

Le jeûne dans la santé et pendant la maladie

Dr NAJATE ACHAMRAH^a, YVES M. DUPERTUIS^a et Pr CLAUDE PICHARD^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1128-32

Le jeûne volontaire, intermittent ou continu, religieux ou thérapeutique, connaît un engouement grandissant. Malgré la rareté des études randomisées et contrôlées chez l'homme, le jeûne thérapeutique est souvent proposé dans certaines pathologies chroniques, telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et le cancer. Il est aussi pratiqué dans le but de maigrir chez les sujets en surpoids ou obèses. Sa pratique n'est pas sans risques. La perte de poids est souvent associée à une perte de masse maigre, facteur de mauvais pronostic. Enfin, alors que la restriction calorique est associée à la longévité dans certaines études animales, ses effets ont été peu étudiés chez l'homme. Des études cliniques de bonne qualité sont nécessaires pour une meilleure évaluation des effets du jeûne sur la santé et lors de maladies.

Fasting during health and diseases

Fasting, intermittent or continuous, religious or therapeutic, is knowing a growing craze. Despite few randomized controlled studies, therapeutic fasting is prescribed in various chronic diseases, as diabetes, hypertension and also cancer. Fasting is applied to lose weight in overweight and obese patients. However, weight loss is often associated with fat-free mass loss. Chronic caloric restriction has been associated with longevity in animal studies, while it has been poorly studied in humans to date. Good quality studies are needed to better understand the effects of fasting on health and diseases.

INTRODUCTION

Le jeûne est un mode de privation alimentaire et/ou de boissons énergétiques, volontaire ou non. Physiologiquement, au début du jeûne (sept heures après un apport énergétique), la principale caractéristique métabolique est l'obligation de fournir du glucose aux tissus par glycogénolyse hépatique initialement (figure 1).¹ Lorsque le jeûne se prolonge, les réserves en glycogène s'épuisent, l'insulinémie baisse, ce qui favorise la libération d'acides gras par lipolyse des triglycérides stockés dans le tissu adipeux; ces acides gras seront utilisés préférentiellement comme substrats énergétiques par certains tissus capables de les métaboliser (muscles, cœur), alors que le glucose sera «réservé» aux autres organes (cerveau, globules rouges). Après épuisement des réserves en glycogène, les tissus gluco-dépendants seront fournis en glucose par la néoglucogenèse à partir des acides aminés, principalement, et du glycérol. Pendant cette période appelée «jeûne

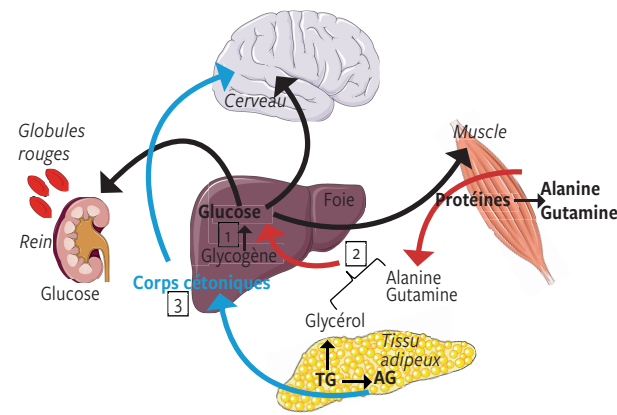
court», le muscle devient donc un important producteur d'acides aminés, via une augmentation de la protéolyse musculaire. La synthèse musculaire est parallèlement réduite, d'où une fonte musculaire rapide. Une phase d'adaptation au jeûne prolongé se met en place après 4-5 jours avec utilisation des corps cétoniques comme substrats énergétiques notamment pour le cerveau. Les corps cétoniques sont des métabolites produits par cétogenèse hépatique à partir des acides gras. Il en résulte une diminution de la néoglucogenèse et donc de l'hypercatabolisme protéique musculaire. Les mécanismes permettant cette épargne azotée ne sont pas totalement élucidés. La pratique de l'activité physique au cours du jeûne pourrait permettre de limiter la fonte musculaire, et la prière/la méditation pourraient également avoir des effets bénéfiques en inhibant l'axe du stress.

JEÛNE VOLONTAIRE RELIGIEUX

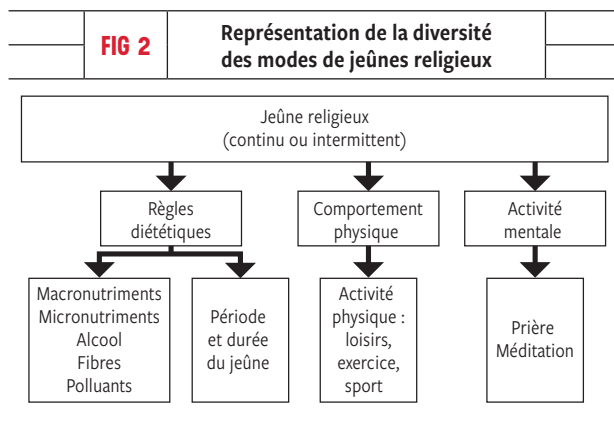
Le jeûne volontaire est de plus en plus populaire dans nos sociétés d'abondance alimentaire et vise souvent à corriger un excès d'apports caloriques continu néfaste pour la santé. Ce jeûne volontaire peut être religieux; la privation alimentaire est alors associée à une valorisation spirituelle. Il existe de nombreux modes de jeûnes religieux, intermittents ou continus, de durées variables (de 1 à 200 jours par an), plus ou moins restrictifs, associés ou non à une activité physique, à la prière et la méditation (figure 2). Dans une récente revue de la littérature, les effets cardiométaboliques de différents types de jeûnes religieux ont été évalués. Bien que des effets bénéfiques aient été rapportés,¹ notamment au niveau du

FIG 1 Réponse métabolique au cours du jeûne

1: glycogénolyse; 2: néoglucogenèse; 3: synthèse des corps cétoniques.



^a Unité de nutrition, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14 najate.achamrah@hcuge.ch



(D'après réf.²⁹).

métabolisme glucido-lipidique,² de l'inflammation,³ du stress oxydatif,⁴ la majorité des études disponibles actuellement sont non randomisées, non contrôlées, avec de faibles effets. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les effets métaboliques du jeûne religieux.

JEÛNE THÉRAPEUTIQUE

Le jeûne est de plus en plus considéré comme une piste thérapeutique dans de nombreuses pathologies. Beaucoup d'allégations ne sont pas étayées par des données scientifiques solides ou reposent sur des études animales. Dans ces études, il faut bien distinguer le jeûne intermittent (restriction calorique périodique) et la restriction calorique continue.

Jeûne et facteurs de risque cardiovasculaire

Des études épidémiologiques anciennes ont rapporté que la pratique du jeûne intermittent était associée avec une prévalence plus faible des pathologies cardiovasculaires et du diabète chez une population de Mormons dans l'Utah.^{5,6} Plus récemment, dans une revue de la littérature, Horne et coll. ont rapporté les effets du jeûne intermittent sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez l'homme: le poids, le profil lipidique et le diabète de type 2.⁷ Seules trois études randomisées contrôlées rapportaient des effets bénéfiques du jeûne avec notamment une diminution de la masse grasse, du LDL-cholestérol, des triglycérides et de la CRP.⁸⁻¹² Cependant, la faible qualité méthodologique, liée en partie à l'absence d'analyses multivariées et d'évaluation des effets néfastes du jeûne, ne permet pas de conclure. D'autres études cliniques randomisées contrôlées sont nécessaires pour mieux évaluer et comprendre les effets cardiovasculaires du jeûne chez l'homme.

Faut-il jeûner pour maigrir?

La restriction calorique (périodique ou continue) est souvent pratiquée pour obtenir une perte de poids en situation de surpoids/obésité, et également dans les cas de troubles du comportement alimentaire restrictifs. Néanmoins, il existe peu d'études randomisées contrôlées bien menées évaluant les effets de cette restriction sur le poids à moyen et long

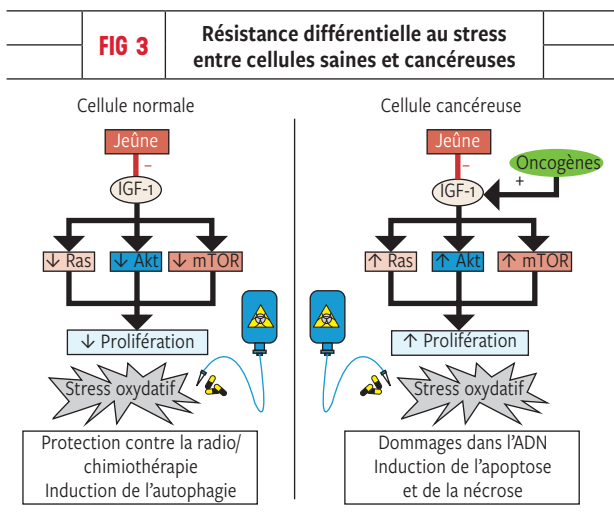
termes. Dans l'étude prospective randomisée contrôlée CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy), Marlatt et coll. ont évalué l'impact d'une restriction calorique continue (-12% des apports caloriques quotidiens) pendant deux ans chez 39 sujets non obèses. La perte de poids moyenne à deux ans était de $9 \pm 0,6$ kg, associée à une diminution de la masse grasse, une amélioration du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline.¹³ Deux ans après la fin de l'étude, environ 50% des sujets présentaient un maintien de la perte de poids, probablement renforcé par un comportement alimentaire restrictif.¹⁴

Par ailleurs, dans une méta-analyse publiée en 2018,¹⁵ Harris et coll. ont rapporté une perte de poids significativement plus élevée chez des sujets obèses pratiquant un jeûne intermittent, comparés à un groupe contrôle de sujets obèses sans intervention thérapeutique (-4,14 kg; IC 95%: -6,30 kg à -1,99 kg; $p \leq 0,001$; 2 études). De plus, aucune différence significative n'a été observée concernant les effets du jeûne intermittent et de la restriction calorique continue sur la perte de poids de sujets obèses (-1,03 kg; IC 95%: -2,46 kg à 0,40 kg; $p = 0,156$; 4 études). La diminution de la masse grasse, du périmètre abdominal et de l'insulinémie était significativement plus importante au cours du jeûne intermittent comparativement à la restriction calorique continue. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné le faible nombre d'études incluses, leur faible qualité méthodologique (2 études randomisées; 10 hommes dans l'analyse), leur courte période d'évaluation, en moyenne 5 mois (3 à 12 mois). Il faut également garder à l'esprit que dans ces études, la perte de poids est associée à une perte de masse grasse, mais également de masse maigre, facteur de mauvais pronostic. De plus, plus le poids corporel du sujet jeûneur est initialement faible, plus l'effet néfaste du jeûne sur la masse maigre et sur le risque d'expansion de la masse grasse à l'arrêt du jeûne est important.¹⁶

Sur le plan métabolique, dans une étude genevoise récente menée par Mirko Trajkovski et coll., des souris soumises à une restriction calorique quotidienne (60% des apports caloriques habituels) ont présenté un brunissement (*browning*) du tissu adipeux sous-cutané et viscéral, ainsi qu'une diminution du volume de tissu adipeux blanc et de la taille des adipocytes.¹⁷ Le tissu adipeux brun jouant un rôle majeur dans la thermogenèse en majorant la dépense énergétique, certains chercheurs considéreraient le jeûne, ou plus précisément la restriction calorique continue, comme une piste thérapeutique intéressante dans la prise en charge de l'obésité. D'autres études chez l'homme sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes en jeu.

Jeûne et cancer

Le jeûne intermittent est supposé être bénéfique dans la prévention et le traitement du cancer. Au cours de la vie, l'accumulation de radicaux libres provoque des dysfonctionnements cellulaires et des mutations dans l'ADN qui aboutissent au vieillissement et à certaines maladies, dont le cancer. Or, le jeûne est connu pour déclencher des mécanismes de protection cellulaire, notamment l'arrêt du cycle cellulaire et l'autophagie, qui réduit le capital en radicaux libres et recycle les organites, protéines et autres métabolites par des auto-lysosomes.¹⁸ Le mécanisme moléculaire permet



tant l'activation de l'autophagie lors du jeûne passe par une inhibition de la voie de l'insuline (Ras, Akt et mTOR), une voie ciblée par de nouvelles molécules anticancéreuses, comme le téprotumab. Les données expérimentales suggèrent que la pratique du jeûne peut être envisagée non seulement dans la prévention, mais aussi comme adjuvant à la chimiothérapie, afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en protégeant les tissus sains d'une chimiotoxicité trop importante.¹⁹ Chez les cellules saines conservant des mécanismes de régulation du cycle cellulaire fonctionnels, le jeûne induirait un arrêt du cycle cellulaire et l'autophagie, permettant l'élimination des métabolites et radicaux libres produits par la chimiothérapie. Chez les cellules cancéreuses, par contre, la présence de mutations, de translocations et d'amplifica-

tions oncogéniques empêcherait leur passage en mode de résistance au stress et favoriserait l'induction de l'apoptose ou de la nécrose suite aux dommages cellulaires causés par la chimiothérapie²⁰ (figure 3).

Bien que le rationnel scientifique pour la pratique du jeûne en cancérologie soit convaincant, les preuves d'une meilleure efficacité thérapeutique se font attendre. Le manque de données cliniques exploitables peut s'expliquer par certaines contraintes méthodologiques auxquelles se heurtent les études cliniques sur le jeûne, comme un recrutement biaisé de participants déjà convaincus de son efficacité, l'impossibilité d'un protocole en double aveugle, l'hétérogénéité des cancers et des traitements ou même une approche holistique avec interventions multiples (lavement, kinésithérapie, physiothérapie ou hydrothérapie). De plus, les médecins traitants peuvent montrer une certaine réticence à proposer un jeûne intermittent à leurs patients de peur de péjorer leur état nutritionnel et favoriser la survenue d'une cachexie cancéreuse. Ce dernier point est tout particulièrement pertinent au vu des récentes recommandations émises par la Société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN) pour lutter contre le taux élevé de dénutrition observé chez les patients cancéreux.²¹ Les experts du réseau français NACRe (Réseau national alimentation cancer recherche) recommandent de proposer et mettre en place une évaluation diététique et nutritionnelle préalable à tout régime de restriction glucidocalorique.²² En cas de dénutrition ou de risque important de dénutrition, la pratique d'un régime de restriction glucidocalorique n'est alors pas recommandée. C'est la raison pour laquelle le jeûne intermittent n'est évalué cliniquement que dans le traitement de cancers où la perte pondérale n'est pas un facteur limitant (tableau 1). L'étroite relation qu'il y a

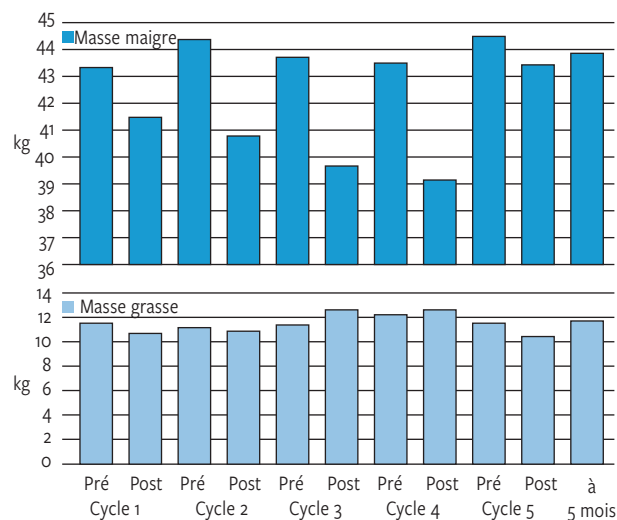
TABLEAU 1 Essais cliniques identifiés sur ClinicalTrials.gov qui évaluent le jeûne en cancérologie

Code NCT: identifiant de ClinicalTrials.gov; EU: Etats-Unis.

| Code NCT | Description | Lieu | Statut |
|----------|---|--|-------------------------|
| 00936364 | Essai contrôlé randomisé pour évaluer l'effet d'un jeûne intermittent sur la toxicité d'une chimiothérapie | Norris Comprehensive Cancer Center, Université de Californie, EU | En phase de recrutement |
| 01175837 | Etude pilote (non randomisée) sur la sécurité et la faisabilité d'un jeûne intermittent avant la chimiothérapie chez des patients avec lymphome | Clinique Mayo, Rochester, Minnesota, EU | En cours |
| 01304251 | Essai randomisé portant sur la sécurité d'un jeûne intermittent combiné à la chimiothérapie chez des patientes avec cancer du sein | Université de Leiden, Pays-Bas | Terminé |
| 01754350 | Essai contrôlé randomisé portant sur l'efficacité d'un régime cétogénique entrecoupé de jeûnes intermittents combinés à la radiothérapie chez des patients avec récurrence de glioblastomes | Hôpitaux universitaires Johann Wolfgang Goethe, Darmstadt, Allemagne | Statut inconnu |
| 01954836 | Essai contrôlé randomisé portant sur la sécurité d'un jeûne intermittent combiné à la chimiothérapie chez des patientes avec cancers gynécologiques | Université de la Charité, Berlin, Allemagne | Terminé |
| 02710721 | Essai contrôlé randomisé portant sur l'efficacité du jeûne ou d'un traitement nutritionnel combiné à la chimiothérapie chez des patients avec cancers de la prostate métastatiques avancés | Université de la Charité, Berlin, Allemagne | En phase de recrutement |
| 03340935 | Essai clinique portant sur la sécurité, la faisabilité et les effets métaboliques d'un régime imitant un jeûne chez des patients avec néoplasmes | Fondazione IRCCS, Institut National des Tumeurs, Milan, Italie | En phase de recrutement |
| 03162289 | Essai contrôlé randomisé portant sur l'efficacité du jeûne intermittent combiné à la chimiothérapie chez des patientes avec cancers gynécologiques | Université de la Charité, Berlin, Allemagne | En phase de recrutement |
| 02379585 | Essai pilote portant sur l'efficacité du jeûne intermittent combiné à une chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes avec cancer du sein nouvellement diagnostiqué | Western Regional Medical Center, Arizona, USA | Terminé |

FIG 4 Variation des masses maigres et grasses

Mesures par bio-impédance électrique, pendant cinq cycles de chimiothérapie combinés à un jeûne chez une patiente avec un cancer du sein.



entre insuline, obésité et cancer du sein désigne tout particulièrement ces patientes comme candidates à ce type de stratégie thérapeutique. Notre expérience a montré qu'il était possible à une patiente de 54 ans avec carcinome canalaire invasif de grade 3 (ganglions+, œstrogène+, progestérone+, HER2+) de récupérer pleinement ses masses maigre et grasse entre des cycles de jeûne adapté à la demi-vie biologique de l'agent chimiothérapeutique (3 FEC [5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide] + 3 Taxotere [docétaxel] + Herceptin [trastuzumab]) (figure 4). La patiente n'a pas ressenti de sensation de malaise ou de fringale, malgré une glycémie entre 2,2 et 2,8 mmol/l pendant les cycles de jeûne. Elle tolérait de mieux en mieux une activité physique modérée lors des épisodes de jeûne et son activité professionnelle a pu être maintenue à 50%. La reprise du transit intestinal se faisait le lendemain de l'arrêt du jeûne. Nos observations sont semblables aux résultats des études cliniques publiées.²³ Elles montrent que le jeûne est bien toléré pendant la chimiothérapie et n'entraîne pas de risque de perte de poids sur le long terme. Il semble réduire l'asthénie, les problèmes gastro-intestinaux et la chimiotoxicité hématologique. Les patients rapportent un effet positif sur leur sensation de bien-être psychique et physique. Une meilleure efficacité thérapeutique reste toutefois à démontrer.

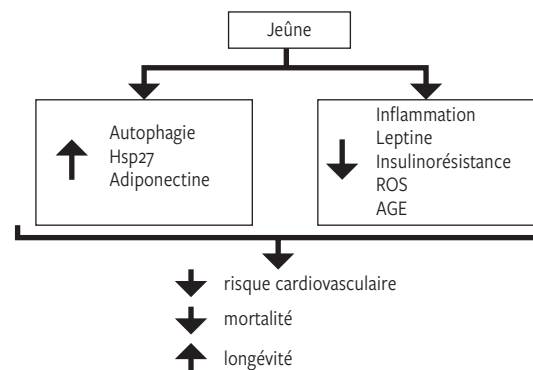
VIELLISSEMENT ET LONGÉVITÉ

L'effet de la restriction calorique continue sur la longévité a été étudié en expérimentation animale, notamment chez le rongeur. Une réduction de 40% des apports caloriques quotidiens augmentait leur durée de vie de 30 à 50%.²⁴ Des travaux publiés dans *Nature Communications* ont rapporté que l'effet bénéfique du jeûne intermittent sur la longévité de souris C57/BL6 mâles serait de retarder la survenue des processus néoplasiques, et non de ralentir le vieillissement.²⁵ Plusieurs mécanismes métaboliques seraient impliqués^{26,27} (figure 5).

FIG 5 Effets possibles du jeûne sur la longévité

ROS: reactive oxygen species; AGE: advanced glycation end products; HSP: heat shock proteins.

↑: augmentation; ↓: diminution.



Chez l'homme, les études sont rares et épidémiologiques. Les sujets centenaires de l'île japonaise d'Okinawa consommaient quotidiennement 17% et 40% de calories en moins que la moyenne des adultes japonais et américains, respectivement.²⁸

CONCLUSION

Vu la rareté des études chez l'homme, il est difficile d'établir des recommandations en faveur du jeûne thérapeutique dans le cadre des pathologies chroniques, cardiovasculaires, du diabète et de l'obésité. Concernant le cancer, les résultats cliniques préliminaires semblent indiquer que le jeûne diminue l'asthénie, les problèmes gastro-intestinaux et la chimiotoxicité. Les patients font état d'une amélioration de leur bien-être psychique et physique. Il reste toutefois à démontrer que le jeûne n'a pas d'effet néfaste sur la masse maigre et peut réellement potentialiser la chimiothérapie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- De nombreuses allégations concernant le jeûne thérapeutique ne sont pas étayées par des données scientifiques solides et/ou reposent le plus souvent sur des études animales
- La pratique du jeûne thérapeutique peut conduire à une perte de masse maigre, facteur de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité
- La pratique du jeûne intermittent dans le but de perdre du poids en situation de surpoids ou d'obésité n'est pas recommandée
- Les études cliniques sont, à ce jour, insuffisantes pour recommander la pratique du jeûne thérapeutique lors du cancer

1 Beaufrère B, Fontaine E. Physiologie du jeûne. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* 1998;533-43.
 2 Sarri KO, Tzanakis NE, Linardakis MK, et al. Effects of Greek Orthodox Christian Church fasting on serum lipids and obesity. *BMC Public Health* 2003;3:16.
 3 Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res* 2012;32:947-55.
 4 Faris MA, Hussein RN, Al-Kurd RA, et al. Impact of ramadan intermittent fasting on oxidative stress measured by urinary 15-f(2t)-isoprostane. *J Nutr Metab* 2012;2012:802924.
 5 Horne BD, May HT, Anderson JL, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;102:814-9.
 6 Horne BD, Muhlestein JB, May HT, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2012;109:1558-62.
 7 Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102:464-70.
 8 Teng NI, Shahar S, Manaf ZA, et al. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol*

Behav 2011;104:1059-64.
 9 Hussin NM, Shahar S, Teng NI, et al. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging* 2013;17:674-80.
 10 Teng NI, Shahar S, Rajab NF, et al. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *Aging Male* 2013;16:177-83.
 11 Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:146.
 12 Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1050-7.
 13 * Most J, Gilmore LA, Smith SR, et al. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy non-obese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; epub ahead of print.
 14 * Marlatt KL, Redman LM, Burton JH, et al. Persistence of weight loss and acquired behaviors 2 y after stopping a 2-y calorie restriction intervention. *Am J Clin Nutr* 2017;105:928-35.
 15 Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, et al. Intermittent fasting interventions for

treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JB Database System Rev Implement Rep* 2018;16:507-47.
 16 Headland M, Clifton PM, Carter S, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of intermittent energy restriction trials lasting a minimum of 6 months. *Nutrients* 2016;8:pii:E354.
 17 ** Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. *Cell Metab* 2016;24:434-46.
 18 * O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, et al. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* 2017;15:106.
 19 Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res* 2010;70:1564-72.
 20 Buono R, Longo VD. Starvation, stress resistance, and cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2018.
 21 * Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1187-96.
 22 ** NACRe, RNACRe. Jeûne, régimes restrictifs et cancer: revue systématique des données scientifiques et analyse

socio-anthropologique sur la place du jeûne en France, 2017.
 23 de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, 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.
 24 Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span-from yeast to humans. *Science* 2010;328:321-6.
 25 Xie K, Neff F, Markert A, et al. Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. *Nat Commun* 2017;8:155.
 26 Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, et al. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol* 2010;67:41-52.
 27 Cui J, Panse S, Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. *Clin Nephrol* 2011;75:26-33.
 28 ** Most J, Tosti V, Redman LM, et al. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev* 2017;39:36-45.
 29 Angeliki Persinaki RD, Karras S, Pichard C. Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: a narrative review. *Nutrition* 2017;35:14-20.

* à lire
 ** à lire absolument

Cystites adieu!

FEMANNOSE® N – pour le traitement aigu et la prévention

- **Agit rapidement dans la vessie**
Efficacité possible dès la première prise
- **Très bonne tolérance**
Grâce au D-mannose
- **Sans développement de résistance**
Les germes sont désactivés et éliminés

