articles originaux et 123 revues (sans limite de date inférieure) ;
- pour la thématique « jeûne/régimes restrictifs et pathologies autres que le cancer » : 177 revues de moins de 10 ans.

Certains articles jugés redondants et revues peu informatives ne sont pas mentionnés dans le rapport. Dans l'introduction et la discussion, des références supplémentaires sont citées.

Recherche des essais cliniques dans la base de données internationale *ClinicalTrials.gov*

La requête utilisée dans cette base est une simplification de la requête totale « jeûne et cancer » élaborée pour la recherche de publications dans la base *PubMed*. Afin de suivre l'ajout de nouveaux essais cliniques potentiellement pertinents, la requête a été relancée tous les 2 mois jusqu'au 14/09/2017. Elle a permis d'identifier 44 essais cliniques pertinents enregistrés dans cette base.

Veille bibliographique et actualisation des recherches bibliographiques dans *PubMed*

Afin de connaître les dernières publications en lien avec les essais cliniques identifiés, des alertes ont été mises en place dans *PubMed* et *Google Scholar* :

- la requête *PubMed* a été construite à partir des identifiants des essais cliniques pertinents repérés dans la base de données *ClinicalTrials.gov* ou *Number of Clinical Trials (NCT)*, des acronymes des essais et des noms des principaux investigateurs. Elle a permis d'identifier deux publications pertinentes.
- une alerte *Google Scholar* a été paramétrée sur chaque NCT, ce qui a permis d'identifier 14 articles citant au moins l'un de ces essais.

Ces alertes ont été mises en place jusqu'au 14/09/2017. Les détails de la requête dans *ClinicalTrials.gov* et des alertes *PubMed* et *Google Scholar* sont fournis dans l'Annexe II.

De plus, une actualisation des recherches bibliographiques dans *PubMed* pour la thématique « jeûne/régimes restrictifs et cancer » a été réalisée le 24/07/2017, afin d'identifier d'éventuelles nouvelles publications concernant des essais cliniques. Au total, 613 références ont été examinées sur la base du titre et du résumé, 57 articles complets ont été analysés et une seule publication correspondant à un essai clinique a pu être ainsi identifiée.

Critères d'inclusion/d'exclusion des publications

Les publications « **jeûne/régimes restrictifs et cancer** » prises en compte dans ce rapport ont été sélectionnées sur la base des critères d'inclusion ou d'exclusion suivants :

- | | |
|-----------------------------|--|
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Type d'étude : SHS, épidémiologique, sur cellules, sur animaux, ou clinique ▪ Pratiques du jeûne ▪ Effet sur le développement ou l'évolution de la maladie ▪ Effet sur l'efficacité des traitements ▪ Effet sur les effets secondaires des traitements ▪ Médicaments mimant l'effet du jeûne |
| Critères d'exclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome ovarien polykystique ▪ Gastrectomie et gastrostomie ▪ Insulinome ▪ Imagerie (PET scan...) ▪ Nutrition artificielle totale (entérale ou parentérale) ▪ Pharmacocinétique des anticancéreux ▪ Chirurgie : mise à jeun en pré ou post-opératoire, effets secondaires de la chirurgie ▪ Jeûne involontaire : famine, anorexie ▪ Jeune enfant (nouveau-né) ▪ Modèles animaux non pertinents en cancérogenèse (drosophile, nématode...) ▪ Privation (<i>starvation</i>) comme condition de culture cellulaire ▪ Lésions pré-néoplasiques <p><u>Pour les revues :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues portant exclusivement sur un mécanisme en lien avec la cancérogenèse ▪ Revues portant exclusivement sur les ERMA (<i>energy restriction mimetic agents</i>) |

Les revues « **jeûne/régimes restrictifs et pathologies autres que le cancer** » prises en compte dans ce rapport ont été sélectionnées sur la base des critères d'inclusion ou d'exclusion suivants :

- Critères d'inclusion**
- Effets sur le vieillissement en bonne santé et la longévité chez l'Homme
 - Effets sur les troubles métaboliques, surpoids/obésité chez l'Homme
 - Effets sur la prévention primaire d'autres pathologies chez l'Homme
 - Intérêt dans la prise en charge d'autres pathologies chez l'Homme
 - Les revues chez l'animal (mammifères)
- Critères d'exclusion**
- Revues chez la drosophile, les invertébrés (*C. elegans*), les levures
 - Effets *in utero* ou chez le nouveau-né
 - Effets sur la perte de poids en tant que telle (personnes en surpoids ou obèses)
 - Effets sur l'appétit
 - Effets périopératoires
 - Effets sur le transit
 - Effets métaboliques
 - Effets sur la composition corporelle et la masse grasse
 - Effets sur la performance athlétique
 - Mécanismes en tant que tels et pas directement en lien avec la pathologie
 - Effets des ERMA (*energy restriction mimetic agents*)
 - Maux de tête liés au jeûne non intentionnel
 - Populations de pays particuliers (Inde, Asie du Sud Est...)

Grilles d'extraction des données des études cliniques et des données chez l'animal

Pour l'analyse des données « jeûne/régimes restrictifs et cancer », deux grilles ont été élaborées par les sous-groupes de travail concernés, afin de standardiser et compiler les données extraites des études prises en compte dans ce rapport :

- Une première grille d'extraction des données issues des études cliniques a servi à construire le Tableau 7 du rapport.
- Pour les données issues des études expérimentales chez l'animal, le travail a été scindé en deux parties :
 - plusieurs revues systématiques et méta-analyses de résultats d'études expérimentales ayant été identifiées (cf. Annexe V), il a été décidé d'extraire et de présenter leurs résultats de manière séparée ;
 - en complément, les données des études non incluses dans ces revues systématiques et méta-analyses ont été extraites. La grille d'extraction renseignée (cf. Annexe VI) a servi à construire les Tableaux 2 à 7 et 8 à 10.

Détermination des niveaux de preuve

Pour les données « jeûne/régimes restrictifs et cancer », le niveau de preuve a été déterminé de la façon suivante :

- En prévention primaire, en suivant les critères définis pour l'actualisation de niveaux de preuve en santé publique (cf. INCa 2015) ;
- Pendant la maladie ou les traitements, en suivant les critères définis pour l'analyse de la littérature et la gradation des recommandations dans le domaine clinique (cf. ANAES, 2000).

Ces critères sont détaillés dans l'Annexe III.

Recherche documentaire pour l'approche socio-anthropologique et méthode d'analyse

Recherche préliminaire dans PubMed

Les requêtes établies dans *PubMed* ont apporté peu de résultats couvrant le domaine des SHS. Afin de compléter le corpus de ce sous-groupe, d'autres bases de données ont été consultées afin de rechercher différents types de documents : articles, thèses et ouvrages. Pour chaque source documentaire, une ou plusieurs requêtes ont été élaborées et les résultats ont été sélectionnés et analysés par deux experts du sous-groupe.

Recherche documentaire dans BibCnrs, Theses.fr et Sudoc

La base de données *BibCnrs* (anciennement *BiblioSHS*) a été interrogée par deux requêtes simplifiées, comportant les termes du concept jeûne en français et en anglais (cf. Annexe IV). Suite à l'analyse des experts, quatre articles et quatre revues ont été identifiés comme possiblement pertinents dans le domaine SHS et un article pour le domaine clinique.

Des thèses ont également été identifiées, via les sources *Sudoc* et *Theses.fr*. Les experts se sont appuyés sur l'intégralité des thèses ou les sommaires et résumés lorsqu'elles n'étaient pas disponibles. Huit thèses ont été identifiées comme possiblement pertinentes dans le domaine SHS, et 18 autres thèses ont été collectées pour d'autres domaines.

Finalement, ces documents étant peu nombreux et peu informatifs, ils n'ont pas été retenus pour l'analyse socio-anthropologique.

Recherche documentaire dans le catalogue de la Bibliothèque nationale de France (BNF)

Pour pallier le manque de références scientifiques dans ce domaine, le catalogue de la BNF a été interrogé. Les termes du concept « jeûne » (jeûne, diète, diètes, jeûne thérapeutique) ont été utilisés (cf. Annexe IV). Les ouvrages disponibles en ligne ou consultables à la BNF ont été collectés. Pour chaque référence, les experts ont analysé le sommaire, le résumé et des extraits. Au total **41 ouvrages identifiés via le catalogue de la BNF ont été jugés pertinents** par les experts du sous-groupe SHS.

Le catalogue de la BNF comportant uniquement des ouvrages ayant le dépôt légal en France, les recherches ont été étendues à d'autres sources, notamment les bibliographies des ouvrages sélectionnés, des sites internet et des librairies. Au total le sous-groupe SHS a donc travaillé sur un corpus de **61 ouvrages** (cf. Annexe VII).

Méthode d'analyse du corpus d'ouvrages grand public

Les études de SHS étant finalement marginales et trop peu nombreuses pour faire l'objet d'un travail de synthèse bibliographique, le sous-groupe SHS a décidé de mettre en œuvre un travail de **recherche socio-anthropologique** à partir du corpus d'ouvrages grand public identifiés.

L'analyse a suivi une démarche inductive (partant du contenu des textes étudiés, de leurs terminologies et du sens donné par leurs auteurs afin d'en faire une analyse) et constructiviste (considérant les réalités comme des constructions sociales, politiques, culturelles qu'il faut décoder et analyser).

Ce travail de recherche original a été effectué par Patrice Cohen, Laura Bellenchombre, François Féliu et Sébastien Mas. Ces auteurs conservent le droit de propriété intellectuelle sur leurs analyses, qui n'ont pas encore été publiées par ailleurs, et sont présentées dans le chapitre du rapport intitulé « Comprendre la place du jeûne en France. Une analyse socio-anthropologique » et l'Annexe VII. Le chapitre concerné a bénéficié de contributions des membres du groupe de travail, en termes de recherche documentaire, discussion, relecture et travail éditorial, et des remarques et suggestions adressées par les relecteurs sollicités.

Construction du rapport

Après une présentation du contexte et des objectifs de ce rapport, les différents concepts de jeûnes/régimes restrictifs qui sont abordés tout au long de ce rapport (intensité, durée, place de l'hydratation...) sont explicités. Pour chaque concept, il est fourni une définition chez l'animal et une autre pour l'Homme.

Le chapitre consacré aux données sur « jeûne, régimes restrictifs et cancer » est divisé en deux parties : sont présentés dans un premier temps les **effets sur la cancérogenèse/en prévention primaire**, puis les **interactions avec les traitements/pendant la maladie**. Dans chacune de ces deux parties les données sont présentées en fonction du type de régime étudié. Pour chacun des quatre types de régimes étudiés⁴, les données disponibles sont présentées par type d'étude (études chez l'animal, études épidémiologiques, études cliniques). Pour comprendre la portée des conclusions partielles et de la conclusion du chapitre, il convient de se référer à la discussion générale en fin de rapport.

Le chapitre suivant présente l'état des connaissances actuelles des effets du jeûne et/ou des régimes restrictifs sur la prévention ou la prise en charge de pathologies autres que le cancer. Cette revue de la littérature est basée sur les principales revues identifiées, parmi les plus récentes (moins de 10 ans) chez l'Homme (adultes et enfants).

À la suite de l'analyse des données biomédicales disponibles, un chapitre est consacré à l'analyse socio-anthropologique sur l'origine et la place du jeûne en France.

Enfin, après une **discussion** analysant les limites des données biomédicales et les confrontant aux données socio-anthropologiques, les experts proposent une **conclusion générale sur l'état actuel des connaissances**, des **messages clés destinés au grand public, aux patients et aux professionnels de santé**, ainsi que **des pistes de recherche**.

Les références des études prises en compte sont composées du nom du premier auteur et de l'année de publication. Les références sont directement mentionnées dans le texte, sauf quand leur nombre est supérieur à cinq : les références sont alors présentées sous la forme d'une note de bas de page.

⁴ Jeûne, restriction calorique, restriction protéique, restriction glucidique/régime cétoène (cf. chapitre « Définitions »).

DÉFINITIONS

Ne disposant pas de définitions précises et consensuelles du jeûne et des régimes de restriction calorico-glucidique, issues de la littérature scientifique, nous avons souhaité proposer des définitions claires et validées par l'ensemble des experts du groupe de travail. Chaque régime bénéficiera d'une définition pour les études réalisées avec des modèles animaux (rongeurs) et les études cliniques décrites dans ce rapport.

Les régimes décrits dans les études cliniques sont marqués par leur caractère volontaire, que ce soit dans un but de prévention (primaire ou tertiaire) ou curatif. On peut donc les distinguer des situations de pénurie alimentaires (famines) ou d'altération de l'appétit (anorexie).

Les régimes restrictifs pris en compte sont ceux qui ont été étudiés dans le cadre du cancer. Les nombreux régimes dits « amaigrissants » sortent du champ de ce rapport.

Le jeûne

Tout d'abord, voici quelques rappels concernant l'adaptation physiologique au jeûne chez l'Homme. Bien qu'elle soit continue et progressive, elle peut être décrite en quatre phases ([Traité de Nutrition Clinique, 2016](#)) :

- La phase 1, dans les heures qui suivent la prise du repas, est caractérisée par l'utilisation de réserves de glycogène (glycogénolyse hépatique) permettant d'utiliser les dernières ressources de glucose facilement mobilisables ;
- Lorsque les réserves de glycogène diminuent (phase 2), la glycémie et l'insulinémie baissent, induisant une diminution de l'utilisation de glucose des tissus insulino-dépendants (muscles), au profit des tissus très gluco-dépendants (cerveau, globules rouges). Durant cette phase 2, la lipolyse du tissu adipeux s'accélère.
- Après 1 à 5 jours de jeûne (phase 3), l'épuisement des réserves de glycogène active la néoglucogenèse à partir des acides aminés (pouvant conduire à une fonte de la masse musculaire) ou du glycérol.
- La phase 4, après 5 à 7 jours de jeûne, se caractérise par une production importante de corps cétoniques⁵ et par leur oxydation au niveau cérébral, permettant une épargne protéique par diminution de la néoglucogenèse au dépend des acides aminés.

Les mécanismes d'adaptation à des jeûnes plus prolongés ne sont pas clairement décrits dans la littérature scientifique.

Chez l'animal

Dans les études expérimentales sur modèles animaux, essentiellement murins, **le jeûne intermittent (jeûne répété) correspond à un arrêt complet de la prise alimentaire** (en macro et micronutriments) à l'exception de l'eau de boisson (non supplémentée), suivi par une ré-alimentation. Les protocoles recourent à des **modalités variées** : le plus souvent, les séquences de jeûne durent 24 à 48 heures. Elles sont cycliques (1 jour sur 2, ou 1 à 2 fois par semaine) ou rythmées par des cycles de traitement (type chimiothérapie). En dehors des périodes de jeûne, les animaux reçoivent le plus souvent une alimentation *ad libitum*⁶.

Certains protocoles utilisent une séquence de **jeûne non répété**. Sa durée est souvent plus longue (le plus souvent 3 jours, et pouvant atteindre 7 jours) que pour le jeûne intermittent.

⁵ Substances produites au cours du processus de dégradation des graisses dans l'organisme pour les transformer en glucose : acétoacétate, acétone, β -hydroxybutyrate...

⁶ *Ad libitum* : à volonté. Chez l'animal, cela signifie qu'au cours de l'expérience, de la nourriture est disponible en permanence et en excès.

Chez l'Homme

Dans les études cliniques, le **jeûne intermittent** est défini par un arrêt complet de l'ingestion de macronutriments (glucides, lipides, protéines) et de micronutriments (vitamines, éléments-trace, minéraux en dehors de ceux contenus dans les boissons), **sans restriction hydrique, pendant une durée de quelques heures à quelques jours**. Entre les périodes de jeûne, l'alimentation est *ad libitum*. Dans certains protocoles, le jeûne alterne avec les autres régimes restrictifs (restriction calorique, régime cétogène). Une reprise progressive de l'alimentation solide et des apports calorico-glucidiques est parfois proposée.

Certains différencient, chez l'Homme, le **jeûne complet** du **jeûne partiel** dans lequel de petites quantités d'apports alimentaires sont autorisées, sous forme de bouillons de légumes, fruits ou jus de fruits, sans dépasser 250 à 300 kilocalories par jour.

Chez l'Homme, le jeûne peut être considéré comme court s'il dure moins de 72 heures, et long lorsqu'il dure plus de 72 heures.

Plus rarement, le jeûne nocturne (entre la prise alimentaire du soir et la première prise du lendemain) est étudié.

NB : dans les ouvrages grand public, diverses définitions du jeûne ont été proposées par les auteurs. Les controverses existantes sur ces définitions sont explicitées dans le chapitre « Comprendre la place du jeûne en France. Un regard socio-anthropologique ». Exemples de définitions :

- *Jeûne (définition relativement bien partagée par les auteurs) : restriction alimentaire volontaire et choisie, permettant une attitude intérieure positive et d'accepter l'abstinence comme positive (physiquement, émotionnellement, spirituellement) ;*
- *Approche exclusive du jeûne (définition défendue par les auteurs adhérant à un courant hygiéniste) : abstinence complète de nourriture ou de liquide à l'exception de l'eau. Il est opposé au concept de diète, qui permet des apports plus ou moins grands de liquides ou de nourriture solides, comme le jeûne Buchinger (voir ci-dessous), les monodiètes⁷, ou les régimes « detox » ;*
- *Intégration du jeûne dans une vision continue de la réduction calorique : défini selon une échelle de réduction calorique allant de 0 à 500 kcal (le jeûne modifié Buchinger apporte environ 250 kcal, avec 250 mL de bouillon de légumes et 250 mL de jus fruits frais), tandis que la notion de restriction calorique est comprise entre 500 kcal et l'apport calorique d'une diète permettant de maintenir son poids (par exemple, les régimes cétogènes, végétariens ou végétaliens à partir de 1600 kcal). Les monodiètes, les cures de jus de légumes et fruits sont qualifiées de jeûne si l'apport calorique est inférieur à 500 kcal.*

La restriction calorique (énergétique)

Chez l'animal

Dans les modèles animaux, essentiellement murins, **la restriction calorique représente une réduction de 10 à 60 %** (le plus souvent 30 ou 40 %) des apports caloriques. La durée varie de 1 à 150 semaines. Elle est réalisée de façon **continue (chronique) ou intermittente** (entrecoupée de périodes d'alimentation *ad libitum*). Il s'agit soit d'une restriction alimentaire sur la journée ou la semaine, soit d'une modification de la composition du régime alimentaire, notamment par une réduction de l'apport en lipides, ou des lipides et glucides. L'apport en certains nutriments (ex : calcium) est parfois également limité.

⁷ La monodiète consiste à manger un seul et même aliment au cours d'un repas, ou pendant une ou plusieurs journées.

Chez l'Homme

La restriction calorique est définie par une **réduction d'au moins 20 % des ingesta caloriques totaux** par rapport aux ingesta habituels ou aux apports recommandés. Elle peut durer de quelques jours à quelques semaines. Cette restriction peut être proportionnelle : elle concerne alors tous les macronutriments de façon équivalente. Elle peut concerner de façon prédominante ou exclusive l'apport glucidique. On parle alors de restriction glucidique. Ce régime se rapproche du régime cétogène (cf. infra). Dans tous les cas, l'apport en micronutriments et en eau n'est pas limité.

La restriction protéique

Chez l'animal

Il s'agit d'une **réduction de l'apport protéique à moins de 10 % de l'apport calorique total**. La restriction peut porter spécifiquement sur certaines protéines (d'origine animale par exemple).

Chez l'Homme

La restriction protéique est définie par une **réduction exclusive des apports protéiques (moins de 10 %) sans réduction des apports caloriques**. Elle peut durer de quelques jours à quelques semaines.

La restriction glucidique/le régime cétogène

Chez l'animal

Le régime de restriction glucidique, ou régime cétogène⁸, est généralement défini par un **apport glucidique inférieur à 10 % des apports caloriques totaux**, avec ou sans restriction calorique associée. Dans certains protocoles, la part des glucides est un peu plus élevée (20 %) ou totalement supprimée. Pour couvrir les apports énergétiques, le régime cétogène est très riche en lipides : le rapport « calories lipidiques/calories glucidiques et protéiques » doit se situer entre 3 et 4. Un apport lipidique préférentiellement sous forme de triglycérides à chaîne moyenne est souvent utilisé. La nature cétogène du régime peut-être attestée par un dosage de corps cétoniques dans le sang⁹.

Chez l'Homme

Le régime cétogène est également défini par une **réduction des ingesta glucidiques à moins de 10 % des apports caloriques totaux**, mais sans restriction de l'apport calorique total, qui doit correspondre à 100 % des recommandations. Ce régime doit être pratiqué pendant plusieurs semaines pour obtenir un effet cétogène significatif. On différencie le régime cétogène pauvre en protéines (moins de 15 % des apports caloriques totaux) ou enrichi en protéines (entre 15 et 30 % des apports caloriques recommandés). On différencie le régime cétogène des régimes hypoglucidiques et hypocaloriques souvent utilisés dans le cadre de programmes d'amaigrissement et dont l'efficacité n'est pas liée à la production de corps cétoniques.

⁸ L'organisme tire alors son énergie de la dégradation des lipides avec une production de corps cétoniques (acétoacétate, β -hydroxybutyrate, acétone).

⁹ > 3 mmol/L pour les corps cétoniques totaux et > 1 mmol/L pour le β -hydroxybutyrate.

JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET CANCER

Ce chapitre synthétise les données scientifiques disponibles actuellement sur les relations entre jeûne, régimes restrictifs et cancer. Il s'appuie sur les articles originaux identifiés dans la base de données *PubMed*. Les revues systématiques et méta-analyses d'études expérimentales identifiées sont également prises en compte.

Brève présentation des études disponibles

Les études portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer se répartissent de la façon suivante :

- Un grand nombre d'études expérimentales sur animaux de laboratoire ;
- De rares études épidémiologiques ;
- Un nombre limité d'études cliniques.

Études expérimentales sur animaux de laboratoire

Au total, **200 articles originaux** ont été identifiés jusqu'au 30/04/2016. Ils ont été **publiés entre 1947 et 2016** (cf. Figure 2), avec un nombre annuel de publications en nette augmentation depuis une dizaine d'années. Les études concernent la cancérogenèse et/ou l'interaction avec les traitements (chimiothérapie, radiothérapie).

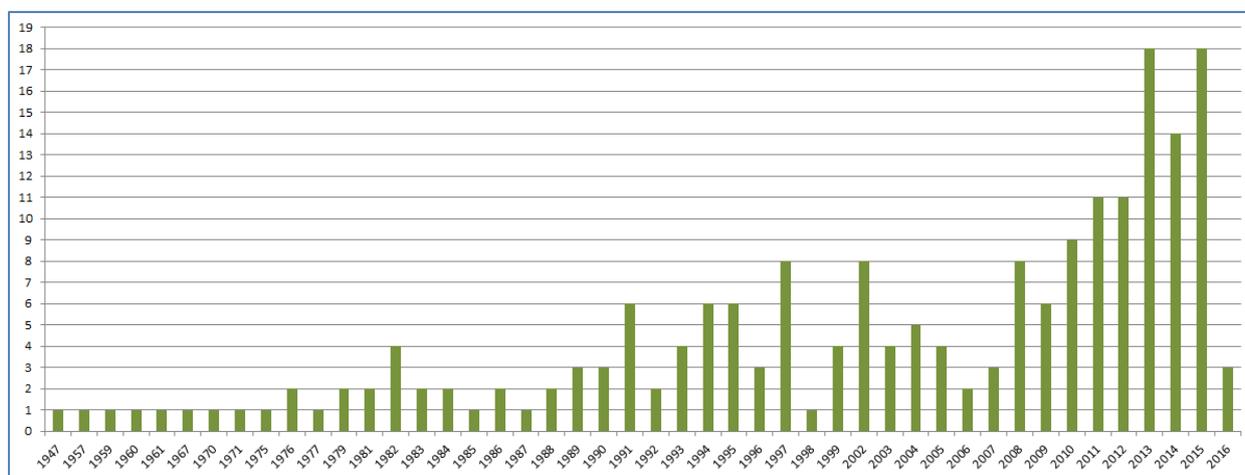


Figure 2. Evolution du nombre d'articles originaux relatifs aux études réalisées chez l'animal sur jeûne, régimes restrictifs et cancer (cancérogenèse ou interaction avec les traitements), identifiés jusqu'au 30/04/2016

Les articles originaux concernant la **cancérogenèse** sont les plus nombreux (109). À ces études originales s'ajoutent des revues systématiques et méta-analyses, au nombre de cinq, qui fournissent des synthèses qualitatives ou quantitatives d'une partie des données. Les caractéristiques de ces revues systématiques et méta-analyses (critères d'inclusion ou d'exclusion des études, recherche bibliographique : termes utilisés, limites de dates, forces et faiblesses) sont résumées dans l'Annexe V. La répartition des études selon le régime est la suivante : jeûne (19 études), restriction calorique (65 études), restriction protéique (5 études), restriction glucidique/régime cétogène (11 études). Certaines études ont examiné plusieurs types de régimes, seuls ou en combinaison (par exemple : [Hodgson 1997](#), [Morscher 2015](#)).

Des études expérimentales, en nombre plus réduit, examinent les effets du jeûne ou des régimes restrictifs en **interaction avec les traitements**, c'est-à-dire sur l'efficacité des traitements (taille des tumeurs, survie) ou leurs effets secondaires (toxicités hématologiques et digestives). La répartition selon le régime est la suivante : jeûne (11 études), restriction calorique (7 études), restriction glucidique/régime cétogène (5 études), restriction protéique (1 étude).

La synthèse des données expérimentales est présentée par type de régime. Tout d'abord, les principales conclusions des méta-analyses, lorsqu'il y en a (cf. Annexe V), sont mentionnées. Puis les informations apportées par les autres études non incluses dans les méta-analyses sont synthétisées. Les principales données extraites de ces études figurent dans l'Annexe VI.

D'une manière générale, les conditions expérimentales utilisées dans les études originales sont extrêmement variables :

- selon les **animaux de laboratoire utilisés** (principalement rats ou souris, de souches très différentes ; dans certains protocoles les souris sont immunodéficientes) ;
- selon le **modèle de cancérogenèse** (tumeurs spontanées, tumeurs chimio-induites par divers cancérogènes, tumeurs induites par transgénèse, tumeurs issues de cellules tumorales injectées par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, ou fragments de tumeurs transplantés) ;
- selon les **modalités du jeûne ou des régimes restrictifs** ;
- Selon les **indicateurs d'effets sur la cancérogenèse** (incidence des tumeurs, volume ou poids tumoral, temps de latence, formation de métastases, survie...). Dans les protocoles où des cellules cancéreuses sont injectées aux animaux, et où la croissance tumorale est très rapide, la survie (ou temps de survie) est un indicateur fréquemment utilisé.

Les données des études mécanistiques réalisées sur animaux de laboratoire ou sur des modèles cellulaires et moléculaires sont synthétisées et discutées dans le chapitre « Discussion ».

Études épidémiologiques

Seules deux études épidémiologiques ont été identifiées, l'une portant sur le jeûne nocturne, l'autre sur la restriction protéique.

Études cliniques

Deux sources d'information sur les études cliniques ont été examinées : d'une part, les publications actuellement disponibles et, d'autre part, les fiches d'information sur les essais cliniques enregistrés dans des bases données. Les informations obtenues par ces deux sources se recoupent dans le cas des essais cliniques enregistrés faisant l'objet de publications.

Études cliniques faisant l'objet de publications

Un total de 24 articles originaux, correspondant à des études cliniques ou des cas cliniques évaluant les effets d'un régime de restriction en lien avec les cancers, ont été identifiés : 17 articles proviennent des interrogations de la base *PubMed* (jusqu'au 24/07/2017), 5 articles ont été identifiés *via* l'alerte mise en place dans Google Scholar et 2 autres *via* des revues. Les articles ont été majoritairement publiés après 2010 (cf. Figure 3).

Ces articles correspondent à 22 études cliniques : 13 essais enregistrés dans des bases de données d'essais cliniques (cf. paragraphe suivant et Tableau 1) et 9 études non enregistrées. Deux articles correspondent à des études évaluant ces régimes en **prévention primaire** et 20 articles correspondent à des études les évaluant **au cours de la maladie cancéreuse** avec ou sans traitement, dont une en **prévention tertiaire**.

Vingt articles fournissent des résultats concernant 18 études, 3 articles correspondent à des protocoles ou des études de faisabilité, et 1 article apporte des informations concernant deux essais suspendus.¹⁰

Les caractéristiques des 18 études ayant des résultats publiés sont les suivantes : elles sont le plus souvent prospectives. Les études contrôlées¹¹ et randomisées¹² sont peu nombreuses. Les patients inclus dans ces études ont principalement pour origine les États-Unis et l'Allemagne. La majorité des études ont inclus moins de 20 patients. Dix études concernent le régime cétogène, cinq la restriction calorique et trois le jeûne intermittent. Pour les patients atteints de cancer en cours de traitement, 5 études cliniques ont évalué ces régimes en association avec un traitement anticancéreux et 11 en l'absence ou à distance de tout traitement spécifique (cf. Tableau 7).

Pour quatre études, les auteurs ont déclaré ne pas avoir de lien d'intérêt ([Champ 2014](#), [Schwartz 2015](#), [Tan-Shalaby 2016](#), [Artzi 2017](#)). Neuf études ont bénéficié d'un financement institutionnel ou privé sans lien industriel, et trois avaient un lien d'intérêt industriel ([Schmidt 2011](#), [Schroeder 2013](#), [Klement 2016c](#)). Dans deux études, il existait un **conflit d'intérêt patent** : un des co-auteurs était fondateur de la compagnie ayant fourni les produits alimentaires utilisés durant l'étude ([Rieger 2014](#)) ; l'étude était partiellement financée par la fondation Atkins ([Fine 2012](#)).¹³

Études cliniques recensées au niveau international

Au total, **46 essais cliniques déclarés** ont été identifiés (cf. Tableau 1) : 44 essais cliniques enregistrés dans la base internationale *ClinicalTrials.gov* (interrogée jusqu'en septembre 2017), et 2 essais enregistrés dans des registres nationaux qui ont été identifiés *via* une revue récente ([Winter 2017](#)).

Huit essais ont débuté avant 2010, 25 essais entre 2010 et 2014, et 13 essais entre 2015 et 2017 (cf. Figure 3).

¹⁰ Articles donnant des résultats : [Eden 1984](#), [Nebeling 1995](#), [Fontana 2006](#), [Safdi 2009](#), [Schmidt 2011](#), [Fine 2012](#), [Albrecht 2012](#), [Schroeder 2013](#), [Wright 2013](#), [Scott 2013](#), [Champ 2014](#), [Duggan 2014](#), [Rieger 2014](#), [Haberman 2015](#), [De Groot 2015](#), [Schwartz 2015](#), [Duggan 2016](#), [Klement 2016c](#), [Tan-Shalaby 2016](#), [Artzi 2017](#). Articles portant sur le protocole ou la faisabilité : [Schubel 2016](#), [Dorff 2016](#), [Klement 2017](#). Article concernant des essais suspendus : [Zahra 2017](#).

¹¹ Les patients ayant suivi un jeûne ou des régimes restrictifs sont comparés à un groupe contrôle ayant une alimentation habituelle.

¹² Les patients sont inclus par tirage au sort dans le groupe intervention ou dans le groupe témoin.

¹³ Ces études ont été analysées. Leurs résultats, dont la portée est très faible, n'ont pas d'impact sur les conclusions de ce rapport.

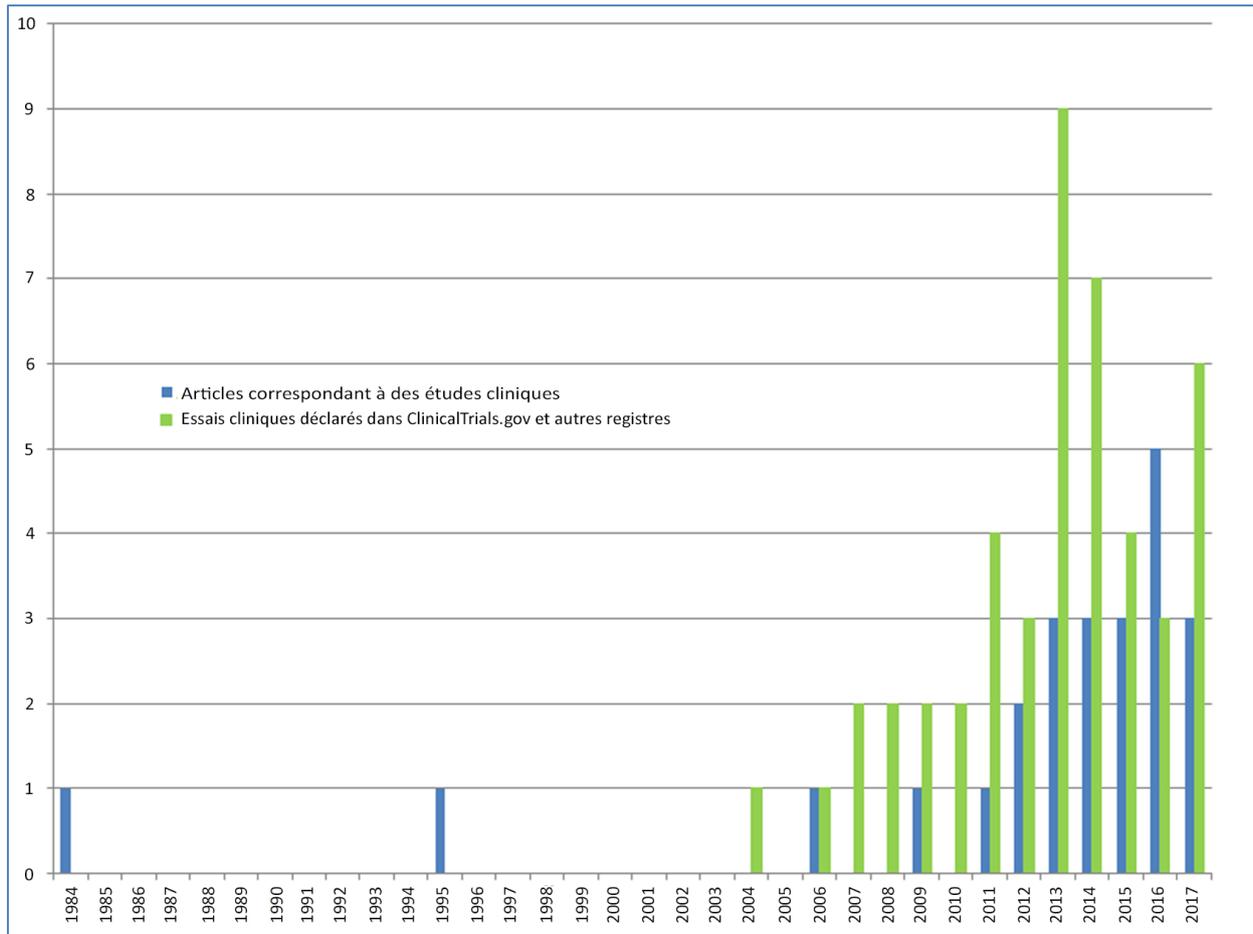


Figure 3. Evolution du nombre d’essais cliniques déclarés dans la base *ClinicalTrials.gov* et d’autres registres et du nombre d’articles correspondant à des études cliniques sur jeûne, régimes restrictifs et cancer

Dix-neuf essais sont terminés ou ont été suspendus et 27 sont toujours en cours. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, seuls 13 essais cliniques enregistrés (sur 46) ont fait l’objet d’au moins une publication (cf. Tableau 1), dont 9 essais fournissent des résultats analysés dans ce rapport.

Parmi ces 46 essais, 26 sont contrôlés, 23 sont randomisées. D’après les informations disponibles dans les bases de données, le nombre de patients estimé (souhaité) au lancement de l’étude est inférieur à 100 dans 38 essais (inférieur ou égal à 25 dans 21 essais, et compris entre 40 et 85 dans 17 essais), et supérieur ou égal à 100 dans 8 essais seulement. Le régime cétogène est le plus testé (26 essais dont 3 en association avec d’autres régimes), suivi par le jeûne intermittent (12 essais dont 2 en association). Les localisations tumorales le plus souvent étudiées individuellement sont : le gliome dans 15 essais, le sein dans 11 essais, et la prostate dans 6 essais. Les objectifs principaux et secondaires de ces études sont la **toxicité des traitements anticancéreux** dans 17 essais, la **survie globale** ou **sans progression** dans 15 essais et la **réponse tumorale** dans 13 essais.

Tableau 1. Caractéristiques des essais cliniques portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer, identifiés dans la base de données <i>ClinicalTrials.gov</i> et d'autres registres, à la date du 14/09/2017												
Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
Essais terminés ou suspendus [#]												
T	Effect of a Low-Calorie Diet and/or Exercise Program on Risk Factors for Developing Breast Cancer in Overweight or Obese Postmenopausal Women	2004	NCT00470119	Randomisé contrôlé	439	Prévention primaire	Incl : IMC > 25	Non renseigné	Restriction calorique + activité physique		Dosages hormonaux (modification poids, IMC, qualité de vie, ingesta)	Habermann 2015 Duggan 2014 Duggan 2016
T	The RECHARGE Low Carbohydrate Diet Trial for Metastatic Cancer (RECHARGE)	2006	NCT00444054	Non contrôlé	10	Multiples	Excl : maigreur ou perte de poids trop importante	Aucun	Restriction glucidique (≤ 30g/j)	4 semaines	Réponse tumorale (tolérance)	Fine 2012
T	Ketogenic Diet for Recurrent Glioblastoma (ERGO)	2007	NCT00575146	Non contrôlé	20	Gliomes	Excl : diabète	Aucun	Régime cétogène	12 mois	Faisabilité (survie sans aggravation, survie globale, comorbidité, cétose, qualité de vie)	Rieger 2014
T	Safety and Feasibility of Fasting While Receiving Chemotherapy	2008	NCT00757094	Etude d'observation	12	Multiples	Aucune	Chimiothérapie	Jeûne (intermittent) du Ramadan	1 mois	Tolérance (toxicité de la chimiothérapie)	
T	Diet and Exercise or Normal Care in Overweight or Obese Women Who Have Undergone Treatment for Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer	2008	NCT00689975	Randomisé contrôlé	100	Sein (prévention tertiaire)	Incl : IMC > 25	Non renseigné	Restriction alimentaire + activité physique adaptée		Poids, composition corporelle (état psychique, qualité de vie)	Scott 2013
T	Atkins Diet and Prostate Cancer Clinical Trial	2009	NCT00932672	Randomisé contrôlé	45	Prostate	Incl : IMC ≥ 25 Excl : pratique d'un régime pauvre en glucides ou végétarisme, avant inclusion	Anti-androgène	Régime cétogène (Atkins : glucides < 20g/j)	6 mois	Insulino-sensibilité (IMC, composition corporelle et risque cardiaque)	
S	Ketogenic Diet With Concurrent Chemoradiation for Pancreatic Cancer (KETOPAN)	2011	NCT01419483	Non contrôlé	5	Pancréas	Aucune	Chimiothérapie	Régime cétogène		Tolérance (taux cétone et glucose sanguin, paramètres du stress oxydatif, survie sans aggravation)	Zahra 2017
S	Ketogenic Diet With Chemoradiation for Lung Cancer (KETOLUNG)	2011	NCT01419587	Non contrôlé	11	Poumon	Aucune	Chimiothérapie	Régime cétogène		Tolérance (taux cétones, glucose sanguin, paramètres du stress oxydatif, survie sans aggravation)	Zahra 2017
T	Does Protein Restriction Inhibit Prostate Cancer Growth	2011	NCT01692587	Randomisé contrôlé	65	Prostate	Aucune	Aucun	Restriction protéique	4-6 semaines	Valeur PSA, expression gènes et protéines de la voie PI-3K/Akt/mTOR	

Tableau 1. Caractéristiques des essais cliniques portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer, identifiés dans la base de données <i>ClinicalTrials.gov</i> et d'autres registres, à la date du 14/09/2017											(suite)	
Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
T	Effects of Short-term Fasting on Tolerance to Chemotherapy	2011	NCT01304251	Randomisé contrôlé	13	Sein	Excl : IMC < 19, diabète	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24h avant et 24h après la chimiothérapie		Toxicité (Réponses inflammatoires, dommage de l'ADN)	De Groot 2015
T	Ketogenic Diet in Advanced Cancer	2012	NCT01716468	Non contrôlé	17	Multiples	Excl : IMC < 22	Aucun	Régime cétogène		Tolérance et faisabilité	Tan-Shalaby 2016
T	Short-Term Fasting During Chemotherapy in Patients With Gynecological Cancer- a Randomized Controlled Cross-over Trial (FIT)	2013	NCT01954836	Randomisé contrôlé	50	Ovaire, sein	Excl : IMC < 21, troubles de l'appétit	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 36 à 48h avant la chimiothérapie et 24h après	3 mois	Qualité de vie (fatigue, toxicité)	
T	Metformin and Carbohydrate Restriction With Platinum Based Chemotherapy In Stage IIIB/IV Non-Squamous Non- Small Cell Lung Cancer (NS- NSCLC) (METRO)	2013	NCT02019979	Non contrôlé	16	Poumon	Excl : poids < 80 % du poids idéal	Chimiothérapie	Restriction glucidique + Metformine		Survie sans aggravation (survie globale, mutation génétique)	
T	Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer (STEFNE)	2013	NCT02379585	Contrôlé non randomisé	9	Sein	Excl : IMC < 19, occlusion intestinale et/ou NP	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24h avant et 24h après la chimiothérapie	12 semaines	Réponse tumorale (toxicité et marqueurs biologiques)	
T	Ketogenic Diet Phase 1 for Head & Neck Cancer	2014	NCT01975766	Non contrôlé	14	Tête et cou	Aucune	Radio et chimiothérapie	Régime cétogène	5 semaines	Toxicité (taux corps cétoniques, glucose sanguin, paramètres du stress oxydatif, survie sans aggravation)	
T	Ketogenic Or LOGI Diet In a Breast Cancer Rehabilitation Intervention (KOLIBRI)	2014	NCT02092753	Contrôlé non randomisé	150	Sein	Aucune	Aucun	Régime cétogène avec un ratio de 4 (lipides) : 1 (protéines et glucides)	21 semaines	Qualité de vie (faisabilité, tolérance)	
T	Targeted Disruption to Cancer Metabolism and Growth Through Dietary Macronutrient Modification	2015	NCT03171506	Randomisé contrôlé	57	Ovaire, endomètre	Incl : IMC > 48,5	Aucun	Régime cétogène	12 semaines	Glycémie, insulïnémie, cétonémie (composition corporelle, marqueurs tumoraux, IGF-1)	
T	Therapeutic effect of ketogenic diet on survival and quality of patients with Glioblastoma Multiforme	2012	IRCT201204099 417N1 ^B	Randomisé contrôlé	20	Gliomes	Aucune	Aucun	Régime cétogène	3 mois	Survie (qualité de vie)	

Tableau 1. Caractéristiques des essais cliniques portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer, identifiés dans la base de données <i>ClinicalTrials.gov</i> et d'autres registres, à la date du 14/09/2017											(suite)	
Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
T	Pilot study evaluating progression-free survival in patients using a ketogenic diet while receiving chemoradiation for glioblastoma multiforme	2014	ACTRN12614001056684 ^y	Contrôlé non randomisé	20	Gliomes	Excl : diabète	Radio-chimiothérapie	Régime cétogène	8 mois	Survie sans progression (compliance au régime, toxicité de la radio-chimiothérapie, compliance à la radio-chimiothérapie, évolution de la cétonurie)	
Essais en cours*												
RT	Effect of Daily Calorie or Alternate-day Calorie Reductions on Risk for Cardiovascular Disease and Cancer (1072)	2007	NCT00467220	Randomisé contrôlé	40	Prévention primaire	Incl : poids stable > 3 mois, 20 ≤ IMC ≤ 30	Non renseigné	Restriction calorique ou Jeûne intermittent 1 jour sur 2	3 mois	Dynamique du tissu adipeux	
RC	Short-Term Fasting: Impact on Toxicity	2009	NCT00936364	Randomisé contrôlé	70	Multiples	Incl : IMC > 18,5 Excl : perte de poids importante ou inexpliquée	Chimiothérapie	Jeûne intermittent de 24h ou 48h ou 72h avant la chimiothérapie et 24h après		Tolérance (toxicité, taux insuline, glucose, IGF1 et IGF-BP sanguin)	Dorff 2016
I	The Effect of Ketogenic Diet on Malignant Tumors-Recurrence and Progress	2010	NCT01092247	Contrôlé non randomisé	40	Gliomes	Aucune	Radiothérapie	Régime cétogène		Réponse tumorale, survie globale (qualité de vie)	Artzi 2017
RT	Short-Term Fasting Before Chemotherapy in Treating Patients With Cancer	2010	NCT01175837	Non contrôlé	12	Multiples	Incl : IMC > 21, perte de poids < 5 % au cours des 6 derniers mois Excl : NP en cours, diabète	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24h (voire 36 ou 48h) avant chimiothérapie		Tolérance et faisabilité (évolution du poids, toxicité, taux glucose, insuline, IGF-1, IGF-BP)	
RC	Pilot Study of a Metabolic Nutritional Therapy for the Management of Primary Brain Tumors (Ketones)	2012	NCT01535911	Non contrôlé	12	Gliomes	Excl : diabète	Aucun	Régime cétogène avec restriction énergétique	6 mois	Réponse tumorale	Schwartz 2015
RC	Calorie-restricted, Ketogenic Diet and Transient Fasting During Reirradiation for Patients With Recurrent Glioblastoma (ERGO2)	2013	NCT01754350	Randomisé contrôlé	50	Gliomes	Excl : dénutrition ou cachexie	Radiothérapie	Régime cétogène avec restriction calorique et jeûne transitoire		Survie sans aggravation (tolérance, faisabilité, survie globale, comorbidité, qualité de vie, dépression, attention, cétose)	
RC	Carbohydrate Restriction and Prostate Cancer Growth (CAPS2)	2013	NCT01763944	Randomisé contrôlé	60	Prostate	Incl : IMC ≥ 24 Excl : perte de poids > 5 % en 6 mois, traitement pour perdre du poids	Aucun	Régime cétogène	6 mois	Valeur PSA	

Tableau 1. Caractéristiques des essais cliniques portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer, identifiés dans la base de données <i>ClinicalTrials.gov</i> et d'autres registres, à la date du 14/09/2017											(suite)	
Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
RC	Caloric Restriction in Treating Patients With Stage 0-I Breast Cancer Undergoing Surgery and Radiation Therapy	2013	NCT01819233	Non contrôlé	40	Sein	Excl : IMC < 21, poids < 50 kg, perte de poids ≥ 10 % dans les 3 derniers mois	Chirurgie et radiothérapie	Restriction calorique de 25%		Observance (composition corporelle, évolution poids, état psychique, survie globale, survie sans aggravation)	
RC	Ketogenic Diet as Adjuvant Treatment in Refractory/End-stage Glioblastoma Multiforme: a Pilot Study (KGDinGBM)	2013	NCT01865162	Non contrôlé	6	Gliomes	Aucune	Aucun	Régime cétogène avec un ratio de 4 (lipides) : 1 (protéines et glucides)	12 mois	Tolérance (toxicité, efficacité)	
RT	Ketogenic Diet With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma	2013	NCT02046187	Non contrôlé	14	Gliomes	Aucune	Radio et chimiothérapie	Régime cétogène avec un ratio de 4 (lipides) : 1 (protéines et glucides)	6 semaines	Toxicité (survie globale, survie sans aggravation, qualité de vie)	
RC	Controlled Low Calorie Diet in Reducing Side Effects and Increasing Response to Chemotherapy in Patients With Breast or Prostate Cancer	2013	NCT01802346	Randomisé contrôlé	120	Sein, prostate	Incl : IMC > 18,5 Excl : diabète, allergies alimentaires	Chimiothérapie	Restriction calorique	12 semaines	Toxicité (réponses tumorales)	
RC	Dietary Restriction as an Adjunct to Neoadjuvant Chemotherapy for HER2 Negative Breast Cancer (DIRECT)	2014	NCT02126449	Randomisé contrôlé	250	Sein	Excl : IMC ≤ 19, diabète	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24h avant et 24h après la chimiothérapie		Toxicité grade III/IV (réponse tumorale, toxicité grade I/II, qualité de vie, survie globale, survie sans aggravation, dommage de l'ADN, marqueurs métaboliques et inflammatoires)	
RC	Glioma Modified Atkins-based Diet in Patients With Glioblastoma (GLAD)	2014	NCT02286167	Non contrôlé	25	Gliomes	Excl : IMC < 20 ou > 35, occlusion ou pancréatite	Aucun	Régime cétogène (Atkins) intermittent	8 semaines	Faisabilité (tolérance, compliance alimentaire, concentration cérébrale glutamate et glutamine)	
RC	Ketogenic Diet Treatment Adjunctive to Radiation and Chemotherapy in Glioblastoma Multiforme: a Pilot Study (GBMXRT)	2014	NCT02302235	Randomisé contrôlé	42	Gliomes	Aucune	Radiothérapie et chimiothérapie	Régime cétogène avec un ratio de 4 (lipides) : 1 (protéines et glucides)	4 semaines	Temps de survie, toxicité (tolérance)	

Tableau 1. Caractéristiques des essais cliniques portant sur jeûne, régimes restrictifs et cancer, identifiés dans la base de données <i>ClinicalTrials.gov</i> et d'autres registres, à la date du 14/09/2017											(suite)	
Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
RC	Treatment of Recurrent Brain Tumors: Metabolic Manipulation Combined With Radiotherapy (SMC 0712-13)	2014	NCT02149459	Non contrôlé	18	Gliomes	Aucune	Radiothérapie	Régime cétogène + Metformine		Toxicité (réponse tumorale, marqueurs biologiques)	
RC	Nutrition and Energy Restriction for Cancer Prevention (HELENA)	2015	NCT02449148	Randomisé contrôlé	150	Prévention primaire	Incl : 25 ≤ IMC ≤ 40 Excl : diabète, troubles de l'appétit	Non renseigné	Restriction calorique de 25% 2/semaine	12 mois	Tissu adipeux (composition corporelle, poids, IMC, qualité de vie, microbiote, pression artérielle)	Schubel 2016
RT	Impact of a Ketogenic Diet Intervention During Radiotherapy on Body Composition (KETOCOMP)	2015	NCT02516501	Randomisé contrôlé	70	Côlon, sein, tête et cou	Incl : 18 ≤ IMC ≤ 34 Excl : diabète	Radiothérapie	Régime cétogène (ou petit déjeuner cétogène)	6 semaines	Faisabilité, variation du poids et de la composition corporelle (qualité de vie, toxicité de la radiothérapie et évolution tumorale)	Klement 2016c Klement 2016d
RNC	Short-term Starvation vs. Normal Diet Before Chemotherapy of Solid Tumors	2015	NCT02607826	Randomisé contrôlé	298	Multiples (digestifs)	Excl : IMC < 18,5, dysphagie	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24h avant la chimiothérapie		Réponse tumorale	
RC	Fasting and Nutritional Therapy in Patients With Advanced Metastatic Prostate Cancer	2016	NCT02710721	Randomisé contrôlé	60	Prostate	Excl : IMC < 20, perte de poids > 2 kg en 1 mois ou > 5 kg en 3 mois, diabète, troubles de l'appétit	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 36h avant et 24h après la chimiothérapie		Qualité de vie (Toxicité, paramètres sanguins, état psychique)	
RC	Ketogenic Diet Adjunctive to Salvage Chemotherapy for Recurrent Glioblastoma: a Pilot Study (KGDintGBM)	2016	NCT02939378	Contrôlé non randomisé	60	Gliomes	Aucune	Chimiothérapie	Régime cétogène		Toxicité (réponse tumorale, qualité de vie, survie globale)	
RNC	Ketogenic Diet Adjunctive to HD-MTX Chemotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma	2016	NCT02983942	Randomisé contrôlé	50	Lymphomes cérébraux	Aucune	Chimiothérapie	Régime cétogène	12 semaines	Toxicité (réponse tumorale, qualité de vie, survie globale)	
RC	Intermittent Fasting Accompanying Chemotherapy in Gynecological Cancers (FIT2)	2017	NCT03162289	Randomisé contrôlé	150	Sein, ovaire	Excl : IMC < 20, perte de poids > 3 kg en 1 mois ou > 5 kg en 3 mois, troubles du comportement alimentaire, diabète	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 36-48 h avant et 24 h après chimiothérapie ou régime végétal	2 mois (4 cycles de chimiothérapie)	Qualité de vie (taux de rémission complète, volume tumoral)	
RNC	Caloric Restriction and Exercise for Protection From Anthracycline Toxic Effects (CREATE)	2017	NCT03131024	Randomisé contrôlé	56	Sein	Excl : IMC < 19	Chimiothérapie	Restriction calorique de 50 % et activité physique adaptée		FEVG (VO2, distensibilité aortique, masse musculaire)	

Statut ^a	Titre (acronyme)	Année (début)	Identifiant	Type d'essai	N	Localisation tumorale	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention	Durée	Objectif 1 (objectif 2)	Publications
RC	Ketogenic Diets as an Adjuvant Therapy in Glioblastoma (KEATING)	2017	NCT03075514	Randomisé contrôlé	12	Gliomes	Excl : diabète, troubles du comportement alimentaire, IMC ≤ 18,5, traitement faisant perdre du poids	Aucun	Régime cétogène	12 semaines (jusqu'à 12 mois)	Faisabilité (qualité de vie, toxicité digestive du régime,	
RC	Restricted Calorie Ketogenic Diet as a Treatment in Glioblastoma Multiforme	2017	NCT03160599	Non contrôlé	50	Gliomes	Aucun	Aucun	Régime cétogène + restriction calorique	1 an	Effets secondaires du régime	
RC	Ketogenic Diet and Prostate Cancer Surveillance Pilot (GCC.1717)	2017	NCT03194516	Non contrôlé	12	Prostate	Incl : IMC ≥ 25 Excl : diabète	Aucun	Régime cétogène	8 semaines	Perte de poids (PSA, bilan lipidique)	
RC	Feasibility Study of Modified Atkins Ketogenic Diet in the Treatment of Newly Diagnosed Malignant Glioma	2017	NCT03278249	Non contrôlé	30	Gliomes	Excl: diabète	Radio-chimiothérapie	Régime cétogène (Atkins)	6 mois	Taux de β-hydroxybutyrate (survie sans progression, survie globale)	

Abréviations : Excl : critère d'exclusion ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; I : inconnu ; IMC : indice de masse corporelle (en kg/m²) ; Incl : critère d'inclusion ; N : nombre de patients estimé (souhaité) au lancement de l'étude ; NCT : identifiant de l'essai dans la base de données ClinicalTrials.gov ; NP : nutrition parentérale ; PSA : antigène spécifique prostatique ; RC : recrutement commencé ; RNC : recrutement non commencé ; RT : recrutement terminé ; S : suspendu ; T : terminé ; VO2 : consommation d'oxygène.

^a Selon les informations disponibles dans la base ClinicalTrials.gov ou les registres.

^β Essai enregistré dans le registre iranien des essais cliniques.

^γ Essai enregistré dans le registre australien et néozélandais des essais cliniques.

Effets sur la cancérogenèse/prévention primaire des cancers

Cette section regroupe les données scientifiques concernant les effets du jeûne et des régimes restrictifs sur la cancérogenèse chez l'animal ou sur le développement tumoral chez l'Homme (prévention primaire), en l'absence de traitement anticancéreux.

Jeûne intermittent ou non répété

Dans le contexte de la prévention primaire, uniquement des données issues d'études expérimentales chez l'animal sont disponibles.

Études chez l'animal

Une revue systématique des études portant sur les effets du **jeûne intermittent** sur l'apparition de tumeurs diverses a identifié huit études publiées entre 1999 et 2013, réalisées sur des **souris porteuses de tumeurs transplantées, des souris transgéniques ou des rats soumis à une cancérogenèse chimio-induite** (Lv 2014). La durée du jeûne était comprise entre 24 h et 72 h, avec des cycles de durée variable et une durée totale d'expérimentation comprise entre 6 et 52 semaines. **Les résultats sont hétérogènes** : parmi ces études, cinq ont montré un effet favorable (protecteur à l'égard de l'incidence des tumeurs, ou la croissance tumorale ou la survie), deux ont montré une absence d'effet, et une un effet délétère (augmentation de l'incidence des tumeurs). Il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse.

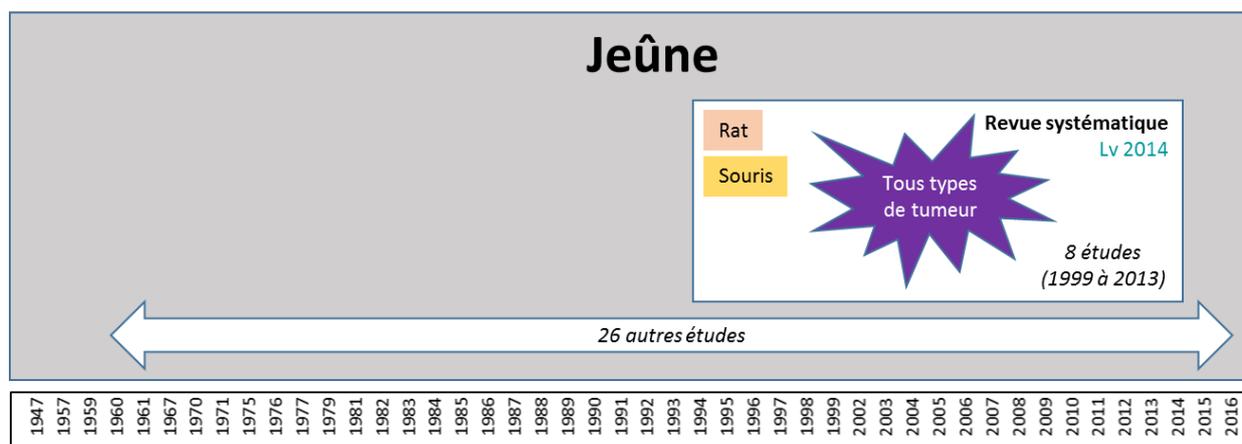


Figure 4. Etudes expérimentales sur jeûne et cancérogenèse
Méta-analyse et autres études originales disponibles

En plus des 8 études incluses dans la revue systématique (Lv 2014) qui ont été précédemment décrites, **26 autres études expérimentales chez l'animal**, publiées entre 1960 et 2016 (cf. Figure 4), ont examiné l'effet du jeûne intermittent et/ou du jeûne non répété. Elles utilisent des conditions expérimentales très différentes (en termes d'animaux, de tumeurs, de modalités de jeûne et d'indicateurs d'effet). Le jeûne s'accompagne généralement d'une perte de poids corporel.

Parmi les 14 études portant sur le jeûne intermittent (cf. Tableau 2), 10 ont observé des effets favorables (réduction de la croissance tumorale ou augmentation de la survie), 3 ont rapporté une absence d'effet ou un effet transitoire et 1 a signalé un effet délétère.

Tableau 2. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans la revue systématique, Lv 2014) portant sur le jeûne intermittent et la cancérogenèse				
Modalités de jeûne intermittent	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effets favorables				
2 jours sur 3	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Temps de survie	↗	Pavelic 1982
1 jour sur 2	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Lamming 2015
1 jour sur 2	Tumeurs se développant après transgénèse (souris)	Survie	↗	Herranz 2011
1 jour sur 6 ou 2 jours sur 5	Différents types de cellules tumorales injectées (souris immunodéficiente)	Volume tumoral Nombre de métastases Survie	↘ ↘ ↗	Chen 2012
2 cycles de 28 h ou 48 h (sur 9 jours)	Cellules d'ascites d'Erlich injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Sandor 1976
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Bianchi 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de mélanome injectées (souris)	Taille ^a des tumeurs	↘	Shim 2016
2 cycles de 48 h	Cellules de glioblastome transplantées (souris)	Volume tumoral Survie	↘ ↗	Safdie 2012
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques ou mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Marini 2016
3 cycles de 48 h (à 1 semaine d'intervalle)	Cellules tumorales coliques injectées (souris immunodéficiente)	Poids et volume tumoral	↘	Caffa 2015
Absence d'effet ou effet transitoire				
3 cycles de 3 jours sur 10 jours	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↔	Tessitore 1997
1 jour sur 2	Pièces de sarcome solide transplantées (souris)	Poids tumoral	↔	Cioli 1976
1 jour sur 2	Cellules d'ascite dérivées d'un carcinome mammaire injectées (rat)	Survie	↘↗ ^β	Siegel 1988
Effet délétère				
3 cycles de 3 jours suivis de 10 jours de renutrition	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs Envahissement ganglionnaire	↗ ↗	Chiara 1996

^a Indicateur proprement dit (volume ou diamètre) non précisé.

^β Réduction transitoire de la survie à 9 et 10 jours, alors que la mortalité est totale à 19 jours.

Tableau 3. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans la revue systématique) portant sur le jeûne non répété et la cancérogenèse				
Modalités de jeûne non répété	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effet favorable				
1 à 3 jours	Tumeurs issues de lymphosarcome transplanté (souris)	Poids des tumeurs	↘	Wiernick 1970
Absence d'effet ou effet partiel ou transitoire				
2 à 4 jours	Cellules de sarcome injectées (rat)	Poids et volume tumoral	↔	Goodgame 1979
1 à 3 jours	Cellules de sarcome injectées (rat)	Volume tumoral Poids tumoral	↘ ↔	Reilly 1977
24 h	Cellules de cancer pancréatique injectées (souris immunodéficiente)	Poids tumoral	↔	D'aronzo 2015
3 jours	Tumeurs intestinales spontanées (souris)	Incidence et taille (en mm) des tumeurs	↔	Huisman 2015
3 jours	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Poids tumoral	↔	Huisman 2016
48 h à 60 h	Cellules de neuroblastome injectées (souris immunodéficiente)	Survie	↔	Raffaghello 2008
1 à 3 jours	Tumeurs mammaires spontanées ou transplantées (souris)	Volume tumoral	↘↗ ^a	Stragand 1979
Effets délétères				
4 jours (avant l'induction tumorale)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↗	Tessitore 1997
1 à 3 jours	Cellules leucémiques injectées (souris)	Immunité cellulaire	↘	Martinez 1975
3 jours (après l'induction tumorale)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence et surface des tumeurs Temps de latence	↗ ↘	Sesca 1998
3 jours (après transplantation)	Cellules tumorales mammaires injectées (rat)	Métastases pulmonaires	↗	Hodgson 1996
3 à 7 jours	Hépatome de Morris, carcinome de Walker ou sarcome de Jensen transplantés (rat)	Poids tumoral	↗	Sauer 1986

^a Le volume tumoral augmente à nouveau à la reprise de l'alimentation ad libitum.

Parmi les études portant sur le jeûne non répété (cf. Tableau 3), une étude seulement observe un effet favorable, sept études rapportent une absence d'effet ou un effet partiel ou transitoire, et cinq études signalent des effets délétères.

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible.

Conclusion partielle

Pris dans leur ensemble, les résultats sur le jeûne intermittent ou le jeûne non répété issus des études de cancérogenèse expérimentale chez l'animal sont très hétérogènes. Certains suggèrent un effet favorable (diminution de l'incidence des tumeurs et de la croissance tumorale et amélioration de la survie) et les autres une absence d'effet, voire des effets délétères (augmentation de l'incidence de tumeurs ou de métastases) en particulier avec le jeûne non répété.

Aucune donnée épidémiologique ou clinique n'est disponible.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) du jeûne pour la prévention des cancers chez l'Homme.

Restriction calorique

Les données sur la restriction calorique¹⁴ et cancer proviennent de nombreuses études expérimentales chez l'animal (principalement chez les rongeurs) et de deux études cliniques.

Études chez l'animal

Quatre revues systématiques ont été identifiées dont trois ont donné lieu à des méta-analyses (cf. Figure 5).

Une première revue de la littérature (dont l'objet principal concernait l'effet des lipides alimentaires sur le développement de tumeurs mammaires chez les rongeurs) a identifié 23 études, publiées entre 1966 et 1994, fournissant des données sur la **restriction calorique** et l'incidence de tumeurs mammaires dans des modèles de rats ou de souris soumis à une cancérogenèse chimio-induite (Fay 1997a cité par Fay 1997b). La méta-analyse dose-réponse indique que **lorsque la restriction calorique augmente de 1 %** (les apports caloriques diminuent de 1 %), **le risque d'apparition de tumeurs mammaires chimio-induites diminue de 8 %** ($p = 0,013$) (Fay 1997b).

Une seconde revue systématique et méta-analyse a inclus les résultats de 10 articles, publiés entre 1942 et 1994, étudiant l'effet de la **restriction calorique** sur la cancérogenèse mammaire spontanée chez la souris (Dirx 2003). Selon les souches de souris, dans le groupe contrôle, l'incidence des tumeurs variait de 37 à 100 %.

¹⁴ La restriction calorique est exprimée en pourcentage de diminution des apports caloriques. Exemple : pour une restriction calorique de 40 %, l'apport calorique représente 60 % des apports *ad libitum*.

Selon les études, la restriction calorique était comprise entre 23 et 50 %. Neuf études sur 10 observent une réduction d'incidence des tumeurs mammaires dans les groupes d'animaux ayant une restriction calorique par rapport aux groupes contrôles. D'après la méta-analyse de l'ensemble des résultats, **l'incidence de tumeurs mammaires spontanées chez la souris est réduite de 55 %** (différence de risque = - 0,55 ; IC 95 % = - 0,69 ; - 0,41).

Une troisième revue systématique des études portant sur la **restriction calorique** a identifié 44 études publiées entre 1994 et 2010, réalisées sur des modèles divers, qui ont suivi l'apparition de différents types de tumeurs (Lv 2014). La méta-analyse incluant les résultats de 22 études fournissant des données d'incidence des tumeurs (principalement chez des rongeurs transgéniques ou soumis à une cancérogenèse chimio-induite ; restriction calorique comprise entre 20 et 50 %) indique une **réduction d'incidence des tumeurs de 80 % associée à la restriction calorique** (OR = 0,20 ; IC 95 % = 0,12-0,34) comparé aux groupes contrôles, avec une forte hétérogénéité inter-études.

Une quatrième revue systématique et méta-analyse récente comparant la **restriction calorique chronique** et la **restriction calorique intermittente** a inclus 16 études publiées entre 1989 et 2013 (Chen 2016). Les méta-analyses ont été réalisées par sous-groupe de modèle expérimental :

- Le premier sous-groupe concerne 11 études utilisant des modèles de souris transgéniques dont 8 études portent sur des tumeurs mammaires : 10 études ont pratiqué une alternance de restriction calorique de 50 % et d'apport *ad libitum* ; la restriction calorique chronique était comprise entre 25 et 40 %. La méta-analyse des résultats pour les modèles transgéniques indique une **diminution de 43 % de l'incidence tumorale avec la restriction intermittente par rapport à la restriction chronique** (RR = 0,57 ; IC 95 % = 0,36-0,88), avec une forte hétérogénéité inter-études.
- Le second sous-groupe concerne cinq études utilisant des modèles de cancérogenèse chimio-induite chez le rat, dont quatre études portent sur la cancérogenèse mammaire : les modalités de restriction calorique intermittente étaient diverses en termes d'intensité (restriction comprise entre 33 et 75 %) et de durée des cycles ; la restriction calorique chronique était comprise entre 25 et 40 %. La méta-analyse des résultats pour les modèles de cancérogenèse chimio-induite indique une **augmentation de 53 % de l'incidence tumorale avec la restriction intermittente par rapport à la restriction chronique** (RR = 1,53 ; IC 95 % = 1,13-2,06), avec une hétérogénéité inter-études modérée.

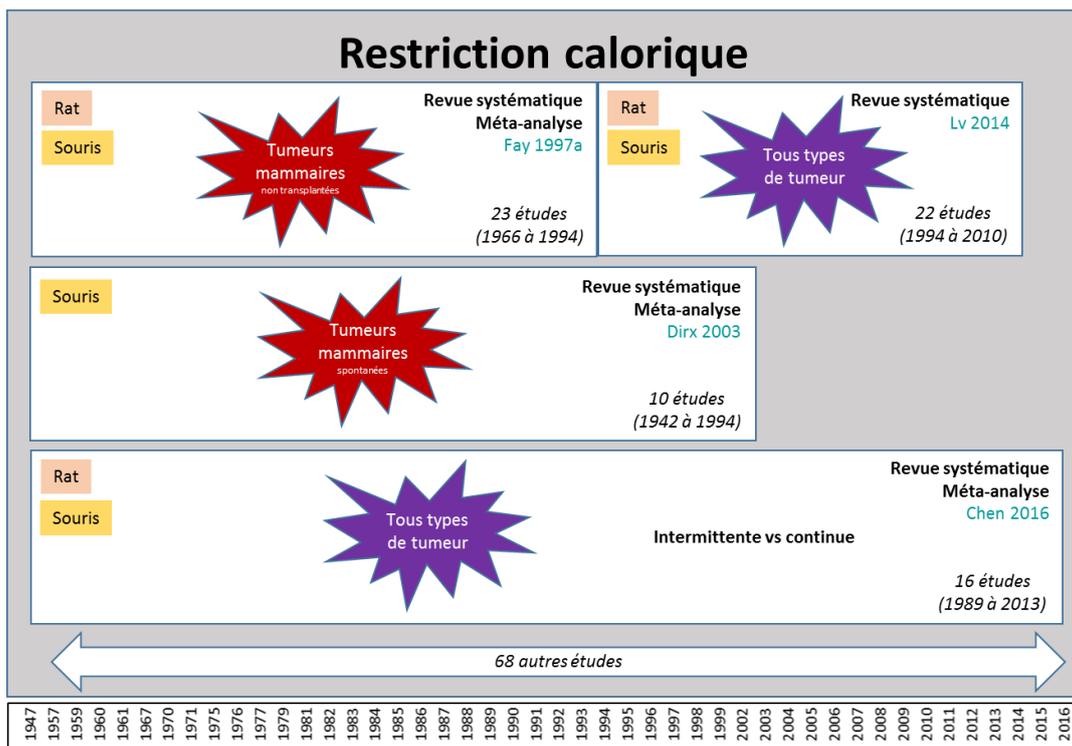


Figure 5. Etudes expérimentales sur restriction calorique et cancérogenèse
Méta-analyses et autres études originales disponibles

En plus des études incluses dans ces différentes revues systématiques et méta-analyses, **68 autres études expérimentales chez les rongeurs, publiées entre 1957 et 2016** (cf. Figure 5), ont examiné l'effet de la restriction calorique. Les études utilisent des modèles expérimentaux très divers en termes de modalités, de tumeurs, mais aussi d'intensité et de durée de la restriction calorique.

Le plus souvent, il s'agit d'une **restriction alimentaire** (réduction de la quantité quotidienne ou du nombre de rations dans la semaine) **sans modification de la part des lipides, protéines et glucides**. Parfois, la restriction calorique est obtenue en modulant la part des lipides ou des lipides et glucides (Harvell 2002). La restriction calorique est exprimée en pourcentage des apports du groupe contrôle. Le plus souvent le groupe témoin est nourri *ad libitum*, il s'agit rarement d'un groupe contrôlé. Deux études dans lesquelles le groupe contrôle n'est pas approprié (la restriction calorique est comparée à un régime hypercalorique) n'ont pas été retenues (Al Wahad 2014, 2015).

Selon les études, la restriction calorique varie de 10 à 50 %, le plus souvent elle est de 30 % ou de 40 %. Dans les études anciennes le niveau de restriction calorique n'est pas toujours précisé. La durée de la restriction varie d'une semaine à 3 ans. Des travaux contrôlant l'évolution pondérale des animaux indiquent qu'une restriction calorique supérieure à 25 % est associée à une perte de poids significative. Cette perte de poids est de l'ordre de 25 % avec une restriction calorique de 50 %, et devient létale si la restriction est de 75 % (pour exemple voir : Andreou 1981, Sinha 1988, Alterman 1989, Harvey 2014).

Parmi ces 66 études retenues portant sur la restriction calorique chez les rongeurs (cf. Tableau 4), **43 ont observé des effets favorables pour des niveaux variables de restriction calorique (18 études) ou pour une restriction calorique de 30 ou 40 % (25 études)**. En revanche, **23 études ne confirment pas ces résultats** : quatre études rapportent une **absence d'effet**, six des **effets sélectifs** (par exemple, selon le type de cellules tumorales injectées), cinq des **effets conditionnels** (selon les modalités de la restriction calorique ou l'âge des animaux), **une un effet transitoire**, et sept signalent des **effets ambivalents (favorables ou délétères)**.

Tableau 4. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans les revues systématiques et méta-analyses) portant sur la restriction calorique et la cancérogenèse				
Modalités de la restriction calorique	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effets favorables				
1-2g d'aliment/jour	Cellules de leucémie transplantées (souris)	Survie	↗	Hermansky 1959
Non définie ^a	Ostéosarcomes induits par le calcium 45 (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Brown 1960
11-12 g d'aliment/jour	Cellules de chondrosarcome transplantées (rat)	Poids des tumeurs	↘	McGumbee 1981
≈ 10 %	Tumeurs pancréatiques chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Roebuck 1993
10 % (discontinue)	Tumeurs spontanées (souris âgée)	Incidence des tumeurs Délai d'apparition	↘ ↗	Brandhorst 2015
10, 20 et 40 % (35 jours)	Tumeurs mammaires chimio-induite (rat)	Incidence des tumeurs Délai d'apparition	↘ ↗	Zhu 1997
15 % (+/- activité physique)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence et masse des tumeurs	↘	Jiang 2013
≈ 20 %	Hépatocarcinomes spontanés (souris)	Incidence des tumeurs ^b Délai d'apparition et survie	↘ ↗	Yoshida 1999
25 %	Lymphomes spontanés (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Volk 1994
35 % (continue)	Tumeurs mammaires et pituitaires (femelles) et pancréatiques (mâles) spontanées (rat)	Incidence des tumeurs Délai d'apparition et survie	↘ ↗	Keenan 1995
20 et 40 %	Tumeurs de la peau chimio-induites (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Birt 1996
35 kcal/j (au lieu de 50 kcal/j)	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence et volume tumoral	↘	Bunk 1992
≈ 35-40 % (10kcal/j au lieu de 16)	Tumeurs mammaires spontanées (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Fernandes 1976
115 kcal/sem (1 mois), puis 90kcal/sem (1 mois) ou 40 kcal/sem ; ou 65 % ^c	Lymphomes spontanés (souris)	Incidence des tumeurs Survie	↘ ↗	Weindruch 1982 Weindruch 1986
10 % à 30 %	Cellules tumorales mammaires triple négatives transplantées (souris)	Incidence et volume tumoral Délai d'apparition des métastases et survie	↘ ↗	Simone 2016
30-40 %	Cellules tumorales cérébrales injectées (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Mukherjee 2002
20 et 50 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Sinha 1988

Tableau 4. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans les revues systématiques et méta-analyses) portant sur la restriction calorique et la cancérogenèse (suite)				
Modalités de la restriction calorique	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
30 %	Tumeurs spontanées (souris et rat)	Incidence des tumeurs Survie	↘ ↗	Shimokawa 2015 Chiba 2014 Salmon 1990 Snyder 1990
30 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Zhu 1991
30 %	Tumeurs coliques chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Olivo-Marston 2014
30 % (2 mois/14 mois) ou continue	Tumeurs hépatiques chimio-induites (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Lagopoulos 1991
30 %	Tumeurs radio-induites (souris)	Incidence des tumeurs Survie	↘ ↗	Shang 2014
30 %	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Ford 2013
30 %	Cellules tumorales mammaires injectées (souris ovariectomisée obèse)	Masse tumorale	↘	Nogueira 2012
30 %	Cellules de neuroblastome injectées (souris)	Volume tumoral Survie	↘ ↗	Morscher 2015
30 %	Cellules tumorales pancréatiques ou pulmonaires injectées (souris)	Volume et masse tumorale	↘	Harvey 2014 Lin 2013
30 %	Tumeurs pancréatiques se développant après transgénèse (souris)	Métastases hépatiques Survie sans tumeur	↘ ↗	Lashingier 2013
40 %	Leucémies et tumeurs endocrines spontanées (rat et souris)	Incidence des tumeurs ^β Délai d'apparition	↘ ↗	Higami 1994 Higami 1995
40 %	Tumeurs spontanées (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Bronson 1991 Blackwell 1995
40 %	Tumeurs ovariennes induites par l'estradiol (rat)	Incidence des tumeurs	↘	Harvell 2002
40 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Volume tumoral	↘	Thompson 2004
40 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence et masse tumorale Délai d'apparition	↘ ↗	Zhu 2011
40 %	Tumeurs chimio-induites (souris)	Diamètre tumoral	↘	Konno 1991
40 %	Cellules tumorales cérébrales transplantées (souris)	Incidence des tumeurs	↘	Mukherjee 2004
40 %	Cellules de lymphome injectées (souris)	Nombre de cellules d'ascite	↘	Mukhopadhyay 1994
40 %	Tumeurs mammaires se développant après transgénèse (souris)	Incidence des tumeurs Survie	↘ ↗	Fernandez 1995
Absence d'effet ou effets sélectifs, conditionnels ou transitoires				
25 % (10 jours)	Cellules de lymphome injectées (souris)	Survie	↔	Meynet 2013
30 %	Cellules de leucémie myéloïde injectées (souris)	Survie	↔	Saito 2015
30 %	Papillomes chimio-induits (souris)	Incidence des tumeurs	↔	Fischer 1994
40 %	Tumeurs neuroendocrines se développant après transgénèse (souris)	Incidence des tumeurs et survie	↔	Sharp 2003
8 à 2 g d'aliment/jour	Tumeurs mammaires, pulmonaires, coliques et de mélanome injectées (souris immunodéficiente)	Poids des tumeurs Survie (mélanome)	↘ ↔	Giovanella 1982
Induisant une perte de poids de 22 %	Cellules de carcinome épidermoïde ou de sarcome injectées (souris)	Incidence des carcinomes Incidence des sarcomes	↘ ↔	Pearson 1957
25 %	Tumeurs des abajoues chimio-induites (hamster syrien)	Diamètre tumoral Incidence des tumeurs	↘ ↔	Andreou 1981
≈ 30 % (12 g d'aliment/jour)	Tumeurs spontanées (prostate et foie ; rat) Tumeurs spontanées (surrénales ; rat sans germe)	Incidence des tumeurs Incidence des tumeurs	↘ ↔	Pollard 1989
40 %	Cellules cancéreuses injectées (souris), selon le type de cellules	Volume tumoral	↘ ou ↔	Kalaany 2009
Induisant une perte de poids de 15 %	Tumeurs du pancréas, du foie et de la vessie chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs (mâle) Survie (mâle) Incidence des tumeurs et survie (femelle)	↘ ↗ ↔	NPT technical report 1997
25 %	Tumeurs de l'intestin chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs Incidence des tumeurs (1j/2) Incidence des tumeurs (autre inducteur) ^δ	↘ ↔ ↔	Pollard 1984 Pollard 1985
30 %	Cellules de mélanome injectées (souris) ^ε	Volume ou masse tumorale	↔	Harhaji-Trajkovic 2012

Tableau 4. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans les revues systématiques et méta-analyses) portant sur la restriction calorique et la cancérogenèse (suite et fin)				
Modalités de la restriction calorique	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
40 %	Tumeurs pulmonaires se développant après transgénèse (souris) selon le modèle	Surface tumorale	↘ ou ↔	Curry 2013
10, 25, 40 %	Tumeurs spontanées (rat)	Incidence des tumeurs (effet non linéaire)	↘ ou ↔	Duffy 2004
30 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs (l'effet disparaît quand le régime normal est rétabli)	↘ puis ↔	Zhu 2002
Effets ambivalents (favorables et délétères)				
≈ 20 %	Leucémie myéloïde radio-induite (souris)	Incidence des tumeurs Mortalité sans tumeurs	↘ ↗	Yoshida 2002 Yoshida 2006
25 %	Cellules leucémiques induites par un virus (souris)	Infiltration de la rate Mortalité	↘ ↗	Ohno 1983
40 % (4 rations par semaine au lieu de 7)	tumeurs du foie ou lymphomes spontanés (souris)	Incidence des tumeurs (varie selon que la restriction a lieu avant le sevrage, au sevrage ou à 61 semaines)	↘ ou ↗	Cheney 1983
50 ou 60 %	Cellules de métastase d'adénocarcinome mammaire injectées (rat)	Métastases pulmonaires (effets opposés à 50 et 60 %)	↘ ou ↗	Hodgson 1996 Hodgson 1997
50 % (1,8 g d'aliment/jour au lieu de 3,6)	Mélanomes transplantés (souris)	Taille des tumeurs (mm) Délai d'apparition Métastases pulmonaires	↘ ↘ ↗	Alterman 1989

^α Compatible avec un maintien du poids corporel.

^β Effet variable selon l'âge auquel est débutée la restriction calorique.

^γ Associée à une perte de poids de 40 %.

^δ Methylazoxyméthanol remplacé par la méthylnitrosourée.

^ε Pas d'effet, sauf en cas de co-traitement avec la chloroquine.

Par ailleurs, une seule étude réalisée chez des primates mentionnant des données relatives au cancer a été identifiée (Mattison 2012)¹⁵ : dans cette étude, menée chez le singe rhésus aux États-Unis entre 1987 et 2010, une restriction calorique de 30 % a été comparée à l'alimentation du groupe témoin ; une réduction du nombre d'animaux atteints de cancer a été observée lorsque la restriction calorique débutait chez des animaux jeunes (moins de 15 ans) mais pas lorsqu'elle débutait chez des animaux adultes (16-23 ans) ; dans les deux cas, la restriction calorique n'a pas eu d'effet sur la longévité des animaux.

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

En prévention primaire, seules deux études cliniques prospectives ont analysé l'impact à court ou moyen terme (6 et 12 mois) d'un régime hypocalorique (associé à de l'activité physique dans les deux cas) sur des paramètres associés à cancérogenèse (mais non considérés comme des marqueurs validés) : une étude cas-témoins prospective analyse les concentrations sanguines de facteurs de croissance et d'hormones sexuelles plasmatiques (Fontana 2006) et une étude contrôlée randomisée analyse l'instabilité génomique (Habermann 2015). Dans ces deux études, il n'était pas fait mention d'incidence de cancer.

¹⁵ Cet article a été identifié lors de la lecture du rapport. En effet, aucun terme relatif au cancer ne figurant dans le titre, le résumé ou les mots clés, il ne pouvait pas être identifié par les requêtes bibliographiques élaborées pour la revue systématique. Les animaux du groupe témoins ont été nourris selon les recommandations du *National research council*, mais après chaque repas les aliments restants étaient retirés.

Il existait une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'IGF-1 et les ingesta caloriques dans la première étude (Fontana 2006) et une absence de modification significative des capacités de réparation de l'ADN dans l'autre (Habermann 2015). Dans l'étude la plus récente, incluant des adultes de 50 à 75 ans en surpoids (IMC supérieur à 25 kg/m²), une restriction calorique (1200 à 2000 kcal) sans ou avec activité physique entraînait une perte de 10 à 11 % du poids en 12 mois (Habermann 2015) ; deux études ancillaires de la publication d'Habermann et al. montraient une diminution significative des marqueurs d'angiogenèse (Duggan 2016), mais pas d'évolution des niveaux de méthylation de séquences de l'ADN sous l'effet de la restriction calorique (Duggan 2014).

Conclusion partielle

Les résultats sur la restriction calorique issus d'un grand nombre d'études de cancérogenèse expérimentale chez les rongeurs ne sont pas homogènes. Si la plupart suggèrent un effet favorable (diminution de l'incidence des tumeurs et de la croissance tumorale et amélioration de la survie), d'autres suggèrent une absence d'effet, ou des effets sélectifs, conditionnels, transitoires ou ambivalents, avec l'identification de possibles effets délétères (incidence des tumeurs ou des métastases ou de la mortalité). Les niveaux de restriction calorique le plus souvent étudiés (30-40 %) sont associés à une perte de poids importante. Dans certains modèles animaux la restriction calorique intermittente serait plus efficace que la restriction calorique chronique (souris transgéniques) alors que c'est l'inverse dans d'autres modèles (cancérogenèse chimio-induite chez le rat), ce qui soulève de nouvelles questions sur les mécanismes en jeu dans les deux types de modèle. La seule étude réalisée chez les primates suggère un effet conditionnel (réduction de l'incidence des tumeurs chez les animaux jeunes mais pas chez les adultes) et partiel (pas d'effet sur la survie) d'une restriction calorique chronique de 30 %.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible.

Les données cliniques sont très limitées et ne concernent pas l'incidence des tumeurs.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) de la restriction calorique pour la prévention des cancers chez l'Homme.

Restriction protéique

Des données issues d'études expérimentales chez l'animal et d'une étude épidémiologique sont disponibles.

Études chez l'animal

Aucune revue systématique ou méta-analyse d'études chez l'animal sur l'effet de la restriction protéique et la cancérogenèse n'a été réalisée.

Six études originales ont été identifiées. Ainsi, **dans le cas de la restriction protéique (cf. Tableau 5), quatre études observent des effets favorables, une étude une absence d'effet et une étude un effet délétère.**

Tableau 5. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales disponibles portant sur la restriction protéique intermittente et la cancérogenèse				
Modalités de la restriction protéique ^a	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effets favorables				
4 % de protéines (40 jours)	Cellules de mélanome ou de tumeur mammaire injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Levine 2014
7 % de protéines (au lieu de 21 %)	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Volume tumoral	↘	Lamming 2015
7 % de protéines (au lieu de 21 %)	Cellules tumorales mammaires ou prostatiques injectées (souris)	Surface et masse tumorale	↘	Fontana 2013
5 % de protéines (au lieu de 25 %)	Cellules de lymphome ou de cancer pulmonaire injectées (souris)	Métastases Survie	↘ ↗	Li 2004
Absence d'effet				
4 % de protéines (au lieu de 19 %)	Cellules de gliome injectées (souris)	Volume tumoral	↔	Brandhorst 2013
Effet délétère				
10 % de protéines (au lieu de 25 %) + NaCl 2 %	Tumeurs gastriques chimio-induites (rat)	Incidence des tumeurs	↗	Iishi 1999

^a Pourcentage des apports en protéines par rapport aux apports énergétiques totaux.

Étude épidémiologique

La seule étude épidémiologique disponible (Levine 2014) est une étude prospective : dans la cohorte américaine NHANES III de 6 381 individus (hommes et femmes) âgés de 50 ans et plus, un régime restreint en protéines avait un effet bénéfique sur la longévité jusqu'à 65 ans. Entre 45 et 65 ans, les individus consommant des quantités modérées ou élevées de protéines avaient un risque plus élevé de décès toute-cause, de décès par cancer et de décès par diabète que les individus ayant un régime restreint en protéines. Après 65 ans, l'inverse était observé et le bénéfice d'un régime restreint en protéines déclinait avec l'âge.

Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible.

Conclusion partielle

Les résultats sur la restriction protéique issus d'études de cancérogenèse expérimentale chez l'animal sont très limités et hétérogènes : quatre études suggèrent un effet favorable sur la croissance tumorale et la survie, une étude observe une absence d'effet et une étude rapporte un effet délétère (augmentation de l'incidence des tumeurs).

La seule étude épidémiologique disponible est en faveur d'un effet favorable transitoire sur le risque de décès toute-cause et de décès par cancer.

Aucune donnée clinique n'est disponible.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) de la restriction protéique pour la prévention des cancers chez l'Homme.

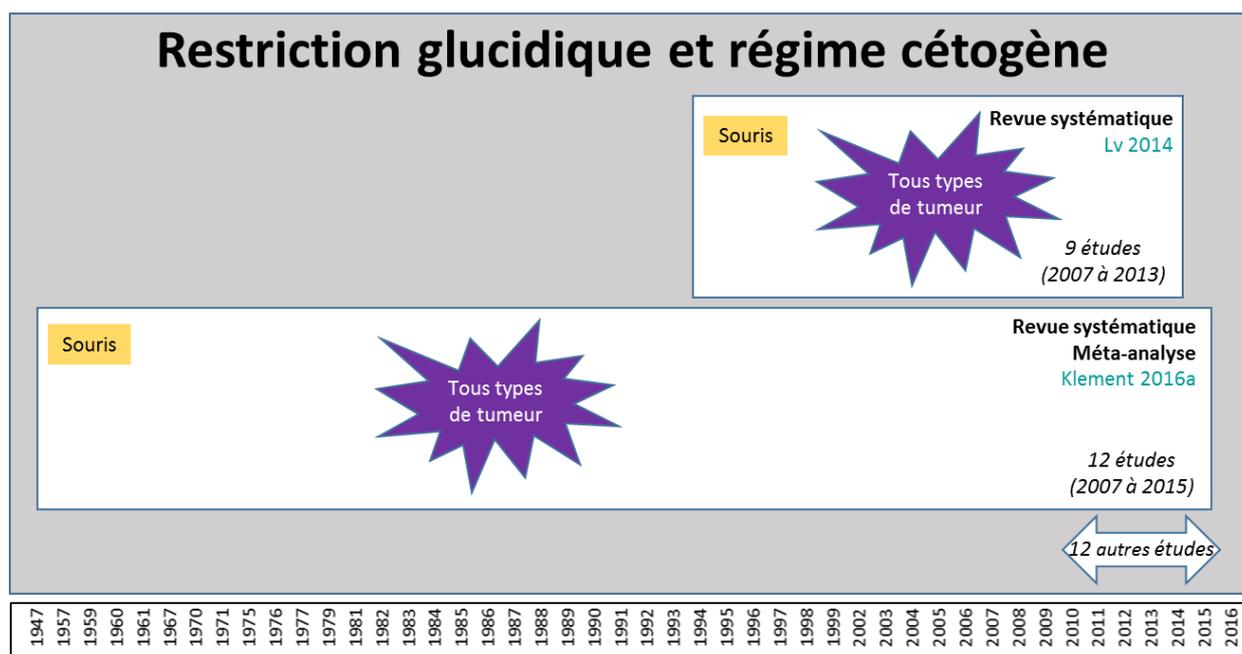
Restriction glucidique/régime cétogène

Seules des données issues d'études expérimentales chez l'animal sont disponibles.

Études chez l'animal

Une revue systématique des études portant sur la **restriction glucidique** ou le **régime cétogène** a identifié neuf études publiées entre 2007 et 2013, qui ont suivi la croissance de diverses tumeurs transplantées chez des souris (Lv 2014). Huit études sur neuf observent une **réduction de la croissance tumorale associée à une restriction glucidique ou à un régime cétogène** (taux de glucides compris entre 0 et 20 % selon les études). Ces études ne fournissant pas de données d'incidence des tumeurs, il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse.

Une autre revue systématique et méta-analyse examinant l'effet du **régime cétogène** sur la survie a identifié 12 études publiées entre 2007 et 2015, réalisées chez des souris porteuses de tumeurs transplantées sous-cutanées ou intracrâniennes (Klement 2016a). Les méta-analyses indiquent que, dans ce modèle animal, **le régime cétogène prolonge le temps de survie de 15 %** (10 études incluses) **et réduit le risque de mortalité de 45 %** (8 études incluses). Il est à noter qu'après exclusion de trois études présentant un risque élevé de biais lié à des conflits d'intérêt, l'effet sur le temps de survie n'est pas maintenu.



**Figure 6. Etudes expérimentales sur régime cétogène et cancérogénèse
Méta-analyses et autres études originales disponibles**

En plus des études précédemment décrites, **12 autres études expérimentales chez l'animal**, publiées entre 2010 et 2015 (cf. Figure 6), ont examiné l'effet de la restriction glucidique ou du régime cétogène. Une étude dans laquelle le groupe contrôle est inapproprié (le régime cétogène est comparé à un régime de type occidental, au lieu du régime standard) n'a pas été retenue (Kim 2012). Finalement, **11 études sont exploitables**.

Concernant le régime hypoglucidique, deux études sur trois observent des effets favorables :

- réduction de l'incidence de tumeurs mammaires et augmentation de leur délai d'apparition dans un modèle de souris transgénique avec une restriction glucidique (% non précisé) (Rogozina 2011) ;

- diminution de la taille de tumeurs de la prostate greffées chez la souris, avec régime apportant 15 % de glucides (Fokidis 2015) ;
- absence d'effet, pour différents régimes hypoglucidiques (0, 10 ou 20 % de glucides), sur le volume tumoral et la survie chez la souris injectée avec des cellules tumorales prostatiques (Masko 2010).

Concernant le régime cétogène (cf. Tableau 6), quatre études observent des effets favorables, trois études rapportent une absence d'effet et une un effet conditionnel (effet variable selon l'apport en protéines associé). La composition du régime cétogène varie selon les études. L'efficacité métabolique du régime cétogène n'a pas été systématiquement contrôlée par un dosage sanguin des concentrations des corps cétoniques et de la glycémie.

Tableau 6. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales (non incluses dans les revues systématiques et méta-analyses) portant sur le régime cétogène et la cancérogenèse				
Modalités du régime cétogène (G/L/P) ^a	Modalités de cancérogenèse	Indicateur	Effet	Référence
Effets favorables				
0,4/90,5/9,1	Carcinomes mammaires avec métastases pulmonaires se développant après transgénèse (souris)	Masse tumorale Délai d'apparition	↘ ↗	Gluschnaider 2014
1/81/18	Cellules tumorales prostatiques injectées (souris)	Poids et volume tumoral	↘	Shukla 2014
0,4/77/22	Cellules tumorales cérébrales injectées (souris)	Survie	↗	Poff 2015
8/78/14	Cellules de neuroblastome injectées (souris) ^b	Volume tumoral Survie	↘ ↗	Morscher 2015
Absence d'effet ou effet conditionnel				
3/72/15	Cellules de gliomes transplantées (souris) ^c	Taille des tumeurs	↔	Woolf 2015
0/87/13 ou 0/95/5	Cellules cancéreuses pulmonaires injectées (souris)	Poids des tumeurs (varie selon les apports en protéines)	↔ ou ↘	Stemmer 2015
0/84/16	Cellules tumorales prostatiques injectées (souris)	Survie	↔	Caso 2013
1,6/90/8,4	Cellules tumorales pulmonaires injectées (souris immunodéficiente)	Volume tumoral	↔	Allen 2013

^a G : glucides ; L : lipides ; P : protéines ; sont exprimés en % de l'énergie totale de la ration.

^b L'effet est plus prononcé quand le régime cétogène est couplé à une restriction calorique.

^c L'efficacité métabolique du régime cétogène (augmentation des concentrations plasmatiques des corps cétoniques et diminution de la glycémie) a été vérifiée.

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible.

Conclusion partielle

Pris dans leur ensemble, les résultats sur la restriction glucidique et le régime cétogène issus des études de cancérogenèse expérimentale chez la souris ne sont pas homogènes. Ils suggèrent soit un effet favorable (diminution de la croissance tumorale et amélioration de la survie) soit une absence d'effet.

Aucune donnée épidémiologique ou clinique n'est disponible.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) du régime cétogène pour la prévention des cancers chez l'Homme.

Interaction avec les traitements du cancer/effets pendant la maladie

Cette section regroupe les données scientifiques concernant les effets du jeûne et des régimes restrictifs sur la cancérogenèse chez l'animal en interaction avec les traitements anticancéreux, ou pendant la maladie chez l'Homme (en interaction ou non avec un traitement anticancéreux).

Un total de **24 études expérimentales chez l'animal sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs en interaction avec des traitements anticancéreux** sont disponibles, mais aucune revue systématique et méta-analyse n'a été réalisée (cf. Figure 7). Mises à part quelques publications anciennes, ces études sont relativement récentes : la plupart datent des huit dernières années. Elles concernent majoritairement les chimiothérapies anticancéreuses (ou des molécules non utilisées en clinique chez l'Homme) mais également la radiothérapie et l'immunothérapie. Elles utilisent essentiellement des modèles de cancérogenèse murins transplantés, plus rarement des modèles chimio-induits ou spontanés. Elles concernent principalement des tumeurs mammaires, pulmonaires, cérébrales et coliques. Une seule étude a été menée sur un modèle métastatique. Elles examinent l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs couplés avec le traitement anticancéreux par rapport au traitement seul.

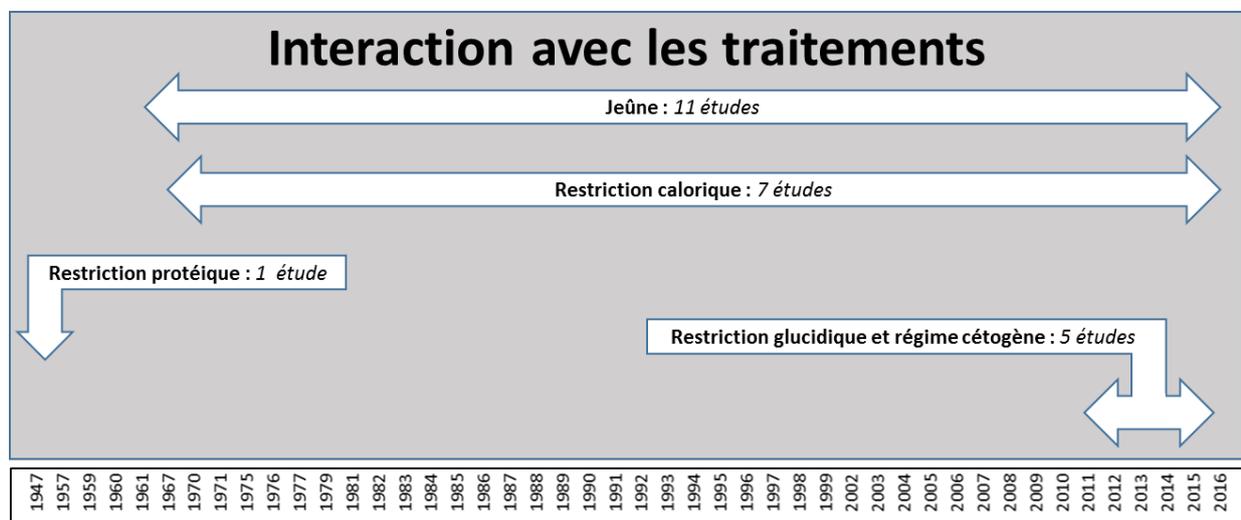


Figure 7. Etudes expérimentales sur le jeûne et les régimes restrictifs en interaction avec les traitements

Une seule étude épidémiologique a été identifiée.

Seize articles correspondant à des résultats d'études cliniques sont disponibles (cf. Tableau 7). Les résultats de 13 études sont présentés ci-après, selon le type de régime. Trois autres études n'apportent aucune donnée pertinente concernant l'évolution de l'état nutritionnel, la réponse tumorale, la survie ou la toxicité des anti-tumoraux en lien avec le jeûne ou les régimes restrictifs (Albrecht 2012, Eden 1984, Schroeder 2013).

Tableau 7. Caractéristiques et principaux résultats des études cliniques portant sur le jeûne et les régimes restrictifs pendant la maladie							
N° NCT	Localisation tumorale	Métastatique ^a	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention [durée]	Résultats cliniques	Référence
NCT01304251 Contrôlé randomisé (13)	Sein	Non	Excl : IMC < 19, diabète	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 24 h avant et 24 h après chimiothérapie [4,5 mois]	Pas de différence significative toxicité grade I:II et II/IV	De Groot 2015
- Rétrospectif non contrôlé (10)	Divers	Oui	-	Chimiothérapie	Jeûne intermittent 48 à 140 h avant et 5 à 56 h après chimiothérapie [NS]	↘ significative fatigue et faiblesse entre les cycles sans et avec jeûne intermittent	Safdie 2009
- Contrôlé randomisé (19)	Prostate	Non	Excl : IMC ≤ 25, diabète	-	Restriction calorique 1200-2000 kcal/j, lipides <30 % et perte de poids > à 0,5 kg/semaine [1,5 mois]	Perte de poids (1,7 vs 0,9) p=0,048, ↔ IMC, ↘ 46 % des ingesta caloriques vs 11 %	Wright 2013
NCT00689975 Contrôlé randomisé, prévention tertiaire (90)	Sein (rémission > 3 mois)	Non	Incl : IMC > 25	-	Restriction calorique de 600 kcal/besoins énergétiques calculés + activité physique adaptée [6 mois]	perte de poids (1,09 vs 0,4) ; variation IMC (-0,5 vs -0,2) ; ↘ + importante du tour de taille et du rapport hanche-taille ; ↗ + importante qualité de vie et VO2 max vs groupe contrôle	Scott 2013
- Rétrospectif non contrôlé (2 enfants)	Cérébrale	Non	-	-	Régime cétogène (70 et 88 kcal/kg + TCM) [2 mois]	↗ cholestérol, triglycérides, acides gras libres ; ↘ 22 % rapport tumeur/cortex	Nebeling 1995
- Rétrospectif non contrôlé (6)	Glioblastome	Non	Excl : diabète	Cytoréduction chirurgie + radiothérapie + temozolomide	Régime cétogène (Glucides 8 % /Lipides 77 % /Protéines 15 %) [3 à 12 mois]	↘ poids de 0,5 à 21 kg	Champ 2014
NCT0044054 Prospectif non contrôlé (10)	Divers	Oui	Excl : maigre ou perte de poids trop importante	-	Régime cétogène (Glucides <5 %) [28 jours]	↘ poids 3,3 kg (moyenne) en 4 semaines ; 4 patients : progression maladie ; 5 patients : stabilisation ; 1 patient : rémission partielle	Fine 2012
- Prospectif non contrôlé (16)	Divers	Oui	-	-	Régime cétogène (Glucides < 70 g/j et 20 g/repas) + compléments alimentaires avec huiles végétales et yaourts fermentés [≥ 1,5 mois]	A 2 mois (7 patients) stabilisation score global et score fonctionnel, dégradation des scores symptômes digestifs, fatigue et douleur [EORTC QLQ-C30] ; ↘ poids moyen de 2 kg (7 patients) ; ↔ albumine ; 2 décès, 6 progressions de la maladie, 5 stabilisations et 3 perdus de vue	Schmidt 2011
NCT00575146 Prospectif non contrôlé (20)	Glioblastome	Non	Excl : diabète	-	Régime cétogène (Glucides <60g) + compléments alimentaires avec huiles végétales et yaourts fermentés [4 mois]	3 patients/20 stop à 2-3 semaines pour altération de la qualité de vie lié au régime cétogène	Rieger 2014
NCT01535911 Prospectif non contrôlé (7)	Glioblastome	Non	Excl : diabète	-	Régime cétogène (plusieurs régimes différents) [NS]	2 patients : progression de la maladie ; 5 patients : stabilisation ; 1 patient : rémission ; ↘ IMC de 1,0-5,6 kg/m ² (4 patients/7)	Schwartz 2015
NCT01092247 Non randomisé contrôlé (9)	Glioblastome	Non	-	Bevacizumab	Régime cétogène (ratio 4:1) [2 à 31 mois]	Présence de corps cétoniques chez le groupe régime cétogène : validation de l'utilisation de la spectrométrie RMN pour détecter les corps cétoniques ; progression de la maladie : 4 patients/5 versus 2 patients/4	Artzi 2017

Tableau 7. Caractéristiques et principaux résultats des études cliniques portant sur le jeûne et les régimes restrictifs pendant la maladie						(suite et fin)	
N° NCT Type d'essai (nombre de patients)	Localisation tumorale	Métastatique ^a	Condition nutritionnelle	Traitement anticancéreux	Groupe intervention [durée]	Résultats cliniques	Référence
- Prospectif non contrôlé (6)	Divers	Oui	Incl : 18 ≤ IMC ≤ 34 Excl : diabète	Radiothérapie ou radio-chimiothérapie	Régime cétogène (Glucides < 50 g/j, Lipides 80 %, ratio 2:1) [32 à 73 jours]	↘ appétit (6 patients), altération globale qualité de vie (3 patients/5), ↘ poids 0,06-0,84 kg/semaine (significatif uniquement pour 2 patients), ↘ masse musculaire 0,13-0,022 kg/semaine (3 patients/4)	Klement 2016c
NCT01716468 Prospectif non contrôlé (17)	Divers	Oui	Excl : IM < 22	-	Régime « cétogène » (glucides entre 20 et 40g/j) = Atkins modifié	A 2 semaines, observance > (11 patients/17). A 16 semaines, 8 patients/11 ont perdu du poids, en moyenne -12,3 kg ou -15 % (↔ glycémie et albuminémie). A 4 semaines, pas de modification de la qualité de vie (6 patients). A 4 semaines, 5 patients progressaient et 6 étaient stables ou en réponse partielle, et à 16 semaines, 4 patients étaient stables ou en réponse partielle.	Tan-Shalaby 2016
- Contrôlé non randomisé (15)	Divers	Oui	Excl : perte de poids > 15 %	-	Restriction calorique 3 jours puis nutrition entérale ^b 14 jours [17 jours]	↔ dépense énergétique de repos, amélioration des paramètres nutritionnels sous nutrition entérale ^b	Eden 1984
- Rétrospectif non contrôlé (1)	Ovaire	Non	-	-	Jeûne de 18 h/24 h pendant 3 jours/mois + activité physique + huile de lin [3 mois]	↘ stress ressenti, ↘ score CESDS, ↔ score global QLQ	Albrecht 2012
- Prospectif non contrôlé (12)	Tête et cou	Non	Excl : diabète	-	Régime cétogène [5 jours]	↘ lactate dans la muqueuse. Aucune donnée sur la thérapie.	Schroeder 2013

Abréviations : CESD : Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale ; EOTTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; Excl : critère d'exclusion ; IMC : indice de masse corporelle (en kg/m²) ; Incl : critère d'inclusion ; NCT : identifiant de l'essai dans la base de données ClinicalTrials.gov ; NS : non spécifié ; - : aucun ; ↘ : diminution ; ↔ : diminution ; ↔ : absence d'effet ; ↗ : augmentation ; QLQ : quality of life questionnaire ; RMN : résonance magnétique nucléaire ; TCM : triglycérides à chaîne moyenne ; vs : versus.

^a Un ou plusieurs patients sont atteints d'un cancer métastatique.

^b Bien que cette étude comporte une intervention de nutrition entérale, elle répond aux critères d'inclusion de notre revue systématique, car la nutrition entérale intervient après la phase de restriction calorique.

Jeûne intermittent ou non répété

Études chez l’animal

Onze études chez l’animal ont examiné les **effets du jeûne intermittent ou du jeûne non répété sur la toxicité des traitements de chimiothérapie et/ou sur leur efficacité.**

Deux études chez la souris observent une réduction des effets secondaires de l’irinotecan avec un jeûne de trois jours (Huisman 2016, Huisman 2015). Une étude randomisée menée chez le chien développant des lymphomes spontanés et traité par doxorubicine (2 doses de 1 mg/kg) observe des effets partiels : un jeûne de 24 h réduit les vomissements mais n’améliore pas les autres toxicités liées à la chimiothérapie (Withers 2014).

Le tableau ci-après résume les données concernant l’effet du jeûne sur l’efficacité de la chimiothérapie, avec des résultats contrastés : **six études observent une potentialisation de l’effet des chimiothérapies cytotoxiques sur la réduction de la croissance tumorale ; deux études ne montrent pas d’amélioration de l’efficacité de la chimiothérapie. Une étude rapporte des effets ambivalents, avec une augmentation de la survie à court terme mais une diminution à long terme. Une étude signale qu’un jeûne de 48 h réduit l’efficacité de la chimiothérapie pour deux traitements testés (à forte dose) sur trois.**

Tableau 8. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales portant sur les effets du jeûne intermittent ou non répété sur l’efficacité des traitements de chimiothérapie.					
Modalités du jeûne intermittent ou non répété	Modalités de cancérogenèse	Traitement anticancéreux	Indicateur	Effet ^a	Référence
Effets favorables					
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales mammaires, de mélanome ou gliome injectées (souris)	Doxorubicine 10 mg/kg ou cyclophosphamide 150 mg/kg	Volume tumoral Survie	+	Lee 2012
2 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Oxaliplatine 10 mg/kg (après 24 h de jeûne)	Volume tumoral	+	Bianchi 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de mélanome injectées (souris)	Doxorubicine 8 mg/kg ou cyclophosphamide 100 mg/kg (pendant le jeûne)	Taille des tumeurs	+	Shim 2015
2 cycles de 48 h	Cellules de glioblastome transplantées (souris)	Temozolomide 15 mg/kg (à 24 h de jeûne)	Volume tumoral Survie	+	Safdie 2012
3 cycles de 48 h	Cellules tumorales coliques injectées (souris immunodéficente)	Crizotinib 25 mg/kg ou regorafenib 7 mg/kg (après le jeûne)	Poids et volume tumoral	+	Caffa 2015
24 h	Cellules de cancer pancréatique injectées (souris immunodéficente)	Gemcitabine 100 mg/kg (après le jeûne)	Poids tumoral	+	D’aronzo 2015
Absence d’effet					
3 jours	Cellules tumorales coliques injectées (souris)	Irinotecan 400 mg/kg (après le jeûne)	Poids tumoral	↔	Huisman 2016
3 jours	Tumeurs intestinales spontanées (souris)	Irinotecan 400 mg/kg	Nombre et taille des tumeurs	↔	Huisman 2015
Effet ambivalent (favorable et délétère) ou délétère					
48 h à 60 h	Cellules de neuroblastome injectées (souris)	Etoposide 80-120 mg/kg (après le jeûne)	Survie	+/- ^β	Raffaghello 2008
48 h	Cellules de sarcome injectées (souris)	Méchloréthamine ^γ 5 mg/kg (après 24 h de jeûne) Cyclophosphamide 600 mg/kg (après 24 h de jeûne) 5-Fluorouracil 180 mg/kg (après 24 h de jeûne)	Survie	- - ↔	Ferguson 1961

^a (+) : amélioration de l’efficacité du traitement anticancéreux, (↔) : absence d’amélioration de l’efficacité du traitement anticancéreux, (-) : diminution de l’efficacité du traitement anticancéreux.

^β Augmentation de la survie à court terme mais diminution à long terme.

^γ Molécule non utilisée en clinique chez l’Homme.

Études épidémiologiques

La seule étude épidémiologique disponible concerne le **jeûne nocturne** (entre la prise alimentaire du soir et la première prise du lendemain) (Marinac 2016). C'est une étude pronostique issue de la *Women's Healthy Eating and Living Study* portant sur 2 413 femmes atteintes d'un cancer du sein non-métastatique, sans diabète de type 2 et âgées de 27 à 70 ans au diagnostic. La durée de jeûne nocturne était estimée à partir de questionnaires alimentaires (rappels de 24 h) renseignés à l'inclusion, à 1 an et à 4 ans de suivi. La durée de sommeil était auto-déclarée et les concentrations sanguines d'hémoglobine A1c et de protéine C réactive étaient dosées.

Après un suivi moyen de 7,3 ans, le risque de récurrence augmentait pour une durée de jeûne nocturne inférieure à 13 h/nuit (HR=1,36 [1,05-1,76]) par rapport au groupe effectuant un jeûne nocturne de plus de 13h/nuit. Une augmentation de jeûne nocturne de 2 heures était associée à un plus faible taux d'hémoglobine A1c ($\beta = -0,37$ [-0,72 ; -0,01]) et une durée de sommeil plus longue ($\beta = 0,20$ [0,14 ; 0,26]). Un IMC plus élevé, facteur de risque validé de récurrence, n'était pas associé à la durée du jeûne nocturne, alors qu'il était associé à un horaire de dîner tardif (après 20h).

Les auteurs concluent que la prolongation de la durée de jeûne nocturne pourrait être une stratégie simple, non pharmacologique pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein. L'amélioration de la glycorégulation et l'augmentation de la durée du sommeil peuvent être des mécanismes reliant le jeûne nocturne au pronostic de cancer du sein.

Études cliniques

Deux études cliniques concernent l'**effet du jeûne intermittent sur la toxicité des traitements antitumoraux** (Safdie 2009, De Groot 2015).

Chez les 10 patients recrutés dans l'étude prospective ouverte de Safdie *et al.*, seule la fatigue était significativement améliorée durant les cycles de chimiothérapie associés au jeûne (Safdie 2009).

Dans le seul essai contrôlé randomisé disponible, qui est un essai pilote ayant inclus 13 femmes non dénutries recevant une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein, l'incidence des toxicités grade I-II et II-IV n'était pas différente entre le groupe soumis à un jeûne intermittent et le groupe contrôle (De Groot 2015). Par contre, la baisse des globules rouges et des plaquettes (qui était l'objectif principal de l'essai) était significativement moins importante dans le groupe intervention, 21 jours après la chimiothérapie (De Groot 2015).

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'évolution pondérale des patients et la qualité de vie pendant un jeûne intermittent.

Aucune des deux études n'a analysé l'évolution tumorale. Il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice du jeûne intermittent sur la maladie tumorale ou sur la toxicité des anticancéreux dans les études identifiées (**faible niveau de preuve, grade C**).

Conclusion partielle

Les résultats des études expérimentales chez l'animal ne sont pas homogènes : certains suggèrent une potentialisation de l'effet des chimiothérapies cytotoxiques par le jeûne intermittent ou non répété (5 études sur 9), d'autres une absence d'effet, voire une réduction de l'efficacité de la chimiothérapie.

Quelques études suggèrent une amélioration de la tolérance des traitements.

Les données issues de la seule étude épidémiologique concernant le jeûne nocturne constituent une piste intéressante pour diminuer le risque de récurrence, mais elles n'apportent pas d'information sur le jeûne intermittent ou non répété pendant les traitements.

Deux études cliniques apportent des résultats très limités sur le jeûne intermittent et la fatigue ou des marqueurs biologiques sanguins.

En conclusion, les données disponibles actuellement n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) du jeûne intermittent sur l'efficacité des traitements anticancéreux ou le pronostic du cancer.

Restriction calorique

Études chez l'animal

Sept études concernent l'effet de la restriction alimentaire/calorique. Les résultats sont **hétérogènes** : **quatre études (dont deux réalisées dans des conditions expérimentales identiques) observent une amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux, tandis que trois études n'observent pas de modification** (cf. Tableau 9).

Tableau 9. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales portant sur les effets de la restriction calorique sur l'efficacité des traitements de chimiothérapie.					
Modalités de la restriction calorique	Modalités de cancérogenèse	Traitement anticancéreux	Indicateur	Effet ^α	Référence
Effets favorables					
30 %	Cellules tumorales mammaires triple négatives injectées (souris)	Radiothérapie	Volume tumoral	+	Saleh 2013
30 %	Cellules tumorales mammaires triple négatives transplantées (souris)	Radiothérapie	Volume tumoral, délai d'apparition des métastases et survie	+	Simone 2016
40 %	Cellules tumorales prostatiques injectées (souris)	Ganitumab (immunothérapie anti récepteur de l'IGF-1)	Volume et poids tumoral	+	Galet 2013
40 %	Cellules de fibrosarcome injectées (souris)	Agent d'immunothérapie OX40	Survie	+	Farazi 2014
Absence d'effet					
50 % intermittente (3 jours)	Cellules tumorales mammaires injectées (souris)	Cisplatine (après la restriction calorique)	Volume tumoral	↔	Brandhorst 2013
30 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Hexadécylphosphocholine ^β	Nombre et volume des tumeurs	↔	Bunk 1992
Induisant une perte de poids de 14 %	Tumeurs mammaires chimio-induites (rat)	Mitomycine C	Poids tumoral et survie	↔	Gropper 1967

^α (+) : amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux ; (↔) : absence d'amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux.

^β Molécule non utilisée en clinique chez l'Homme.

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

Les données pertinentes concernant la **restriction calorique** sont très limitées.

Dans une étude contrôlée randomisée, incluant 19 patients atteints de cancer de la prostate (avant chirurgie) avec un IMC supérieur à 25 kg/m², l'objectif principal était d'obtenir une perte de poids significative après six semaines

de restriction calorique en comparaison avec un régime normal (Wright 2013). Au terme de l'étude, la perte de poids était de 1,7 % dans le groupe soumis à une restriction calorique et de 0,9 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Aucune donnée n'est fournie sur la composition corporelle et le pronostic.

Autrement dit, la restriction calorique n'a pas démontré de bénéfice sur la maladie tumorale ou sur la toxicité des anticancéreux dans cette étude (**faible niveau de preuve, grade C**).

En **prévention tertiaire**, la seule étude disponible a inclus des femmes ayant un antécédent de cancer du sein en rémission depuis au moins trois mois, et présentant un surpoids. Cette étude contrôlée randomisée comparait une restriction calorique à un régime normal pendant six mois. La perte de poids moyenne n'était pas significativement plus importante dans le groupe soumis à la restriction calorique (1,09 versus 0,4 kg ; $p=0,07$). Le score de qualité de vie FACT-B était amélioré dans le groupe soumis à la restriction calorique (Scott 2013).

Aucune donnée n'est fournie sur la récurrence des cancers (Scott 2013).

Conclusion partielle

Les résultats des études expérimentales chez l'animal sont peu nombreux et hétérogènes : certains suggèrent une potentialisation de l'effet du traitement anticancéreux par la restriction calorique et d'autres une absence d'effet.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible.

Les deux études cliniques apportent des données très limitées sur la perte de poids et la qualité de vie.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) de la restriction calorique sur l'efficacité des traitements anticancéreux ou le pronostic du cancer.

Restriction protéique

Études chez l'animal

Une seule étude très ancienne de cancérogenèse expérimentale chez le rat, sans analyse statistique, décrit une diminution de la croissance tumorale suite à un traitement avec une molécule expérimentale non utilisée chez l'Homme (dibenzanthracène) uniquement quand il est associé à un régime à 5 ou 10 % de protéines (Elson 1947).

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible.

Conclusion partielle

Une seule étude expérimentale présentant des faiblesses méthodologiques est disponible.

Aucune étude épidémiologie ou clinique n'est disponible.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) de la restriction protéique sur l'efficacité des traitements anticancéreux ou le pronostic du cancer.

Restriction glucidique/régime cétogène

Études chez l'animal

Dans une étude de cancérogenèse expérimentale utilisant des cellules de carcinome épidermoïde buccal injectées chez la souris, une **restriction glucidique associée à un régime hyperprotéique** (G/L/P : 15/28/56) n'améliore pas la réponse à la chimiothérapie en termes de volume tumoral, dans le cas d'un traitement encore au stade expérimental (CCI-779 ou temsirolimus ou Torisel®, inhibiteur de mTOR) (Ho 2011).

Les études réalisées avec un régime cétogène montrent également des effets **hétérogènes** : **deux études observent une amélioration de la réponse au traitement (radiothérapie), tandis que deux autres études observent un effet partiel ou une absence d'effet** (cf. Tableau 10).

Tableau 10. Caractéristiques et principaux résultats des études expérimentales portant sur les effets de la restriction glucidique ou du régime cétogène sur l'efficacité des traitements de chimiothérapie.					
Modalités du régime cétogène (G/L/P) ^a	Modalités de cancérogenèse	Traitement anticancéreux	Indicateur	Effet ^β	Référence
Effets favorables					
1,6/90/8,4	Cellules tumorales pulmonaires injectées (souris)	Radiothérapie ou carboplatine	Volume tumoral et survie	+	Allen 2013
3/72/15	Cellules de gliome injectées (souris)	Radiothérapie	Taille de la tumeur et survie	+	Abdelwahab 2012
Effet partiellement favorable ou absence d'effet					
Ratio L/P+G : 3 :1	Cellules de glioblastome injectées (souris)	Bevacizumab	Survie Volume tumoral	+ + ^γ	Reiger 2014
Ratio L+P/G : 4 :1	Cellules de médulloblastome injectées (souris)	GDC-0449 (inhibiteur du récepteur SMO de la voie de signalisation hedgehog)	Volume tumoral	↔	Dang 2015

^a G : glucides ; L : lipides ; P : protéines ; sont exprimés en % de l'énergie totale de la ration.

^β (+) : amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux ; (↔) : absence d'amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux.

^γ Non statistiquement significatif.

Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Études cliniques

Neuf études cliniques concernent le **régime cétoène**. Certaines études signalent avoir vérifié que le régime était bien associé à une production de corps cétoniques.

Le régime cétoène semble avoir un effet favorable sur l'évolution tumorale dans deux études incluant au total 8 patients atteints de glioblastome (Nebeling 1995, Champ 2014), et dans une étude incluant 10 patients atteints de cancer de différentes localisations (Fine 2012), cependant ces essais ne sont pas contrôlés. Par contre, son effet est considéré comme neutre dans trois études non contrôlées, deux concernant le glioblastome et une concernant différentes localisations (Schmidt 2011, Rieger 2014, Schwartz 2015). Une étude contrôlée non randomisée publiée en 2017 montre qu'au terme du suivi, quatre des cinq patients atteints de glioblastome du groupe soumis au régime cétoène sont en progression tumorale, contre deux sur quatre dans le groupe contrôle (Artzi 2017).

L'effet sur la toxicité des traitements antitumoraux n'a été étudié que dans une étude n'observant aucune toxicité de grade III ou IV de la radiothérapie et du témozolomide chez 6 patients atteints de glioblastome (Champ 2014).

L'évolution du poids et de l'état nutritionnel sous régime cétoène était variable, surtout selon la durée du régime. Une perte de poids moyenne de 0 à 3 kg par mois était constatée dans six études¹⁶. De plus, dans une autre étude, il existait une perte de masse musculaire chez trois des quatre patients évalués (0,13 à 0,22 kg par semaine) associée à une perte de masse grasse (Klement 2016c). L'appétit était altéré chez tous les patients dans cette étude.

Dans deux études, la qualité de vie n'était pas améliorée (Schmidt 2011, Tan-Shalaby 2016). Dans 2 autres études, elle s'altérait chez 3 patients sur 20 et 3 patients sur 5 (Rieger 2014, Klement 2016c).

Le régime cétoène pourrait avoir un effet sur la progression tumorale au cours du traitement du glioblastome, mais **les études disponibles actuellement sont de faible qualité** (non contrôlées et/ou non randomisées, et nombre de patients inférieur ou égal à 10) et non concordantes (**faible niveau de preuve, grade C**). Son bénéfice sur la toxicité des traitements reste à démontrer. Une perte de poids liée au régime cétoène est largement décrite (**niveau de preuve intermédiaire, grade B**). La **perte de poids et de masse musculaire** (également rapportée) peut être critique pour des patients déjà dénutris ou à risque de dénutrition (cf. chapitre « Discussion »).

Par ailleurs, une publication récente donne des informations sur les difficultés rencontrées lors des essais KETOPAN et KETOLUNG (Zahra 2017). Ces études n'ont inclus que 2 patients sur les 5 patients traités pour un cancer du pancréas et 7 patients sur les 11 patients traités pour un cancer du poumon, initialement prévus. Six des 9 patients inclus n'ont pas suivi le régime cétoène pendant toute la durée du traitement de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie. Les analyses statistiques étant impossibles, ces deux études n'apportent pas de résultat exploitable.

Conclusion partielle

Les résultats des études chez l'animal sont peu nombreux et hétérogènes : certains suggèrent un effet favorable du régime cétoène sur la réponse aux traitements anticancéreux, et d'autres un effet partiel ou une absence d'effet.

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

Des études cliniques suggèrent un effet favorable du régime cétoène, d'autres une absence d'effet voire un effet délétère.

En conclusion, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) du régime cétoène sur l'efficacité des traitements anticancéreux ou le pronostic du cancer.

¹⁶ Schmidt 2011, Fine 2012, Champ 2014, Rieger 2014, Klement 2016c, Tan-Shalaby 2016

CONCLUSION DU CHAPITRE

L'examen de l'ensemble des données scientifiques concernant le jeûne et les régimes restrictifs, issues des nombreuses études expérimentales chez l'animal et des quelques études épidémiologiques et cliniques disponibles actuellement, n'apporte pas de preuve d'un effet (bénéfique ou délétère) chez l'Homme en prévention primaire ou pendant la maladie (qu'il s'agisse d'effet curatif ou d'une interaction avec les traitements anticancéreux).

JEÛNE, RÉGIMES RESTRICTIFS ET PATHOLOGIES AUTRES QUE LE CANCER

Au-delà du domaine du cancer, d'autres pathologies font l'objet d'allégations véhiculées par les médias évoquant des effets bénéfiques du jeûne et de certains régimes restrictifs. Aussi, en complément de la revue systématique réalisée sur le jeûne, les régimes restrictifs et le cancer (qui répond à l'objectif principal du rapport), le groupe de travail a souhaité faire le point de l'état des connaissances scientifiques sur le lien entre le jeûne, les régimes restrictifs et les pathologies autres que le cancer.

Ce travail a été réalisé à partir des revues (ou revues systématiques et méta-analyses) publiées au cours des 10 dernières années. Au total, 177 revues potentiellement pertinentes ont été identifiées et examinées (cf. chapitre « Méthodologie »). Elles couvrent les domaines du vieillissement ou de la longévité, de la prévention des maladies notamment les maladies cardio-métaboliques, de la prise en charge des pathologies neurologiques, notamment l'épilepsie, et des maladies rénales chroniques. Pour ces domaines, 52 revues parmi les plus récentes, pertinentes et complètes ont été retenues pour élaborer la synthèse présentée ci-après.

Vieillessement en bonne santé et longévité

Depuis plusieurs décennies, les études s'intéressant à la **restriction calorique** ou au **jeûne**, qui ont été principalement réalisées sur des rongeurs, fournissent des **résultats divergents** : certaines études ne montrent aucun lien entre une restriction calorique ou une période de jeûne et le vieillissement ou la durée de vie, alors que d'autres suggèrent un effet bénéfique potentiel. Cependant, contrairement aux études chez les modèles invertébrés et les rongeurs, qui ont permis de fournir certaines indications sur les mécanismes de la restriction calorique ou du jeûne, l'efficacité de ces derniers sur le vieillissement et l'allongement de la durée de vie chez les primates n'a pas encore été totalement démontrée et encore moins chez l'Homme, avec très peu d'études disponibles à ce jour (Kalsi 2015, Marchal 2012).

Actuellement, **les mécanismes sont peu connus**. Parmi ceux étudiés, les hypothèses reliant la restriction calorique et le jeûne à la capacité cognitive et donc au retard du vieillissement et à l'allongement de la durée de vie comprennent des mécanismes anti-inflammatoires (Anderson 2009, Fontana 2009), la réduction du stress oxydatif neuronal (Danczo 2010, Lee 2016a), la promotion de la plasticité synaptique (Fontán-Lozano 2008), et l'amélioration de la neurogenèse (Gillette-Guyonnet 2008). Un impact au niveau cellulaire sur l'autophagie (Bergamini 2007, De Cabo 2014) et la biogenèse mitochondriale (Pani 2015) a aussi été décrit dans certaines études. D'autres travaux suggèrent que les changements d'expression des gènes par voie épigénétique permettraient de relier la restriction alimentaire à une potentielle amélioration des fonctions cellulaires tout au long de la vie, ce qui aurait pour effet de retarder les processus de vieillissement et d'accroître la longévité (Li 2011).

Les effets à long terme de la restriction calorique chez l'Homme doivent être clarifiés avant de s'engager dans une telle stratégie préventive. D'autres études sur les animaux ainsi que des études sur l'Homme doivent être conduites à l'avenir pour confirmer l'hypothèse d'un effet bénéfique en termes de retard du vieillissement et d'allongement de la durée de vie. Chez l'animal, il convient de vérifier que l'effet bénéfique de la restriction calorique n'est pas un simple artefact lié aux conditions de vie artificielles dans lesquelles les animaux sont maintenus, en particulier de suralimentation (Nakagawa 2012). Par ailleurs, en raison de limites éthiques et méthodologiques ne permettant pas d'expérimenter de telles pratiques tout au long de la vie chez l'Homme, des études épidémiologiques **d'observation pour analyser les résultats « en condition réelle » sont nécessaires**.

Prévention des maladies cardio-métaboliques

Obésité, syndrome métabolique et diabète

En raison de l'augmentation massive de la prévalence de l'obésité et du diabète, associés la plupart du temps à un syndrome métabolique, la restriction calorique a fait l'objet de nombreux travaux chez l'Homme.

Chez les patients obèses ou en surpoids, la **restriction calorique** simple permet une perte de poids de 3 à 14 % (Varady 2008). Cette restriction aurait un effet indirect sur la sécrétion d'adipokines en augmentant la lipolyse et la lipogénèse et en diminuant la taille des adipocytes. L'amélioration du profil sécrétoire en adipokines (baisse de sécrétion de leptine, médiateur pro-inflammatoire potentiel, et augmentation des taux d'adiponectine, de résistine et de TNF-alpha - mais effet moins confirmé) permettrait une amélioration de la sensibilité à l'insuline, diminuerait le stress oxydatif et protègerait du développement de lésions d'athérosclérose.

L'étude des comportements alimentaires ancestraux et des populations Inuits a soulevé un intérêt particulier pour le régime de **restriction glucidique**¹⁷. De façon logique, une baisse des apports glucidiques a été proposée comme traitement ou potentialisateur de traitement pour le diabète. Chez les patients diabétiques, les effets d'une restriction glucidique avec apport lipidique maintenu (dite à tendance cétogène) sont bien supérieurs à ceux d'un régime diminuant simplement les apports caloriques totaux (Feinman 2015) en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de perte de poids.

Les marqueurs définissant le syndrome métabolique sont améliorés par un régime de restriction glucidique avec apport lipidique maintenu (à tendance cétogène) même comparativement à un régime de restriction lipidique seule : diminution du poids, en particulier de la masse grasse, amélioration du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline, diminution des taux plasmatiques d'acides gras saturés (indépendamment de leur consommation alimentaire) et baisse de l'hypertension (Volek 2008). Ce type de régime améliore également les paramètres de dyslipidémie athérogène : baisse des taux de triglycérides, augmentation des taux de HDL-C avec un rapport cholestérol total/HDL-C et apolipoprotéineB/A1 plus favorable. Des effets anti-inflammatoires ont également été décrits avec une réduction des taux circulants de TNF-alpha, IL-6 et IL-8, MCP-1, E-selectin, I-CAM et PAI-1. Ces effets seraient la conséquence d'une régulation de l'expression de NFK-B par ce régime pauvre en glucides.

En termes de mécanismes, la restriction glucidique entraîne, après une à plusieurs semaines, un ensemble d'adaptations du métabolisme glucidique mais aussi lipidique (Volek 2008). On peut citer une augmentation de l'oxydation lipidique, du stockage des triglycérides dans les muscles, de la production et de l'utilisation de corps cétoniques et l'augmentation de la néoglucogénèse. A l'inverse, l'oxydation des glucides est diminuée, de même que le stockage ou l'utilisation du glycogène au niveau musculaire. De plus, en cas d'activité physique, le déstockage des triglycérides est augmenté de même que le catabolisme des VLDL.

Néanmoins, les recommandations concernant la restriction glucidique ne sont pas clairement tranchées. En pratique courante, les associations professionnelles, notamment l'*American Diabetes Association*, mettent en garde devant la **difficulté à équilibrer les sources énergétiques** (avec risque d'hypoglycémie chez les patients diabétiques ou de dénutrition chez certains patients à risque) et les **problèmes de palatabilité** qui contribuent à la baisse de la compliance des patients avec le temps. De même, les **apports en fibres, vitamines et minéraux souvent apportés par les aliments riches en glucides doivent être surveillés** (Feinman 2008).

¹⁷ L'alimentation des Inuits est totalement dépourvue de glucides, sauf en été.

Prévention des maladies cardiovasculaires

L'hypothèse de l'intérêt de la **restriction calorique** dans la prévention des maladies cardiovasculaires vient essentiellement de ses effets sur un certain nombre de marqueurs du syndrome métabolique, facteurs de risque reconnus des maladies cardiovasculaires (Han 2010), notamment l'amélioration de l'insulino-résistance, de l'intolérance au glucose, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies (Ungvari 2008) et de l'obésité abdominale (Fontana 2008).

D'autres effets ont également été évoqués dans des études chez l'Homme : une résistance accrue aux stress oxydatif et métabolique avec une diminution de la peroxydation lipidique et donc une diminution des dommages aux protéines, lipides et acides nucléiques. Il a été évoqué une amélioration des fonctions immunitaires et des fonctions endothéliales probablement via la diminution des espèces réactives de l'oxygène ou une augmentation de la biodisponibilité de monoxyde d'azote anti-athérogène. La restriction calorique diminuerait donc les processus inflammatoires impliqués dans l'athérosclérose, avec une diminution du nombre des leucocytes et des taux sanguins de TNF-alpha et d'autres cytokines pro-inflammatoires (Han 2010).

Plus spécifiquement pour les maladies cardiovasculaires, les effets bénéfiques de la restriction calorique sur la fonction cardiaque seraient dus à une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque basale mais aussi de l'inflammation systémique et de la fibrose myocardique. De plus, des études mécanistiques récentes ont mis en évidence l'effet de la restriction calorique sur l'augmentation de la protéine SIRT1 dans différents tissus, notamment le tissu cardiaque (Ungvari 2008, Shinmura 2013).

Chez des hommes sains et minces, une restriction calorique progressive induirait une augmentation dose-dépendante du contenu myocardique en triglycérides et une diminution dose-dépendante de la fonction diastolique. Un essai contrôlé randomisé (CALERIE) avec une restriction calorique de 20 % pendant 12 mois a montré une diminution du risque estimé de maladies coronariennes à 10 ans. Cependant, dans cet essai, la restriction calorique entraînait également une perte de masse et de force musculaire et osseuse, et de capacité aérobie (Fontana 2008).

L'ensemble de ces données proviennent essentiellement **d'études sur de petits effectifs, d'extrapolation d'études chez l'animal ou chez des patients obèses souhaitant perdre du poids**. Peu d'essais cliniques ont été réalisés, et la durée de la restriction calorique était sans doute trop courte pour observer tous les effets attendus. Il serait **nécessaire de confirmer ces résultats sur de plus larges études**, ce qui pose des problèmes de faisabilité.

Prévention d'autres pathologies

En psychiatrie, il existe des données limitées pour les troubles de l'humeur : une amélioration transitoire (de J2 à J7) est suggérée par certaines études portant sur le **jeûne** mais l'évolution sur le long terme reste inconnue (Fond 2013) et la **qualité des essais répertoriés est globalement insuffisante**. Dans les troubles appartenant au spectre autistique, le **niveau de preuve est insuffisant** et ce type d'intervention n'est pas recommandé sauf peut-être le régime cétogène en cas d'épilepsie associée (Napoli 2014).

Une seule revue a été publiée concernant le jeûne et les douleurs chroniques, détaillant des possibles mécanismes d'action et **recommandant la réalisation d'essais cliniques** (Michalsen 2010).

Le niveau de preuve est également faible dans le cas des troubles de fertilité bien qu'un rationnel biologique puisse être suggéré (Kulak 2013, Martin 2008).

Ainsi, le niveau de preuve concernant l'impact du jeûne en psychiatrie, sur les douleurs chroniques et sur les troubles de la fertilité est insuffisant au regard de la faible qualité des essais répertoriés et de leur nombre limité.

Intérêt dans la prise en charge de l'épilepsie et des autres pathologies neurologiques centrales

Dès 1911, des médecins évoquaient l'intérêt de régimes spécifiques pour traiter l'épilepsie. En 1941, alors qu'émergeaient les premiers antiépileptiques, le bénéfice particulier du régime cétoène était mis en avant dans plusieurs cas cliniques publiés. C'est finalement à partir de 1995 que l'on constate un nombre croissant de publications associant **régime cétoène et épilepsie**. Elles concernent essentiellement certaines formes d'épilepsie de l'enfant (spasmes infantiles ou syndrome de West, épilepsie myoclonique sévère ou syndrome de Dravet, sclérose tubéreuse complexe de Bourneville et état de mal épileptique réfractaire).

Le mécanisme antiépileptique des corps cétoniques n'est pas univoque mais ceux-ci pourraient augmenter la synthèse de GABA (neurotransmetteur qui module l'activité du système nerveux central) et limiter l'excitabilité neuronale par l'activation des canaux K_{2P} (Rho 2015). Le régime cétoène (riche en lipides) entraîne une augmentation des acides gras polyinsaturés intracérébraux, une activation de PPAR-alpha (récepteur activé par les peroxyosomes) et donc une limitation de l'inflammation locale, une augmentation de l'activité des protéines découplantes mitochondriales et une réduction de la production des espèces réactives de l'oxygène.

La méta-analyse de la Cochrane (Martin 2016) a inclus sept essais contrôlés randomisés publiés entre 2005 et 2013, représentant 427 enfants au total. Le taux de réponse complète (absence de trouble épileptique) après trois mois de régime cétoène était de 10 à 55 %. Aucune donnée concernant l'évolution de l'état cognitif ou de la qualité de vie des enfants n'était disponible. Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs et 8 à 50 % des enfants interrompaient le régime avant la fin du suivi. D'autres revues exhaustives ou méta-analyses, incluant des études prospectives et rétrospectives, parfois très anciennes, trouvent des résultats similaires en termes d'efficacité et de compliance (Li 2013, Auvain 2012).

Une autre méta-analyse récente s'est exclusivement intéressée aux études cliniques réalisées chez les adultes (Ye 2015). L'efficacité globale du régime cétoène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire de l'adulte était de 42 % (13-70 %) et la compliance de 45 %. Cependant, à ce jour, aucun facteur prédictif de bonne réponse n'a pu être dégagé (Schoeler 2013).

L'effet des régimes de **restriction calorique** ou **glucidique** a été examiné dans d'autres pathologies neurologiques centrales, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, ou la sclérose en plaque. Seules des études fondamentales mécanistiques ont été publiées. La restriction glucidique, combinée ou non à un apport important de lipides alimentaires, pourrait avoir un effet anti-inflammatoire local, diminuer le stress oxydatif neuronal, promouvoir la plasticité neuronale et stimuler la neurogenèse (Paoli 2014, Schroeder 2010, Gasior 2006). Cependant, aucune étude clinique contrôlée randomisée n'est disponible pour ces pathologies. Le niveau de preuve reste très faible.

D'après des résultats prometteurs ayant été mis en évidence par des revues et méta-analyses d'études chez l'Homme, avec une plausibilité mécanistique, le régime cétoène semble avoir un intérêt dans la prise en charge de l'épilepsie.

Intérêt dans la prise en charge des maladies rénales chroniques

La **restriction protéique** (protidique) augmente le débit de filtration glomérulaire dans de nombreux modèles expérimentaux (Xu 2015) ainsi qu'en pratique clinique dans de nombreuses études (Kaysen 2013). Son action est liée notamment à une modification de la pression glomérulaire. Cependant l'effet est variable selon les individus, certains travaux récents incitent à tenir compte du type d'apport protéique et de son acidité plutôt que de la seule quantité (Goraya 2012).

Dans la population particulière des sujets âgés, qui représente une part croissante des insuffisants rénaux, il existe sept études dont les résultats sont divergents. Dans certaines d'entre elles, la restriction protéique pourrait ralentir l'évolution vers la dialyse et il est proposé de limiter les apports à 0,8 g/kg/j (Giordano 2013). Il faut cependant insister, dans le cas de cette population fragile, sur l'importance d'une évaluation nutritionnelle initiale et sur la

promotion de l'activité physique, dans le but de limiter la sarcopénie¹⁸. Un apport protéique supérieur à 1g/kg/j est recommandé en cas de maladie rénale chronique à haut risque de sarcopénie. Ces études sont méthodologiquement limitées notamment en raison de leur faible effectif, il faudrait donc poursuivre les recherches. Cela permettrait notamment de savoir si le bénéfice de la restriction protéique varie en fonction de l'existence d'un diabète associé.

Dans le cas de l'enfant, il existe une revue Cochrane qui porte sur les deux essais publiés, totalisant 250 patients : la restriction protéique ne retarde pas la dialyse dans cette population ([Chaturvedi 2007](#)).

Au vu des résultats divergents, le niveau de preuve de l'impact d'une restriction protidique sur la prise en charge des maladies rénales chroniques est insuffisant.

Cas particulier du Ramadan

Nous n'avons effectué aucune recherche bibliographique spécifique sur le jeûne pratiqué dans le cadre du Ramadan, toutefois, parmi les revues scientifiques que nous avons identifiées, plusieurs examinent le risque que pourrait représenter le jeûne du Ramadan¹⁹ dans les contextes pathologiques suivants :

- En diabétologie, le principal risque rapporté chez les patients diabétiques est l'hypoglycémie (multiplié par 1,4 à 7,5) mais les autres complications du diabète pourraient aussi être majorées (hyperglycémie, acidocétose, déshydratation et thrombose) ([Iskandar 2013](#), [Lee 2016b](#)). Néanmoins, d'après les revues de la littérature, ces complications restent peu fréquentes et contrôlables notamment grâce à un suivi médical, des séances d'éducation thérapeutique préparant à la période du Ramadan, ou une adaptation du traitement durant le Ramadan ([Ahmed 2011](#)) ;
- En infectiologie, l'observance aux traitements anti-rétroviraux peut être compromise. Il est décrit une augmentation du risque de complications en cas d'ulcère à *Helicobacter pylori* ou d'infections associées à un diabète. En revanche, on relève l'absence d'impact sur l'efficacité des traitements antibiotiques, et sur l'aggravation des diarrhées infectieuses ([Bragazzi 2015a](#)) ; enfin, les hypoglycémies associées au jeûne pourraient favoriser le déclenchement de crises de paludisme chez les patients infectés mais il n'existe qu'une seule étude, évoquant des bases physiopathologiques ([Thien 2006](#)) ;
- Dans la sclérose en plaques, une aggravation transitoire des symptômes a été rapportée dans certaines revues, recommandant d'éviter le jeûne en cas d'épilepsie associée, de spasmes musculaires nécessitant un traitement ou plus généralement dans les formes sévères mais ces recommandations demeurent basées sur des avis d'experts ([Jahromi 2014](#), [Javadi 2014](#), [Storoni 2015](#)) ;
- En ophtalmologie, le jeûne pourrait augmenter le risque d'occlusion de la veine centrale de la rétine, essentiellement du fait de la restriction hydrique associée ([Javadi 2014](#)) ;
- Dans la prise en charge des maladies rénales chroniques, une méta-analyse (6 études dont 5 prospectives avec des effectifs allant de 15 à 43 patients) montre que le jeûne n'altère pas le débit de filtration glomérulaire ([Bragazzi 2015b](#)). Le jeûne semble possible chez les transplantés et dans les maladies rénales chroniques mais il est à éviter en cas de lithiase, de nécrose tubulaire aiguë ou de comorbidité sévère ([Bragazzi 2014](#), [Emami-Naini 2013](#)). La méthodologie des rares études disponibles demeure faible. De surcroît, il n'existe pas de données en fonction de la saison lors de laquelle le jeûne a lieu, ce qui impacte pourtant le niveau de déshydratation ([Bragazzi 2014](#)).

Ces différentes revues illustrent les possibles risques de complications liés à la pratique du jeûne du Ramadan chez des patients atteints de diverses pathologies.

¹⁸ Perte de masse musculaire

¹⁹ Il s'agit d'un jeûne diurne complet (sans boisson) suivi d'une alimentation nocturne *ad libitum*, pratiqué pendant un mois par an.

CONCLUSION DU CHAPITRE

D'après les revues récentes de la littérature scientifique, des effets bénéfiques de la restriction calorique, du régime cétogène ou du jeûne sur le vieillissement, les maladies cardiovasculaires et sur la prise en charge de l'épilepsie et des maladies rénales chroniques sont envisagés. Néanmoins, hormis pour le lien avec l'épilepsie, pour lequel le niveau de preuve semble plus important, il s'agit souvent d'extrapolation d'études chez l'animal. Les données chez l'Homme, issues d'études d'effectifs et de qualités variables, sont trop limitées pour conclure, et rares sont les études avec un suivi suffisant pour connaître l'observance et les effets à long terme.

Selon les régimes et les pathologies, des effets négatifs ou délétères ont été signalés nécessitant de rester prudent quant à d'éventuelles recommandations sur ces pratiques de jeûne ou de régime restrictif.

COMPRENDRE LA PLACE DU JEÛNE EN FRANCE. UNE ANALYSE SOCIO-ANTHROPOLOGIQUE

Les travaux sur le jeûne en SHS sont trop rares et dispersés²⁰ pour appréhender les réalités évoquées dans l'ensemble de ce rapport. A notre connaissance, aucun travail de sciences sociales n'a pour l'instant proposé d'analyse documentée sur les processus en cours. Pourtant, nous avons recensé une soixantaine d'ouvrages grand public relatifs au jeûne publiés depuis le début du 20^e siècle, montrant que le jeûne intéresse un certain lectorat. Parmi les ouvrages récents, certains se vendent à plusieurs milliers d'exemplaires.²¹

Aussi, afin de comprendre comment le jeûne rencontre un engouement croissant en France au point de tenter nombre de personnes bien portantes et de malades (notamment atteints de cancer), nous avons étudié un **corpus d'ouvrages grand public écrits en français**, dont on trouvera la liste complète ainsi que la méthodologie de sélection en Annexe VII.a et VII.b. Nous avons analysé ce corpus selon une perspective anthropologique et sociologique et avec une approche *constructiviste*²².

La littérature examinée a permis d'identifier une *construction sociale d'une pensée moderne du jeûne*, à l'œuvre depuis le milieu du 19^e siècle, et qui trouve à l'heure actuelle un regain d'intérêt. Les processus historiques et les divers mouvements sociaux qui ont participé à cette construction sociale sont exposés ci-après pour faciliter la compréhension des différentes modalités de jeûne actuellement proposées ainsi que des liens entre jeûne et cancer qui sont traités dans cette littérature.

Il s'agit d'une analyse scientifique d'ouvrages non scientifiques. Cette situation ne découle pas d'un choix du groupe de travail, elle est issue de l'état des lieux bibliographique réalisé. Les conclusions sur les effets du jeûne présentées dans ce chapitre sont celles des auteurs des ouvrages et non celles des membres du groupe de travail.

Ces ouvrages et leurs produits dérivés qui sont tous favorables au jeûne s'inscrivent dans un marché de la diffusion au grand public. Ils peuvent s'accompagner, pour leurs auteurs, de bénéfices financiers, et d'augmentation d'un prestige, d'une renommée, ou d'une exposition médiatique qui peut avoir un impact d'incitation à la pratique. Les supports étudiés, provenant de ces promoteurs du jeûne, diffèrent donc des études scientifiques traitées dans les chapitres précédents pour lesquelles l'absence de conflit d'intérêt est exigée.

NB : Les concepts et éléments de terminologie utilisés dans cette analyse sont mentionnés en italique.

²⁰ Notamment, Sandoz dans son chapitre « Régimes, diètes et cures », aborde dans ses histoires parallèles de la médecine quelques auteurs historiques ayant fait la promotion du jeûne depuis le 19^e siècle (Sandoz 2005) ; d'autres auteurs s'interrogent très rapidement et sans enquête spécifique sur l'utilisation du jeûne comme moyen de purification à visée thérapeutique (Boëtsch 2015).

²¹ Par exemple, selon Edistat, l'ouvrage *Le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?* (de Lestrade 2013 et 2015) a été vendu à 8982 exemplaires depuis 2014 ; trois autres ouvrages sur le même thème ont été vendus à environ 4000 exemplaires depuis 2016.

²² Les approches constructivistes considèrent les réalités comme des constructions sociales, politiques, culturelles qu'il faut décoder et analyser. Au niveau de la santé, ces approches prennent en compte les dimensions objectivables par la science, la biologie, la médecine, l'épidémiologie, tout en les intégrant dans une analyse du « travail individuel et collectif des agents à travers des modèles et des images, au prix de conflits et de controverses, en mobilisant des alliances et en développant des stratégies » (Fassin 2006).

La construction sociale d'une pensée moderne du jeûne en France

Les ouvrages identifiés font la promotion du jeûne en mobilisant diverses sources et sont contextualisés par leur époque et les objectifs de l'auteur. Ils montrent que la thématique du jeûne a occupé certains milieux scientifiques et médicaux depuis le milieu du 19^e siècle. Elle s'est à la fois adaptée aux outils scientifiques de chaque époque et au statut d'une pensée et d'une culture minoritaires²³ au sein d'un monde scientifique et médical majoritaire ayant conduit à la construction d'une biomédecine, d'une médecine allopathique et d'une médecine des preuves.

Ainsi, dans notre corpus, les journalistes d'investigation Gilman et de Lestrade identifient un tournant fondateur au début du 20^e siècle, dans la lutte d'influence au sein du monde médical, entre ce qu'ils ont appelé une médecine « rationaliste » qui ne voit dans la nature « que dangers et périls à vaincre » et une médecine « empirique » qui voit « dans la nature les pouvoirs de la guérison » (de Lestrade 2015). Ils défendent l'idée que la médecine rationaliste étant devenue dominante aux États-Unis et dans le monde, au début du 20^e siècle, la pensée naissante du « jeûne thérapeutique » au sein d'une médecine empirique s'est construite dans une marginalité extérieure au développement d'une médecine allopathique. Ces auteurs soulignent, d'une part, des traditions médicales du jeûne, constituées en Allemagne depuis le début du 20^e siècle et en Russie à partir des années 1950 et, d'autre part, une marginalité médicale du jeûne qui s'est opérée notamment aux États-Unis et en France. Toutefois, en s'appuyant notamment sur les travaux scientifiques récents de Longo et de ses collaborateurs, et sur les pratiques médicalisées allemandes et russes, ils valorisent une légitimation scientifique d'effets « bénéfiques » du jeûne pour la santé et pour certaines maladies dont le cancer.

Ces analyses et ces idées fortement médiatisées²⁴ ont été revisitées à l'aune de notre corpus centré sur les ouvrages en français. Ceux-ci rendent compte d'une évolution dans la légitimation du jeûne en France et dans le monde. Ainsi, le jeûne comme pratique ancienne se retrouve à l'heure actuelle dans de nouvelles configurations, délimitant un nouveau *fait social* à étudier.

Afin de clarifier les apports de ces ouvrages, nous avons catégorisé leurs auteurs en quatre grandes figures²⁵ : les *thérapeutes*, les *organiseurs* de jeûne ou de suivi de jeûne, les auteurs qui font un *récit de leur propre expérience*, et les *vulgarisateurs*. Pour rendre intelligible la construction de cette pensée du jeûne, nous avons identifié des repères chronologiques dans la publication des ouvrages et la biographie des auteurs et analysé leurs registres de légitimation et de promotion du jeûne. Ces deux types d'analyse sont présentés ci-après.

²³ Tout d'abord, nous considérons la médecine, les courants médicaux ou la science comme des *cultures* à part entière (Good 1998) caractérisées par des normes, transmissions, reproductibilité, légitimation, hiérarchies, évolutions. Ensuite, alors que Sandoz qualifie le jeûne d'« histoire parallèle de la médecine » (Sandoz 2005), nous préférons le considérer au travers des dynamiques ayant statué sur sa légitimité ou non. Des débats au sein de la médecine sur le jeûne (les diététiques alternatives, les courants naturistes et hygiénistes), ont conduit des médecins formés à l'orthodoxie médicale à les pratiquer. Ces médecins ont construit des positionnements dans une situation que nous désignons de *minoritaire*, en nous inspirant des approches socio-anthropologiques concernant les *relations interethniques* (Jounin 2008).

²⁴ La médiatisation du jeûne semble s'être développée avec la diffusion du documentaire de Gilman et de Lestrade intitulé *Le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?* diffusé pour la première fois en France en 2011, sur ARTE. Le documentaire a reçu, en 2011, un prix lors du Festival international du film scientifique de Paris. Il a été rediffusé et laissé en accès libre sur le site d'ARTE durant 1 mois en 2015 et 2016. De Lestrade a publié en 2013 un livre intitulé également *Le jeûne thérapeutique, une nouvelle thérapie ?*, réédité en 2015, qui reprend et approfondit le documentaire. C'est le livre le plus vendu sur la thématique du jeûne sur la période 2014-février 2017.

²⁵ Ces figures ne constituent pas une typologie, certains auteurs pouvant endosser plusieurs figures différentes dans leur vie, leurs productions ou leur carrière. Toutefois, l'identification de ces figures permet de contextualiser les arguments sur le jeûne de ces ouvrages.

Une construction chronologique progressive

Plusieurs étapes chronologiques marquent la constitution de cette pensée en France et dans les pays francophones ; elles sont résumées dans les cinq frises ci-après (cf. Figures 8 à 12).

Au cours de la première moitié du 20^e siècle s’opère, au sein de courants naturistes ou hygiénistes²⁶, une structuration progressive d’une pensée du jeûne à partir de travaux de thérapeutes (médecins, naturopathes, responsables de sanatorium) issus de France, des États-Unis ou d’Allemagne.

Deux auteurs que l’on désignera d’auteurs-charnière s’avèrent très utiles pour comprendre cette structuration (cf. Figure 8) : Bertholet (1857-1965), médecin suisse et Shelton (1895-1985), naturopathe américain. Leurs livres de référence (publiés pour la première fois respectivement en 1930 et en 1937) synthétisent les travaux des auteurs précurseurs les ayant précédés, et incarnent deux courants complémentaires.

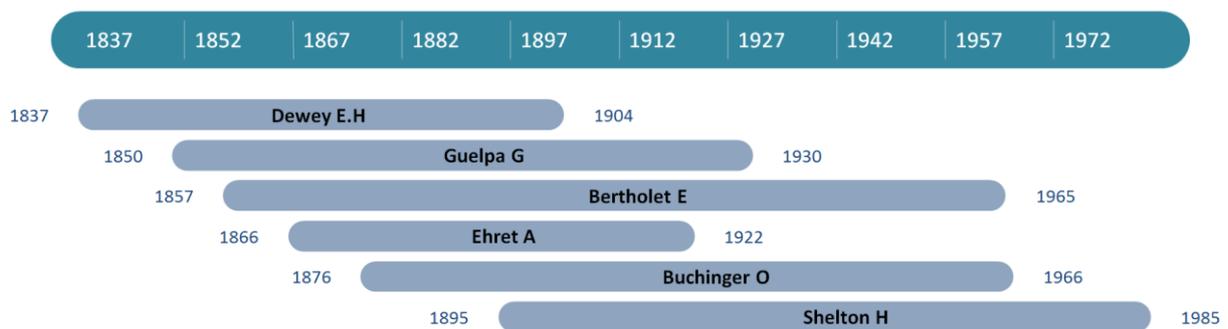


Figure 8. Chronologie des fondateurs

Les travaux de Shelton ont durablement influencé les auteurs hygiénistes, de Mosséri (1955) à Mérien (2016). Shelton est également régulièrement cité par les auteurs naturistes. Par ailleurs, l’ouvrage de synthèse de Bertholet (1930-50), influencé par les travaux du médecin français naturiste Carton, a durablement marqué les auteurs naturistes ultérieurs comme le fondateur de la naturopathie en France, Marchesseau, ou le médecin Vivini (cf. Figure 9).

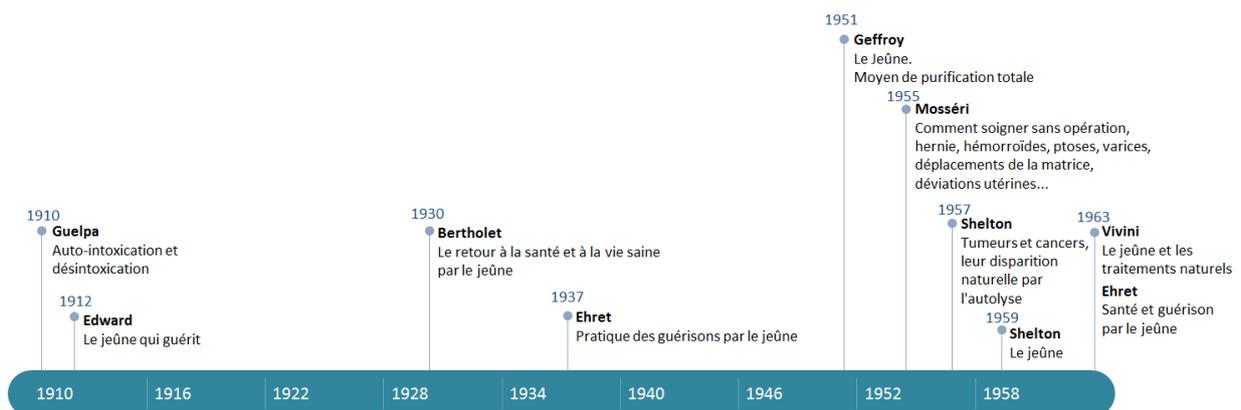


Figure 9. Les ouvrages publiés en français 1910 - 1963
Le temps des fondations

²⁶ L’hygiénisme est ici considéré au sens large, en tant que science du maintien et du rétablissement de la santé qui s’est développée depuis le 19^e siècle sur des principes d’hygiène naturelle, tout en limitant les interventions thérapeutiques. En France, les méthodes « naturistes » se sont développées au début du 20^e siècle au sein de la médecine avec comme promoteur significatif le Dr Carton (1875-1947), qui défendit le végétarisme comme régime de santé. Par ailleurs, les méthodes naturistes et l’hygiénisme sont devenus les fondements de la naturopathie.

Cette double influence, hygiéniste et naturaliste, s’est inscrite dans un véritable tournant naturopathique et de diététiques alternatives en France (Lepiller 2012) influençant les ouvrages des auteurs *thérapeutes* des années 1960-1990 (cf. Figure 10). Le jeûne apparaît alors comme méthode naturelle pour préserver la santé et soigner, ceci dans une approche marginale ou alternative à la médecine officielle. Parallèlement, l’influence des médecins allemands publiant la traduction française de leur ouvrage apparaît dès la fin des années 1970²⁷, en important des conceptions provenant d’un pays où le jeûne est davantage légitimé par le monde médical. Elle introduit en France la préoccupation des intestins et des cures intestinales associées au jeûne (méthode de l’Autrichien Mayr, relayée par le Dr Collier), et surtout la méthode du jeûne thérapeutique de type Buchinger (du nom de son fondateur, dans les années 1930) relayé par deux directeurs de cliniques médicalisées du jeûne, tout d’abord le Dr Lützner (1984/2002), et plus tardivement le Dr Wilhelmi de Toledo (2005/2014/2015). Ce modèle de jeûne, dans son orientation non thérapeutique - à visée diététique ou de santé - s’est par ailleurs durablement installé en France par la constitution du réseau français « Jeûne et randonnée » - initié par Bölling, un ressortissant allemand installé en France - dont les animateurs de stage produisent des livres sur le jeûne depuis les années 2000.

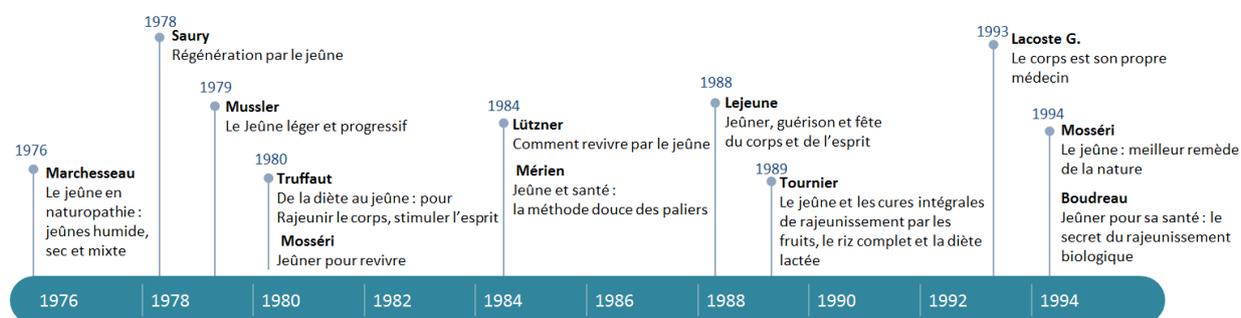


Figure 10. Les ouvrages publiés en français 1976 - 1995
Le tournant naturaliste et hygiéniste

Des apports d’autres pays francophones viennent compléter le paysage des ouvrages écrits en français. Ils rendent compte du développement des « Maisons de jeûne » au Canada, notamment au Québec, et de la diffusion de la pensée du jeûne dans ces pays, dont certains thérapeutes bien connus du monde des médecines naturelles apportent de nouvelles synthèses sur le jeûne (ex. : Dr Shaller pour la Suisse).

Ainsi, depuis le début du 20^e siècle, les publications en français sont marquées par une certaine marginalité médicale, même si un des auteurs fondateurs de la pensée du jeûne est un médecin français expérimentaliste, le Dr Guelpa (1850-1930). Il a travaillé sur les restrictions alimentaires, et ses thèses sur le jeûne ont eu du succès à son époque dans les milieux médicaux en France, aux États-Unis et en Allemagne et se sont répandues par la suite en Europe²⁸. Cette *culture scientifique et médicale minoritaire* s’étend jusqu’au milieu des années 2000 (cf. Figure 11).

²⁷ Nous avons comptabilisé plus de cinq auteurs allemands depuis les années 1980, tous médecins.

²⁸ Certains auteurs étrangers de notre corpus ont été influencés par les théories de Guelpa : en Allemagne le Dr Buchinger ou l’hygiéniste Ehret ; l’hygiéniste américain Shelton, ou le médecin suisse Bertholet. Paradoxalement, Guelpa n’est pas passé à la postérité en France.

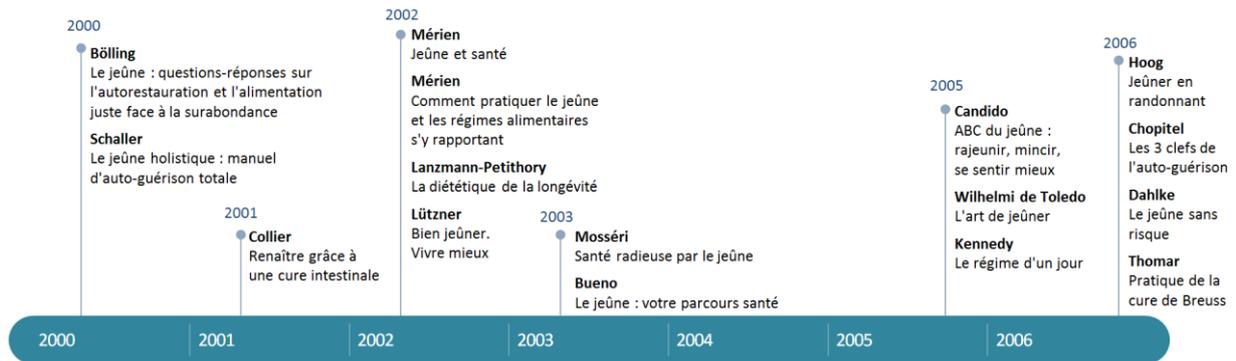


Figure 11. Les ouvrages publiés en français 2000 - 2006
Le temps de la diversification

Les publications internationales de Longo (à partir de 2006) et le documentaire de Gilman et de Lestrade (2012) favorisent de nouvelles légitimations - scientifiques et médiatiques - dans le contenu des ouvrages publiés depuis les années 2000. Les ouvrages sur le jeûne se multiplient (cf. Figure 12), des synthèses sont dorénavant effectuées par des professionnels du journalisme (journalistes de santé, de médecines naturelles, de beauté, vulgarisateurs) et les modalités du jeûne se diversifient, notamment dans l'objectif « de maigrir, de se détoxifier ou de se soigner »²⁹ ou d'adapter les jeûnes à la vie moderne. Des auteurs ayant déjà publié sur le jeûne rééditent leur ouvrage (Ehret, Wilhelmi de Toledo), en écrivent de nouveaux (Mérien), ou produisent de nouvelles synthèses (Willem). Enfin depuis 2016, le jeûne intermittent devient une tendance affirmée des nouvelles publications (cf. Annexe VII). Si nombre de nouveaux ouvrages font encore référence à des historiques du jeûne et à des auteurs significatifs précédemment évoqués, ils utilisent dorénavant les références scientifiques récentes comme légitimation du jeûne.

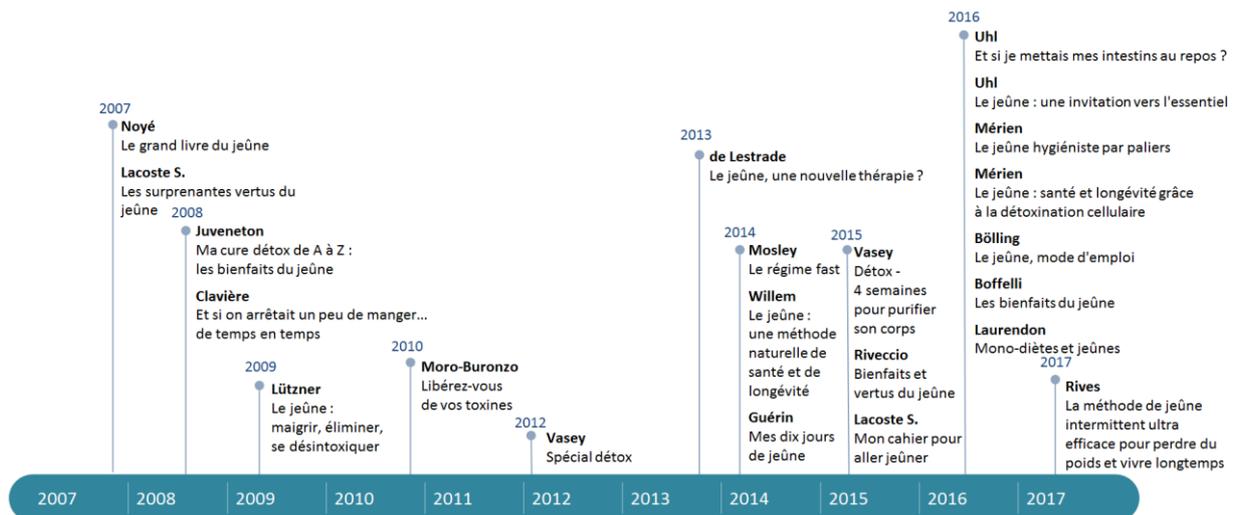


Figure 12. Les ouvrages publiés en français 2007 - 2017
Tournants scientifiques et médiatiques - Le temps de la multiplication

²⁹ Nous reprenons ici le sous-titre de l'ouvrage de la journaliste Riveccio (2015).

Vers un jeûne de moins en moins contraignant ?

L'analyse des différents ouvrages montre une évolution de la représentation du jeûne : alors que les courants hygiénistes et naturistes préconisaient un jeûne strict, chez les auteurs contemporains différents types de jeûne sont possibles. Ils deviennent de plus en plus doux, jouant sur la restriction calorique et l'alternance de jeûne de courte durée (à l'image du jeûne intermittent). Les auteurs contemporains tendent ainsi à montrer qu'il existe un jeûne « personnalisable », adapté à chacun³⁰. Ils sont maintenant conçus pour s'intégrer de manière moins contraignante dans le quotidien des individus et favoriser le « bien-être ».

Les nouveaux auteurs publient de plus en plus de guides ou manuels décrivant des modalités pratiques pour devenir un jeûneur performant³¹. Alors que le jeûne était vu comme un moyen de « faire une pause », de prendre de la distance par rapport au mode de vie occidental et moderne,³² il est désormais présenté comme une méthode s'adaptant aux conditions de vie actuelles. La déconnexion (numérique) vue comme nécessaire par certains auteurs (Wilhelmi de Toledo 2015) est remise en cause par l'apparition de différentes applications pour smartphones depuis 2016. En parallèle, la sémantique associée au jeûne se modifie en glissant vers la question de l'amincissement : le jeûne, *a fortiori* le jeûne intermittent, est décrit comme une solution pour maigrir³³ ou pour optimiser ses performances physiques et sportives (Ribes 2017) et non plus uniquement comme une diète à visée préventive (ou curative).

Quels discours sur le jeûne ? Une pluralité à décoder

Tous ces ouvrages n'ont pas la même valeur informative sur le jeûne. Toutefois, la consultation de l'ensemble du corpus a permis de mettre en évidence **plusieurs registres de présentation de cette pratique dans lesquels il est possible d'identifier des propositions divergentes, alternatives ou complémentaires.**

Le jeûne, comme pratique

Les définitions et méthodes de jeûne

La définition du jeûne donne lieu à des propositions de différentes natures selon les auteurs voire à des controverses. Tous les auteurs sont d'accord pour différencier le jeûne de l'inanition tandis que selon les époques et les approches, le jeûne peut avoir une définition exclusive (abstinence totale de nourriture et de liquides sauf pour l'eau) ou alors continue³⁴ (cf. chapitre « Définitions »).

Les méthodes de jeûne peuvent être différenciées par leurs modalités, leur durée et leur rythme. Les auteurs distinguent les « jeûnes secs », appelés également « jeûnes complets » (sans eau et nourriture), les jeûnes « hydriques » (jeûnes complets avec uniquement de l'eau), et les jeûnes avec des apports caloriques allant jusqu'à une « monodiète ». Dans ces ouvrages, ces types de jeûne et leur durée peuvent être déclinés notamment selon l'état physiologique, l'état de santé, l'âge ou les effets désirés ; leur durée peut être comprise entre 16 heures (dans une journée, suppression d'un repas) et plusieurs semaines. Les jeûnes de moins de 3 jours sont considérés comme courts. Ces derniers s'exercent, le plus souvent, à travers la méthode du « jeûne intermittent » (Mosley et Spencer 2016) qui peut se pratiquer à domicile, et à des rythmes variés (hebdomadaires, mensuels ou annuels).

³⁰ Bölling et Lacoste (2016) résumant ainsi cette évolution de la manière suivante : « [...] une journée, trois jours, une semaine, en solo ou en groupe, chez soi ou en randonnée, trouvez le jeûne qu'il vous faut, selon votre rythme et vos envies ».

³¹ Cf. Uhl 2017, Boffelli et Bruno 2016, Laurendon 2016, Bölling et Lacoste 2016, Vasey et Lambda 2016, Moro-Buronzo 2015, Lacoste 2015, Mosley et Spencer 2014/2016, Juveneton 2008, Candido 2005.

³² Cf. Bölling et Lacoste 2016, Lacoste 2013, Willem 2015, Uhl 2016, Juveneton 2008, Boudreau 2014, Mérien 2016, Laurendon 2016, Boffelli et Bruno 2016.

³³ Cf. Thomas 2017, Richoux 2017, Prager 2017, Bousseton 2017, Blanchet 2017, Rives 2017, Mosley et Spencer 2014/2016, Lützner 2013, Candido 2005.

³⁴ Shelton et l'ensemble des hygiénistes et des promoteurs du jeûne statique (sans activité physique) défendent une définition exclusive du jeûne, qu'ils appellent « jeûne hygiéniste ». Wilhelmi de Toledo (2015) et les tenants du jeûne Buchinger et du jeûne dynamique (avec activité physique) proposent une définition continue de la restriction calorique.

La relation entre jeûne, diète et alimentation

Les concepts de « descente » et « remontée » alimentaires visent à entamer et arrêter le jeûne progressivement et seraient conçus pour diminuer les effets négatifs du jeûne et de la reprise alimentaire, et assurer le maintien de ses potentiels effets bénéfiques sur le long terme (meilleures conditions physiologiques et psychologiques). Les restrictions caloriques limitées, les monodiètes, les cures « détox » intègrent des aliments et des boissons. Ces réformes alimentaires à l'échelle individuelle s'intègrent dans une diversité de régimes et de diètes proposés, allant de la réduction de certaines substances dites « toxiques » à des diètes structurées (végétarienne³⁵, végétalienne, céto-gènes, hypotoxiques, etc.).

Les lieux de la pratique du jeûne

Les ouvrages récents intègrent une pluralité de lieux, comme autant de configurations possibles de la pratique du jeûne (à domicile, dans des centres ou des cliniques spécialisées et dans des environnements proches de la nature). Ces espaces induisent plusieurs modalités spécifiques du jeûne que nous pouvons résumer par une série d'oppositions binaires : *seul/collectif, ville/nature, encadré/non encadré, médicalisé/non médicalisé, repos complet/activité physique recommandée*, etc.

Corps, psychisme, spiritualité

Le jeûne, pensé comme une pratique de détoxification à des fins de réparation, implique à la fois le corps, le psychisme, voire même la spiritualité, ce que décrivent la plupart des ouvrages. Le jeûne est ainsi présenté comme une démarche qui se prépare psychologiquement et matériellement dans l'objectif de faire une pause, une parenthèse dans sa vie, et de favoriser un accueil positif à ce manque alimentaire et un repos tant physiologique que mental. Ceci donne lieu à une culture technique et pratique du jeûne qui est maintenant détaillée dans des « guides », des « modes d'emploi », voire des « carnets de jeûne ». Des symptômes de « détoxination » y sont décrits ; des soins du corps ou des activités physiques peuvent être proposés par les tenants du jeûne « dynamique ». Parallèlement, les effets psychiques et spirituels attendus s'inscrivent dans une « pensée réflexive » de développement personnel, de « recentration », de communion avec la nature et autrui, ou d'élévation spirituelle. Les effets négatifs du jeûne sur le psychisme sont bien documentés, et sont au centre d'attention de gestions du stress ou de démarches spirituelles afin de profiter des effets psychiques bénéfiques.

Les registres de légitimation et de promotion du jeûne

Les légitimations repérées dans les ouvrages sont très diverses, et certaines sont récurrentes (cf. Figure 13).

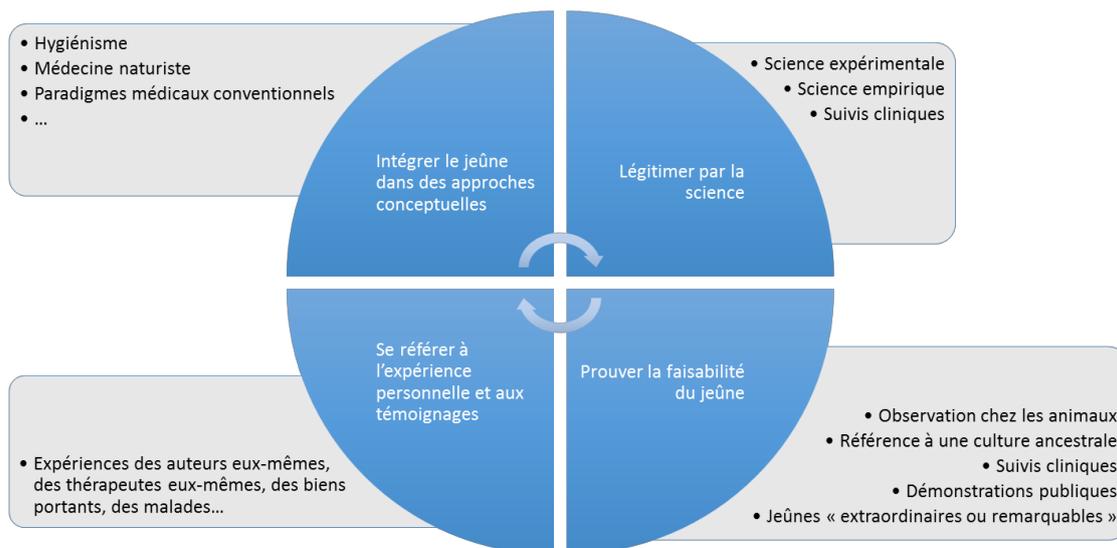


Figure 13. Rhétoriques argumentatives de légitimation ou de promotion du jeûne

³⁵ De nombreux auteurs du corpus, notamment les hygiénistes, sont adeptes du végétarisme, considéré comme une diète à toxicité réduite.

Intégrer le jeûne dans des approches conceptuelles

La pensée moderne du jeûne s'inscrit dans des approches conceptuelles de la santé, du fonctionnement du corps ou de la médecine qui attribuent au jeûne une qualité « vitaliste » (auto-guérison, régénération ou réparation du corps). Ainsi la plupart des *thérapeutes* développent ou inscrivent le jeûne dans un paradigme intégrateur qui va à l'encontre des thèses dominantes de la science et de la médecine ou de la nutrition depuis le début du 20^e siècle (Lepiller 2012), en faisant référence à des « lois » désignées comme « naturelles », ou au fonctionnement « naturel » du corps. Les théories de l'hygiénisme ou celles du naturisme, clairement affichées chez les thérapeutes français, créent des courants et des pratiques distinctives du jeûne, intégrés dans une culture de naturopathie ou de médecine naturelle. Certains singularisent leur théorie avec des néologismes comme « ehretisme » (Ehret 1963), « médecine biotique » (Vivini 1970), ou « orthotrophie » où le jeûne s'intègre dans une hygiène de vie alimentaire répondant aux lois naturelles (Shelton 1959 réédité en 1977, Mosséri 1955 réédité en 1980).

Par la suite, sous l'influence des médecins allemands est apparue une conception du jeûne dite *intégrative* (combinant connaissances scientifiques modernes et connaissances cliniques du jeûne pratiqué dans les cliniques médicalisées en Allemagne) à l'interface entre science/médecine dominante et théories des médecines naturelles ou non conventionnelles (Lützner 1984, Wilhelmi de Toledo 2016).

Légitimer par la science

La légitimation scientifique constitue un enjeu primordial pour tous les auteurs qui se présentent comme experts dans le domaine (thérapeutes, organisateurs ou vulgarisateurs). Deux tendances ont été identifiées : depuis le 19^e siècle les principales légitimations scientifiques des promoteurs du jeûne s'appuient sur les observations empiriques de jeûneurs³⁶ à partir desquelles se sont construites les allégations sur les effets thérapeutiques du jeûne ; depuis les années 2000, tout ouvrage sur le jeûne fait référence aux données récentes de la science³⁷.

Prouver la faisabilité du jeûne

Faisant face à une science *dominante* et *majoritaire* - qui a longtemps douté de la possibilité de jeûner plusieurs jours sans danger et des éventuels bénéfices que pourraient apporter cette pratique - de nombreux auteurs (fondateurs et récents) font référence à plusieurs démonstrations et argumentations pour prouver sa faisabilité :

- Les observations empiriques sur les êtres humains ou les animaux confortent l'idée d'un processus naturel. La référence à une culture ancestrale (religions, sociétés traditionnelles, médecines traditionnelles) alimente l'idée d'une « sagesse culturelle » perdue ou à retrouver.
- Vers la fin du 19^e siècle se développent des références à des jeûnes extrêmes indiquant les limites du corps humain soumis à la privation de nourriture. Les jeûnes « extraordinaires » ou « remarquables » effectués par des ascètes, mystiques, ou yogis s'étant privés de nourriture pendant plusieurs semaines, mois ou années, interrogent et sont commentés, notamment par les auteurs-charnières (Bertholet ou Shelton).
- Plus récemment, la référence à l'« inédie » ou « nourriture prânique », ou « respirianisme » (s'alimenter de lumière sans alimentation physique) censée être pratiquée par des contemporains (par exemple Shaller et Razamanahay) soulève la question des adaptations de longue durée (de plusieurs semaines à plusieurs années) à une restriction alimentaire drastique.³⁸
- Des références plus spectaculaires proviennent des jeûnes effectués devant un public et sous contrôle médical, véritables exhibitions et attractions en Angleterre, États-Unis, France, Italie et Allemagne, depuis celle du Dr Tanner (jeûne de 42 jours, en juillet-août 1877, aux États-Unis). Le jeûne le plus long sous contrôle médical ayant fait l'objet d'un article scientifique (Stewart 1973) est celui d'Angus Barbieri. En 1965-66, ce jeune homme obèse de 27 ans effectua un jeûne hydrique pendant 382 jours durant lequel il reçut des suppléments en vitamines, en potassium et sodium et perdit 125 kg.

³⁶ Les thérapeutes de notre corpus (Guelpa, Bertholet, Shelton, Vivini, Lützner, Wilhelmi de Toledo) font référence aux cures qu'ils auraient supervisées. Selon les sources, Shelton en aurait supervisé entre 25 000 et 40 000. Par exemple, Vivini (1970) a noté l'évolution de certains paramètres sanguins, l'évolution du poids, le diagnostic, ainsi qu'une appréciation sur le déroulement de la cure.

³⁷ La science est souvent utilisée pour légitimer les propos des auteurs, notamment sur les quatrièmes de couverture : par exemple Mosley et Spencer (2013) déclarent « dans cet ouvrage, qui démontre scientifiquement les bienfaits du jeûne [...] » ; Lacoste et Bölling (2016) disent, quant à eux : « les récentes et nombreuses études médicales attestent de son efficacité et prouvent enfin ses bienfaits sur la santé ». Bien que se référant aux études scientifiques, les ouvrages récents ne citent pas toujours l'ensemble de leurs références, laissant parfois le lecteur sans bibliographie précise et exhaustive sur les études évoquées. Les références le plus souvent citées par ces auteurs sont les articles de Longo ainsi que le rapport de l'Inserm (Inserm 2014).

³⁸ Notons qu'en France, ces pratiques de jeûne extrême et leurs conduites sont sous « surveillance étroite » pour des risques de dérives sectaires (Miviludes 2012).

- Plus près de nous, les capacités de jeûner en marchant ou en effectuant une activité physique sont illustrées par différents récits. L'expérience de dix suédois dans les années 1950, réalisant une randonnée de 520 km (de Göteborg à Stockholm) en jeûne complet hydrique, a été reprise par plusieurs médias et auteurs contemporains (Bölling et Lacoste 2016). Cette marche, qui a duré 10 jours afin de montrer que l'on peut jeûner en marchant, précède la création du modèle « jeûne et randonnée » en Allemagne et en France. Ce modèle a aussi bénéficié de l'expérience de l'Allemand Christoph Michl qui marcha sept jours et parcourut 350 km pour une émission télévisuelle de santé dans les années 1980.

Se référer à l'expérience personnelle et aux témoignages

L'ensemble de ces ouvrages est marqué par la référence presque systématique des auteurs à leur propre expérience du jeûne. Des auteurs (Erhet et Buchinger en Allemagne, Saury en France) ont défendu l'idée qu'ils s'étaient soignés de maladies graves par le jeûne avant de devenir des promoteurs du jeûne ; des thérapeutes (Guelpa, Bertholet, Shelton, Vivini, Mosséri) relatent leur propre expérience au détour de leur ouvrage ; des journalistes ou des vulgarisateurs (De Lestrade, Mosley, Clavière) racontent leurs expériences pour compléter leur démonstration ; d'autres (Geoffroy, Lacoste, Guy, Gauthier, Guérin) construisent leur livre uniquement sur le récit de leurs expériences. Au travers d'un véritable processus d'incorporation des principes du jeûne, ces récits témoignent de sa faisabilité, de ses modalités, des façons de le vivre et de ses effets. Ils complètent les nombreux témoignages qui émaillent les ouvrages que les auteurs citent pour illustrer, conforter ou démontrer leurs propos.

Quels liens entre jeûne et cancer ?

Nous proposons ici une grille de lecture des discours des ouvrages grand public sur les liens entre jeûne et cancer, en nous appuyant sur une sélection d'ouvrages et d'auteurs (cf. Annexe VII.c).

Quels auteurs, pour quels discours ?

Les ouvrages sélectionnés sur le lien entre jeûne et cancer parcourent toute la chronologie évoquée précédemment, et leurs auteurs sont majoritairement des *thérapeutes* (médecins ou naturopathes), des *vulgarisateurs* proposant des synthèses (journalistes pour la plupart) ou des auteurs faisant *un récit* de leur jeûne ou de malades atteints de cancer. Les ouvrages récents rendent compte d'une progressive intégration des résultats des recherches scientifiques, tout en développant une approche héritée de leur propre expérience.

Ces auteurs se caractérisent par une production très active de publications grand public (ouvrages, documentaires) qui dépasse très largement le jeûne. Ils ont souvent publié sur un temps long dans le domaine de la médecine ou des pratiques alternatives. Des sociologues et anthropologues - ayant déjà étudié ces courants en France et certains des auteurs cités ici - parlent de *diététique alternative* (Lepiller 2012) pour désigner leurs théories (non validées scientifiquement) en décalage voire en opposition par rapport à la médecine conventionnelle, ou *d'autorités alternatives* (Cohen 2011a) pour caractériser leurs influences sur les habitudes et régimes alimentaires des personnes atteintes d'un cancer. Les contributions des médecins allemands (Lüztner, Wilhelmi de Toledo) s'inscrivent davantage dans un registre de la complémentarité thérapeutique voire d'une approche intégrative de la santé.

Les journalistes Gilman et de Lestrade, dans leurs enquêtes d'investigation, traitent le jeûne comme une problématique de société, en faisant émerger le rôle du jeûne thérapeutique comme une alternative ou un complément aux traitements conventionnels du cancer. De par leurs propos engagés et documentés, ces auteurs ont créé un engouement sans précédent en France. Nous proposons de les qualifier à la fois *d'initiateurs d'agenda médiatique*³⁹ et *scientifique* et de *lanceurs d'espoir*⁴⁰. Les autres journalistes - spécialisés sur des questions de santé,

³⁹ L'expression « mise sur agenda » est empruntée aux approches de sciences sociales pour désigner comment un problème social devient un problème politique ou d'action publique (Cobb 1983).

⁴⁰ En dénonçant le rôle des industries pharmaceutiques et l'idéologie dominante médicale qui privilégient des traitements médicamenteux et plutôt agressifs dans l'évincement du jeûne comme solution thérapeutique, ils souhaitent sensibiliser l'opinion publique à cette question (d'où leur figure *d'initiateurs d'agenda médiatique et scientifique*). Toutefois, ils sont porteurs d'un message positif valorisant les bienfaits du jeûne,

de médecines naturelles, ou de beauté - proposent de leur côté des synthèses récentes sur l'histoire et la pratique du jeûne, en abordant souvent la question du cancer.

Quant aux récits des personnes atteintes de cancer qui auraient jeûné, nous avons identifié pour l'instant un seul livre racontant l'expérience dans une maison de jeûne au Québec (Lacoste 1993), mais quelques témoignages et récits sont restitués au sein d'autres ouvrages (voir plus bas).

Enfin, des livres très récents révèlent de nouvelles figures sur cette thématique : un chirurgien qui promeut le jeûne (Lallement 2012), un directeur de département dans la recherche pharmaceutique (ayant travaillé en oncologie) reconverti à la naturopathie (Oehlenschläger 2016), et des biologistes allemands (Kämmerer 2014) qui font la promotion du régime cétogène pour lutter contre le cancer.

Les allégations du jeûne : de l'auto-guérison au jeûne thérapeutique

Le « jeûne thérapeutique » est devenu une appellation très médiatisée. Il est employé pour désigner le fait que le jeûne peut soigner voire guérir un certain nombre de maladies, et qu'il peut être considéré comme un traitement. Si les ouvrages récents se font l'écho des recherches scientifiques de Longo, les auteurs des différents courants depuis le 19^e siècle ne sont pas tous d'accord sur ces allégations thérapeutiques.

De nombreux auteurs tentent d'apporter des explications aux effets supposés protecteurs du jeûne. Ils évoquent des mécanismes d'« autophagie » (Guelpa 1910), d'« autolyse » (Shelton 1937 réédité en 1970) ou de « nourriture intérieure » (de Toledo 2015). De plus, les biologistes allemands précédemment cités détaillent ses effets supposés préventifs (diminution de certains facteurs de risque) ou thérapeutiques, mais aussi les contre-indications et les nécessités d'un suivi médical très serré, traçant ainsi les contours d'une approche médicalisée du jeûne.

Toutefois, l'allégation thérapeutique du jeûne ne fait pas l'unanimité auprès des *fondateurs* et des *thérapeutes*. Les hygiénistes des 19^e et 20^e siècles refusent de voir le jeûne comme un « traitement ». Ils mettent en avant les processus d'auto-guérison, action des forces et des processus vitaux qui ne ciblent aucune maladie en particulier, mais qui serviraient à maintenir ou améliorer l'état de santé. Le jeûne est ainsi considéré comme une « méthode propre à la nature pour débarrasser le corps de ses tissus « malades », de son excès de nourriture et des accumulations de déchets et de toxines » (Shelton 1994).

Ainsi, les paradigmes scientifiques et médicaux jouent un rôle important dans les interprétations des effets thérapeutiques du jeûne que l'on retrouve au travers du cas particulier du cancer.

Registres explicatifs des effets du jeûne sur les cancers

Avant les années 2000, deux ouvrages écrits par les auteurs-charnières, dans les années 1930 et réédités depuis, ont produit de véritables thèses sur le jeûne et son fonctionnement physiologique en abordant ses effets sur les tumeurs. Leurs auteurs (Bertholet et Shelton) ont utilisé des termes et registres explicatifs (« autolyse » des cellules cancéreuses, « nettoyage » des substances cancérogènes absorbées et des produits de l'« auto-intoxication » de l'organisme) qui ne correspondent pas aux hypothèses de travail en cours dans les recherches scientifiques, mais ils ont influencé nombre d'auteurs ultérieurs dans leur pratique thérapeutique ou leur compréhension du jeûne. Ils ont développé ainsi une pensée préventive et curative du cancer, ayant servi de référence à des personnes atteintes de cancer qui ont livré leurs témoignages entre les années 1960 et 1990. Ils ont limité toutefois l'action du jeûne aux tumeurs réversibles de taille réduite, et considéré qu'il était inefficace pour certains cancers et à un stade avancé. Ils avançaient qu'il pourrait réduire les douleurs et améliorer le confort des patients en fin de vie. Là encore, **aucune étude scientifique probante ne corrobore ces affirmations.**

Depuis, des registres explicatifs se sont construits, d'une part sur la base d'interprétations des effets physiologiques et cellulaires du jeûne, et d'autre part en se référant à des travaux scientifiques et médicaux (reconnus ou non par la communauté scientifique). Les résultats des études de Longo en cancérogenèse expérimentale (sur modèles animaux ou cellulaires) ont entraîné des enrichissements dans les registres explicatifs se traduisant par des

voulant ainsi susciter l'espoir de nouvelles voies thérapeutiques ou préventives, notamment pour le cancer (d'où notre proposition du concept de *lanceurs d'espoir*, en nous inspirant de celui de *lanceur d'alerte*.)

précisions sur l'action supposée du jeûne vis-à-vis des cellules cancéreuses et surtout des extrapolations sur son rôle dans l'amélioration de l'efficacité des chimiothérapies ou du meilleur rétablissement des malades après traitement. **Les ouvrages récents relaient les perspectives que ces premiers résultats offrent pour les malades bien que ces travaux ne concernent que le modèle animal et que les connaissances ne soient pas encore confirmées chez l'être humain.** Chaque *auteur-thérapeute* organise ses connaissances spécifiques sur le jeûne et sur le cancer autour de connaissances scientifiques officielles, privilégiant ainsi un nouveau registre de démonstration et de légitimation. Dans les ouvrages des vulgarisateurs, ces résultats scientifiques récents ont quasiment éclipsé les registres explicatifs précédents.

Dans les livres les plus récents, les arguments avancés se diversifient : les vertus « nettoyantes » du jeûne et « l'autolyse » des tumeurs, toujours évoquées, sont complétées par des interprétations nouvelles ; la réduction des tumeurs cancéreuses est attribuée à « l'acidification » de l'organisme qui serait générée par la restriction alimentaire et le jeûne (Willem 2015). Dans une approche plus intégrative organisée autour de références scientifiques et d'observations empiriques, Wilhelmi de Toledo (2015) se réfère à « l'élimination des produits de la dégénérescence cellulaire » ou à la diminution par le jeûne des substances favorisant la prolifération cellulaire comme le glucose, les protéines et certains acides aminés et les facteurs de croissance. Enfin, les biologistes allemands (Kämmerer 2014), après avoir étudié les effets des corps cétoniques sur les cellules cancéreuses, se font les fervents défenseurs d'un régime alimentaire produisant des corps cétoniques pour prévenir et soigner les cancers. Ils considèrent que le régime cétogène reproduit les effets du jeûne de longue durée, sans les effets délétères de l'amaigrissement. Ils concluent aussi que le jeûne de courte durée et répété serait préférable et pourrait être équivalent à un régime cétogène, qui est malgré tout très contraignant.

Quelles articulations entre promotion du jeûne et résultats scientifiques ?

L'émergence des recherches scientifiques récentes comme nouvelles légitimations de la pratique du jeûne thérapeutique en cancérologie nous incite à interroger les continuités et les ruptures entre les différents modèles de promotion du jeûne.

Des continuités semblent émerger entre les approches conventionnelles et les approches non conventionnelles de la science actuelle. En voici quelques exemples :

- Le modèle du jeûne court - pouvant être intermittent - utilisé dans les protocoles de recherche récents s'inscrit dans un contexte évolutif de la pensée du jeûne qui attribue aux jeûnes courts une plus grande valeur adaptative aux modes de vie contemporain, tout en apportant des effets moins perturbateurs à l'organisme ;
- Les auteurs français des ouvrages récents attribuent au jeûne une plus grande légitimité scientifique, via leur interprétation des résultats scientifiques récents et tendent à recommander l'accord (ou par défaut l'information) de l'oncologue avant toute démarche de jeûne, tandis que les médecins allemands recommandent un encadrement médicalisé du jeûne ;
- L'émergence d'études sur des agents (alimentaires, médicamenteux) mimant les effets du jeûne favorise - chez certains des auteurs de ce corpus - un discours sur les complémentarités thérapeutiques du régime cétogène ou du jeûne par rapport aux traitements anticancéreux ;

Des auteurs comme Wilhelmi de Toledo défendent une approche intégrative de la médecine et du jeûne et le développement d'actions de rationalisation de la pratique du jeûne dans le sillage des cliniques allemandes. De nouvelles figures de promoteurs du jeûne émergent aussi au travers des ouvrages grand public ou de leurs interventions dans les médias et prétendent établir des ponts entre les sphères médicales et scientifiques et les sphères non conventionnelles. Oehlenschläger (2016), naturopathe allemand récemment installé en France, revendique une expérience de recherche pharmaceutique en oncologie, et présente des approches qu'il qualifie d'« innovantes » et « complémentaires » des approches conventionnelles. Le jeûne y est présenté comme une « thérapie anticancer à part entière » et une « arme indispensable contre le cancer » en association avec les autres thérapies conventionnelles ou alternatives. Lallement (2012), chirurgien cancérologue, qui dit avoir été sensibilisé sur la question du jeûne depuis le documentaire de Gilman et de Lestrade⁴¹, propose actuellement une approche dite *globale* du traitement des maladies - dont les cancers - en s'appuyant sur une prise en compte des « terrains » favorables au développement de la maladie. Il propose notamment « un programme nutritionnel pendant et après

⁴¹ Selon ses propos tenus à l'émission de France Inter « *Grand bien vous fasse* » du 30 janvier 2017 : « Que penser du jeûne thérapeutique ? »

une chimiothérapie anti-cancéreuse ». Le jeûne y est envisagé comme un moyen permettant d'améliorer la tolérance aux traitements anticancéreux.

Au niveau des ruptures et des discontinuités, **les approches non conventionnelles ou intégratives se confrontent au modèle de la médecine fondée sur les preuves** (Latino-Martel 2011) qui n'est pas leur modèle de référence principal. Ainsi les légitimations scientifiques de ces ouvrages grand public qui traitent de ces pratiques ne sont pas du même registre que celui utilisé par la revue de la littérature scientifique de ce rapport. Leur crédibilité scientifique peut être ainsi questionnée à l'aune des conclusions scientifiques de ce rapport (cf. « Conclusion » de ce chapitre ; chapitres « Discussion » et « Conclusions et recommandations » du rapport). En contrepoint, et au vu des discours critiques de nombreux de ces auteurs vis-à-vis de l'ordre dominant en médecine, cela interroge aussi la capacité des domaines scientifiques et médicaux à intégrer les apports empiristes du jeûne.

Ainsi, les complémentarités en cours de construction dont nous trouvons des repères dans notre corpus ne doivent pas faire oublier la grande diversité et l'hétérogénéité des messages sur la portée thérapeutique du jeûne circulant dans le grand public. Nous trouvons ainsi des parallèles avec des recherches en anthropologie ou sociologie traitant des liens entre diététique alternative et cancer (Cohen 2011a) ou traitant des pratiques non conventionnelles du cancer. Ces ouvrages grand public qui se multiplient, mais aussi toutes les informations circulant sur internet ou les réseaux sociaux (cf. Annexe VII.c) induisent une diversité de l'information alors qu'elle fait défaut dans les milieux médicaux. À l'heure actuelle, **les connaissances sur la recherche d'information des personnes atteintes de cancer et les conseils qui leur sont prodigués en la matière sont très éparpillés et manquent d'investigations structurées**. Seule, une étude qualitative portant sur 16 entretiens (non encore publiée)⁴² met en évidence une **difficulté de dialogue entre l'oncologue et la patiente** concernant le jeûne et toute pratique dite alternative ou complémentaire ; elle suggère que des *autorités alternatives* (Cohen 2011a) apportent aux malades les références qu'ils ne trouvent pas dans les établissements traitant leur cancer.

Les divers discours sur le jeûne, accessibles aux patients et à leurs proches, pourraient prendre le pas sur les recommandations des autorités scientifiques pour la pratique clinique. Des **investigations sur le comportement des patients seraient ainsi nécessaires dans la lignée des travaux déjà publiés sur les recours non conventionnels des personnes atteintes de cancer** (Broom 2008, Bégot 2010, Cohen 2011b, Cohen 2016). En attendant une conceptualisation plus détaillée sur ce sujet, les contenus des ouvrages grand public ici traités, donnent des repères en la matière.

Les témoignages, support d'une phénoménologie thérapeutique du cancer

Au-delà de leur rôle dans la légitimation ou la promotion du jeûne (cf. paragraphe « *Quels discours sur le jeûne ? Une pluralité à décoder* »), les témoignages des personnes atteintes d'un cancer peuvent être interprétés comme des marqueurs de l'intégration du jeûne dans une phénoménologie⁴³ des traitements/thérapies du cancer.

Pendant la période correspondant au développement de l'hygiénisme et du naturisme en France (années 1960-1990), dans les ouvrages de notre corpus⁴⁴ et en dehors (notamment internet), apparaissent des témoignages directs de personnes atteintes de cancer qui attribuent la guérison de la maladie à un ou plusieurs jeûnes de longue durée (20 à 30 jours)⁴⁵. Tous ces récits s'inscrivent dans des démarches alternatives à la médecine officielle, motivées par des itinéraires thérapeutiques complexes interrogeant à un moment la pertinence des soins conventionnels. Ces récits montraient des démarches bravant l'avis négatif des cancérologues. Le jeûne était alors le plus souvent pensé comme alternative à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou à la chirurgie.

⁴² Cette thèse de psychologie de Sébastien Mas, en cours depuis 2014, analyse les déterminants et les motivations de la pratique du jeûne chez des femmes ayant été traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein. D'autres travaux de recherche en socio-anthropologie sont en cours depuis 2017 pour étudier les pratiques de jeûne en France (thèse de Laura Bellenchombre et programme de recherche de Tristan Fournier et Sébastien Dagalarrondo).

⁴³ D'après une grille d'interprétation utilisée en anthropologie, centrée sur l'expérience et le discours des malades. La non prise en compte de ces expériences par la médecine fondée sur les preuves est parfois identifiée comme une lacune (Goldenberg 2006, Lambert 2006).

⁴⁴ Lacoste (1993) raconte l'expérience de son jeûne d'une vingtaine de jours dans une maison de jeûne au Québec, selon les principes de la « médecine hygiéniste », qui lui aurait permis de se soigner d'un cancer diagnostiqué cinq ans plus tôt.

⁴⁵ Près d'un tiers de l'ouvrage de Mosséri (1994) restitue des lettres de témoignage de ses patients atteints de diverses pathologies, dont des cancers, présentant les avantages des jeûnes pour éviter des traitements trop lourds et activer les défenses d'auto-guérison de l'organisme.

Les livres de vulgarisation plus récents⁴⁶ restituent des témoignages de personnes atteintes de cancer ayant souhaité jeûner en complément de traitements conventionnels, malgré l'absence de stabilisation des connaissances scientifiques. Ces cas, notamment celui de Nora Quinn,⁴⁷ révèlent à la fois l'espoir suscité par les recherches de Longo et l'esprit d'expérimentation de ces patients pour prendre en charge leur maladie à partir des nouvelles pistes scientifiques. Les auteurs soulignent le manque d'infrastructure proposant des jeûnes thérapeutiques encadrés. Certains auteurs insistent sur une plausible forte demande émergente et invitent celles et ceux qui souhaiteraient tenter l'expérience à se renseigner sur la pratique du jeûne (Lacoste 2016). Ils présentent leurs livres de conseils comme des alternatives au manque d'encadrement et de conseils médicaux, tout en incitant les lecteurs à en parler à leur oncologue et leur équipe soignante. Les organisateurs de jeûne statique (Mérien 2016) rapportent aussi une augmentation des demandes de personnes atteintes de cancer.

Ces témoignages constituent des repères pour une approche compréhensive⁴⁸ (prise en compte de l'expérience, de la subjectivité, des recours multiples, etc.) de la pratique du jeûne dans le cas du cancer. Ils permettent de constater l'évolution de la légitimité du jeûne pour les patients et les auteurs de notre corpus : considéré uniquement comme recours alternatif dans le passé, il commence à être pensé comme complémentaire aux traitements officiels ; marginal auparavant, il est dorénavant interprété comme un espoir significatif de guérison pour ces personnes.

Interroger les dynamiques sociales du jeûne en France

Les pratiques de jeûne que l'on a désignées jusqu'à présent relèvent du registre collectif. En effet, elles concernent des mouvements sociaux, des promoteurs ou des pratiquants de jeûne, des détracteurs, des personnes bien portantes et des malades, etc. Ainsi, en désignant un ensemble de comportements, de représentations, d'idéologies ou de valeurs, la question du jeûne moderne s'inscrit dans des processus sociaux en pleine évolution en France.

Quelles pratiques réelles du jeûne en France ?

Les études et les recherches en SHS manquent actuellement sur les pratiques réelles du jeûne en France. Pourtant il est **estimé qu'environ 4000 à 5000 personnes jeûnent en France chaque année** (en dehors des jeûnes religieux et spirituels)⁴⁹.

Une étude sociologique⁵⁰ a permis de catégoriser les jeûneurs et leurs pratiques en 2010 : il s'agissait principalement de femmes (71 %), d'individus âgés de 45 à 60 ans (54 %) en enfin de personnes avec un niveau d'étude élevé (bac + 3 et plus : 59 %) ; quatre groupes de pratiquants étaient identifiés : les débutants ou intermittents (personnes qui ont jeûné une fois au cours des trois dernières années : 26 %), les récidivistes (2 fois : 26 %), les réguliers (3 fois : 25 %) et les habitués (4 fois et plus : 23 %). L'étude montrait la diversité des modalités pratiques et des représentations du jeûne dans l'échantillon étudié.

De nouvelles investigations restent nécessaires pour bien comprendre le profil et les motivations des jeûneurs en France.

⁴⁶ Des journalistes Riveccio ou de Lestrade, ou de journalistes associés à un promoteur du jeûne : Mosley et Spencer ou Lacoste et Bölling.

⁴⁷ Nora Quinn est une juriste américaine qui a pratiqué un jeûne lors de son traitement contre un cancer du sein invasif en 2008. Quelques semaines après son diagnostic, elle découvre les travaux de Longo et réussit à avoir des informations complémentaires. Elle effectua un jeûne de quatre jours avant une séance de chimiothérapie et 36 h après. Son témoignage où elle exprime les bienfaits du jeûne dans la gestion des effets secondaires du traitement sera repris par les médias, et certains auteurs (de Lestrade 2013, Mosley 2014).

⁴⁸ Les ouvrages socio-anthropologiques récents sur les recours parallèles, alternatifs ou non conventionnels des personnes atteintes du cancer proposent différentes façons d'aborder cette approche compréhensive (Broom 2008, Bégot 2010, Cohen 2016).

⁴⁹ Sources : *Jeûne & Bien-être Magazine*, n°1, 2016, p.5 ; « Santé : le jeûne fait recette », *Le Parisien*, 12 octobre 2015 ; V Pueyo, « Jeûner dans le Vercors pour se ressourcer et retrouver la pêche », *France Bleu Isère*, 6 octobre 2016 ; *Tout savoir sur Jeûne et randonnée*, 2017. Ces sources mentionnent qu'en Allemagne, qui serait le pays occidental où le jeûne est le plus installé, le nombre annuel de jeûneurs varierait selon les comptages et les années, de 500 000 à 8 millions de personnes, avec environ 500 centres différents.

⁵⁰ Barbier-Bouvet (2010), *Jeûner aujourd'hui. Une pratique personnelle et spirituelle. Enquête sociologique*, Assise du Jeûne, 13-14 février, Saint-Etienne. Cette étude réalisée par questionnaire, diffusé en ligne dans différents réseaux de jeûne religieux ou jeûne et randonnée, est construite sur un échantillon de 569 jeûneurs.

Le jeûne intégré dans une pensée sociale, et porté par des mouvements sociaux

Notre analyse des ouvrages grand public montre que les offres actuelles de jeûne s'inscrivent dans une histoire d'une *pensée moderne du jeûne* depuis le 19^e siècle, constituée de figures de *pionniers*, de *fondateurs de courants*, d'*expérimentateurs*, de *producteurs de synthèses* et de *diffuseurs* essentiellement issus du monde de la médecine officielle ou des médecines naturelles (notamment naturopathie).

Cette histoire relativement bien documentée dans les ouvrages récents montre les fondements de mouvements sociaux articulés autour de certaines revendications : d'une réforme alimentaire en réaction avec l'industrialisation et la modernisation de l'alimentation⁵¹, d'une pensée holistique⁵² du corps favorisant les processus d'auto-guérison et conceptualisant le jeûne comme outil de désintoxication, de régénération ou de longévité. Les fondateurs de ces mouvements construisent aussi une pensée thérapeutique ou diététique du jeûne au titre de la préservation des bienfaits des jeûnes religieux (mentionnés et pratiqués essentiellement dans le christianisme) à rationaliser et à étendre au domaine de la santé et de la médecine. C'est donc le plus souvent dans une volonté de réforme sociale que le jeûne vient compléter les réformes alimentaires.

Les auteurs - qui positionnent le jeûne au centre d'un mode de vie plus en lien avec la nature, à l'écoute des besoins naturels, favorable à la restauration de la santé et la guérison des maladies - formulent des critiques sociales, tout autant que des propositions de restructuration des modèles de vie. La critique de l'industrialisation et de la modernisation des modes de vie apparue 19^e siècle, et portant sur les « erreurs » alimentaires (Lepiller 2012, 2013), la surcharge alimentaire et la baisse de la qualité des aliments est relayée par les craintes actuelles liées à l'alimentation (risques sanitaires, maladies de surcharge et cancer etc.).

Une pensée critique de la médecine et de la science dominante trouve des expressions différentes selon les époques. Actuellement, elle se fait l'écho de certains scandales de santé publique, elle critique le pouvoir des industries pharmaceutiques et elle prend la forme de déficit de confiance dans la médecine, de revendication de la liberté de choisir ses soins, de réflexivité alimentaire et gestion de sa santé. Enfin, en proposant de considérer désormais le « manque alimentaire » de manière positive, le jeûne est présenté à la fois comme une réponse aux crises alimentaires et de prévention à de nombreuses maladies.

Toutefois, on ne dispose pas actuellement d'étude SHS analysant le choix de jeûner des personnes atteintes de cancer et si elles s'inscrivent dans les mouvements sociaux décrits plus haut.

Quelles configurations du jeûne en France ?

Wilhelmi de Toledo (2015), médecin d'origine suisse codirigeant actuellement une clinique de jeûne en Allemagne (créée par le Dr Buchinger), propose de nommer par *écosystème jeûne* les réseaux tissés actuellement par les différentes institutions. Les objectifs de ces réseaux sont d'offrir des cures de jeûne (à visée thérapeutique), de former des animateurs ou des thérapeutes, de fédérer sous forme associative certaines pratiques de jeûne (comme jeûne et randonnée), de faire la promotion du jeûne et d'identifier les centres de recherche travaillant sur le jeûne, ou encore les centres religieux de pratiques de jeûne. L'identification et la construction de ces réseaux organisés montrent un certain dynamisme dans l'offre d'encadrement collectif de jeûnes, de formes de réflexion et de productions scientifiques et de promotion.

L'approche socio-anthropologique développée montre qu'en France l'absence de questionnement sur le jeûne dans les milieux scientifiques et médicaux n'a pas permis la construction d'offres thérapeutiques et médicales structurées et légitimes comme en Allemagne et Russie (sanatoriums ou cliniques encadrés par des médecins). Cependant, on constate depuis les années 2000, l'émergence de structurations à partir d'une pensée non thérapeutique du jeûne⁵³ et la légitimation d'une pensée thérapeutique du jeûne à partir des travaux scientifiques publiés.

⁵¹ Wilhelmi de Toledo (2015) évoque « un mouvement de *Réforme* (die Reform Bewegung), un mouvement populaire pour la protection de la santé des gens dans le contexte de l'industrialisation naissante ».

⁵² Le terme holistique vient du grec « *holè* » qui signifie « *totalité* ». Cette approche envisage la personne comme un tout. En médecine, la pensée holistique s'oppose à celle de la biomédecine réductionniste qui envisage la pathologie au travers d'une seule partie du corps.

⁵³ Notamment, la Fédération francophone de Jeûne et Randonnée® (FFJR), créée au milieu des années 1990, qui recense 85 centres en Europe (essentiellement en France et en Espagne) et au Canada ; le Réseau Jeûne et Bien Être®, créé en 2008 suite à une scission de la FFJR, recensant 12 centres (7 en attente de labellisation) ; la Fédération d'hygiène naturelle.

Depuis 2011, la médiatisation du jeûne s'est amplifiée dans des médias considérés comme légitimes (cf. Annexe VII.c), avec un nombre croissant d'articles dans des revues de vulgarisation scientifique, d'émissions de radio, d'articles de presse dans les journaux nationaux ou régionaux et de reportages télévisuels.

Ces références sont également complétées par une multitude de sites, forums et vidéos accessibles sur Internet qui offrent un panorama encore plus diversifié des ressources disponibles sur le jeûne.

À titre d'exemple, environ 100 000 vidéos ont été mises en ligne sur Youtube avec le mot clé « jeûne », et plusieurs milliers de vidéos (dont cinq vidéos à environ 100 000 vues) avec les termes « jeûne thérapeutique ».

Apports et limites de cette analyse

Apports

Au sein du corpus d'ouvrages grand public, nous avons identifié des discours divers sur le jeûne, mais construits au travers de dynamiques structurantes que nous avons essayé d'interpréter dans ce rapport :

- Les logiques sous-jacentes à cet ensemble d'ouvrages ne peuvent véritablement être comprises qu'en mettant en perspective les dates de publication avec leurs auteurs, leur biographie, leur positionnement par rapport au jeûne et leurs façons de traiter la question.
- L'étude des logiques chronologiques de publications, traductions et rééditions a permis d'identifier plusieurs phases historiques dans la construction d'une pensée sur le jeûne. Elle semble s'être structurée à partir de thérapeutes faisant la promotion du jeûne dans une vision de médecines naturelles (hygiéniste ou naturiste), *auteurs-charnière* publiant pour la première fois dans les années 1930 et faisant des ponts entre leurs prédécesseurs et continuateurs. Les années 1960-1990 sont marquées par la diversification des ouvrages et le développement de la naturopathie en France et des influences venues notamment des États-Unis et d'Allemagne. Les années 2000 se caractérisent par un tournant scientifique (2006) et médiatique (2012) favorisant l'augmentation et la diversification des publications sur le jeûne, ainsi que les propositions de mises en perspective historique de cette pensée.
- Le classement de leurs auteurs en quatre figures significatives - les thérapeutes, les organisateurs de jeûne, les journalistes et les auteurs de récits personnels - a permis de préciser de quels points de vue ces auteurs s'expriment et de contextualiser leurs propos.

Au niveau des registres principaux de légitimation ou de promotion du jeûne - pour lesquels nous avons restitué une synthèse - les approches « vitalistes » de la santé et du corps issues des approches hygiénistes et naturistes se confrontent aujourd'hui dans ces ouvrages aux approches expérimentales de la science et les nouvelles conceptualisations théoriques des effets physiologiques et thérapeutiques du jeûne :

- Ces approches ne sont pas fondamentalement contradictoires au sein de notre corpus puisque certains auteurs proposent des voies de complémentarité ou restituent des mises en cohérence en cours de construction par des scientifiques et des thérapeutes.
- Les ouvrages montrent que l'histoire moderne du jeûne est marquée par un clivage récurrent mais évoluant avec le temps entre une médecine empirique qui attribue les bienfaits du jeûne au fonctionnement organique normal du corps, et une médecine et une science rationaliste et expérimentale qui depuis le début du 20^e siècle a considéré le jeûne comme une pratique sans fondements médicaux et pouvant être dangereuse.
- Nous avons proposé d'interpréter les relations entre ces grands paradigmes à partir des approches majoritaires et légitimes (approches rationalistes sur laquelle se construit la science actuelle) et des approches minoritaires (approches empiristes). Les nouveaux résultats scientifiques établis sur les animaux ou sur les premières études cliniques sur lesquels s'appuient toutes les publications récentes interrogent dorénavant d'une façon nouvelle la pertinence et la crédibilité des approches empiristes. Toutefois, la façon dont est présenté actuellement le jeûne dépasse les préoccupations scientifiques pour s'inscrire dans une culture des pratiques du jeûne.

Le bilan que nous avons effectué sur les types et les modalités de jeûne présentés dans ces ouvrages montre qu'une véritable culture des conceptions et des pratiques de jeûne est en construction. Elle se nourrit non seulement des discours des auteurs recensés mais aussi des expériences des auteurs eux-mêmes ou de leurs patients, ou des témoignages restitués dans certains ouvrages.

Parallèlement à la construction des preuves scientifiques, le jeûne comme fait social favorise une plus grande circulation des méthodes de jeûne et des allégations sur ses « bienfaits ». L'expérience du jeûne est intégrée dans ce que nous interprétons comme une véritable *écologie corporelle*⁵⁴ ; les témoignages ou restitutions d'expériences servent d'appui et de motivation aux pratiques. Enfin nous avons remarqué des évolutions dans les modes de jeûnes promus, allant vers des pratiques considérées comme plus douces (jeûnes courts, jeûne hydrique avec un apport calorique restreint) et plus adaptées au monde actuel (jeûne intermittent à l'échelle de la journée, de la semaine ou du mois) ; ceci permet une démocratisation du jeûne, car il devient plus facile à pratiquer.

La question du jeûne thérapeutique a été traitée au travers du cas du cancer. Nous avons identifié des continuités entre les points de vue des auteurs issus de la culture médicale minoritaire et les scientifiques produisant à l'heure actuelle des résultats dans la culture scientifique majoritaire, qu'il conviendrait d'approfondir. Des ouvrages de vulgarisation se faisant l'écho de certains témoignages montrent que les recherches scientifiques actuelles ont construit un espoir pour les personnes atteintes de cancer dont certaines sont prêtes à anticiper l'établissement de preuves, et tenter leur propre expérience. Ces espoirs, ces anticipations et ces attentes de la part des patients constituent un nouveau défi pour le monde médical, notamment celui de la cancérologie qui ne possède pas de formation ni de culture scientifique sur le jeûne ; ils interrogent aussi la façon dont la science et le monde médical sont en mesure de prendre en compte la construction sociale d'une pensée sur le jeûne, alors que les malades cherchent leurs repères en dehors des autorités médicales officielles et dominantes et qu'ils en trouvent auprès d'autorités alternatives ou minoritaires, ceci reproduisant des situations dorénavant bien documentées sur les recours non conventionnels de santé des personnes atteintes de cancer.

Limites

Ce travail présente toutefois des limites. Tout d'abord, au niveau de la méthode, cette analyse documentaire n'est pas croisée avec un travail d'analyse d'archives ou d'enquête directe auprès des personnes concernées ou des personnes expertes dans le domaine, qui aurait pu apporter davantage d'informations, de nuances ou de contextualisation. Ensuite, **le fait que les ouvrages du corpus s'avèrent tous favorables à la pratique du jeûne ne permet pas de rendre compte des positions critiques et négatives de cette pratique et de ces modes de pensée.**⁵⁵

Au niveau de l'analyse, la richesse des données n'est pas totalement exploitée, ceci au profit de la mise en évidence des grandes lignes directrices. Au travers d'une analyse inductive et constructiviste, nous avons privilégié certains niveaux interprétatifs ; d'autres pourraient être mis en évidence pour prolonger ou approfondir cette analyse ou pour correspondre aux paradigmes des autres disciplines de SHS.

Enfin, la circulation actuelle des informations sur le jeûne et sa promotion dépassent très largement ces ouvrages grand public ; le rôle des médias, des réseaux sociaux, et des informations sur internet (notamment les blogs, les chats ou les vidéos) n'a pas été détaillé. L'étude de ces divers moyens de transmission et de diffusion devrait compléter l'analyse des ouvrages grand public en apportant davantage de contextualisation des discours et des pratiques tout en les intégrant dans une plus grande fluidité et complexité d'appropriation par celles et ceux qui ont accès à l'information. Il conviendrait également d'analyser le « marché du jeûne » sous-jacent à la médiation, la promotion et l'offre de différents produits et services.

⁵⁴ Selon une terminologie utilisée dans des sciences sociales traitant du corps notamment des activités physiques (Andrieu 2014), qui la définit comme « exploration et apprentissage du milieu intérieur du corps, redécouverte d'une nature intériorisée », et qui nous semble adaptée pour définir les processus corporels, psychologiques et mentaux qui interfèrent dans la pratique du jeûne.

⁵⁵ A l'issue de notre recherche bibliographique nous n'avons identifié aucun ouvrage critiquant le jeûne thérapeutique. Les critiques, qui existent, ne suivent donc pas les mêmes supports de communication que les thèses défendant le jeûne. Elles seraient tenues dans d'autres arènes (médiatiques, scientifiques entre autres) que nous n'avons pas investiguées.

CONCLUSION DU CHAPITRE

En l'absence de recherches en sciences sociales spécifiquement sur le jeûne thérapeutique, cette partie socio-anthropologique a présenté une approche constructiviste et inductive du jeûne en France à partir d'une investigation principale sur un corpus d'ouvrages grand public et d'investigations complémentaires bibliographiques et documentaires.

Sur la base des données consultées, cette analyse a mis en évidence la construction d'un véritable *fait social* concernant le jeûne (en France, en Europe, aux États-Unis et dans un monde dorénavant globalisé où les informations circulent très vite), et mis en perspective les évolutions scientifiques et sociales actuelles concernant le jeûne thérapeutique, notamment en lien avec le cancer.

Ce travail montre que :

- la notion de jeûne, en s'inspirant de pratiques très anciennes, émerge depuis le 19^e siècle comme une voie thérapeutique et de restauration ou de maintien de la santé. Elle s'est développée en France dans une pensée médicale minoritaire à faible légitimité pendant le 20^e siècle, alors que des pays comme l'Allemagne ou la Russie ont construit des approches médicalisées au cours du siècle dernier ;
- la pratique du jeûne fait actuellement l'objet d'un engouement dans le grand public, chez les bien-portants et chez les malades, notamment atteints de cancer. De nombreux ouvrages récents se font l'écho de cette pratique, avec au moins une double légitimation : celle de la science (en référence à certains résultats scientifiques, à partir des années 2000), et celle médiatique (documentaires, émissions, articles de magazines grand public et spécialisés sur la santé, à partir des années 2010) ;
- la diversité des types de jeûne proposés dans ces ouvrages et de leurs modalités semble favoriser une nouvelle culture matérielle et symbolique de gestion et de contrôle du corps.

Par ailleurs, des ouvrages anciens et récents étudiés ici suscitent un espoir d'effets positifs du jeûne sur la santé et sur certaines maladies, comme le cancer. Cependant, ces allégations thérapeutiques doivent être mises en perspective avec les revues de la littérature scientifique des chapitres précédents de ce rapport. À ce titre, plusieurs éléments sont à retenir :

- la différence de perspectives entre la démarche d'évaluation de la littérature scientifique (avec une méthodologie, des grilles d'analyse et de conclusions propres à chaque discipline), et le processus de légitimation, par la rhétorique notamment, des promoteurs du jeûne ;
- il est nécessaire, pour ne pas faire d'anachronisme, de replacer les discours des ouvrages dans le contexte de l'époque où ils ont été écrits, et dans la dynamique de leur réédition, et de retracer l'historique des idées, des courants et des paradigmes, afin de comprendre la construction des allégations thérapeutiques du jeûne ;
- les ouvrages grand public récents étudiés ici et qui relaient des résultats de la recherche scientifique n'évoquent qu'une toute petite partie des études scientifiques dans le domaine, pratiquant ainsi des sélections et parfois des extrapolations (notamment de l'animal à l'Homme, ou à partir d'un petit échantillon pour des interprétations plus générales), que d'autres médias reprennent à leur tour en faisant abstraction des conflits d'intérêt en jeu.

Ce chapitre a mis ainsi en relief les enjeux multiples qui entourent le recours au jeûne « thérapeutique », ainsi que la nécessité de poursuivre les recherches sur la construction et l'évolution de ce *fait social*.

DISCUSSION

Pour la première fois, des informations actualisées sur le jeûne et les régimes restrictifs sont disponibles, grâce au **travail scientifique pluridisciplinaire réalisé par le réseau NACRe**, au sein d'un groupe d'experts réunissant des compétences en recherche expérimentale, en épidémiologie, en recherche et pratique cliniques, en sciences humaines et sociales et de manière transversale sur l'ensemble du champ nutrition et cancer.

Trois types d'informations provenant de ressources complémentaires ont été analysées : les données relatives au **cancer** proviennent de la revue systématique (exhaustive) et de l'analyse des résultats des études expérimentales sur animaux de laboratoire, des études épidémiologiques et des études cliniques ; les données relatives aux **pathologies autres que le cancer** proviennent de l'analyse des revues récentes ; les données relatives à la **place du jeûne en France** proviennent des ouvrages grand public publiés en français. Ces données et leur confrontation soulèvent plusieurs points de discussion.

Tout d'abord, le chapitre dédié au cancer montre qu'actuellement le **niveau de preuve scientifique⁵⁶ est insuffisant pour conclure à un effet du jeûne ou des régimes restrictifs chez l'Homme, en prévention primaire ou pendant la maladie et ses traitements. Les études épidémiologiques sont très rares** (et à la marge de la thématique étudiée). **Les études cliniques sont peu nombreuses et de faible qualité** (cf. page suivante).

Certes, plusieurs centaines d'**études expérimentales sur les animaux de laboratoire** ont été publiées, cependant, ces études présentent des **limites importantes, qui ne permettent pas d'extrapoler directement les résultats à l'Homme** :

- Des limites sont inhérentes aux conditions expérimentales. Les animaux de laboratoire étudiés sont le plus souvent des rongeurs (une seule étude concerne les primates). Ils diffèrent des humains sur de nombreux critères : anatomie, physiologie, métabolisme, patrimoine génétique (identique au sein des groupes d'animaux d'une même espèce/très varié chez l'Homme), mode d'alimentation (nocturne pour les rongeurs/diurne chez l'Homme). Les protocoles de cancérogenèse (cancérogenèse chimio-induite, cellules tumorales injectées le plus souvent chez la souris immunodéprimée, tumeurs transplantées, animaux transgéniques) ne reflètent pas les situations rencontrées chez l'Homme (Anses 2011).⁵⁷
- Les modalités utilisées pour le jeûne et les régimes restrictifs ne semblent pas réellement adaptées : les groupes d'animaux soumis au jeûne ou aux régimes restrictifs sont généralement comparés à un groupe témoin nourri ad libitum. Or, pour ces rongeurs, le maintien dans un environnement non propice à une activité physique (environnement non enrichi) couplé à la mise à disposition d'une alimentation à volonté, équivaut à une situation de surabondance alimentaire pour l'animal ; une telle situation chez l'Homme est connue pour augmenter le risque d'obésité, de syndrome métabolique et de maladies chroniques dont le cancer. L'alimentation du groupe contrôle n'étant pas optimale, elle conduit à surestimer l'effet favorable d'une restriction calorique (Martin 2010). De plus, les modalités les plus intenses ou prolongées s'écartent des conditions éthiquement acceptables chez l'Homme : des **pertes de poids importantes et rapides** enregistrées chez les animaux peuvent atteindre 10 à 50 % du poids initial ; des durées de restriction calorique atteignant plusieurs mois peuvent représenter une grande partie de la vie de l'animal.
- Enfin, les études originales et les méta-analyses identifiées et analysées dans le chapitre dédié au cancer utilisent des protocoles disparates et présentent des résultats hétérogènes qui ne permettent pas de tirer de conclusion claire et robuste, dans les modèles animaux, sur l'efficacité du jeûne ou des régimes restrictifs sur la cancérogenèse (en prévention) ou en interaction avec les traitements anticancéreux (d'autant plus quand il s'agit de traitements avec des molécules non utilisées en clinique chez l'Homme).

⁵⁶ Voir le chapitre « Méthodologie », paragraphe « Détermination des niveaux de preuve »

⁵⁷ Pour contextualiser dans un cadre plus large, il est intéressant de noter que seuls 10 % des traitements évalués dans des études de phase 1 (qui reposent normalement sur des données provenant de modèles animaux et jugées prometteuses) sont finalement approuvés pour une utilisation chez l'Homme, et que c'est l'oncologie médicale qui rencontre le taux le plus élevé d'échec (Hay 2014).

Pour le jeûne et les régimes restrictifs étudiés, les **études expérimentales chez les rongeurs donnent des résultats hétérogènes** : soit des effets favorables, soit une absence d'effet, voire des effets délétères. Les conditions expérimentales utilisées sont très diverses et il n'est pas possible d'attribuer ces différents types d'effets à des conditions expérimentales spécifiques. En particulier des **effets délétères** ont pu être observés pour le jeûne, la restriction calorique et la restriction protéique, avec différents protocoles de cancérogenèse (tumeurs spontanées, tumeurs chimio- ou radio-induites, cellules tumorales injectées) et pour différents types de tumeurs (mammaires, hépatiques, gastriques, leucémiques, mélanomes etc.). De même, des études signalent des effets délétères du jeûne pendant des traitements de chimiothérapie (diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux). Ces effets délétères doivent inciter à la prudence, sachant que tant la radiothérapie que la chimiothérapie (principalement les anthracyclines et les agents alkylants, qui sont largement utilisés notamment pour le traitement des tumeurs digestives et des tumeurs du sein, y compris en situation adjuvante) peuvent induire des tumeurs secondaires. À l'heure où des études évaluent l'effet du jeûne intermittent des patientes en cours de traitement adjuvant pour un cancer du sein, des effets délétères à retardement risquent de passer inaperçus si l'attention n'est pas attirée sur la question.

Alors que des études expérimentales sont publiées depuis plusieurs décennies, étonnamment, les études chez l'Homme n'ont pas émergé de la même façon. Ce **déficit en études cliniques** peut être lié à l'absence de données encourageantes chez l'animal avant 2006, sur l'effet synergique du jeûne et des régimes restrictifs avec les traitements anticancéreux. Le concept de « réponse différentielle au stress » (des cellules normales et des cellules cancéreuses) développé par Longo dans les années 2010 a suscité le développement de nouvelles études expérimentales et d'études cliniques, dont certaines sont en cours (cf. Tableau 1). Le **manque d'essais cliniques de grande envergure** est également lié à la difficulté de mettre en place des études sur le jeûne chez les patients atteints de cancer : (1) difficulté d'imposer un jeûne complet et de comparer à un groupe contrôle, sans impact thérapeutique connu pour le patient, (2) difficulté d'imposer un jeûne à des patients parfois dénutris, (3) difficulté de réaliser ces études sur le jeûne indépendamment du traitement, alors que ces patients sont très rapidement traités, et (4) difficulté d'obtenir des biopsies complémentaires à visée de recherche chez un grand nombre de sujets pour analyser les éventuelles modifications métaboliques induites par le jeûne au sein des tumeurs.

D'après les informations de la base internationale *ClinicalTrials.gov* (cf. Tableau 1), deux essais cliniques, Ketopan (NCT01419483) et Ketolong (NCT01419587), ont été suspendus en raison de difficultés de recrutement et/ou de compliance au régime (Zahra 2017). De plus, pour huit essais cliniques terminés depuis plusieurs années, aucune publication n'a été identifiée. En juillet 2017, nous avons donc contacté les investigateurs principaux de ces essais. Deux d'entre eux seulement ont répondu à notre sollicitation (NCT01954836 et NCT00932672) : dans les deux cas, les résultats sont en cours de soumission à publication dans des journaux scientifiques ; l'objectif principal (impact sur la qualité de vie et l'insulino-sensibilité, respectivement) serait atteint mais ne montrerait pas d'amélioration de la survie ou de l'incidence des effets secondaires des traitements anticancéreux.

Le point bibliographique effectué sur les situations ou pathologies autres que le cancer montre que le niveau de preuve n'est guère meilleur, concernant les effets du jeûne ou des régimes restrictifs pour retarder le vieillissement ou améliorer la longévité, en termes de prévention des maladies (cardio-métaboliques ou autres) ou pour la prise en charge des pathologies. Une exception, toutefois : la prise en charge de l'épilepsie semble améliorée par un régime cétogène ; cependant elle se heurte à des effets secondaires fréquents qui limitent la compliance. Par ailleurs, diverses revues soulignent les possibles risques de complications liées à la pratique du jeûne (dans le cadre du Ramadan) chez des patients atteints de pathologies diverses. Ces conclusions rejoignent en partie celles d'une précédente revue de la littérature (Inserm 2014).

Il existe un **contraste flagrant entre ce faible niveau de preuve scientifique et le foisonnement médiatique récent** (ouvrages et revues grand public, émissions de radio, reportages télévisuels, vidéos...) alléguant des effets bénéfiques du jeûne ou de la restriction calorique, glucidique ou du régime cétogène, illustré dans le chapitre dédié à la place du jeûne en France. Pour les allégations « jeûne et cancer », la plupart de ces médias relatent des résultats d'une dizaine d'études de l'équipe de Longo ou des équipes avec lesquelles il a collaboré (quelques études chez l'animal et quelques études cliniques),⁵⁸ ou des synthèses de ces résultats. Ces études représentent en fait moins de 5 % du nombre total d'études disponibles et ne sont pas représentatives de l'état actuel des connaissances.

⁵⁸ Etudes sur animaux : Branhorst 2013, Safdie 2012, Lee 2012, Brandhorst 2015, Caffa 2015, Bianchi 2015, Shim 2015 ; études cliniques : Safdie 2009, Raffaghello 2010, Fontana 2013, Levine 2014.

Parmi les enseignements de l'analyse socio-anthropologique de ce rapport, on relève que les promoteurs du jeûne mettent aussi en avant des données empiriques et des expériences personnelles, contrebalançant ou occultant le faible niveau de preuve des données biocliniques. De fait, les médias n'ont pas attendu la confirmation clinique des données expérimentales pour franchir le cap d'allégations prônant le jeûne au cours des traitements anticancéreux pour augmenter l'efficacité ou limiter les effets secondaires ou la fatigue, suscitant ainsi de nouveaux espoirs chez les patients. Dans ce contexte, **il semble important de rappeler que la promotion dans le domaine de la santé d'une méthode ne possédant pas les propriétés annoncées engage la responsabilité juridique de son auteur** (Code de la santé publique, article L5122-15).⁵⁹

Les études cliniques ayant fait l'objet de publications présentent des limites et des biais importants. Le plus souvent, elles comportent un faible nombre de patients (moins de 20 patients), sont rétrospectives, et n'ont pas de groupe contrôle. Les trois critères d'exclusion de patients les plus fréquemment cités sont le diabète, l'état fonctionnel sévèrement altéré et un état nutritionnel précaire ; l'état nutritionnel est le plus souvent défini par l'IMC, avec un seuil minimal entre 19 et 25 kg/m². Or, l'IMC n'est pas l'outil de dépistage de la dénutrition le plus sensible. En effet, la perte de poids et la perte de masse musculaire (sarcopénie) sont maintenant des critères de dénutrition ayant une valeur pronostique reconnue pour de nombreuses localisations de cancer et de nombreuses situations thérapeutiques (Shashar 2016). De plus, les patients en surcharge pondérale et présentant une perte de masse musculaire peuvent être dénutris (concept d'obésité sarcopénique) (Prado 2008). Ainsi, dans ces études, l'absence d'évaluation précise de l'état nutritionnel avant l'introduction d'un régime restrictif, dans un contexte où la prévalence de la dénutrition toutes localisations de cancer confondues se situe aux environs de 40 % (Hebuterne 2014), ne permet pas de juger correctement de l'impact du régime sur l'état nutritionnel et donc sur l'état fonctionnel musculaire et la qualité de vie. Les études réalisées sur le régime cétogène montrent, pour la plupart, une **perte de poids** significative, et même une **perte de masse musculaire** notable (Klement 2016c). Ces régimes peuvent donc altérer la composition corporelle et avoir des répercussions négatives sur le pronostic. Par contre, le contrôle du poids pour éviter la surcharge pondérale et l'obésité, qui sont des facteurs de pronostic validés, et l'activité physique qui généralement n'est pas évaluée, sont des facteurs de confusion dans l'interprétation des effets des régimes restrictifs.

Par ailleurs, on constate que 13 des 18 études cliniques publiées proviennent de deux pays « sensibilisés » comme l'Allemagne ou les États-Unis. Il s'agit là d'un biais à considérer dans l'analyse des données cliniques, car ni les systèmes de soins ni les habitudes alimentaires de ces pays ne sont totalement similaires aux habitudes françaises. Enfin, aucune étude clinique comparant les différents régimes (restriction calorique ou glucidique ou protéique), n'a été menée.

La faiblesse de la recherche clinique sur l'impact du jeûne total ou modifié en oncologie s'explique probablement aussi par l'absence de molécules pharmacologiques et de soutiens financiers associés. Des fonds gouvernementaux ou de fondations sans but lucratif semblent probablement la seule option pour financer des études d'envergure suffisante pour répondre à la question de l'impact du jeûne en oncologie. Étudier le jeûne pourrait être également une approche intéressante dans une vision d'économicité (baisse des coûts) de la santé.

Dans le cas du cancer, en plus des publications originales dont les résultats ont été analysés, de **nombreuses revues** (123 revues identifiées par notre recherche bibliographique) proposent des synthèses sur le jeûne intermittent, le régime cétogène, ou plusieurs types de régime. Ces revues, publiées majoritairement après 2010, sont souvent redondantes et signées par les mêmes auteurs (Longo, Champ, Klement, Seyfried ou Hursting). Comme c'est le cas pour les revues dans d'autres domaines, les auteurs agrègent des résultats de différentes études mécanistiques (principalement des études cellulaires et moléculaires) et élaborent de **nouveaux concepts ou paradigmes**. Par exemple, l'efficacité des régimes restrictifs serait fondée essentiellement sur la réduction des apports glucidiques ; celle-ci induirait une réduction de production et d'effet du facteur de croissance IGF-1 et de l'insuline ; les effets antiprolifératifs et antitumoraux seraient ainsi médiés par l'inhibition de la voie mTOR, l'activation de la voie AMPK et la réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules tumorales (Klement 2016b). Cependant, l'effet de la restriction protéique observé dans certaines études passerait aussi par l'inhibition de mTOR (Klement 2016b). La restriction d'apport en micronutriments n'est jamais évoquée dans les travaux expérimentaux ou cliniques ou les revues. Des incertitudes concernent aussi la protection des cellules saines des

⁵⁹ Voir l'article L5122-15 du Code de la santé publique :

www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689952 ; voir le dossier d'information du Ministère des solidarités et de la santé sur les pratiques de soin non conventionnelles : solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles

effets des anticancéreux par les régimes restrictifs, élément majeur de la théorie de la « réponse différentielle au stress » soutenue par l'équipe de Longo. En effet, les données expérimentales observant une diminution de la toxicité des anticancéreux par les régimes restrictifs sont encore limitées. Malgré cela, plusieurs études cliniques en cours cherchent à confirmer cette hypothèse.

Une partie des revues⁶⁰ portent également sur les **agents pouvant mimer les effets du jeûne** (en anglais, *energy restriction-mimetic agents* : ERMA) et pouvant ainsi devenir une alternative aux régimes restrictifs dont le risque nutritionnel potentiel n'est pas négligeable. Elles ont analysé la littérature concernant les biguanides ou des inhibiteurs de mTOR. Dans les études réalisées chez des animaux rendus hyperglycémiques, la metformine (molécule de la famille des biguanides) pourrait agir comme les régimes de restriction glucidique, en diminuant la glycémie, l'insulinémie et les taux d'IGF-1 circulants (Vernieri 2016). Elle a également une action directe sur les cellules tumorales en activant l'AMPK et en inhibant mTOR (Bost 2016). Des études rétrospectives observent une diminution de l'incidence de cancers et de la mortalité par cancer chez les patients diabétiques traités par metformine (Evans 2005, Meynet 2014). Cependant, les études cliniques prospectives publiées, qui concernent toutes le cancer du pancréas *in situ* avancé ou métastatique, sont limitées et montrent une absence de bénéfice de la metformine en combinaison avec la chimiothérapie (Vernieri 2016). Parmi les autres ERMA cités, on peut noter l'Aspirine®, les thiazolidinediones, les statines, le resvératrol. A ce jour, aucune étude clinique contrôlée et randomisée n'a démontré le bénéfice d'une de ces molécules pour améliorer l'effet antitumoral ou réduire la toxicité des traitements conventionnels. Aucune étude n'a démontré de bénéfice pronostique chez les patients atteints de cancer. Une quarantaine d'études cliniques en cours concernant les ERMA en lien avec les cancers sont en cours (Vernieri 2016).⁶¹

La mise en place pratique de ces régimes ne semble pas toujours aisée :

- La restriction calorique nécessite une évaluation précise des ingesta (par un diététicien/nutritionniste) et un calcul régulier et astreignant de la ration calorique par le patient ou ses proches. Il n'est d'ailleurs pas possible de vérifier l'observance de ce régime ;
- Le régime cétogène impose un tri quotidien des aliments par le patient afin de maintenir un apport glucidique toujours inférieur au seuil fixé (habituellement 30 à 70 g de glucides par jour). L'observance du régime cétogène peut éventuellement être vérifiée par le dosage des corps cétoniques dans le sang ou dans les urines, mais la compliance est souvent mise à mal par les troubles digestifs (diarrhée ou constipation, flatulences...) fréquemment décrits avec ce régime ;
- Le jeûne est souvent présenté comme naturel, facile et très accessible au plus grand nombre par les promoteurs du jeûne. De plus, il serait un moyen, pour le patient, de reprendre le contrôle sur sa maladie. Pourtant, sa pratique est proposée dans un cadre « contrôlé » (stages jeûne et randonnée, clinique de jeûne) et **payant, en dehors du parcours de soins** de la personne malade. Ces structures pourraient apporter un avantage considérable dans l'encadrement des régimes restrictifs chez les patients atteints de cancer en apportant expertise pratique, voire médicale. Cependant, cet avantage ne doit pas être annulé par des dérives commerciales ou sectaires, et le patient doit pouvoir poursuivre sa prise en charge conventionnelle (Ministère des solidarités et de la santé 2015).

Enfin, les **conclusions et recommandations pratiques des revues les plus récentes**, publiées en 2016-2017, sont dans l'ensemble assez prudentes. Elles peuvent être résumées en cinq points :

- Les résultats précliniques concernant ces régimes sont encourageants et doivent pousser à réaliser des études cliniques de grande envergure (Winter 2017, Woolf 2016, Cangemi 2016) ;
- Le manque de preuve clinique n'autorise pas à établir des conclusions ambiguës concernant l'effet de ces régimes au cours des traitements anticancéreux (Kopeina 2017) ;
- Ces régimes sont considérés comme peu coûteux, faisables et le plus souvent sans effet secondaire grave (Klement 2016b, Vernieri 2016), mais ils ne doivent pas être appliqués aux patients dénutris ou cachectiques (Vernieri 2016) ;
- Dans tous les cas, les bénéfices éventuels de ces régimes doivent être mis en balance avec les effets secondaires (Branco 2016) ;

⁶⁰ Martin-Castillo 2010, Anisimov 2010, Pierotti 2013, Grossmann 2015, Kopelovich 2007, Blagosklonny 2012, Sharp 2013, Kuntz 2014, Pollak 2009, Meynet 2014, Vernieri 2016, Oronsky 2014, Omar 2012, Omar 2013, White 2015.

⁶¹ Notons que V Longo est l'inventeur de *ProLon*® et *Chemolieve*®, deux diètes mimant les effets du jeûne, avec lesquelles des études cliniques sont en cours. Il a des liens d'intérêt avec la société L-Nutra (participation au capital), qu'il a fondée et qui commercialise ces diètes.

- La place du diététicien est cruciale pour évaluer la faisabilité, estimer la tolérance de ces régimes et éduquer les patients à ces pratiques et à leurs risques (Dixon 2016, Raffaghello 2017).

En France, le monde médical ne possède pas de formation, culture ou questionnement scientifique sur le jeûne. De même, il manque de données détaillées sur les pratiques du jeûne, avec l'estimation du nombre des personnes concernées, et sur le profil des jeûneurs. Toutefois, d'après des données très récentes de la cohorte française NutriNet-Santé, redressées d'après la distribution de l'âge, du sexe et de la localisation des cas de cancers en France (en cours de publication), parmi les 2743 patients atteints de cancer interrogés, **6,0 % déclarent avoir pratiqué une période de jeûne au moins une fois**, avant leur diagnostic de cancer (3,0 %) et/ou après (3,5 %) en lien ou non avec les traitements anticancéreux. Ce pourcentage non négligeable souligne l'importance de la relation entre les soignants et les patients afin, d'une part, que les soignants soient informés de ces pratiques et, d'autre part, que les patients puissent bénéficier de conseils et d'un suivi adapté.

Dans le domaine de la « **nutrition des patients atteints de cancer** », les **recommandations de la SFNEP et de l'ESPEN** (*The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), portent sur de nombreux aspects de la prise en charge nutritionnelle des patients et mettent l'accent sur le dépistage de la dénutrition, sa prévention et sa prise en charge (SFNEP 2012, Arends 2017).

Pour la première fois, dans ses recommandations publiées en 2017, l'ESPEN s'est aussi intéressée aux régimes de restriction glucido-calorique. La recommandation B3-2 est rédigée ainsi : **“We recommend to not use dietary provisions that restrict energy intake in patients with or at risk of malnutrition.”** (Arends 2017).⁶²

Dans le domaine de la « **prévention nutritionnelle des cancers** », les **recommandations de l'INCa et d'autres instances internationales (WCRF/AICR, ou CIRC)**,⁶³ rappellent les facteurs de risque et de prévention des cancers avérés, notamment ceux qui sont pertinents pour la population française (INCa 2015). Le jeûne et les régimes restrictifs n'y figurent pas.

⁶² Selon la nomenclature de l'ESPEN, il s'agit d'une « recommandation forte, avec un faible niveau de preuve ».

⁶³ Sur le site du réseau NACRe, voir le dossier « Conclusions des expertises scientifiques collectives s'appliquant à la population française » : www.inra.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Conclusions-pour-la-population-francaise-des-expertises-scientifiques-collectives

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Conclusions

A partir de la revue systématique et l'analyse de l'ensemble des données scientifiques issues des nombreuses études expérimentales chez l'animal et des quelques études épidémiologiques et cliniques disponibles actuellement, le groupe de travail aboutit aux conclusions suivantes :

CONCLUSIONS DU RAPPORT

Actuellement, **il n'y a pas de preuve chez l'Homme d'un effet protecteur du jeûne et des régimes restrictifs (restriction calorique, protéique glucidique, ou régime cétogène) en prévention primaire (à l'égard du développement des cancers) ou pendant la maladie** (qu'il s'agisse d'effet thérapeutique ou d'une interaction avec les traitements anticancéreux).

Au cours des traitements des cancers, la pratique du jeûne ou de régimes restrictifs présente un risque d'aggravation de la dénutrition et de la sarcopénie, deux facteurs pronostiques péjoratifs reconnus. La prévention de la dénutrition, son dépistage et sa prise en charge restent donc une priorité pour les professionnels de la nutrition clinique en oncologie.

Le jeûne est un fait social que les médecins, les soignants et les agences sanitaires ne peuvent ignorer. Les patients fondent beaucoup d'espoir dans les médecines complémentaires, et en particulier dans ces régimes restrictifs. **Les professionnels de santé doivent donc être à l'écoute des attentes de leurs patients et permettre un dialogue tenant compte de l'état actuel des connaissances scientifiques et des risques éventuels.**

Patients et médecins sont dans l'attente des résultats d'essais cliniques à venir. La publication de ces résultats, qu'il est impossible de prédire, doit malgré tout être anticipée et préparée pour faciliter leur appropriation par la communauté oncologique et éviter une utilisation inadaptée (cf. recommandation 5).

Recommandations de santé publique

Au regard de l'ensemble des données analysées, le groupe de travail émet des recommandations dans le cadre de la prévention primaire des cancers et du parcours de soin des patients atteints d'un cancer.

Dans le cadre de la prévention primaire des cancers

Recommandations destinées à tous les acteurs de la prévention

1. **Informé le grand public qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques il n'est pas justifié de pratiquer le jeûne ou un régime restrictif dans un objectif de prévention des cancers.**
2. **Faire connaître au grand public les recommandations pour la prévention nutritionnelle des cancers.** Ces recommandations, fondées sur des évaluations des niveaux de preuve, sont régulièrement actualisées, et diffusées par l'INCa⁶⁴ et le réseau NACRe⁶⁵.

⁶⁴ Voir le dossier d'information sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer

⁶⁵ Voir le dossier d'information sur le site du réseau NACRe : www.inra.fr/nacre/Prevention-primaire/Objectifs-prioritaires-pour-la-prevention-nutritionnelle-des-cancers

Dans le cadre du parcours de soin des patients atteints d'un cancer

Recommandations destinées aux patients

3. En l'état actuel des connaissances scientifiques, il est recommandé de ne pas pratiquer le jeûne ou un régime restrictif au cours de la prise en charge d'un cancer.⁶⁶
4. Si, malgré cette recommandation, vous souhaitez pratiquer le jeûne ou un régime restrictif, informez de votre projet votre médecin traitant et votre oncologue référent, afin de mettre en place une évaluation et une surveillance diététique et nutritionnelle.

Recommandations destinées aux professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin en oncologie

5. Mettre en place des programmes de formation des soignants sur les médecines complémentaires et sur les régimes de restriction glucido-calorique, pour faciliter le dialogue avec les patients.
6. Mettre en place des actions de sensibilisation des patients aux risques des régimes de restriction glucido-calorique.

Dans le cas des patients atteints de cancer qui souhaitent pratiquer le jeûne ou un régime restrictif,

7. Proposer et mettre en place une évaluation diététique et nutritionnelle préalable à tout régime de restriction glucido-calorique.
8. En cas de dénutrition ou de risque important de dénutrition, et en cas de diabète, recommander de ne pas pratiquer un régime de restriction glucido-calorique.
9. Adresser tout patient suivant un régime de restriction glucido-calorique à un diététicien ou à un médecin nutritionniste.
10. Proposer et mettre en place une surveillance diététique et nutritionnelle régulière pendant toute la durée du régime de restriction glucido-calorique :

Modalités d'accompagnement pour le suivi nutritionnel de ces patients :

- Fixer des objectifs clairs et des limites précises (perte de poids maximum, perte de masse musculaire ou de force musculaire maximum) ;
- Surveiller le poids (fréquence hebdomadaire) ;
- Évaluer la force musculaire par *Hand Grip Test* (mesure de la force de préhension de la main) à chaque consultation (idéalement toutes les 2 semaines), et idéalement déterminer la composition corporelle (par exemple par impédancemétrie) ;
- Faire une évaluation diététique de l'alimentation pendant et en dehors des périodes de restriction ;
- Vérifier la fonction rénale et l'apparition de carences par un bilan biologique mensuel (ionogramme sanguin, urée, créatinine, numération-formule sanguine, plaquettes, taux de prothrombine, temps de céphaline activée, vitaminémie D, B9, B1).

Le groupe de travail propose aux acteurs de la santé publique en nutrition et/ou cancer (agences sanitaires françaises, sociétés savantes, associations de professionnels de santé, intervenants dans les formations des professionnels de santé), aux associations de patients et aux médias de relayer ces recommandations auprès des professionnels de santé, des patients et du grand public.

⁶⁶ En dehors d'essais cliniques visant à évaluer l'impact de ces régimes sur la maladie.

Recommandations pour la recherche

Recherche en sciences humaines et sociales

Il est important de mieux comprendre l'historicité et la contemporanéité du jeûne comme fait social et ses implications en santé publique, par :

- un approfondissement des connaissances des processus socio-historiques en lien avec la construction du jeûne moderne et du jeûne thérapeutique et ses évolutions actuelles, la circulation des idées, les processus de réforme alimentaire dans laquelle s'intègre la pensée du jeûne, les processus de construction des preuves scientifiques, les arènes médiatiques des débats et controverses sur le jeûne ;
- une identification et caractérisation des jeûneurs en France, leurs motivations, leurs pratiques, leurs représentations, leurs réseaux ;
- une analyse de la cohabitation et de la recomposition entre les domaines religieux et de la santé ;
- un approfondissement de la connaissance de la pratique du jeûne, à partir d'études sur la sémantique du jeûne (en français et dans d'autres langues étrangères), les lieux et les espaces sociaux ;
- un approfondissement de la connaissance sur les promoteurs du jeûne, les coûts du jeûne, l'offre commerciale, les retombées financières et les liens d'intérêt ;
- un approfondissement des connaissances du jeûne thérapeutique afin de comprendre pourquoi et comment des personnes malades, et notamment atteintes de cancer ont recours à un jeûne, ou souhaitent y avoir recours, comprendre les façons dont les médecins (et le monde médical en général) prennent en compte ou non les demandes de jeûne de leurs patients, et comprendre comment se construisent les expériences du jeûne au quotidien.

Recherche clinique

Il est important de vérifier les bénéfices supposés des régimes au cours des cancers sans ou avec traitement anticancéreux, mais aussi en prévention primaire et tertiaire, par :

- des études pilotes étudiant l'effet du jeûne complet et de différentes formes de jeûnes (en association ou non avec de l'activité physique) sur l'effet antiprolifératif éventuel et le métabolisme tumoral et analysant les paramètres permettant de sécuriser la prescription du jeûne (évitant le risque de dénutrition) ;
- des études contrôlées randomisées comparant un ou plusieurs régimes de restriction glucido-calorique et un régime contrôle standard dans les situations de traitement anticancéreux sans risque de dénutrition, dont les critères de jugement seront l'incidence des toxicités grade III et IV, la survie sans progression et la survie globale, l'état nutritionnel (poids, masse musculaire), la qualité de vie, et les toxicités tardives telles que l'incidence de cancers secondaires en lien avec les traitements (néo)adjuvants.
- des études contrôlées randomisées comparant différents niveaux d'apports protéiques et un régime contrôle standard dans les situations de traitement anticancéreux sans risque de dénutrition, dont les critères de jugement seront l'incidence des toxicités grade III et IV, la survie sans progression et la survie globale, l'état nutritionnel (poids, masse musculaire), la qualité de vie et les toxicités tardives telles que l'incidence de cancers secondaires en lien avec les traitements (néo)adjuvants. ;
- des études contrôlées randomisées comparant un ou plusieurs régimes de restriction glucido-calorique et un contrôle sans régime, sur une période longue (plusieurs mois ou années) dans des populations à risque élevé de cancer et/ou de surpoids ou d'obésité, dont les critères de jugement seront l'incidence de cancer, l'incidence de cancer métastatique, la survie globale et la survie nette (absence de mortalité par cancer), l'état nutritionnel, et qui différencieront l'effet lié au type de régime et l'effet lié à la modification de l'IMC qui est un facteur de pronostic validé dans de nombreux cancers.

Les études cliniques analysant l'intérêt d'un régime de restriction calorique ou glucidique devront prendre en compte les aspects psychologiques et spirituels associés à ces pratiques (conviction de s'auto-administrer un traitement efficace, pratiques spirituelles ou techniques de relaxation associées, effet de groupe le cas échéant...), en particulier pour l'évaluation des symptômes liés à la qualité de vie.

Recherche épidémiologique

Il est important de mieux connaître au sein de larges populations (population générale ou patients) les déterminants du recours à la pratique du jeûne et des régimes restrictifs, et les facteurs associés, par :

- l'analyse des pratiques du jeûne (jeûne intermittent, jeûne alterné, jeûne nocturne...) ;
- L'analyse des raisons conduisant à la pratique du jeûne au cours des cancers et les interactions avec les autres médecines complémentaires, la consommation de compléments alimentaires ;
- l'analyse de l'impact des pratiques de jeûne sur l'observance des traitements anticancéreux et l'adhésion au parcours de soins ;
- des études de cohorte ou cas-témoins évaluant un ou plusieurs régimes de restriction glucido-calorique, sur une période longue (plusieurs mois ou années) en population générale, chez des sujets à risque élevé de cancer et/ou de surpoids ou d'obésité, dont les critères de jugement seront l'incidence de cancer, l'incidence de cancer métastatique, la survie globale et la survie nette (absence de mortalité par cancer), l'état nutritionnel.

Recherche expérimentale

Il reste à approfondir la compréhension des différences d'effet constatées selon les conditions expérimentales, par :

- l'analyse des résultats obtenus avec différentes durées de jeûne, de restriction calorique et de régime cétogène chez des animaux porteurs de cancer sans et avec traitement anticancéreux, dans des conditions expérimentales optimisées : groupes témoins dont l'alimentation est contrôlée (non *ad libitum*) ; suivi de l'évolution du poids et de l'activité physique dans le cadre ou non d'environnements enrichis ; animaux d'âges différents ; tumeurs cachectisantes ou non.
- l'évaluation des critères/indicateurs de réponse et de non-réponse aux régimes de restriction glucido-calorique.

Plus généralement, il est recommandé de favoriser l'interdisciplinarité lors des échanges scientifiques et l'élaboration des projets de recherche dans cette thématique.

Le groupe de travail propose aux acteurs de la recherche en nutrition et/ou cancer (équipes de recherche, sociétés savantes, instituts thématiques et réseau de recherche, associations de patients, financeurs publics et privés) de diffuser ces recommandations afin qu'elles soient largement prises en compte.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012;7(5):e36197.
- Ahmed MH, Abdu TA. Diabetes and Ramadan: an update on use of glycemic therapies during fasting. *Ann Saudi Med*. 2011 Jul-Aug;31(4):402-6.
- Albrecht TA, Anderson JG, Jones R, Bourguignon C, Taylor AG. A complementary care study combining flaxseed oil, caffeine, fasting, and exercise in women diagnosed with advanced ovarian cancer: findings from a case study. *Holist Nurs Pract*. 2012 Nov-Dec;26(6):308-16.
- Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 15;19(14):3905-13.
- Alterman AL, Fornabaio DM, Kim YS, Stackpole CW. The role of intratumor environment in determining spontaneous metastatic activity of a B16 melanoma clone. *Invasion Metastasis*. 1989;9(4):242-53.
- 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*. 2014 Aug 15;5(15):6063-75.
- Al-Wahab Z, Mert I, Tebbe C, Chhina J, Hijaz M, Morris RT, et al. Metformin prevents aggressive ovarian cancer growth driven by high-energy diet: similarity with calorie restriction. *Oncotarget*. 2015 May 10;6(13):10908-23.
- ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. 2000.
- Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R. Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. *Toxicol Pathol*. 2009 Jan;37(1):47-51.
- Andreou KK, Morgan PR. Effect of dietary restriction on induced hamster cheek pouch carcinogenesis. *Arch Oral Biol*. 1981;26(6):525-31.
- Andrieu B, Sirost O. Introduction l'écologie corporelle. *Sociétés*. 2014;125(3):5-10.
- Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY)*. 2010 Nov;2(11):760-74.
- Anses. Nutrition et cancer. Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers. Maisons-Alfort: Anses Editions; 2011. 75 p.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48.
- Artzi M, Liberman G, Vaisman N, Bokstein F, Vitinshtein F, Aizenstein O, et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *J Neurooncol*. 2017 Apr;132(2):267-75.
- Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*. 2012 May;21(4):237-40.

- Baubérot A. Histoire du naturisme : le mythe du retour à la nature. Rennes: Presses Universitaires de Rennes; 2004. 380 p.
- Bégot A. Médecines parallèles et cancer : une étude sociologique. Paris: L'Harmattan; 2010. 204 p.
- Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Oct;1114:69-78.
- Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget.* 2015 May 20;6(14):11806-19.
- Birt DF, Barnett T, Pour PM, Copenhaver J. High-fat diet blocks the inhibition of skin carcinogenesis and reductions in protein kinase C by moderate energy restriction. *Mol Carcinog.* 1996 Jun;16(2):115-20.
- 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.* 1995 Sep-Oct;23(5):570-82.
- Blagosklonny MV. Rapalogs in cancer prevention: anti-aging or anticancer? *Cancer Biol Ther.* 2012 Dec;13(14):1349-54.
- Boëtsch G, Cocaul-André M. Jeûne et santé : approche anthropologique. In: Esnouf C, Fioramonti J, Laurieux B. *L'alimentation à découvert.* CNRS; 2015. p. 176-7.
- Bost F, Decoux-Poullot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? *Oncogenesis.* 2016 Jan 18;5:e188.
- Bragazzi NL. Ramadan fasting and chronic kidney disease: A systematic review. *J Res Med Sci.* 2014 Jul;19(7):665-76.
- Bragazzi NL, Briki W, Khabbache H, Rammouz I, Mnadla S, Demaj T, et al. Ramadan fasting and infectious diseases: a systematic review. *J Infect Dev Ctries.* 2015a Nov;9(11):1186-94.
- Bragazzi NL. Ramadan fasting and chronic kidney disease: does estimated glomerular filtration rate change after and before Ramadan? Insights from a mini meta-analysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015b;8:53-7.
- Branco AF, Ferreira A, Simoes RF, Magalhaes-Novais S, Zehowski C, Cope E, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2016 Mar;46(3):285-98.
- 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.* 2013 Oct;48(10):1120-8.
- Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.* 2015 Jul 7;22(1):86-99.
- Bronson RT, Lipman RD. Reduction in rate of occurrence of age related lesions in dietary restricted laboratory mice. *Growth Dev Aging.* 1991 Fall;55(3):169-84.
- Broom A, Tovey P. *Therapeutic Pluralism: Exploring the Experiences of Cancer Patients and Professionals.* London: Routledge; 2008. 168 p.
- Brown CE, Barnes LL, Sperling G, Mc CC. Radio active calcium osteosarcomas and squamous carcinomas: influence of dietary restriction and retarded growth on incidence. *Cancer Res.* 1960 Apr;20:329-34.

- Bunk B, Zhu P, Klinga K, Berger MR, Schmahl D. Influence of reducing luxury calories in the treatment of experimental mammary carcinoma. *Br J Cancer*. 1992 Jun;65(6):845-51.
- Caffa I, D'Agostino V, Damonte P, Soncini D, Cea M, Monacelli F, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*. 2015 May 20;6(14):11820-32.
- Cangemi A, Fanale D, Rinaldi G, Bazan V, Galvano A, Perez A, et al. Dietary restriction: could it be considered as speed bump on tumor progression road? *Tumour Biol*. 2016 Jun;37(6):7109-18.
- Caso J, Masko EM, li JA, Poulton SH, Dewhirst M, Pizzo SV, et al. The effect of carbohydrate restriction on prostate cancer tumor growth in a castrate mouse xenograft model. *Prostate*. 2013 Apr;73(5):449-54.
- Chambouvet P. Le jeûne thérapeutique conséquences métaboliques, pratiques, intérêts et limites en santé. Thèse de Pharmacie: Lyon 1; 2016.
- Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014 Mar;117(1):125-31.
- Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006863.
- Chen X, Lin X, Li M. Comprehensive modulation of tumor progression and regression with periodic fasting and refeeding circles via boosting IGF1R-3 loops and NK responses. *Endocrinology*. 2012 Oct;153(10):4622-32.
- Chen Y, Ling L, Su G, Han M, Fan X, Xun P, et al. Effect of Intermittent versus Chronic Calorie Restriction on Tumor Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Sci Rep*. 2016 Sep 22;6:33739.
- Cheney KE, Liu RK, Smith GS, Meredith PJ, Mickey MR, Walford RL. The effect of dietary restriction of varying duration on survival, tumor patterns, immune function, and body temperature in B10C3F1 female mice. *J Gerontol*. 1983 Jul;38(4):420-30.
- Chiara M, Sesca E, Binasco V, Tessitore L. Fasting/refeeding enhances the development of mammary tumors induced by methylnitrosourea in the rat. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1996 Jul-Aug;72(7-8):211-6.
- Chiba T, Tamashiro Y, Park D, Kusudo T, Fujie R, Komatsu T, et al. A key role for neuropeptide Y in lifespan extension and cancer suppression via dietary restriction. *Sci Rep*. 2014;4:4517.
- Cioli V, Silvestrini B. Comparative effects of heating and fasting in mice, with particular reference to development of Sarcoma 180. *Br J Cancer*. 1971 Mar;25(1):149-57.
- Cobb R, Elder C. *Participation in American Politics: The Dynamics of Agenda-Building*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1983. 196 p.
- Cohen P, Legrand E. Alimentation et cancers. *Personnes atteintes et autorités alternatives*. *Anthropologie & Santé* 2011a;2.
- Cohen P, Rossi I. Le pluralisme thérapeutique en mouvement. *Anthropologie & Santé*. 2011b;2.
- Cohen P, Sarradon-Eck A, Rossi I, Shmitz O, Legrand E. Cancer et pluralisme thérapeutique. *Enquête auprès des malades et des institutions médicales en France, Belgique et Suisse*. Paris: L'Harmattan; 2016. 284 p.
- Curry NL, Mino-Kenudson M, Oliver TG, Yilmaz OH, Yilmaz VO, Moon JY, et al. Pten-null tumors cohabiting the same lung display differential AKT activation and sensitivity to dietary restriction. *Cancer Discov*. 2013 Aug;3(8):908-21.

- Dancso B, Spiro Z, Arslan MA, Nguyen MT, Papp D, Csermely P, et al. The heat shock connection of metabolic stress and dietary restriction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010 Feb;11(2):139-45.
- Dang MT, Wehrli S, Dang CV, Curran T. The Ketogenic Diet Does Not Affect Growth of Hedgehog Pathway Medulloblastoma in Mice. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133633.
- D'Aronzo M, Vinciguerra M, Mazza T, Panebianco C, Saracino C, Pereira SP, et al. Fasting cycles potentiate the efficacy of gemcitabine treatment in in vitro and in vivo pancreatic cancer models. *Oncotarget*. 2015 Jul 30;6(21):18545-57.
- de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell*. 2014 Jun 19;157(7):1515-26.
- de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.
- Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003 Sep 20;106(5):766-70.
- Dixon S. Unconventional Diets in Cancer Care. *Today's Dietitian*. 2016 December;18(12):42.
- Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016 Jun 10;16:360.
- Drouard A. Le régime alimentaire du Dr Carton et les régimes « naturels ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1998;33(2):89-94.
- Duggan C, Xiao L, Terry MB, McTiernan A. No effect of weight loss on LINE-1 methylation levels in peripheral blood leukocytes from postmenopausal overweight women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014 Sep;22(9):2091-6.
- Duggan C, Tapsoba Jde D, Wang CY, McTiernan A. Dietary Weight Loss and Exercise Effects on Serum Biomarkers of Angiogenesis in Overweight Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res*. 2016 Jul 15;76(14):4226-35.
- Duffy PH, Lewis SM, Mayhugh MA, Trotter RW, Latendresse JR, Thorn BT, et al. The effects of different levels of dietary restriction on neoplastic pathology in the male Sprague-Dawley rat. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Dec;16(6):448-56.
- Eden E, Edstrom S, Bennegard K, Schersten T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res*. 1984 Apr;44(4):1718-24.
- Ehrenberg A. *Le Culte de la performance*. Paris: Calmann-Lévy; 1991. 336 p.
- Elson LA, Haddow A. The inhibitory action of 1:2:5:6-dibenzanthracene on the growth of the Walker carcinoma 256 in rats maintained on high and low protein diets. *Br J Cancer*. 1947 Mar;1(1):97-101.
- Emami-Naini A, Roomizadeh P, Baradaran A, Abedini A, Abtahi M. Ramadan fasting and patients with renal diseases: A mini review of the literature. *J Res Med Sci*. 2013 Aug;18(8):711-6.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Jun 04;330(7503):1304-5.

- Farazi M, Nguyen J, Goldufsky J, Linnane S, Lukaesko L, Weinberg AD, et al. Caloric restriction maintains OX40 agonist-mediated tumor immunity and CD4 T cell priming during aging. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jun;63(6):615-26.
- Fassin D. Le sens de la santé. *Anthropologie des politiques de la vie.* In: Saillant F, Genest S. *Anthropologie médicale Ancrages locaux, défis globaux.* Economica; 2005. p. 383-99.
- Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res.* 1997a Sep 15;57(18):3979-88.
- Fay MP, Freedman LS. Meta-analyses of dietary fats and mammary neoplasms in rodent experiments. *Breast Cancer Res Treat.* 1997b Nov-Dec;46(2-3):215-23.
- Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J.* 2008 Aug;42(4):256-63.
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015 Jan;31(1):1-13.
- Ferguson DJ, Trotman N. Toxicity and inanition in cancer chemotherapy. Effect of brief starvation on survival rates of mice so treated. *JAMA.* 1961 Nov 18;178:726-9.
- Fernandes G, Yunis EJ, Good RA. Suppression of adenocarcinoma by the immunological consequences of calorie restriction. *Nature.* 1976 Oct 7;263(5577):504-7.
- Fernandes G, Chandrasekar B, Troyer DA, Venkatraman JT, Good RA. Dietary lipids and calorie restriction affect mammary tumor incidence and gene expression in mouse mammary tumor virus/v-Ha-ras transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jul 3;92(14):6494-8.
- Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition.* 2012 Oct;28(10):1028-35.
- Fischer WH, Lutz WK. Mouse skin papilloma formation by chronic dermal application of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene is not reduced by diet restriction. *Carcinogenesis.* 1994 Jan;15(1):129-31.
- Fokidis HB, Yieng Chin M, Ho VW, Adomat HH, Soma KK, Fazli L, et al. A low carbohydrate, high protein diet suppresses intratumoral androgen synthesis and slows castration-resistant prostate tumor growth in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jun;150:35-45.
- Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013 Oct 30;209(3):253-8.
- Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec;84(6):1456-62.
- Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Feb;15(1):3-9.
- Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009 Mar;25(2):144-50.
- Fontana L, Adelaiye RM, Rastelli AL, Miles KM, Ciamporcero E, Longo VD, et al. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models. *Oncotarget.* 2013 Dec;4(12):2451-61.

- Fontán-Lozano A, Lopez-Lluch G, Delgado-Garcia JM, Navas P, Carrion AM. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol.* 2008 Oct;38(2):167-77.
- Ford NA, Nunez NP, Holcomb VB, Hursting SD. IGF1 dependence of dietary energy balance effects on murine Met1 mammary tumor progression, epithelial-to-mesenchymal transition, and chemokine expression. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Feb;20(1):39-51.
- Fredericks R. Fasting: an exceptional human experience. All things publications, AuthorHouse; 2013. 546 p.
- Galet C, Gray A, Said JW, Castor B, Wan J, Beltran PJ, et al. Effects of calorie restriction and IGF-1 receptor blockade on the progression of 22Rv1 prostate cancer xenografts. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13782-95.
- Gasior M, Rogawski MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav Pharmacol.* 2006 Sep;17(5-6):431-9.
- Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Nov;11(6):686-92.
- Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G. Light and shadows of dietary protein restriction in elderly with chronic kidney disease. *Nutrition.* 2013 Sep;29(9):1090-3.
- Giovannella BC, Shepard RC, Stehlin JS, Venditti JM, Abbott BJ. Calorie restriction: effect on growth of human tumors heterotransplanted in nude mice. *J Natl Cancer Inst.* 1982 Feb;68(2):249-57.
- Gluschnaider U, Hertz R, Ohayon S, Smeir E, Smets M, Pikarsky E, et al. Long-chain fatty acid analogues suppress breast tumorigenesis and progression. *Cancer Res.* 2014 Dec 1;74(23):6991-7002.
- Goldenberg MJ. On evidence and evidence-based medicine: lessons from the philosophy of science. *Soc Sci Med.* 2006 Jun;62(11):2621-32.
- Good B. Comment faire de l'anthropologie médicale ? *Médecine, rationalité et vécu. Empêcheurs de penser rond;* 1998. 434 p.
- Goodgame JT, Jr., Lowry SF, Reilly JJ, Jones DC, Brennan MF. Nutritional manipulations and tumor growth. I. The effects of starvation. *Am J Clin Nutr.* 1979 Nov;32(11):2277-84.
- Goraya N, Wesson DE. Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Nov;21(6):635-40.
- Gropper L, Shimkin MB. Combination therapy of 3-methylcholanthrene-induced mammary carcinoma in rats: effect of chemotherapy, ovariectomy, and food restriction. *Cancer Res.* 1967 Jan;27(1):26-32.
- Grossmann ME, Yang DQ, Guo Z, Potter DA, Cleary MP. Metformin Treatment for the Prevention and/or Treatment of Breast/Mammary Tumorigenesis. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 Apr 1;1(5):312-23.
- Habermann N, Makar KW, Abbenhardt C, Xiao L, Wang CY, Utsugi HK, et al. No effect of caloric restriction or exercise on radiation repair capacity. *Med Sci Sports Exerc.* 2015 May;47(5):896-904.
- Han X, Ren J. Caloric restriction and heart function: is there a sensible link? *Acta Pharmacol Sin.* 2010 Sep;31(9):1111-7.
- Harhaji-Trajkovic L, Arsikin K, Kravic-Stevovic T, Petricevic S, Tovilovic G, Pantovic A, et al. Chloroquine-mediated lysosomal dysfunction enhances the anticancer effect of nutrient deprivation. *Pharm Res.* 2012 Aug;29(8):2249-63.

- Harvell DM, Strecker TE, Xie B, Pennington KL, McComb RD, Shull JD. Dietary energy restriction inhibits estrogen-induced mammary, but not pituitary, tumorigenesis in the ACI rat. *Carcinogenesis*. 2002 Jan;23(1):161-9.
- Harvey AE, Lashinger LM, Hays D, Harrison LM, Lewis K, Fischer SM, et al. Calorie restriction decreases murine and human pancreatic tumor cell growth, nuclear factor-kappaB activation, and inflammation-related gene expression in an insulin-like growth factor-1-dependent manner. *PLoS One*. 2014;9(5):e94151.
- Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature biotechnology*. 2014 Jan;32(1):40-51.
- Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Feb;38(2):196-204.
- Hermansky F, Volek V, Possnerova V. Serum lactic dehydrogenase activity in mice with transplanted leukaemia with respect to caloric restriction and resistance. *Neoplasma*. 1959;6:125-31.
- Herranz D, Iglesias G, Munoz-Martin M, Serrano M. Limited role of Sirt1 in cancer protection by dietary restriction. *Cell Cycle*. 2011 Jul 1;10(13):2215-7.
- Higami Y, Yu BP, Shimokawa I, Masoro EJ, Ikeda T. Duration of dietary restriction: an important determinant for the incidence and age of onset of leukemia in male F344 rats. *J Gerontol*. 1994 Sep;49(5):B239-44.
- Higami Y, Yu BP, Shimokawa I, Bertrand H, Hubbard GB, Masoro EJ. Anti-tumor action of dietary restriction is lesion-dependent in male Fischer 344 rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 Mar;50(2):B72-7.
- Ho VW, Leung K, Hsu A, Luk B, Lai J, Shen SY, et al. A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res*. 2011 Jul 1;71(13):4484-93.
- Hodgson DM, Chiappelli F, Kung M, Tio DL, Morrow NS, Taylor AN. Effect of acute dietary restriction on the colonization of MADB106 tumor cells in the rat. *Neuroimmunomodulation*. 1996 Nov-Dec;3(6):371-80.
- Hodgson DM, Chiappelli F, Morrow NS, Taylor AN. Chronic dietary restriction influences tumor metastasis in the rat: parametric considerations. *Nutr Cancer*. 1997;28(2):189-98.
- Huisman SA, Bijman-Lagcher W, JN IJ, Smits R, de Bruin RW. Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumor effect in Apc15lox mutant mice. *Cell Cycle*. 2015;14(14):2333-9.
- Huisman SA, de Bruijn P, Ghobadi Moghaddam-Helmantel IM, JN IJ, Wiemer EA, Mathijssen RH, et al. Fasting protects against the side effects of irinotecan treatment but does not affect anti-tumour activity in mice. *Br J Pharmacol*. 2016 Mar;173(5):804-14.
- Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Hirasawa R, Sakai N, Yano H, et al. Low-protein diet promotes sodium chloride-enhanced gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Cancer Lett*. 1999 Jul 1;141(1-2):117-22.
- INCa. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. Collection Etat des lieux et des connaissances. 2015. 106 p.
- Inserm. Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. 2014. 114 p.
- Iskandar WJ, Handjaja CT, Salama N, Anasy N, Ardianto MF, Kusumadewi D. Evidence-based case report: acute diabetic complication risks of Ramadan fasting in type 2 diabetics. *Acta Med Indones*. 2013 Jul;45(3):235-9.

- Jahromi SR, Sahraian MA, Ashtari F, Ayromlou H, Etemadifar M, Ghaffarpour M, et al. Islamic fasting and multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:56.
- Javadi MA, Assadi M, Einollahi B, Rabei HM, Afarid M. The effects of Ramadan fasting on the health and function of the eye. *J Res Med Sci.* 2014 Aug;19(8):786-91.
- Jiang W, Zhu Z, Thompson HJ. Effects of limiting energy availability via diet and physical activity on mammalian target of rapamycin-related signaling in rat mammary carcinomas. *Carcinogenesis.* 2013 Feb;34(2):378-87.
- Jounin N, Palomares É, Rabaud A. Ethnicisations ordinaires, voix minoritaires. *Sociétés contemporaines.* 2008;70(2):7-23.
- Juteau D. L'ethnicité et ses frontières. Montréal: Presses Universitaires de Montréal; 1999. 226 p.
- Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature.* 2009 Apr 9;458(7239):725-31.
- Kalsi DS. What is the effect of fasting on the lifespan of neurons? *Ageing Res Rev.* 2015 Nov;24(Pt B): 160-5.
- Kaysen GA, Odabaei G. Dietary protein restriction and preservation of kidney function in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013;35(1-3):22-5.
- Keenan KP, Laroque P, Soper KA, Morrissey RE, Dixit R. The effects of overfeeding and moderate dietary restriction on Sprague-Dawley rat survival, pathology, carcinogenicity, and the toxicity of pharmaceutical agents. *Exp Toxicol Pathol.* 1996 Feb;48(2-3):139-44.
- Kim HS, Masko EM, Poulton SL, Kennedy KM, Pizzo SV, Dewhirst MW, et al. Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Oct;110(7):1062-9.
- Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kammerer U. Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016a;11(5):e0155050.
- Klement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis.* 2016b;5:e193.
- Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes.* 2016c;9(1):143.
- Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: II. Protocol of a randomised phase I study (KETOCOMP). *Clin Nutr ESPEN.* 2016d Apr;12:e1-e6.
- Konno A, Hishinuma K, Hashimoto Y, Kimura S, Nishimura T. Dietary restriction reduces the incidence of 3-methylcholanthrene-induced tumors in mice: close correlation with its potentiating effect on host T cell functions. *Cancer Immunol Immunother.* 1991;33(5):293-8.
- Kopeina GS, Senichkin VV, Zhivotovsky B. Caloric restriction - A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Jan;1867(1):29-41.
- Kopelovich L, Fay JR, Sigman CC, Crowell JA. The mammalian target of rapamycin pathway as a potential target for cancer chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1330-40.
- Kulak D, Polotsky AJ. Should the ketogenic diet be considered for enhancing fertility? *Maturitas.* 2013 Jan;74(1):10-3.

- Kuntz S, Mazerbourg S, Boisbrun M, Cerella C, Diederich M, Grillier-Vuissoz I, et al. Energy restriction mimetic agents to target cancer cells: comparison between 2-deoxyglucose and thiazolidinediones. *Biochem Pharmacol.* 2014 Nov 1;92(1):102-11.
- Lagopoulos L, Sunahara GI, Wurzner H, Dombrowsky I, Stalder R. The effects of alternating dietary restriction and ad libitum feeding of mice on the development of diethylnitrosamine-induced liver tumours and its correlation to insulinaemia. *Carcinogenesis.* 1991 Feb;12(2):311-5.
- Lambert H. Accounting for EBM: notions of evidence in medicine. *Soc Sci Med.* 2006 Jun;62(11):2633-45.
- Lamming DW, Cummings NE, Rastelli AL, Gao F, Cava E, Bertozzi B, et al. Restriction of dietary protein decreases mTORC1 in tumors and somatic tissues of a tumor-bearing mouse xenograft model. *Oncotarget.* 2015 Oct 13;6(31):31233-40.
- Laplantine F. *Anthropologie de la maladie.* Payot; 1986. 411 p.
- Lashinger LM, Harrison LM, Rasmussen AJ, Logsdon CD, Fischer SM, McArthur MJ, et al. Dietary energy balance modulation of Kras- and Ink4a/Arf+/-driven pancreatic cancer: the role of insulin-like growth factor-I. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013 Oct;6(10):1046-55.
- Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Herberg S. Comment passer du niveau de preuve aux recommandations de santé publique ? *FFAS.* 2011 Septembre; Lettre scientifique n°2:1-4.
- Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 7;4(124):124ra27.
- Lee C, Longo V. Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging. *F1000Res.* 2016a;5.
- Lee SW, Lee JY, Tan CS, Wong CP. Strategies to Make Ramadan Fasting Safer in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016b Jan;95(2):e2457.
- Lemar J. L'appellation "jeûne thérapeutique" est-elle fondée ou usurpée ? éléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme. Thèse d'exercice : Médecine: Grenoble 1; 2011.
- Lepiller O. Critiques de l'alimentation industrielle et valorisations du naturel : sociologie historique d'une « digestion » difficile (1968-2010). Thèse de sociologie: Université de Toulouse 2; 2012.
- Lepillier O. La bouffe industrielle à la casserole. Les effets de la critique de l'alimentation industrielle par l'alimentation et les diététiques alternatives. In: Depecker T, Lhuissier A, Maurice A. *La juste mesure : Une sociologie historique des normes alimentaires.* Presses universitaires de Rennes, Presses universitaires Francois Rabelais; 2013. p. 75-95.
- Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab.* 2014 Mar 4;19(3):407-17.
- Li C, Bai X, Wang S, Tomiyama-Miyaji C, Nagura T, Kawamura T, et al. Immunopotential of NKT cells by low-protein diet and the suppressive effect on tumor metastasis. *Cell Immunol.* 2004 Sep-Oct;231(1-2):96-102.
- Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Med.* 2011;9:98.
- Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013 Dec;23(6):613-20.

- Lin BQ, Zeng ZY, Yang SS, Zhuang CW. Dietary restriction suppresses tumor growth, reduces angiogenesis, and improves tumor microenvironment in human non-small-cell lung cancer xenografts. *Lung Cancer*. 2013 Feb;79(2):111-7.
- Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115147.
- Marchal J, Perret M, Aujard F. [Caloric restriction in primates: how efficient as an anti-aging approach?]. *Med Sci (Paris)*. 2012 Dec;28(12):1081-6.
- Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):1049-55.
- Marini C, Bianchi G, Buschiazzo A, Ravera S, Martella R, Bottoni G, et al. Divergent targets of glycolysis and oxidative phosphorylation result in additive effects of metformin and starvation in colon and breast cancer. *Sci Rep*. 2016;6:19569.
- Martin B, Golden E, Carlson OD, Egan JM, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction: impact upon pituitary function and reproduction. *Ageing Res Rev*. 2008 Jul;7(3):209-24.
- Martin B, Ji S, Maudsley S, Mattson MP. "Control" laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Apr 06;107(14):6127-33.
- Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD001903.
- Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle*. 2010 Mar 15;9(6):1057-64.
- Martinez D, Cox S, Lukassewycz OA, Murphy WH. Immune mechanisms in leukemia: suppression of cellular immunity by starvation. *J Natl Cancer Inst*. 1975 Oct;55(4):935-9.
- Masko EM, Thomas JA, 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, Phillips TE, Poulton SH, et al. Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Sep;3(9):1124-31.
- Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):318-21.
- McCumbee WD, Lebovitz HE. Chondrosarcoma growth: influence of diabetes, caloric restriction, and insulin treatment. *Am J Physiol*. 1981 Aug;241(2):E129-35.
- Meynet O, Zunino B, Happo L, Pradelli LA, Chiche J, Jacquin MA, et al. Caloric restriction modulates Mcl-1 expression and sensitizes lymphomas to BH3 mimetic in mice. *Blood*. 2013 Oct 3;122(14):2402-11.
- Meynet O, Ricci JE. Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Trends Mol Med*. 2014 Aug;20(8):419-27.
- Michalsen A. Prolonged fasting as a method of mood enhancement in chronic pain syndromes: a review of clinical evidence and mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Apr;14(2):80-7.
- Ministère des solidarités et de la santé. Fiche d'information « Le jeûne à visée préventive ou thérapeutique ». 2015 :1-2.

- Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes). Guide santé et dérives sectaires. La documentation française. 2012 :1-201.
- Morscher RJ, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Mayr JA, Lang R, Neureiter D, et al. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129802.
- Mukherjee P, El-Abadi MM, Kasperzyk JL, Raney MK, Seyfried TN. Dietary restriction reduces angiogenesis and growth in an orthotopic mouse brain tumour model. *Br J Cancer*. 2002 May 20;86(10):1615-21.
- Mukherjee P, Abate LE, Seyfried TN. Antiangiogenic and proapoptotic effects of dietary restriction on experimental mouse and human brain tumors. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5622-9.
- Mukhopadhyay P, Gupta JD, Sanyal U, Das S, Senyal U. Influence of dietary restriction and soyabean supplementation on the growth of a murine lymphoma and host immune function. *Cancer Lett*. 1994 Apr 1;78(1-3):151-7.
- Nakagawa S, Lagisz M, Hector KL, Spencer HG. Comparative and meta-analytic insights into life extension via dietary restriction. *Aging Cell*. 2012 Jun;11(3):401-9.
- Napoli E, Duenas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Front Pediatr*. 2014;2:69.
- Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995 Apr;14(2):202-8.
- 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*. 2012 Feb;19(1):57-68.
- NTP. Effect of Dietary Restriction on Toxicology and Carcinogenesis Studies in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1997 Sep;460:1-414.
- Ohno T, Cardullo AC. Effect of caloric restriction on neoplasm growth. *Mt Sinai J Med*. 1983 Jul-Aug;50(4):338-42.
- 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.
- Omar HA, Berman-Booty L, Weng JR. Energy restriction: stepping stones towards cancer therapy. *Future Oncol*. 2012 Dec;8(12):1503-6.
- Omar HA, Salama SA, Arafa el SA, Weng JR. Antitumor effects of energy restriction-mimetic agents: thiazolidinediones. *Biol Chem*. 2013 Jul;394(7):865-70.
- Oronsky BT, Oronsky N, Fanger GR, Parker CW, Caroen SZ, Lybeck M, et al. Follow the ATP: tumor energy production: a perspective. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(9):1187-98.
- Ouedraogo AP. Food and the purification of society: Dr. Paul Carton and vegetarianism in interwar France. *Soc Hist Med*. 2001 Aug;14(2):223-45.
- Pani G. Neuroprotective effects of dietary restriction: Evidence and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Apr;40:106-14.

- Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:474296.
- Pavelic K, Radic S, Pavelic J. Different endocrinological properties, growth rate and sensitivity to chemotherapy of aplastic mammary carcinoma in normo- and hypoglycemic phase of tumor growth. *Res Exp Med (Berl).* 1982;181(1):63-76.
- Pearson AE. The effects of reduction in food intake on growth and differentiation of a squamous-celled carcinoma in mice, with special reference to experimental chemotherapy. *Br J Cancer.* 1957 Sep;11(3):470-4.
- Pierotti MA, Berrino F, Gariboldi M, Melani C, Mogavero A, Negri T, et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene.* 2013 Mar 21;32(12):1475-87.
- Poff AM, Ward N, Seyfried TN, Arnold P, D'Agostino DP. Non-Toxic Metabolic Management of Metastatic Cancer in VM Mice: Novel Combination of Ketogenic Diet, Ketone Supplementation, and Hyperbaric Oxygen Therapy. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127407.
- Pollak M. Macronutrient intake and cancer: how does dietary restriction influence tumor growth and why should we care? *Cancer Prev Res (Phila).* 2009 Aug;2(8):698-701.
- Pollard M, Luckert PH, Pan GY. Inhibition of intestinal tumorigenesis in methylazoxymethanol-treated rats by dietary restriction. *Cancer Treat Rep.* 1984 Feb;68(2):405-8.
- Pollard M, Luckert PH. Tumorigenic effects of direct- and indirect-acting chemical carcinogens in rats on a restricted diet. *J Natl Cancer Inst.* 1985 Jun;74(6):1347-9.
- Pollard M, Luckert PH, Snyder D. Prevention of prostate cancer and liver tumors in L-W rats by moderate dietary restriction. *Cancer.* 1989 Aug 1;64(3):686-90.
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):629-35.
- 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.* 2008 Jun 17;105(24):8215-20.
- Raffaghello L, Longo V. Metabolic Alterations at the Crossroad of Aging and Oncogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;332:1-42.
- Reilly JJ, Goodgame JT, Jones DC, Brennan MF. DNA synthesis in rat sarcoma and liver: the effect of starvation. *J Surg Res.* 1977 Mar;22(3):281-6.
- Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2015 Jul 26 Epub.
- Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014 Jun;44(6):1843-52.
- Roebuck BD, Baumgartner KJ, MacMillan DL. Caloric restriction and intervention in pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* 1993 Jan 1;53(1):46-52.
- Rogozina OP, Bonorden MJ, 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).* 2011 Apr;4(4):568-81.

- 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 (Albany NY)*. 2009 Dec;1(12):988-1007.
- Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One*. 2012;7(9):e44603.
- Saito Y, Chapple RH, Lin A, Kitano A, Nakada D. AMPK Protects Leukemia-Initiating Cells in Myeloid Leukemias from Metabolic Stress in the Bone Marrow. *Cell Stem Cell*. 2015 Nov 5;17(5):585-96.
- Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, Savage JE, Sano Y, Dan T, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle*. 2013 Jun 15;12(12):1955-63.
- Salmon GK, Leslie G, Roe FJ, Lee PN. Influence of food intake and sexual segregation on longevity, organ weights and the incidence of non-neoplastic and neoplastic diseases in rats. *Food Chem Toxicol*. 1990 Jan;28(1):39-48.
- Sandor RS. Effects of fasting on growth and glycolysis of the Ehrlich ascites tumor. *J Natl Cancer Inst*. 1976 Feb;56(2):427-8.
- Sandoz T. Histoires parallèles de la médecine. Des Fleurs de Bach à l'ostéopathie. Le Seuil; 2005. 304 p.
- Sauer LA, Nagel WO, Dauchy RT, Miceli LA, Austin JE. Stimulation of tumor growth in adult rats in vivo during an acute fast. *Cancer Res*. 1986 Jul;46(7):3469-75.
- Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):54.
- Schoeler NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. Can we predict a favourable response to Ketogenic Diet Therapies for drug-resistant epilepsy? *Epilepsy Res*. 2013 Sep;106(1-2):1-16.
- Schroeder JE, Richardson JC, Virley DJ. Dietary manipulation and caloric restriction in the development of mouse models relevant to neurological diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Oct;1802(10):840-6.
- Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vonthein R, Nitsch S, Wollenberg B. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(6):843-9.
- Schubel R, Graf ME, Nattenmuller J, Nabers D, Sookthai D, Gruner LF, et al. The effects of intermittent calorie restriction on metabolic health: Rationale and study design of the HELENA Trial. *Contemp Clin Trials*. 2016 Nov;51:28-33.
- Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3.
- Scott E, Daley AJ, Doll H, Woodroffe N, Coleman RE, Mutrie N, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control*. 2013 Jan;24(1):181-91.
- Sesca E, Premoselli F, Binasco V, Bollito E, Tessitore L. Fasting-refeeding stimulates the development of mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Nutr Cancer*. 1998;30(1):25-30.
- SFNEP. Nutrition Clinique chez le patient adulte atteint de cancer 2012. 23 p.
- SFNEP. Traité de nutrition clinique à tous les âges de la vie. Editions K'Noè; 2016. 1507 p.

- Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:58-67.
- Shang Y, Kakinuma S, Yamauchi K, Morioka T, Kokubo T, Tani S, et al. Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer*. 2014 Sep 1;135(5):1038-47.
- Sharp ZD, Lee WH, Nikitin AY, Flesken-Nikitin A, Ikeno Y, Reddick R, et al. Minimal effects of dietary restriction on neuroendocrine carcinogenesis in Rb+/- mice. *Carcinogenesis*. 2003 Feb;24(2):179-83.
- Sharp ZD, Curiel TJ, Livi CB. Chronic mechanistic target of rapamycin inhibition: preventing cancer to delay aging, or vice versa? *Interdiscip Top Gerontol*. 2013;38:1-16.
- Shim HS, Wei M, Brandhorst S, Longo VD. Starvation promotes REV1 SUMOylation and p53-dependent sensitization of melanoma and breast cancer cells. *Cancer Res*. 2015 Mar 15;75(6):1056-67.
- Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, Kim SE, Kawata T, Park S, et al. The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):707-9.
- Shinmura K. Effects of caloric restriction on cardiac oxidative stress and mitochondrial bioenergetics: potential role of cardiac sirtuins. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:528935.
- Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab*. 2014;2:18.
- Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N. Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. *Cancer Invest*. 1988;6(6):677-80.
- Simone BA, Dan T, Palagani A, Jin L, Han SY, Wright C, et al. Caloric restriction coupled with radiation decreases metastatic burden in triple negative breast cancer. *Cell Cycle*. 2016 Sep;15(17):2265-74.
- Sinha DK, Gebhard RL, Pazik JE. Inhibition of mammary carcinogenesis in rats by dietary restriction. *Cancer Lett*. 1988 Jun 15;40(2):133-41.
- Snyder DL, Pollard M, Wostmann BS, Luckert P. Life span, morphology, and pathology of diet-restricted germ-free and conventional Lobund-Wistar rats. *J Gerontol*. 1990 Mar;45(2):B52-8.
- Stewart WK, Fleming LW. Features of a successful therapeutic fast of 382 days duration. *Postgrad Med* 1973;49(569):203-209.
- Stemmer K, Zani F, Habegger KM, Neff C, Kotzbeck P, Bauer M, et al. FGF21 is not required for glucose homeostasis, ketosis or tumour suppression associated with ketogenic diets in mice. *Diabetologia*. 2015 Oct;58(10):2414-23.
- Storoni M, Plant GT. The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:681289.
- Stragand JJ, Braunschweiger PG, Pollice AA, Schiffer LM. Cell kinetic alterations in murine mammary tumors following fasting and refeeding. *Eur J Cancer*. 1979 Mar;15(3):281-6.
- Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:52.

- Tessitore L, Chiara M, Sesca E, Premoselli F, Binasco V, Dianzani MU. Fasting during promotion, but not during initiation, enhances the growth of methylnitrosourea-induced mammary tumours. *Carcinogenesis*. 1997 Aug;18(8):1679-81.
- Thien HV, Kager PA, Sauerwein HP. Hypoglycemia in falciparum malaria: is fasting an unrecognized and insufficiently emphasized risk factor? *Trends Parasitol*. 2006 Sep;22(9):410-5.
- Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Identification of the apoptosis activation cascade induced in mammary carcinomas by energy restriction. *Cancer Res*. 2004 Feb 15;64(4):1541-5.
- Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csiszar A, de Cabo R. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging. *Circ Res*. 2008 Mar 14;102(5):519-28.
- Varady KA, Hellerstein MK. Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk? *Nutr Rev*. 2008 Jun;66(6):333-42.
- Vernieri C, Casola S, Foiani M, Pietrantonio F, de Braud F, Longo V. Targeting Cancer Metabolism: Dietary and Pharmacologic Interventions. *Cancer discovery*. 2016 Dec;6(12):1315-33.
- Villaret S. Histoire du naturisme en France depuis le siècle des Lumières. Paris: Vuibert; 2005. 378 p.
- Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res*. 2008 Sep;47(5):307-18.
- Volk MJ, Pugh TD, Kim M, Frith CH, Daynes RA, Ershler WB, et al. Dietary restriction from middle age attenuates age-associated lymphoma development and interleukin 6 dysregulation in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1994 Jun 1;54(11):3054-61.
- Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*. 1982 Mar 12;215(4538):1415-8.
- Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr*. 1986 Apr;116(4):641-54.
- White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, Metabolism, and Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Nov 15;21(22):5037-46.
- Wiernik PH. Effect of starvation of intact and adrenalectomized mice bearing lymphosarcoma P1798 on tumor regression and ribonuclease activity. *Cancer Res*. 1970 Feb;30(2):280-2.
- Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Apr;112:41-58.
- Withers SS, Kass PH, Rodriguez CO, Jr., Skorupski KA, O'Brien D, Guerrero TA, et al. Fasting Reduces the Incidence of Delayed-Type Vomiting Associated with Doxorubicin Treatment in Dogs with Lymphoma. *Transl Oncol*. 2014 May 12. pii: S1936-5233(14)00049-7.
- Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130357.
- Woolf EC, Syed N, Scheck AC. Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and β -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016 2016-November-16;9(122).

- Wright JL, Plymate S, D'Oria-Cameron A, Bain C, Haugk K, Xiao L, et al. A study of caloric restriction versus standard diet in overweight men with newly diagnosed prostate cancer: a randomized controlled trial. *Prostate*. 2013 Sep;73(12):1345-51.
- Xu XM, Cai GY, Bu R, Wang WJ, Bai XY, Sun XF, et al. Beneficial Effects of Caloric Restriction on Chronic Kidney Disease in Rodent Models: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144442.
- Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015 Jan;11(1):26-31.
- Yoshida K, Inoue T, Hirabayashi Y, Nojima K, Sado T. Calorie restriction and spontaneous hepatic tumors in C3H/He mice. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(2):121-6.
- Yoshida K, Hirabayashi Y, Inoue T. Calorie restriction reduces the incidence of radiation-induced myeloid leukaemia. *IARC Sci Publ*. 2002;156:553-5.
- 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*. 2006 Mar;34(3):274-83.
- Zhu P, Frei E, Bunk B, Berger MR, Schmahl D. Effect of dietary calorie and fat restriction on mammary tumor growth and hepatic as well as tumor glutathione in rats. *Cancer Lett*. 1991 May 1;57(2):145-52.
- Zhu Z, Haegele AD, Thompson HJ. Effect of caloric restriction on pre-malignant and malignant stages of mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1997 May;18(5):1007-12.
- Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. An experimental paradigm for studying the cellular and molecular mechanisms of cancer inhibition by energy restriction. *Mol Carcinog*. 2002 Oct;35(2):51-6.
- Zhu Z, Jiang W, Thompson MD, McGinley JN, Thompson HJ. Metformin as an energy restriction mimetic agent for breast cancer prevention. *J Carcinog*. 2011;10:17.



Réseau **N**ational **A**limentation **C**ancer **R**echerche

Le réseau **National Alimentation Cancer Recherche** (réseau NACRe) a été créé en 2000 à l'initiative des chercheurs du domaine nutrition et cancer. Il regroupe des équipes de recherche publique appartenant à différents organismes implantés dans différentes régions de France et dans les périmètres des 7 cancéropoles. Les équipes développent des recherches sur divers facteurs nutritionnels et sites de cancers, via l'utilisation d'une ou plusieurs approches scientifiques (épidémiologique, clinique, expérimentale et sciences humaines et sociales).

Dans le domaine nutrition et cancer, le réseau NACRe a pour objectifs de développer la recherche, faire le point des connaissances et contribuer à l'information des publics et la formation des professionnels de santé. Pour atteindre ses objectifs, le réseau met en place des Comités et des Groupes de travail pluridisciplinaires.

Dans le cadre de son programme pluriannuel 2016-2019, le réseau NACRe bénéficie du soutien de partenaires institutionnels, l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), ou à but non lucratif, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

Contact : nacre@inra.fr

Site web : www.inra.fr/nacre

Partenaires du réseau NACRe :



Pour plus d'informations
www.inra.fr/nacre

Réseau NACRe
Inra, Centre IDF-Jouy-en-Josas
Bâtiment 400
78352 Jouy-en-Josas Cedex

nacre@inra.fr

Conception et réalisation :
Réseau NACRe