

Restriction de nourriture, longévité et vieillissement

Éric Le Bourg

Centre de Recherche sur la Cognition Animale,
UMR CNRS 5169, Université Paul-Sabatier, Toulouse



Pour beaucoup de gens, restreindre la nourriture augmente la longévité, y compris chez l'humain

The screenshot shows the ClubSeniors.com website interface. At the top left is the logo with the tagline "proximité et interactivité". Navigation links include "Annonces Google", "Omega 3", "Calcul Ration", "Manger Bien", and "Presse Journal". A teal banner lists "Thèmes de la rubrique : bien-être - santé - beauté - forme - sport - sexualité - nutrition - régime". The date "Lundi 15 Novembre 2010" is displayed. A sidebar on the left contains a "Sommaire" menu with categories like "accueil", "argent", "temps libre", "retraite", and "internet", followed by a "Rubrique" section with sub-categories like "bien être", "santé", "beauté", "forme", "sexualité", and "nutrition". A "Solution fruits Hero" logo is also present. The main content area features a pink header for "aujourd'hui.com" and a blue button for "Cliquez ici". The article title is "Restreindre l'apport calorique quotidien augmente la longévité". The text discusses a study from the University of Louisiana, stating that reduced calorie intake can extend life. An advertisement for hair services with a 70% discount is visible. A photo of a market stall with fresh produce is at the bottom right.

ClubSeniors.com
proximité et interactivité

Annonces Google Omega 3 Calcul Ration Manger Bien Presse Journal

Thèmes de la rubrique : bien-être - santé - beauté - forme - sport - sexualité - nutrition - régime

Lundi 15 Novembre 2010

Sommaire

- accueil
- argent
- temps libre
- retraite
- internet

Rubrique

- bien être
 - santé
 - beauté
 - forme
 - sexualité
 - nutrition

Solution fruits
Hero

Perdez jusqu'à
5 kilos
par mois

Savoir Maigrir
avec J.M.Cohen

Cliquez ici

Augmenter la taille du texte Diminuer la taille du texte

Restreindre l'apport calorique quotidien augmente la longévité

Manger moins et vivre plus longtemps : telles sont les résultats d'une récente étude américaine réalisée par l'Université d'Etat de la Louisiane, parue dans la revue spécialisée « Journal of the American Medical Association », qui a affirmé qu'une plus faible absorption de calories au quotidien, peut prolonger la vie.

Jusqu'à **-70%**
Coiffures TENDANCES dans votre ville
Profitez-en

Les effets bénéfiques de la restriction calorique sur la durée de vie sont connus. Toutefois, jusqu'à maintenant, ils avaient été principalement étudiés chez les souris dont la vie avait pu être allongée de 30%.

« On a pour la première fois la preuve chez les humains d'un phénomène déjà observé sur des rongeurs » indique Eric Rabussin, en charge de cette étude auprès du Centre de recherche biomédicale Pennington de l'Université d'Etat de la Louisiane.

(un exemple sur un site de seniors)

La restriction de nourriture est-elle le remède permettant à chacun de nous de vivre plus longtemps et en meilleure santé ?

Plan de l'intervention :

A- Des effets sur la longévité ?

1- Les résultats chez diverses espèces animales

1.1- *Les invertébrés*

1.2- *Les rongeurs*

1.3- *Autres mammifères*

2- Et chez l'humain ?

2.1- *La restriction de nourriture peut-elle augmenter la longévité ?*

2.2- *Une plus grande longévité à Okinawa du fait de la restriction de nourriture ?*

3- Augmentation de la longévité : une explication par la biologie évolutive

B- Et le vieillissement ?

1- Les mouches

2- Les rongeurs

3- Les primates non humains

4- Les humains

C- Calories ou équilibre de la ration ?

1- Petit détour par la géométrie nutritionnelle

2- Expériences chez les insectes

3- Expériences chez les rongeurs

4- "Expérience" chez les humains : retour sur Okinawa

D- Faut-il restreindre sa nourriture ?

1- Cas des obèses

2- Cas des non-obèses

E- Restriction de nourriture : oublions la longévité.

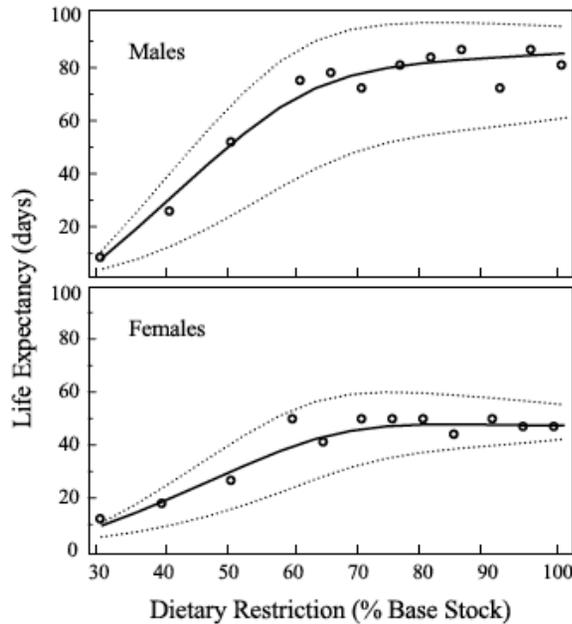
F- Pour aller plus loin ...

A- Des effets sur la longévité ?

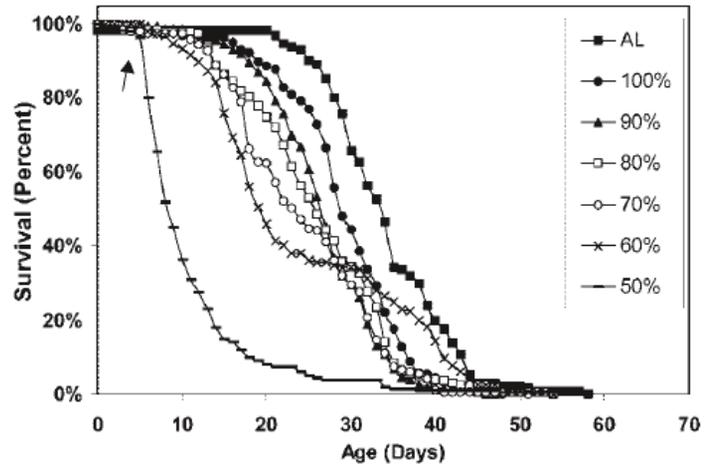
1- Les résultats chez diverses espèces animales

1.1- Les invertébrés

Pas d'effet chez certaines espèces (exemples : mouches *Ceratitis capitata* et *Musca domestica*).



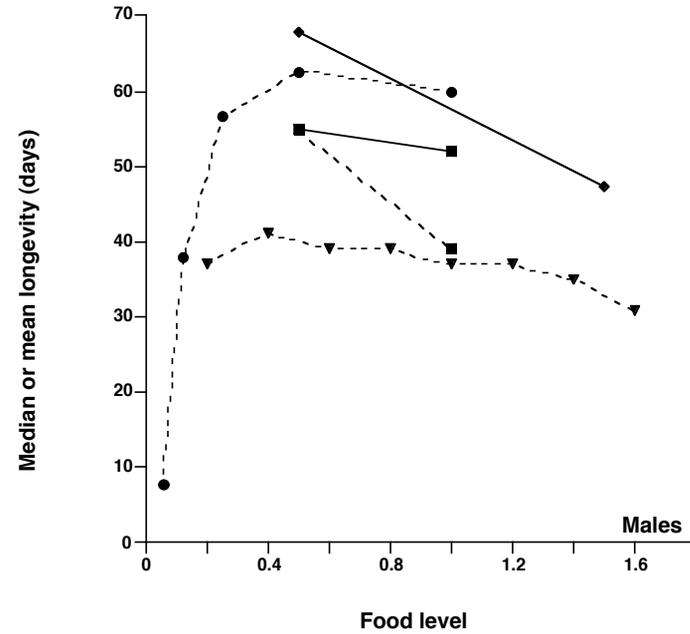
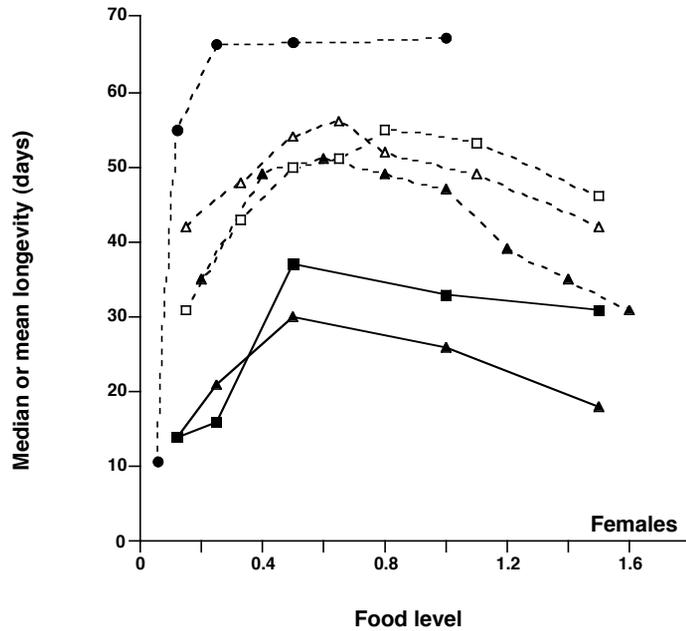
(*C. capitata*, Carey et al.,
Aging Cell, 1: 140-148, 2002)



(*M. domestica*, Cooper et al., *FASEB J.*
18: 1591-1593, 2004)



Effet controversé chez la mouche *Drosophila melanogaster*.

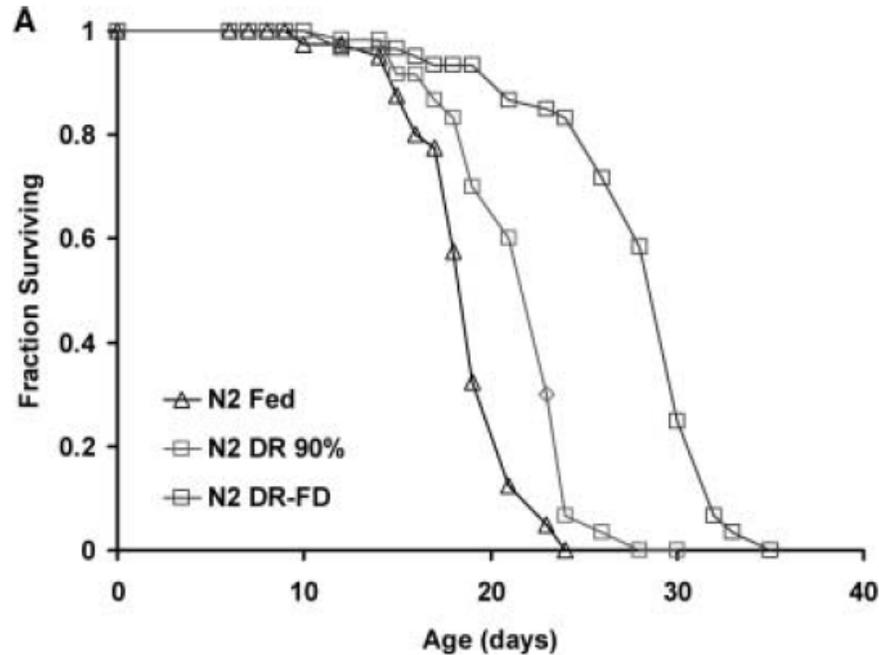


(*D. melanogaster*, Le Bourg et Minois, Ageing Res. Rev. 4: 409-421, 2005)



(autres résultats dans Le Bourg, Ageing Res. Rev, 9: 289-297, 2010)

Effet positif chez d'autres invertébrés (exemple : nématode *Caenorhabditis elegans*).



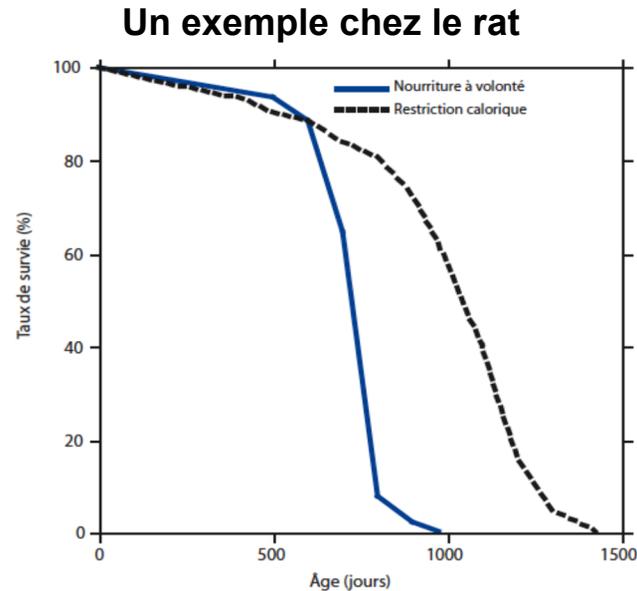
(*C. elegans*, Kaerberlein et al., *Aging Cell* 5: 487-494, 2006)



La restriction de nourriture a des effets variables sur la longévité des invertébrés.

1.2- Les rongeurs

La restriction de nourriture (sans malnutrition) augmente la longévité des rongeurs de laboratoire.



(mâles recevant depuis l'âge de 6 semaines environ 60 % de la quantité de nourriture consommée par le groupe nourri à volonté, Yu et al., J. Geront. 37: 130-141, 1982)

Toutefois, une augmentation de la longévité n'est pas toujours observée :

1- La longévité des souris C57BL/6 est augmentée, mais pas celle des DBA/2
(Forster et al., FASEB J. 17: 690-692, 2003).

2- Effets variables chez des souches consanguines de souris.

	Longévité augmentée	Longévité inchangée	Longévité diminuée
Mâles (41 souches)	2	28	11
Femelles (39 souches)	8	21	10

(Liao et al., Aging Cell 9: 92-95, 2010)

3- Pas d'effet chez la seconde génération de souris sauvages capturées puis élevées au laboratoire
(Harper et al., Aging Cell 5: 441-449, 2006).

Dans l'ensemble, mais pas toujours, la restriction de nourriture augmente la longévité des rongeurs, au maximum d'une année

(soit le temps nécessaire pour atteindre la prochaine saison de reproduction ... nous y reviendrons).

1.3- Autres mammifères

1- Effet positif chez le labrador (11.2 vs 13 ans), peut-être lié à l'obésité deux fois plus faible (13 kg de graisses vs 6 kg, pour un poids maigre de 20 kg à 12 ans) (Kealy et al., *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220: 1315-1320, 2002).

2- Pas d'effet significatif chez le primate *Macaca mulatta* 25 ans après le début des études.



“...at this stage, there is no conclusion that CR is beneficial or detrimental to survival of older rhesus monkeys.”

(Ingram et al., in: *Longevity and Frailty*, Carey et al. (eds.), Springer, 2005, pp. 39-56).

Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES
2004, Vol. 59A, No. 5, 405-407

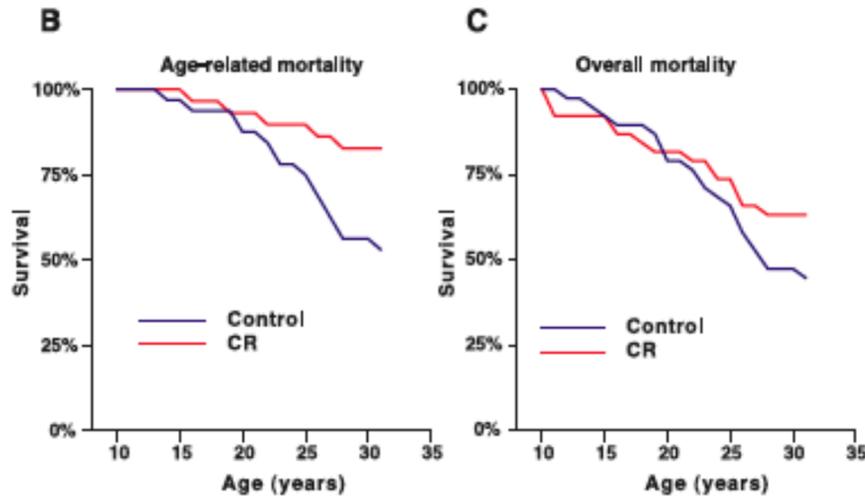
Copyright 2004 by The Gerontological Society of America

Comments on Recently Published Articles

Effects of Long-Term Diet Restriction on Aging and Longevity in Primates Remain Uncertain

Mark A. Lane,¹ Julie A. Mattison,¹ George S. Roth,¹ Larry J. Brant,² and Donald K. Ingram¹

Pas d'effet dans l'étude la plus récente (en 2009 : 51 morts sur 76), sauf si on enlève les morts "non liées au vieillissement" (Colman et al., Science 325: 201-204, 2009).



Un pathologiste fait une nécropsie pour déterminer si la mort est liée au vieillissement (cancers, maladies cardio-vasculaires), "sans connaître le groupe de l'animal", mais, vu l'aspect des animaux de contrôle (A et B, 28 ans) et en restriction (C et D, 28 ans), cette expérience est-elle vraiment faite en aveugle ?

La restriction de nourriture ne semble pas augmenter la longévité des primates et ses effets chez le labrador sont ambigus.

2- Et chez l'humain ?

2.1- *La restriction de nourriture peut-elle augmenter la longévité ?*

Débat dans *Biogerontology*. Vol.7, n°3, 2006 :

50% des experts contactés pensent qu'on peut augmenter la longévité...
... et 50% que non,

... mais aucun résultat à ce jour.

Biogerontology (2006) 7: 123–125
DOI 10.1007/s10522-006-9010-5

EDITORIAL

Can dietary restriction increase longevity in all species, particularly in human beings? Introduction to a debate among experts

Éric Le Bourg · Suresh I. S. Rattan

2.2- Une plus grande longévité à Okinawa du fait de la restriction de nourriture ?

En 1949, déficit calorique estimé à 200 kcal/jour (11% de la ration nécessaire) et déficit protéique (9% de calories viennent des protéines au lieu de 12-14% au Japon ou dans les autres régimes alimentaires, ref. 1).

Au final, la population d'Okinawa consomme environ la moitié des protéines consommées par les autres Japonais (57% exactement, ref. 1).

Déficit calorique jusqu'aux années 1960 (ref. 1).

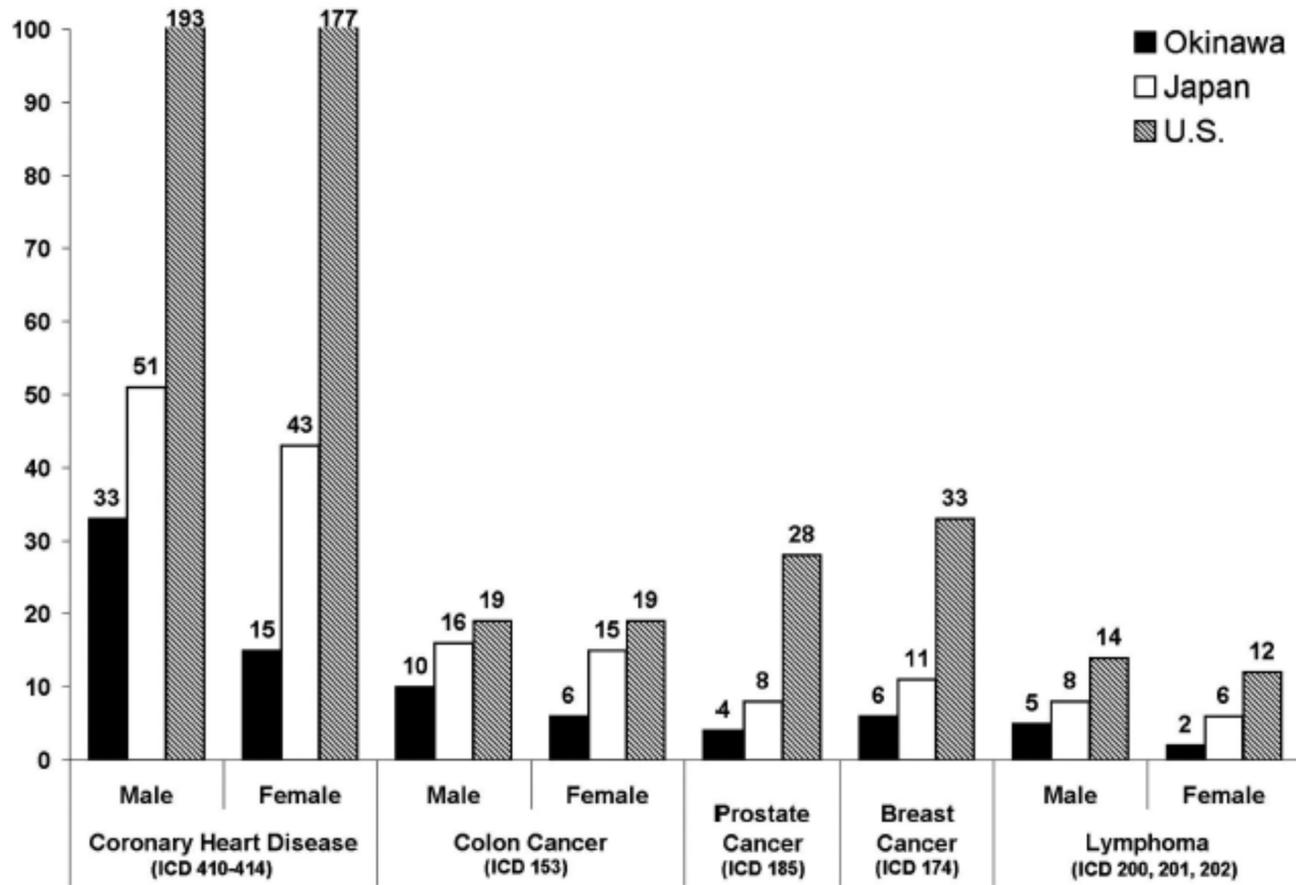
Conséquences (ref. 1):

- 1- Faibles taille et indice de masse corporelle (IMC : poids divisé par le carré de la taille : 21,2 kg/m²),**
- 2- Règles retardées (9% des femmes, du à la carence protéique ?),**
- 3- Lactation déficiente (18% des femmes, du à la carence protéique ?),**
- 4- Perlèche (10% des sujets, due à la carence en vitamines B ?),**
- 5- 80% des habitants n'ont toutefois aucun symptôme de carence**
- 6- Taux important d'enfants de moins de 2,5 kg à la naissance (ref. 2).**

1: Willcox et al., Ann. New-York Acad. Sci. 1114: 434-455, 2007

2: Hokama et Binns, Acta Paediatr. 98: 242-256, 2009.

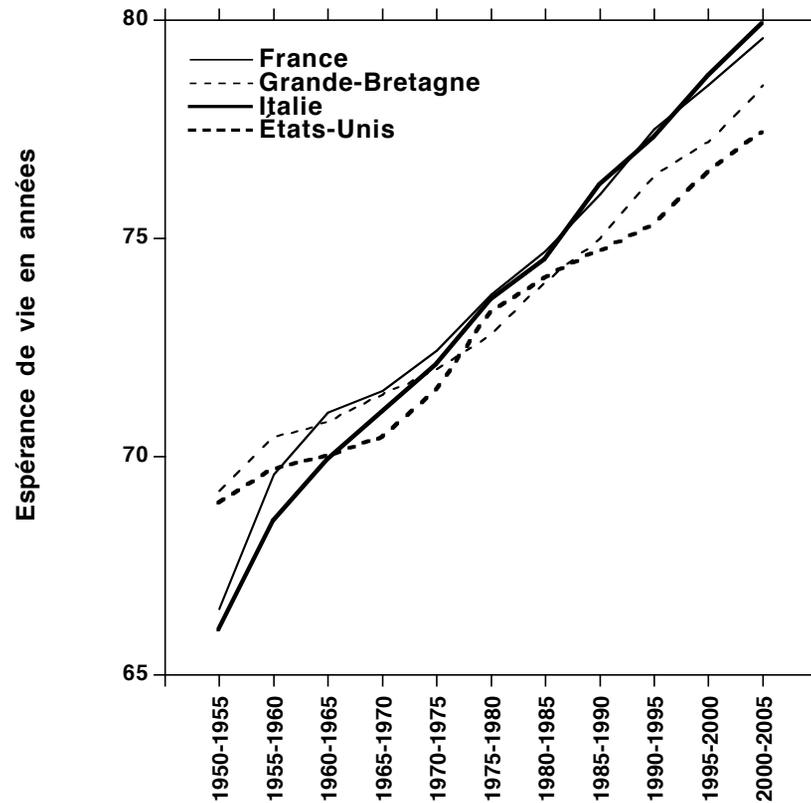
2- Moins de maladies liées à l'âge ?



(Taux de mortalité pour 100 000 de maladies liées à l'âge en 1995, Willcox et al., Ann. New-York Acad. Sci. 1114: 434-455, 2007)

3- Une plus grande longévité ?

Aucune pertinence de comparer l'espérance de vie à Okinawa à celle des USA, qui est la plus faible des pays occidentaux ...



*(Espérance de vie à la naissance, les deux sexes combinés,
Le Bourg, Bienvenue chez les vieux ?, Vuibert, 2008)*

... et pourtant certains le font : il faut comparer uniquement avec le Japon.

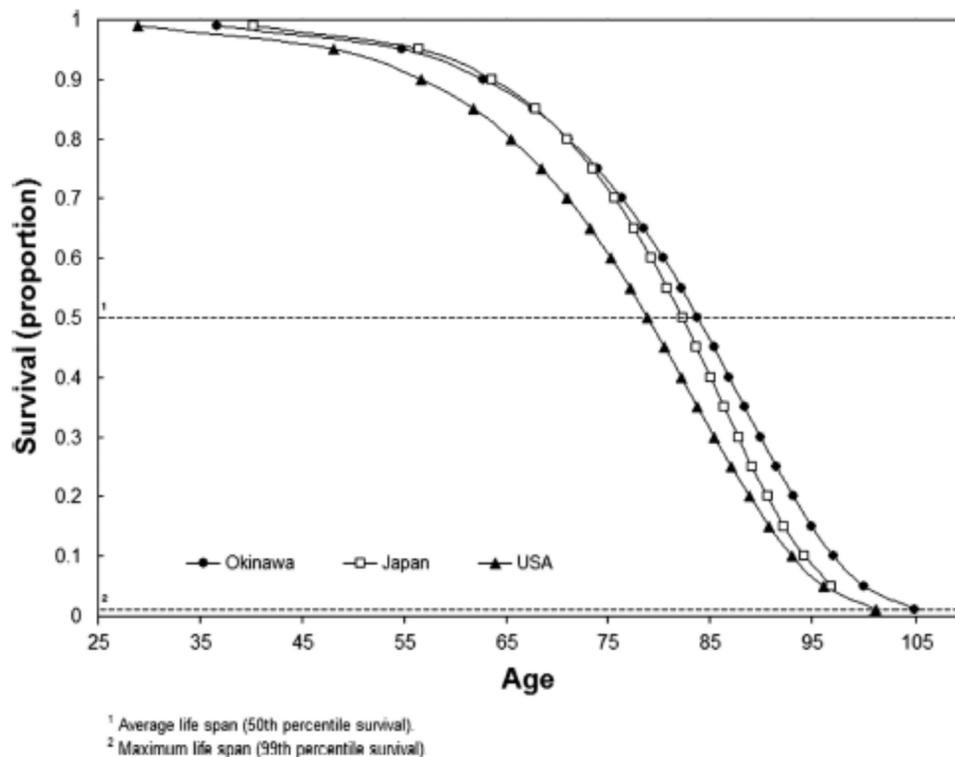
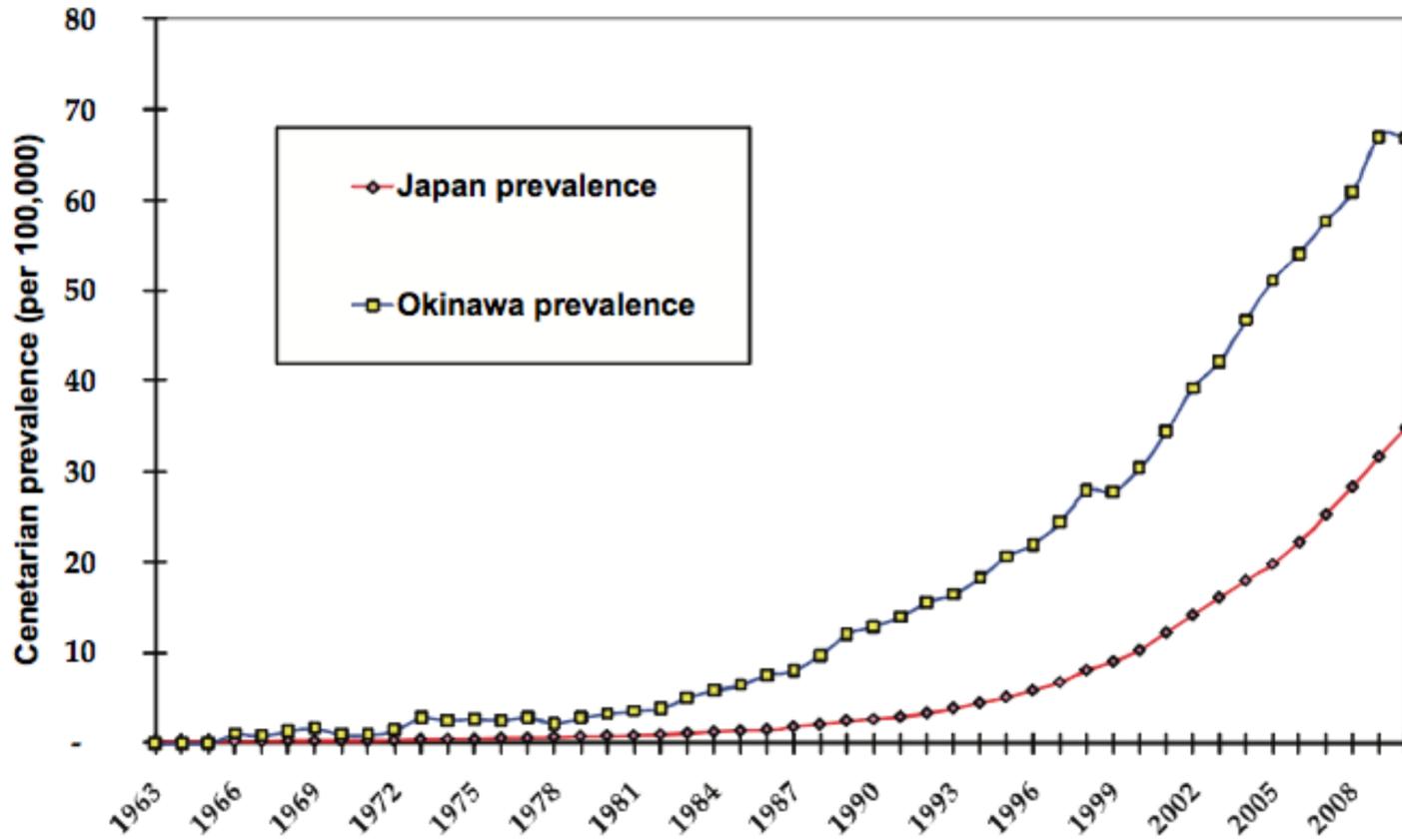


FIGURE 4. Survival model for Okinawans, Japanese, and American populations. Data show extended life span (average, maximum) for Okinawans (83.8 years, 104.9 years) compared to other Japanese (82.3 years, 101.1 years), and Americans (78.9 years, 101.3 years).

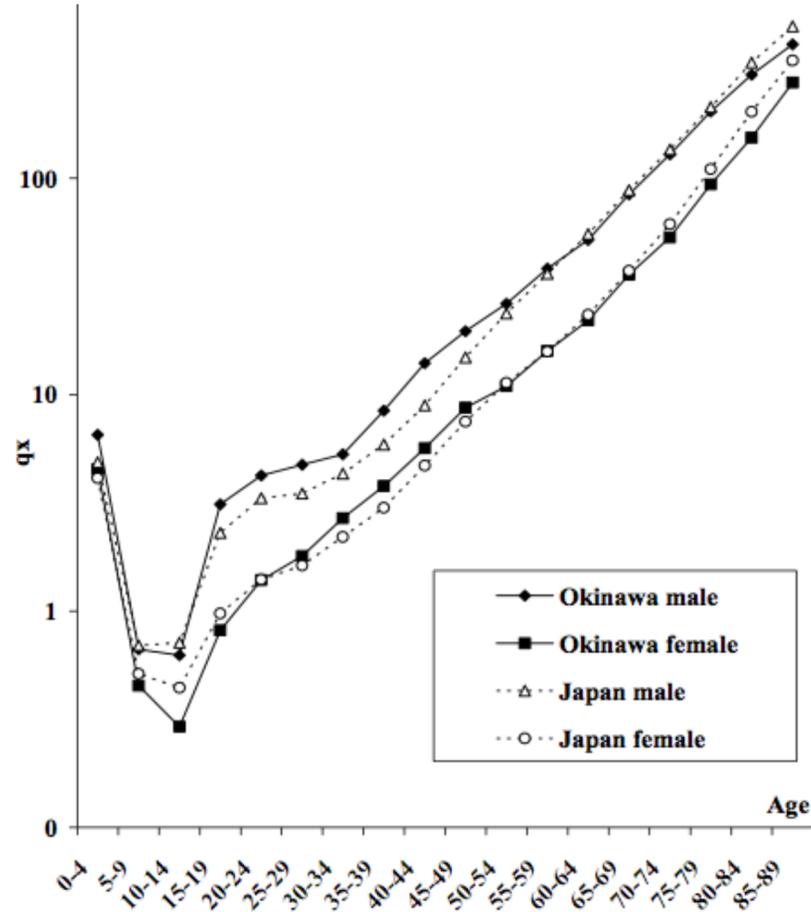
(données de 1995, Willcox et al., *Ann. New-York Acad. Sci.* 1114: 434-455, 2007)

Si tout l'effet était dû à la restriction de nourriture, cela signifierait que cet effet est faible : 18 mois, soit moins de 2% de la longévité moyenne.

4- Une plus grande prévalence de centenaires ?



Cette plus grande prévalence des centenaires semble cohérente avec le fait que, à un âge avancé, de plus faibles taux de mortalité sont observés à Okinawa qu'au Japon, produisant un croisement des courbes de mortalité.



Curieusement, cet effet ne semble concerner que les générations nées avant 1945,

et il est d'autant plus important que leur âge était élevé en 1945...

Table 3: Corresponding mortality rates for Okinawa and Japan (both sexes)

Age groups	1980	1985	1990	1995	2000	2005
0-4	1.010	1.131	1.196	1.111	1.218	0,932
5-9	0.900	0.922	1.073	0.798	0.920	1.170
10-14	1.200	0.836	1.198	0.895	0.767	1.120
15-19	1.497	1.349	1.179	1.233	1.096	0.840
20-24	1.274	1.316	1.196	1.009	1.133	1.008
25-29	1.344	1.283	1.425	1.132	1.232	1.087
30-34	1.297	1.247	1.356	1.255	1.224	1.288
35-39	1.076	1.116	1.209	1.246	1.345	1.275
40-44	0.929	1.008	1.215	1.187	1.386	1.226
45-49	0.945	0.841	1.033	1.180	1.243	1.385
50-54	0.891	0.818	0.909	1.044	1.039	1.185
55-59	0.932	0.903	0.890	0.937	1.032	1.061
60-64	0.838	0.911	0.882	0.879	0.940	1.059
65-69	0.811	0.806	0.852	0.891	0.959	0.993
70-74	0.743	0.769	0.785	0.866	0.908	0.914
75-79	0.742	0.719	0.785	0.796	0.902	0.873
80-84	0.750	0.710	0.757	0.775	0.819	0.852

Sources: Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and Okinawa prefecture.

... c'est-à-dire les générations dont les registres d'état civil ont été reconstruits après-guerre par les autorités américaines, conduisant peut-être à une exagération de l'âge, et d'abord des femmes, puisque la plupart des hommes ont été tués.

Table 1: Number of centenarians in Okinawa, Sardinia, and other selected countries in 2008, and their corresponding prevalence expressed as the number of centenarians per one million inhabitants

	Total Males in thousands	Total Females in thousands	Male centenarians	Female centenarians	Male prevalence	Female prevalence	Sex ratio
Japan	62251	65441	5076	31200	81.5	476.8	5.85
Okinawa	674	702	94	744	139.5	1059.8	7.60
Italy	28949	30669	2287	10301	79.0	335.9	4.25
Sardinia	817	848	87	242	106.5	285.4	2.68
Austria	4054	4278	132	809	32.6	189.1	5.81
Belgium	5224	5443	144	1237	27.6	227.3	8.25
Denmark	2713	2763	103	628	38.0	227.3	5.99
Spain	22357	22926	1412	4394	63.2	191.7	3.03
France	30982	32771	4036	16213	130.3	494.7	3.80
Greece	5554	5660	854	1781	153.8	314.7	2.05
Netherlands	8112	8293	193	1293	23.8	155.9	6.55
Norway	2360	2377	106	510	44.9	214.5	4.78
Sweden	4564	4619	225	1233	49.3	266.9	5.41

Sources: Belgian National Institute of Statistics; Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; Japanese Statistics Bureau, Human Mortality Database, Okinawa Prefecture; StatBank Denmark; Statistics Iceland; Statistics Sweden; US Census Bureau.

(Poulain, Demogr. Res. 25: 245-284, 2011)

En résumé :

- 1- La longévité ne semble pas plus élevée à Okinawa qu'au Japon.
- 2- Y-a-t-il plus de centenaires (féminins) à Okinawa qu'ailleurs ?
- 3- Moins de maladies cardio-vasculaires : est-ce dû à la nourriture ?

Les résultats semblent donc limités, mais ils n'empêchent pas les affaires.



The screenshot shows the Okinawa Diet website interface. At the top, there is a navigation bar with the logo on the left, a yellow section with a measuring tape, a photo of a woman eating, and an aerial view of Okinawa. Below the navigation bar, the main content area is divided into two columns. The left column contains a 'Your Free Diet Profile' section with input fields for weight (lbs) and height (ft and in), an 'ENTER' button, and a sidebar with links for 'Home', 'About the program', and 'Featured recipe'. The right column features the title 'The OKINAWA DIET online', a tagline 'Get leaner, live longer and never feel hungry with the Okinawa Diet program!', and a prominent yellow banner with the text 'Become a MEMBER' and a 'Click here >' button, followed by the offer 'Join today and receive 20% off our regular price!'.

OKINAWA diet

+ Join Today! + Registered User Sign In

Your Free Diet Profile

Weight: lbs

Height: ft in

ENTER

Home
About the program
Featured recipe

The OKINAWA DIET online

Get leaner, live longer and never feel hungry with the Okinawa Diet program!

Become a MEMBER [Click here >](#)

Join today and receive 20% off our regular price!

3- Augmentation de la longévité : une explication par la biologie évolutive

Dans la nature, se reproduire pendant des épisodes de disette (sécheresse, ...) risque d'aboutir à la mort de la mère (toutes espèces) et de sa portée (mammifères) du fait de l'énergie nécessaire. La meilleure stratégie est d'attendre que la situation s'améliore pour se reproduire.

1- La restriction de nourriture diminue la fécondité : fécondité du moment sacrifiée pour sauver la fécondité plus tard.

2- S'il n'y a qu'une saison de reproduction, augmenter la longévité jusqu'à la saison suivante (rongeurs) ou le temps que la situation s'améliore (nématodes, mouches ?) sauve la reproduction : la longévité augmente chez ces espèces au maximum d'un an (rongeurs).

3- S'il y a plus d'une saison de reproduction, augmentation de longévité pas essentielle ou inutile (macaque, humain ?).

4- Plus adaptatif de changer d'environnement que d'augmenter la longévité : pas d'augmentation de longévité chez les insectes volants (mouches, papillons), les oiseaux migrateurs, l'humain ?

(discussion dans Le Bourg, Ageing Res. Rev. 9: 289-297, 2010)

Si les réponses au jeûne dépendent des stratégies reproductives, une longévité accrue chez une espèce longévive et/ou capable de se déplacer vite et loin n'augmenterait pas la valeur adaptative (capacité à laisser des descendants) : il y a donc peu de chances d'observer une longévité accrue en cas de restriction de nourriture chez une telle espèce.

L'espèce humaine :

- 1- peut se déplacer en cas de famine (migrations),**
- 2- vit longtemps et peut repousser sa reproduction les années suivantes :**

il est peu probable que la restriction de nourriture augmente sa longévité car cela n'a aucun intérêt pour sa valeur adaptative et n'a donc probablement pas été sélectionné au cours de l'évolution.

Transposer les effets de la restriction de nourriture sur la longévité des rongeurs aux humains semble donc illusoire, car les réponses au jeûne de ces espèces sont différentes : une souris n'est pas un humain en réduction.

B- Et le vieillissement ?

1- Les mouches

La restriction de nourriture (ici, la suppression pure et simple de la levure fraîche) a, dans l'ensemble, des effets négatifs sur la résistance à différents stress (inanition, infection, froid, chaleur), mais améliore la capacité à marcher sur une paroi verticale à un âge avancé.

	Effect of suppressing live yeast			
	Mated males	Mated females	Virgin males	Virgin females
Fecundity		–		0
Longevity	+	+ or 0	+or 0	+ or –
Resistance to heat	0	+ (young age)	0	+ (young age)
Resistance to starvation	–	+	–	–
Resistance to cold	–	–	–	–
Climbing activity	+ (old age)	+	+ (old age)	+
Weight	–	–	–	–
Longevity after infection	–	–	–	–

(Le Rohellec et Le Bourg, *Exp. Geront.* 44: 695-707, 2009)

Autres résultats :

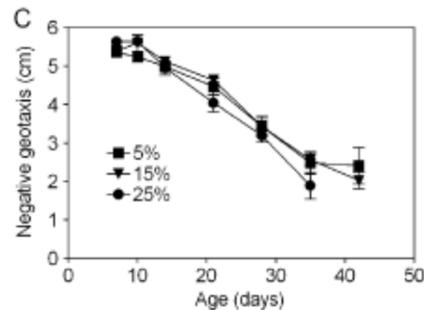
- 1- Pas d'effet sur l'apprentissage à un âge avancé (ref. 1).
- 2- Pas d'effet sur la capacité à marcher sur une paroi verticale (ref. 2).
- 3- Moins bonne résistance au froid (ref. 3).
- 4- Meilleure résistance à l'infection bactérienne (ref. 3) ou non (ref. 4).

1: Burger et al., *Aging Cell* 9: 327-335, 2010

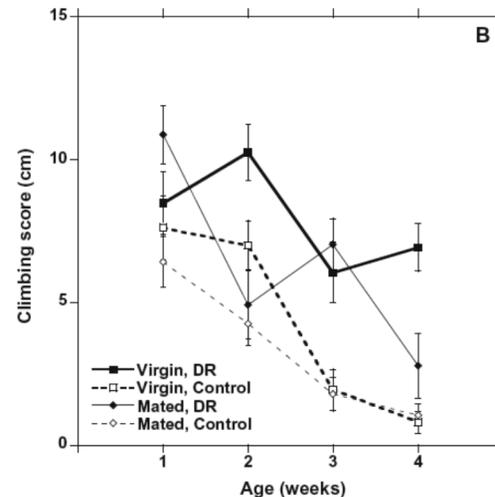
2: Bhandari et al., *Aging Cell* 6: 631-637, 2007

3: Burger et al. *Aging Cell* 6: 63-71, 2007

4: Libert et al., *Mol. Immunol.* 45: 810-817, 2008



(Bhandari et al., 2007)



(Le Rohellec
et Le Bourg,
2009)

(expériences sur l'activité d'ascension ne montrant pas d'effet chez des femelles accouplées ou un effet chez des femelles vierges ou accouplées)

2- Les rongeurs

La restriction de nourriture retarde souvent le vieillissement et diminue les pathologies liées à l'âge chez les rongeurs de laboratoire, mais elle diminue la résistance au froid.

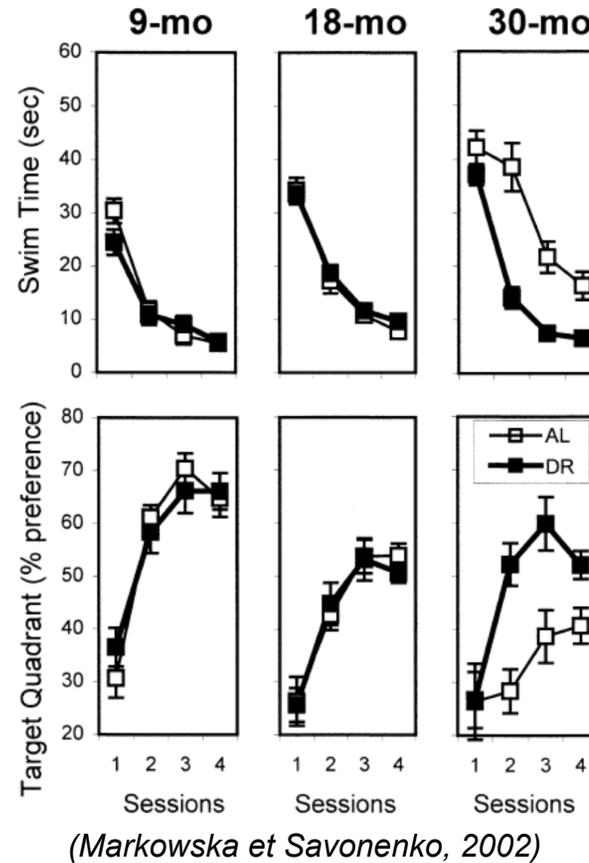
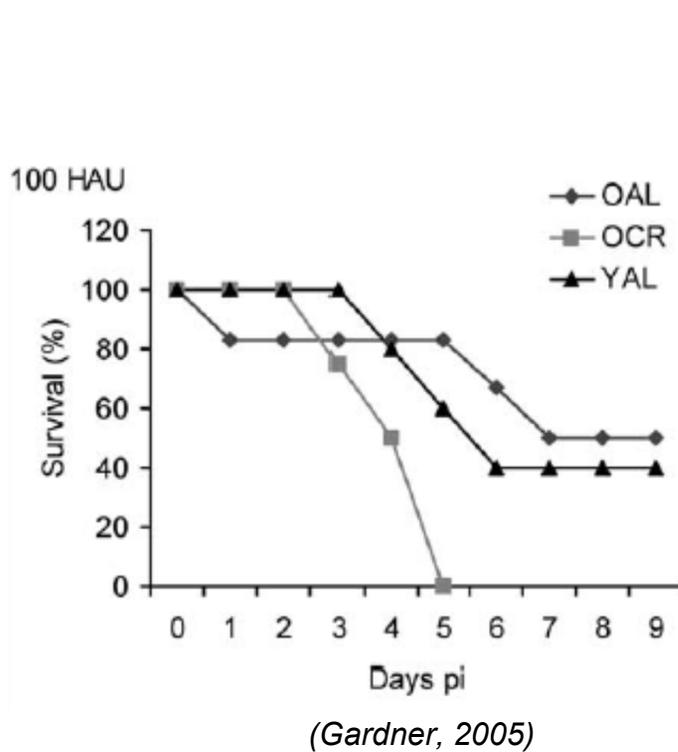
Sélection de quelques études du vieillissement chez les rongeurs soumis à la restriction calorique

Espèce (souche, sexe)	Effet de la restriction calorique	F
Souris (C57BL/6J, femelles)	Moins de lymphomes	
Souris (6 génotypes, 2 sexes)	Moins de tumeurs et lésions	
Rat (Wistar, mâles)	Moins de protéinurie et de pathologies rénales	
Rat (Fischer 344, mâles)	Moins de pathologies rénales et cardiaques, tumeurs plus tardives	
Rat (Fischer 344, mâles)	Meilleures performances mnésiques	
Rat (Wistar, mâles)	Pas d'effet sur la mémoire	
Rat (Sprague-Dawley, mâles)	Moins bonne résistance au froid	
Rat (Lobund-Wistar, mâles)	Meilleure résistance à la chaleur	
Rat (Fischer 344, mâles)	Pas d'effet sur un réflexe	
Rat (Sprague-Dawley, mâles)	Protection contre la neurodégénération provoquée par des toxines	
Souris (C57BL/6, mâles)	Meilleures performances motrices	
Souris (C57BL/6, mâles)	Pas d'effet sur l'apprentissage	
Souris (C3B10RF, femelles)	Meilleures performances d'activité locomotrice et d'apprentissage	

(Le Bourg, Presse Med. 34: 121-127, 2005)

Exemples d'autres résultats :

- 1- Moins bonne résistance à l'infection à un âge avancé (Ref. 1).
- 2- Meilleures performances d'apprentissage à un âge avancé (Ref. 2).



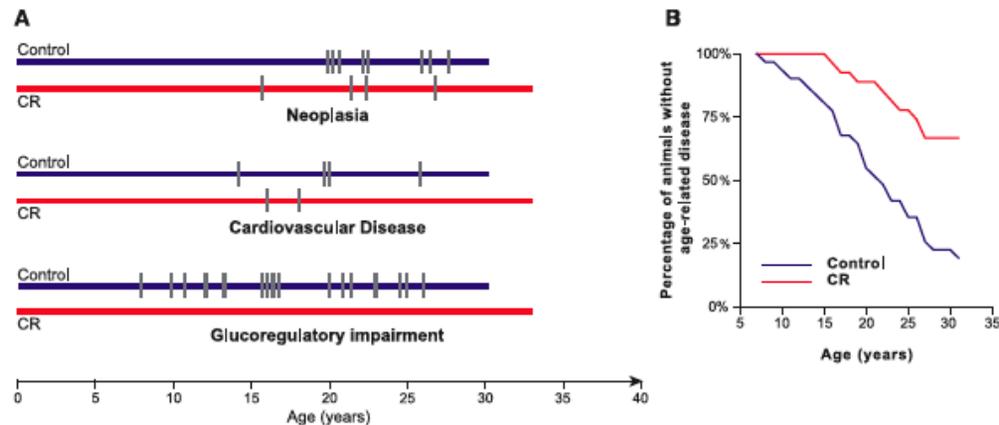
1: Gardner, J. *Geront. Biol. Sci.* 60A: 688-694, 2005

2: Markowska et Savonenko, *Neurobiol. Aging* 23: 75-86, 2002

3- Les primates non humains

Des effets positifs :

- 1- Baisse des graisses corporelles (mais aussi de la taille),
- 2- Retard et diminution de la sarcopénie,
- 3- Diminution des maladies métaboliques et cardiovasculaires (?),
- 4- Moins de cancers (?),



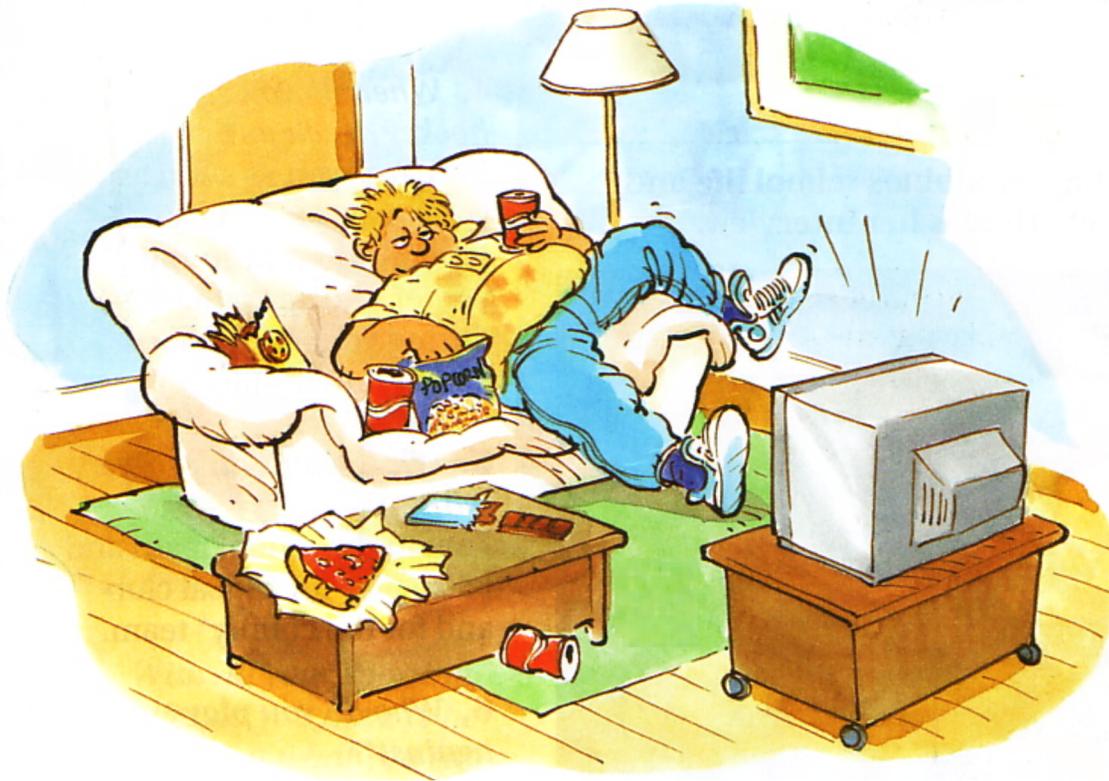
(incidence de maladies liées à l'âge, $n = 38$ dans chaque groupe, Colman et al. Science 325: 201-204, 2009)

... mais aussi négatifs :

- 1- Baisse de la densité osseuse chez les mâles (risques de fracture ?),
- 2- Baisse de la température interne (résistance affaiblie ?).

4- Les humains

Attention : pour parler d'un effet positif de la restriction de nourriture sur le vieillissement, ce ne doit pas être une simple compensation des effets négatifs de l'obésité par un régime plus adapté.



Effet positif sur la morphologie ?

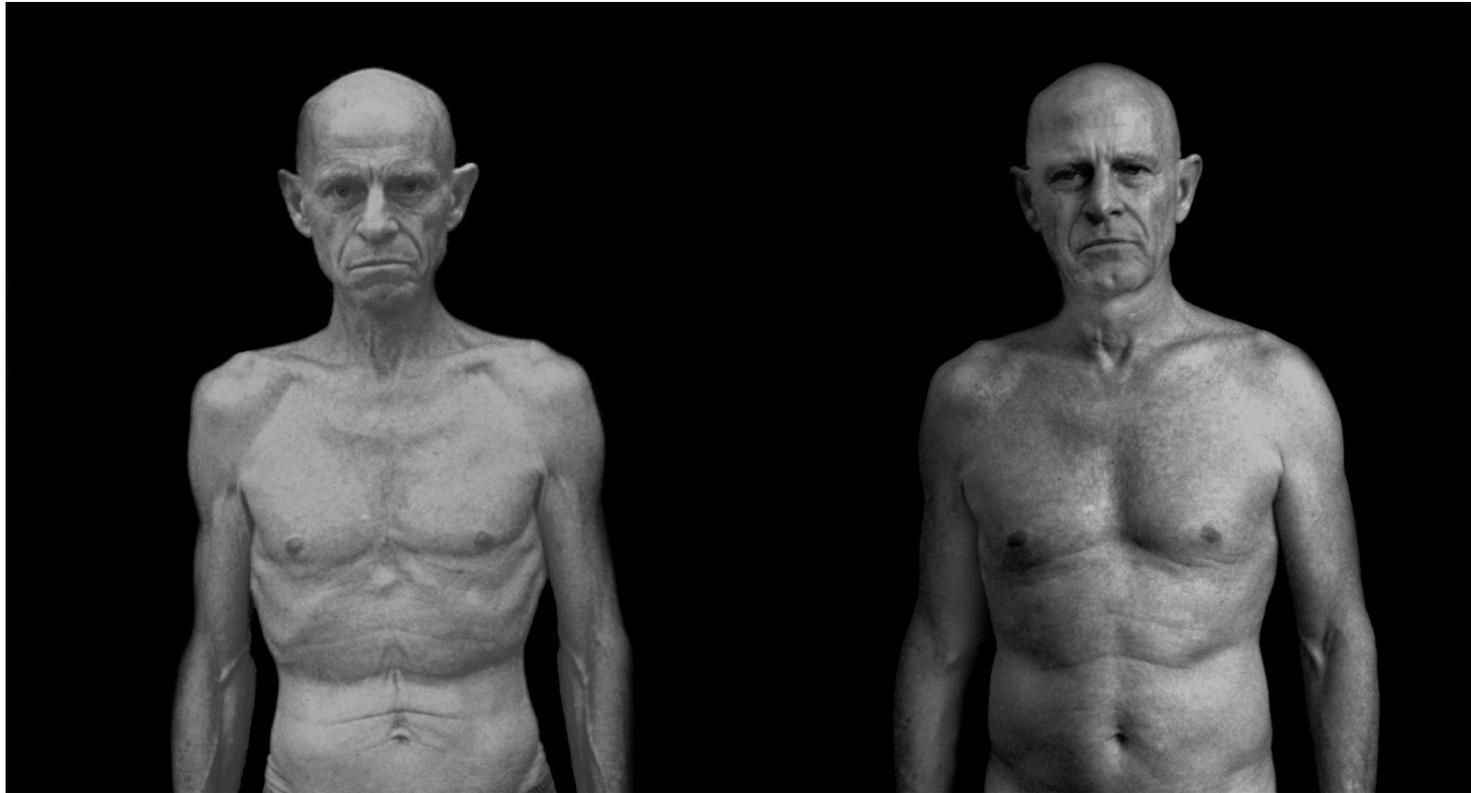
Après 7 ans de restriction de nourriture, passage chez un volontaire en surpoids d'un IMC de 26 à 19,4 kg/m².



(Fontana et al., Science 328: 321-326, 2010)

Que se passe-t-il si on déshabille un autre volontaire : le Dr Roy Walford, expert de la restriction de nourriture, âgé de 67 ans au début de l'étude ?

IMC avant le régime	IMC 15 mois après le début	IMC 18 mois après la fin
21,2 (61 kg pour 1,70 m)	18,7 (54 kg)	23,5 (68 kg)



(Photo de Roy Walford, 15 mois après le début d'un régime de restriction et 18 mois après sa fin)

Autres effets observés :

1- Effets attendus d'une nourriture moins abondante...

Table 1. Anthropometric characteristics

Characteristic	Value		P value
	CR (n = 18)	Controls (n = 18)	
Age, years	50.3 ± 10	50.3 ± 11	0.988
Height, m	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.562
Weight, kg	59.5 ± 5.5	80.9 ± 8.8	0.0001
BMI, kg/m ² (men)	19.6 ± 1.9	25.9 ± 2.7	0.0001
Total body fat, % (men)	6.7 ± 4	22.4 ± 7	0.0001
Trunk fat, % (men)	3.4 ± 4	23.7 ± 9.2	0.0001
Lean mass, % (men)	93.3 ± 4	76.8 ± 7	0.0001

Values are means ± SD.

(valeurs observées après 6 ± 3 ans de restriction (extrêmes : 3 et 15 ans, 1100-2000 kcal/jour), ou dans le groupe contrôle ayant une alimentation de "type américain" de 2000-3500 kcal/jour, Fontana et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 6659-6663, 2004)

... en particulier sur les variables liées au métabolisme :

Table 2. Risk factors for atherosclerosis

Parameter	Value		P value
	CR (n = 18)	Controls (n = 18)	
Tchol, mg/dl	158 ± 39	205 ± 40	0.001
LDL-C, mg/dl	86 ± 28	127 ± 35	0.0001
HDL-C, mg/dl	63 ± 19	48 ± 11	0.006
Tchol/HDL-C ratio	2.6 ± 0.5	4.5 ± 1.3	0.0001
TG, mg/dl	48 ± 15	147 ± 89	0.0001
TG/HDL-C ratio	0.8 ± 0.3	3.5 ± 2.8	0.0001
Systolic BP, mmHg	99 ± 10	129 ± 13	0.0001
Diastolic BP, mmHg	61 ± 6	79 ± 7	0.0001
Fasting glucose, mg/dl	81 ± 7	95 ± 8	0.0001
Fasting insulin, mIU/ml	1.4 ± 0.8	5.1 ± 2	0.0001
Hs-CRP, µg/ml	0.3 ± 0.2	1.6 ± 2.2	0.001

Values are means ± SD. IU, international unit; Hs-CRP, high-sensitivity CRP;
1 mmHg = 133 Pa.

2- Autres effets mesurés :

**Meilleure mémoire (3 mois de restriction, 60 ans, IMC = 30 kg/m², ref. 1)
Baisse de la température interne après 6 mois (-0,2°C, ref. 2),
Baisse de la masse musculaire après un an (-5%, ref. 3),
Baisse de la force musculaire après un an (-7%, ref. 4),
Baisse de la densité minérale osseuse, en particulier de la hanche (ref. 5),
Baisse de la testostérone (ref. 6).**

3- Effets négatifs possibles découlant de certains effets mesurés (ref. 7 et 8) :

**Moins bonne résistance au froid,
Performances physique diminuées,
Risque de fractures plus élevé,
Hypotension,
Baisse de la libido.**

1: Witte et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 1255-1260, 2009

2: Heilbronn et al., *JAMA* 295: 1539-1548, 2006

3: Racette et al., *J. Geront. Biol. Sci.* 61A: 943-950, 2006

4: Weiss et al., *J. Appl. Physiol.* 102: 634-640, 2007

5: Villareal et al., *Arch. Intern Med.* 166: 2502-2510, 2006

6: Cangemi et al., *Aging Cell* 9: 236-242, 2010

7: Dirks et Leeuwenburgh, *Mech. Ageing Dev.* 127: 1-7, 2006

8: Le Bourg, *Presse Med.* 34: 121-127, 2005

4- Autres effets négatifs évoqués (ref. 1) :

**Moins bonne cicatrisation,
Symptômes dépressifs et irritabilité,
Aménorrhée.**

5- Autres effets positifs évoqués :

**Plus faible incidence des cancers (ref.2),
Plus faible incidence des diabètes (ref. 3).**

1: Dirks et Leeuwenburgh, Mech. Ageing Dev. 127: 1-7, 2006

2: Longo et Fontana, Trends Pharmacol. Sci. 31: 89-98, 2009

3: Fontana et Klein, JAMA 297: 986-994, 2007

Difficile de dire si la restriction de nourriture a des effets sur le vieillissement et la longévité des humains :

- 1- Peu d'études,**
- 2- Effets positifs sur les indices prédictifs des maladies cardio-vasculaires,**
- 3- Effets négatifs sur la densité osseuse.**

La restriction de nourriture chez l'humain peut procurer les artères d'un jeune homme ... et les os d'un vieillard.

Personne ne sait si la restriction de nourriture augmenterait la longévité chez les humains

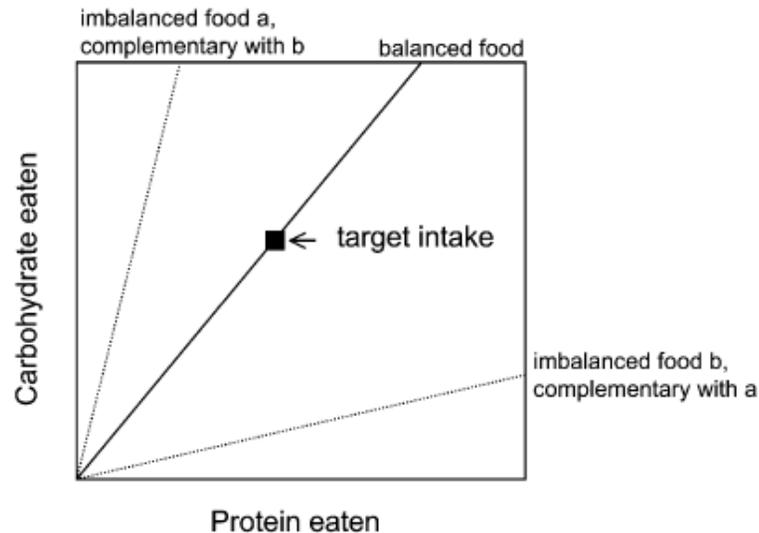
(en admettant qu'il soit possible de s'y soumettre toute sa vie adulte).

C- Calories ou équilibre de la ration ?

L'hypothèse que la restriction de nourriture augmente la longévité implique que le nombre de calories est déterminant pour la longévité : c'est peut-être faux.

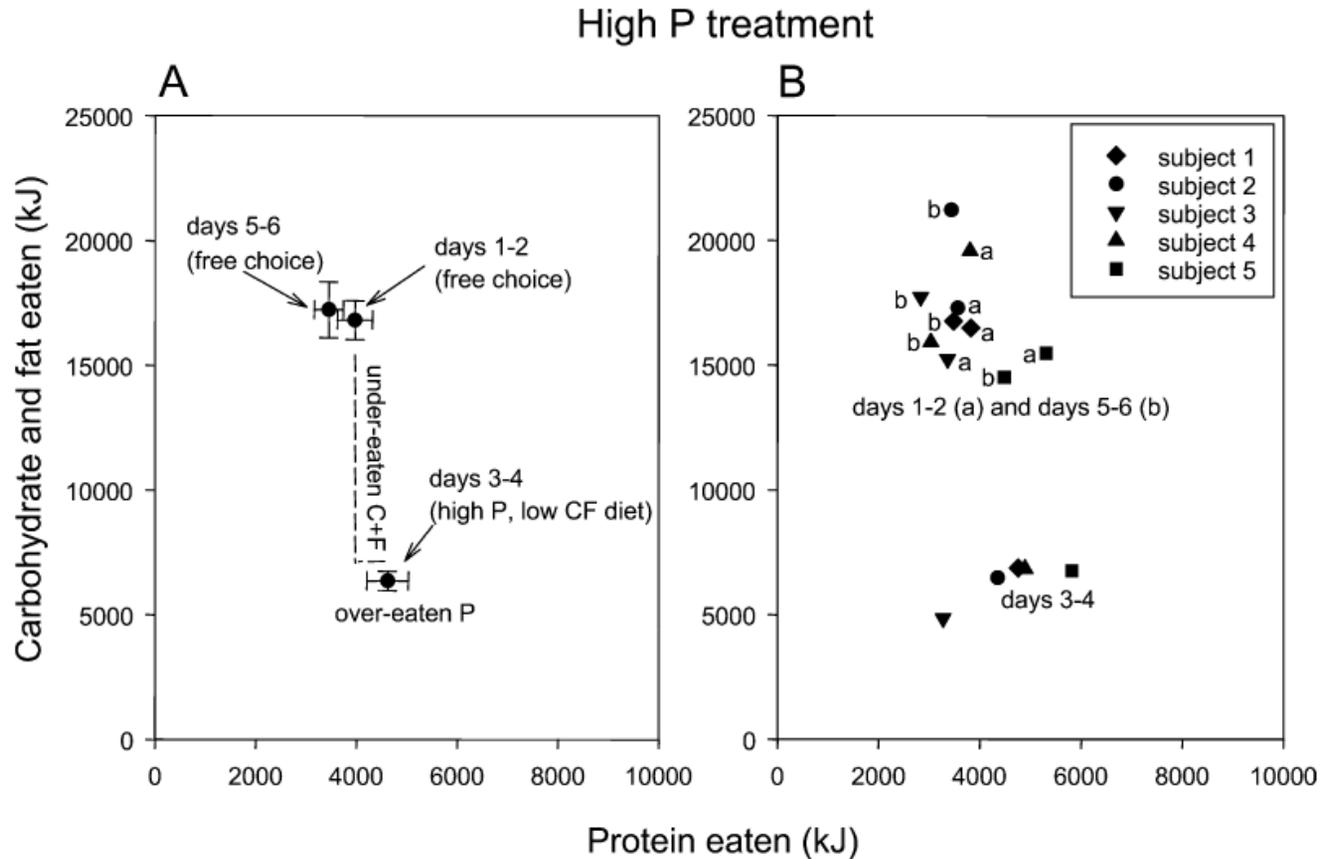
1- Petit détour par la géométrie nutritionnelle

Les animaux (et les humains) régulent non pas leurs calories mais l'équilibre de la ration alimentaire (entre 12 et 15% des calories en protéines et donc 85-88% en glucides et lipides).



(Simpson et al., *Appetite* 41: 123-140, 2003)

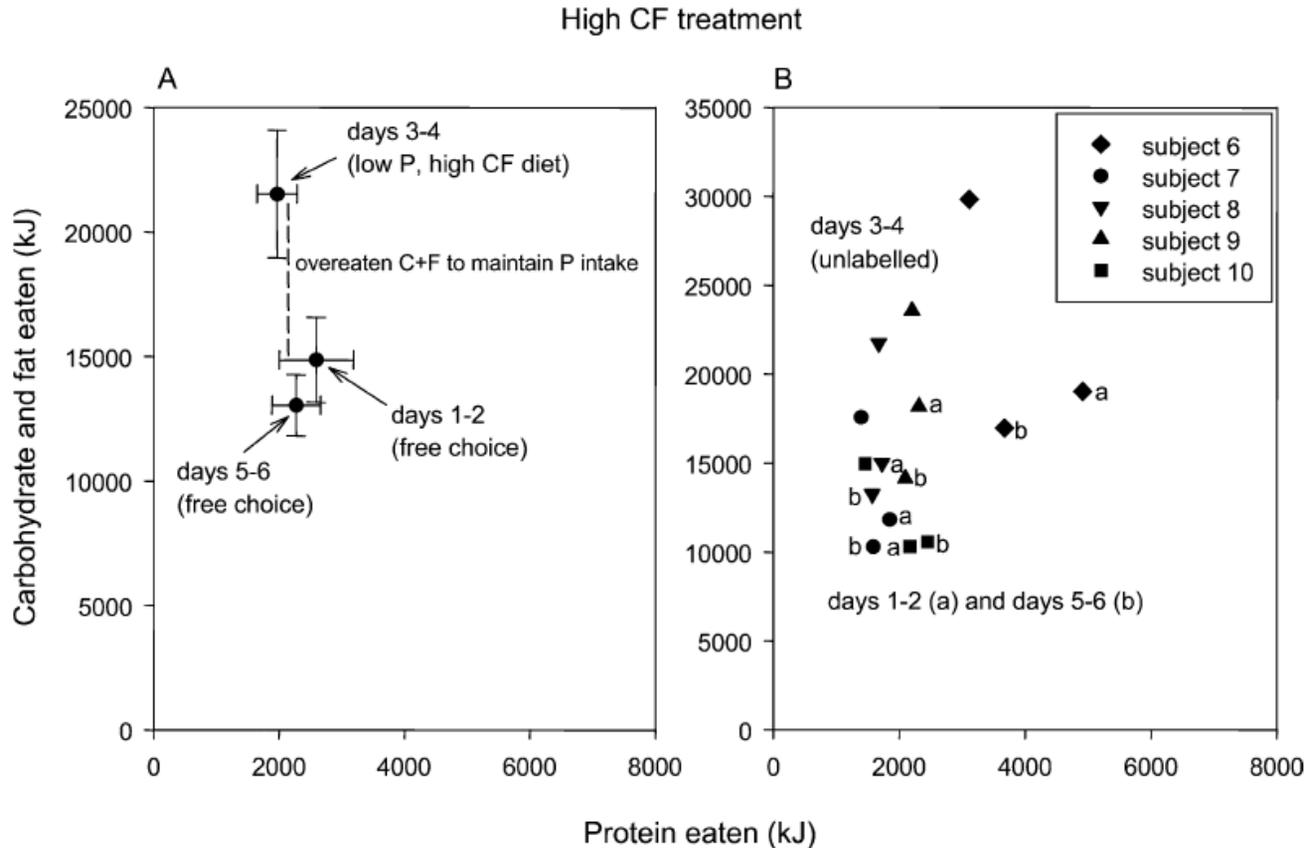
Que se passe-t-il en cas de passage à une alimentation riche en protéines ?



Les sujets consomment un peu plus de protéines, mais beaucoup moins de glucides et lipides : le nombre de calories diminue.

La prise de protéines est fortement régulée, pas celle des glucides et lipides

Que se passe-t-il en cas de passage à une alimentation pauvre en protéines ?

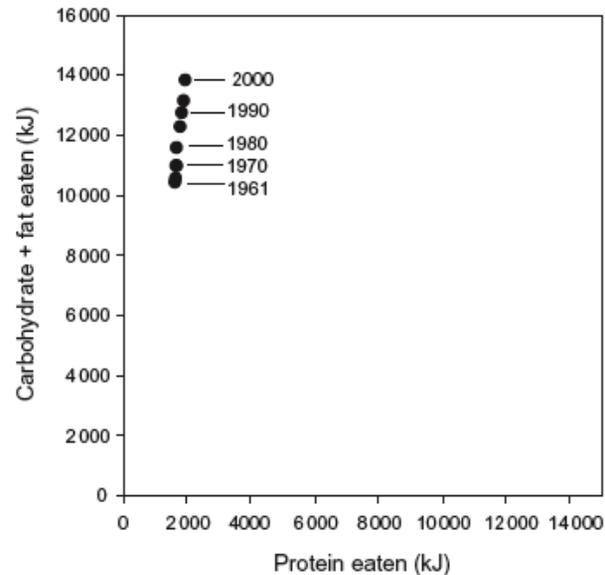


Les sujets consomment presque autant de protéines, mais (s'ils le peuvent) beaucoup plus de glucides et lipides : le nombre de calories augmente.

La prise de protéines est fortement régulée, pas celle des glucides et lipides

Un déséquilibre de la ration alimentaire en faveur des glucides et lipides impose, pour consommer la quantité de protéines nécessaire, d'augmenter le nombre de calories ingérées : risque d'obésité.

Depuis 1960, le rapport protéines / (glucides + lipides) a diminué dans la ration alimentaire américaine : une explication à l'épidémie d'obésité ?



(Simpson et Raubenheimer, Obes. Rev. 6: 133-142, 2005)

Pourquoi l'ingestion de protéines est-elle si bien régulée ?

Hypothèse :

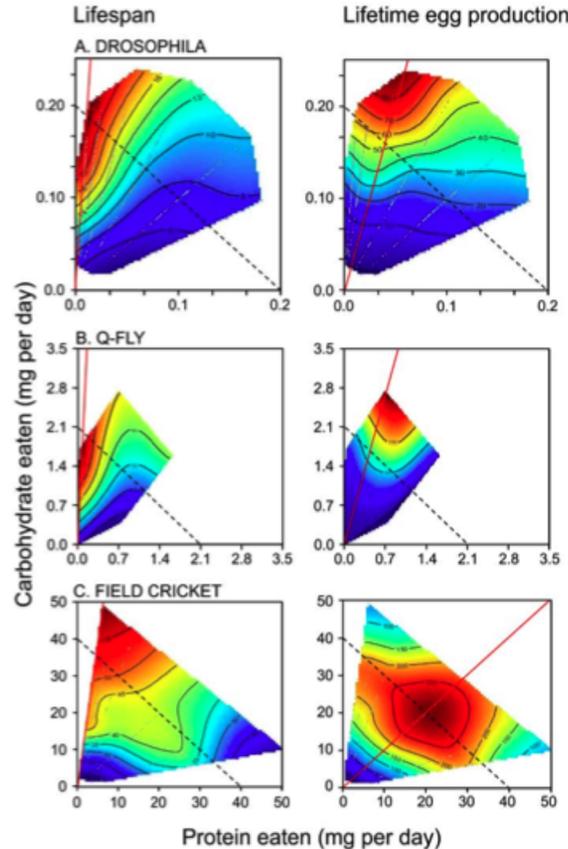
- 1- Les protéines sont toxiques,**
- 2- Un apport trop faible ne permet pas une vie normale,**
- 3- Nécessité de réguler finement : ni trop, ni trop peu.**

Conséquences :

- 1- Les expériences de restriction de nourriture sont d'abord des altérations de la composition de la ration,**
- 2- Cette altération explique les variations de longévité, pas les calories.**

Expériences pour tester l'hypothèse : on fournit des rations dont l'équilibre varie et on observe la longévité.

2- Expériences chez les insectes



La ligne discontinue est la ligne isocalorique : la longévité dépend de l'équilibre, mais pas des calories.

Les maxima de longévité et de reproduction sont observés à des proportions de protéines différentes :

peu de protéines = situation de survie (longévité augmentée ?) ;

beaucoup de protéines = situation de reproduction

(abscisses : quantité de protéines ingérée en mg/jour, ordonnées : quantité de glucides, longévité ou ponte de la plus basse à la plus élevée : du bleu au rouge, Simpson et Raubenheimer, Aging 1: 875-880, 2009)

3- Expériences chez les rongeurs

Pas d'expériences similaires, mais expériences de restriction de la méthionine (acide aminé soufré).

La restriction de méthionine :

- 1- Augmente la longévité des rats mâles (Fischer 344, 20-40%, ref. 1 et 2),
- 2- ... et des souris femelles (CB6F1, 45%, ref. 3) ou mâles (CB6F1, 7%, ref.5),
- 3- Diminue le poids et retarde la croissance (ref. 1-4),
- 4- N'a pas d'effet sur la prise de nourriture globale (ref. 1),
- 5- ... mais l'augmente si elle est pondérée par le poids (ref. 1),
- 6- Diminue la glycémie et le taux d'insuline (ref. 3),
- 7- Retarde l'apparition de la cataracte à 18 mois mais pas à 24 (ref. 3).

1: Orentreich et al., *J. Nutr.* 123: 269-274, 1993

2: Richie et al., *FASEB j.* 8: 1302-1307, 1994

3: Miller et al., *Aging Cell* 4: 119-125, 2005

4: Enesco et Samborsky, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 5: 221-233, 1986

5: Sun et al., *J. Geront. Biol. Sci.* 64A: 711-722, 2009

4- “Expérience” chez les humains : retour sur Okinawa

- 1- Peu de protéines dans la ration de 1949 (9% au lieu de 13% au Japon),
- 2- Tentative de compenser la carence protéique par des rations plus importantes (1260 g au lieu de 1060 g au Japon, ref. 1) ?

Conséquences déjà vues (ref. 1) :

- 1- Faibles taille et IMC (21,2 kg/m²),
- 2- Règles retardées (9% des femmes, du à la carence protéique ?),
- 3- Lactation déficiente (18% des femmes, du à la carence protéique ?),
- 4- Perlèche (10% des sujets, due à la carence en vitamines B ?),
- 5- Longévité plus grande (+2%) et moins de maladies liées à l'âge ?
- 6- Taux important d'enfants de moins de 2,5 kg à la naissance (ref. 2).

Le dernier point pourrait partiellement expliquer l'augmentation actuelle à Okinawa des maladies cardiaques avant 55 ans (ref. 2 et 3) : la génération N+1 paie-t-elle les “avantages” de la génération N ?

1: Willcox et al., *Ann. New-York Acad. Sci.* 1114: 434-455, 2007

2: Hokama et Binns, *Asia Pac. J. Public Health* 20 (suppl.): 95-101, 2008.

3: Le Bourg, *Gerontology*, 2011, sous presse

Conclusions sur la carence protéique chez l'animal

La carence protéique augmente la longévité au laboratoire
mais ne permet pas une croissance normale.

L'augmentation de la longévité est-elle due à une adaptation évolutive (vivre plus longtemps pour pouvoir se reproduire plus tard, cf. première partie de l'exposé) ou à une plus faible incidence des maladies métaboliques (effet positif *sensu stricto* de la carence protéique) ?

Quoi qu'il en soit, la carence protéique, comme la restriction de nourriture, place les rongeurs dans une situation où la reproduction sera difficile : comment faire se développer ses petits si on n'a pas les protéines nécessaires ?

Conséquences possibles de la carence protéique chez l'animal :

- 1 - animaux de faible stature (vérifié),
- 2- la longévité augmente (vérifié) pour attendre une meilleure situation (?),
- 3- ajustements métaboliques (vérifié),
- 4- animaux fragiles ou très résistants (chaleur, sécheresse, froid) (?),
- 5- fécondité faible (?),
- 6- animaux dénutris peu compétitifs avec des animaux non carencés (?).

D- Faut-il restreindre sa nourriture ?

La restriction de nourriture ou des protéines peut augmenter la longévité (rongeurs) ou non (primates ?), et avoir des effets positifs sur le vieillissement (mais aussi négatifs) : peut-elle servir en clinique ou en prévention du vieillissement ?

La participation aux études de restriction de nourriture implique d'être, ni trop maigre, ni désireux d'avoir un enfant pendant l'étude : ce n'est pas un hasard.

Who can participate?



To participate in CALERIE you must:

- Be relatively healthy
- Be between age 20-50 (inclusive) for men and age 20-47 (inclusive) for women
- Have a body mass index (BMI) of 22-27.9 (lean to slightly overweight)
- Be free of diabetes, cancer, heart and liver disease, and AIDS
- Have not experienced a recent and substantial weight loss
- Use an acceptable form of contraception (barrier method, oral contraception, intrauterine device, or similar form), and be willing to continue using such a method while enrolled in the study.

(conditions pour participer à l'étude de restriction de nourriture CALERIE)

1- Cas des obèses

La restriction de nourriture présente des risques trop grands pour être utilisée en thérapie : il n'est pas souhaitable de transférer aux humains les protocoles de restriction sévère mis au point chez les rongeurs et les primates.

Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a attiré l'attention sur les risques des régimes amaigrissants :

“La pratique de ces régimes peut avoir pour conséquences des perturbations somatiques, d'ordre osseux et musculaires notamment, ainsi que des perturbations psychologiques (notamment troubles du comportement alimentaire), ou encore des modifications profondes du métabolisme énergétique et de la régulation physiologique du comportement alimentaire.”

Anses, Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement, 2010, p. 83

Conclusions pour les obèses

Diminuer sa prise alimentaire (et l'équilibrer), tout en augmentant sa dépense énergétique (activité physique) quand on est obèse n'a que des avantages : mais il s'agit plus d'un retour à un régime alimentaire normal que d'une restriction similaire aux situations de laboratoire.

Il s'agit d'une restriction *modérée* de la nourriture à entreprendre dans un cadre médical ...
si cela semble pertinent au médecin :
ce n'est pas le patient qui décide.

Une restriction *modérée* de la nourriture devrait diminuer l'impact négatif de l'obésité sur la longévité, mais ce n'est pas une augmentation de la longévité par rapport à celle d'individus ayant un IMC normal.

2- Cas des non-obèses

Trois points à prendre en compte :

- 1- Les effets positifs de la restriction de nourriture sur le vieillissement et la longévité des non-obèses ne sont pas prouvés,
- 2- Une des causes d'admission à l'hôpital des personnes âgées est la malnutrition,
- 3- Un régime de restriction de nourriture peut être dangereux (voir les risques ci-dessus).

En ce qui concerne les régimes amaigrissants, l'Anses indique :

“En l’absence d’excès de poids : les régimes à visée amaigrissante, qu’ils soient proposés par des médecins ou des non médecins, sont des pratiques à risque”.

Anses, Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d’amaigrissement, 2010, p. 84

Conclusions pour les non-obèses

Un régime alimentaire équilibré (et de l'activité physique) n'a que des avantages, mais se soumettre à une restriction de nourriture en l'absence d'obésité est inutile et risqué.

Rien ne prouve qu'une restriction de la nourriture augmenterait la longévité chez l'humain.

Un patient prêt à se restreindre toute sa vie ... en espérant que cela durera le plus longtemps possible, a plus vraisemblablement un problème psychiatrique plutôt que nutritionnel.

La restriction de nourriture doit rester un outil de laboratoire dans le cadre d'études médicalement surveillées.

E- Restriction de nourriture : oublions la longévité.

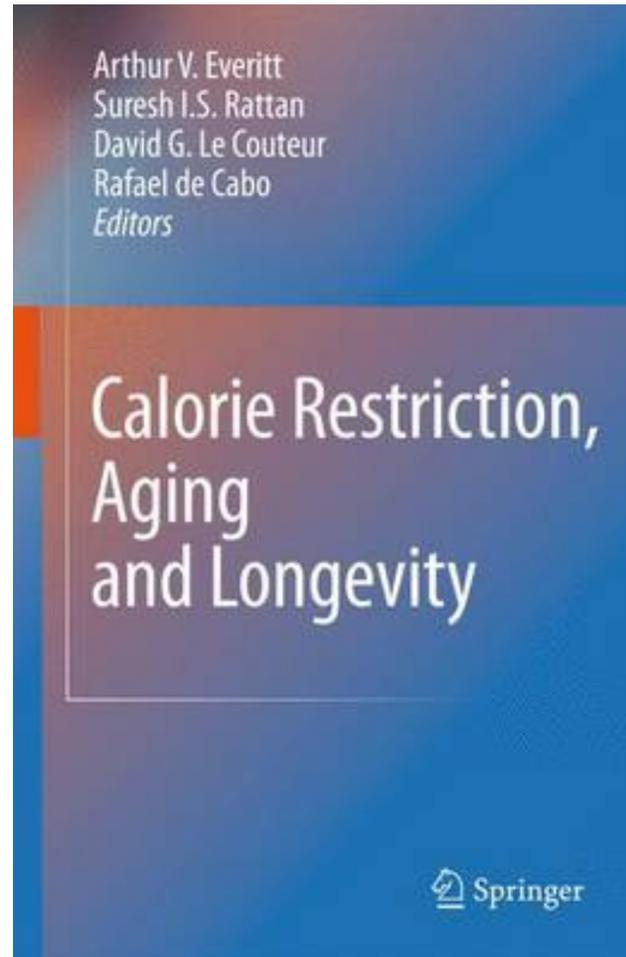
- 1- La restriction de nourriture a des effets inconnus et probablement négligeables sur la longévité humaine.
- 2- Les effets positifs sur le vieillissement des non-obèses sont peu probables (mais pas les effets négatifs).
- 3- Une restriction de nourriture est impossible à supporter sur le long terme (sauf par des adeptes avérés de ce régime ?).

Arrêtons de nous intéresser à la longévité et au vieillissement.

- 1- Les régimes de restriction (modérée) de nourriture ont des effets positifs chez les obèses (risques cardio-vasculaires, peut-être cancer).
- 2- La restriction (modérée) de nourriture, dans certains cas, peut être un outil parmi d'autres pour les médecins et nutritionnistes dans leur traitement de l'obésité.

La restriction *modérée* de nourriture pourrait améliorer la santé des obèses et ne devrait plus être étudiée et utilisée que dans ce cadre, sous la conduite d'un médecin nutritionniste.

F- Pour aller plus loin ...



(Springer, 2010, critique de l'ouvrage dans Le Bourg, Biogeront. 11: 731-732, 2010)

Une publication synthétique récente :

Ageing Research Reviews 9 (2010) 289–297



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Ageing Research Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/arr



Review

Predicting whether dietary restriction would increase longevity in species not tested so far

Éric Le Bourg*

Université Paul-Sabatier, Centre de Recherche sur la Cognition Animale, UMR CNRS 5169, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 9, France