



ELSEVIER
MASSON



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

**NUTRITION CLINIQUE
et MÉTABOLISME**

Nutrition clinique et métabolisme 29 (2015) 132–135

Développement professionnel continu

Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ?

Therapeutic fasting in cancer patients: Myth or reality?

Bruno Raynard

Unité transversale de diététique et de nutrition, département des soins de support, Gustave-Roussy, Cancer Campus, Grand Paris, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

Disponible sur Internet le 17 avril 2015

Résumé

Le jeûne induit des mécanismes de survie dans la cellule normale mais pas dans les cellules cancéreuses. Le jeûne pourrait donc être un traitement adjuvant des carcinolytiques en limitant la toxicité et en intensifiant l'effet antitumoral. De nombreuses études animales vont dans ce sens mais à l'heure actuelle, aucun des régimes de restriction proposés (jeûne intermittent, diète céto-gène, restriction calorique) n'a fait l'objet d'études cliniques permettant de conclure à leur effet favorable chez les patients atteints de cancer.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Cancer ; Jeûne intermittent ; Diète céto-gène ; Restriction calorique ; Voie mTOR

Abstract

Fasting induces survival mechanisms in normal cells but not in tumor cells. So, fasting could have an additive effect with anticancer treatments, reducing toxicities and improving effects against tumor. A lot of animal studies confirm these effects. But any human study proves a specific interest of restrictive diets (intermittent fasting, ketogenic diet, caloric restriction).

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Cancer; Intermittent fasting; Ketogenic diet; Caloric restriction; MTOR pathway

1. Introduction

La pratique du jeûne est traditionnelle dans de nombreuses religions et ses vertus « purificatrices » ont toujours été discutées. Le Carême, le Sawm, le Taanit désignent tous un jeûne intermittent ou partiel, souvent de durée courte et dont sont exclus les malades, les jeunes enfants, les femmes enceintes et les plus faibles de façon générale. Parfois arme de revendication, le jeûne reste un acte symbolique d'une volonté inébranlable et d'une foi sans tâche. Elle n'a pas, dans ces situations, de vertu thérapeutique, sauf peut-être pour l'âme des croyants ou des militants.

Cette tradition est aussi le fruit de notre capacité à nous adapter à ces périodes de restriction alimentaire. Les mécanismes

de cette adaptation sont bien identifiés [1]. Les réserves glucidiques étant rapidement épuisées et les réserves lipidiques lentement mises en jeu, l'organisme va donc dans un premier temps puiser dans les réserves protéiques pour répondre à ces besoins énergétiques. C'est ensuite le tissu adipeux qui représente la principale source de glucose, via la néoglucogénèse, pour le cerveau et les autres tissus dépendant du glucose. La masse protéique musculaire reste mise en jeu mais de façon moins importante. Ces mécanismes sont évidemment modifiés en situation pathologique, en cas de syndrome inflammatoire et en cas de dénutrition préalable.

Plusieurs études récentes ont retrouvé que des animaux soumis à une restriction calorique ou à un jeûne vivaient plus longtemps que ceux qui mangeaient sans restriction. Le jeûne ou la restriction calorique pourraient ralentir le vieillissement cellulaire, limiter les processus inflammatoires et réduire le

Adresse e-mail : bruno.raynard@gustaveroussy.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2015.02.004>

0985-0562/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

risque de certaines pathologies (cardiovasculaires, cancers. . .). Mais ces données ne sont pas actuellement confirmées chez l'homme. Sohal et Weindruch [2] ont comparé des souris consommant 40, 50 ou 85 kilocalories par semaine ou sans restriction. Les deux groupes dans lesquels la restriction calorique était la plus importante avaient des médianes de survie proche de 50 mois contre 35 mois dans les groupes « mieux nourris ». Une corrélation linéaire négative entre l'apport calorique hebdomadaire et la durée de vie des animaux découlait de ces données. Mais les auteurs restaient prudents sur l'effet d'une restriction plus importante ou d'un jeûne prolongé sur la survie des animaux. Il n'existe évidemment pas d'étude du même type chez l'homme. Une enquête épidémiologique longitudinale chez 1915 américano-japonais suivis pendant 36 ans ne montrait aucune corrélation entre ingesta caloriques moyens et risque relatif de mortalité [3].

Le but de cette revue est donc de préciser les effets positifs et négatifs de ces différents régimes au cours des traitements des cancers. Nous ne détaillerons pas les autres effets possibles du jeûne sur le vieillissement, les maladies inflammatoires chroniques ou la prévention des cancers.

2. Qu'est-ce que le jeûne thérapeutique ?

Le jeûne thérapeutique n'a pas de définition officielle. Mais il s'agit de l'ensemble des procédures visant à limiter les ingesta caloriques, glucidiques, protéiques pendant une période déterminée à des fins thérapeutiques isolées ou synergiques avec un traitement conventionnel. On distingue le jeûne intermittent, la restriction calorique et le régime cétogène (Tableau 1).

Le jeûne intermittent (JI) est défini par une alimentation normale *ad libitum* entrecoupée de courtes périodes (quelques jours) d'absence totale d'ingesta caloriques et protéiques, avec ou sans hydratation orale autorisée. La durée de ce jeûne est habituellement de 24 à 72 heures. Aucun complément nutritionnel ni aucun supplément alimentaire (vitamines, éléments-trace. . .) n'est habituellement autorisé.

La restriction calorique (RC) est une réduction significative des apports énergétiques, mais aussi protéiques, pendant plusieurs jours consécutifs. Les apports caloriques sont habituellement réduits de 20 à 40 %. Cette restriction peut être équilibrée sur tous les macronutriments (glucides, lipides, protéines) ou

prédominer sur les glucides ou les lipides. La durée de cette restriction calorique doit dépasser cinq à sept jours. L'apport hydrique n'est pas limité. Aucun complément nutritionnel ni aucun supplément alimentaire (vitamines, éléments-trace. . .) n'est habituellement autorisé.

La restriction glucidique ou régime cétogène (RG) est une réduction très importante des ingesta glucidiques sans augmentation proportionnelle des ingesta protéiques (un apport hyperprotéique peut bloquer la cétogenèse). L'apport calorique total est normal et les lipides en représentent 80–90 % (glucides < 5 %). La durée de cette restriction doit dépasser sept à dix jours. L'apport en micronutriments et hydrique n'est pas limité.

3. Mécanismes d'action des régimes restrictifs

La voie la plus communément affectée par une carence d'apport calorique est la voie IGF1/Akt/mTOR [4]. Les trois régimes décrits réduisent les taux circulants d'*insulin growth factor 1* (IGF1), que l'on considère comme un facteur de croissance tumorale, en particulier lorsqu'il est produit en excès. Akt et *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) sont des signaux intracellulaires antiapoptotiques et proangiogéniques. Ils favorisent donc, lorsqu'ils sont activés dans la cellule tumorale, sa prolifération et sa croissance. En induisant une diminution de la disponibilité en glucose dans l'environnement cellulaire ou une insulino-pénie, les régimes de restriction calorique contribuent à l'inhibition de la voie mTOR, via l'inhibition d'Akt. En influençant négativement la voie mTOR, la carence d'apport calorique diminue donc les capacités de prolifération et de croissance cellulaires. La restriction calorique ou glucidique active aussi la voie *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dont on sait qu'elle joue un rôle important dans la mort cellulaire tumorale. D'ailleurs cette voie est aussi régulée par mTOR. La voie AMPK est surtout activée lorsque les glucides de l'alimentation sont totalement remplacés par des lipides.

Par ailleurs, les régimes de restriction calorique entraînent une réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par la cellule tumorale. Ce mécanisme de réaction au stress oxydatif induit par les traitements antitumoraux et en particulier, la chimiothérapie et la radiothérapie est donc altéré en cas de jeûne. De plus, la restriction glucidique, qui prive les cellules tumorales de leur principale source d'énergie, entraîne,

Tableau 1
Avantages et inconvénients des différents régimes de restriction énergétique.

	Avantages	Inconvénients	Observance
Jeûne intermittent	Simple à expliquer au patient Simple à mettre en œuvre	Risque de déshydratation si restriction hydrique associée Risque d'aggravation d'une dénutrition	Monitoring impossible
Restriction calorique	Intérêt chez les patients obèses ou en surpoids	Complexe à expliquer au patient Complexe à mettre en œuvre Perte de poids significative (10–15 % à 1 mois) et risque d'aggravation d'une dénutrition	Monitoring impossible
Restriction glucidique	Absence de carence énergétique	Complexe à expliquer au patient Complexe à mettre en œuvre	Monitoring possible par cétonurie et glycémie capillaire

par la production de corps cétoniques, une augmentation de la sensibilité des cellules tumorales au stress oxydatif.

Ces altérations des mécanismes de survie des cellules tumorales expliquent donc les effets synergiques de ces régimes et d'une chimiothérapie dans des modèles de cultures cellulaires comme chez des animaux porteurs de tumeur. Cependant, cette association thérapeutique n'est pas efficace pour toutes les lignées cellulaires tumorales ni pour tous les animaux porteurs de tumeur. En effet, dans l'étude de Lee et al. [5] en 2012, sept des 17 lignées cellulaires testées ne montraient aucun effet supplémentaire du jeûne mais cinq d'entre elles n'étaient pas sensibles à la chimiothérapie par doxorubicine. Deux études animales n'ont montré aucune efficacité du jeûne ou de la restriction calorique en association avec la chimiothérapie, dans un modèle de souris porteuses d'une tumeur prostatique [6,7].

Dans un travail récent, les auteurs montraient qu'une diète restrictive en protéines permettait un ralentissement de la croissance tumorale chez des souris porteuses d'une tumeur de type bronchique [8]. Par ailleurs, ce travail montrait que la restriction en protéines animales était plus efficace que la restriction en protéines végétales pour réduire la masse tumorale. Il est donc possible que les régimes restrictifs n'agissent pas que par la diminution des apports énergétiques mais aussi protéiques et peut être par une diminution des apports en certains micronutriments « anti-oxydants » dont l'apport en excès pourrait contrecarrer l'effet des chimiothérapies ou de la radiothérapie.

Qu'en est-il de l'effet du jeûne ou de la restriction glucidique sur les cellules normales chez un animal porteur d'un cancer ? Il n'existe aucune donnée claire à ce sujet. On peut cependant citer le travail de Raffaghello et al. [9] en 2008, qui montrait que des cellules gliales normales soumises à une restriction calorique résistaient mieux à l'effet d'une chimiothérapie par cyclophosphamide. De nombreuses hypothèses sont proposées pour expliquer cette réponse différentielle au stress qu'évoquent les travaux de l'équipe de Valter Longo. En effet, la cellule normale, ayant gardé intactes ses capacités d'adaptation au stress, pourrait se placer en état de « maintenance » dans ces situations d'agression métabolique, sous l'effet de la restriction énergétique. La cellule normale est capable d'utiliser d'autres substrats énergétiques que le glucose. En cas de carence glucidique, l'oxydation d'autres substrats énergétiques induirait une meilleure protection contre le stress oxydatif. De plus, les voies de signalisation intracellulaire Akt et mTOR seraient inhibées dans cette situation de restriction glucidique ou énergétique dans la cellule normale. Cela conduirait à la mise en jeu de mécanismes de protection cellulaire complexes que l'on nomme autophagie. Il s'agit, de façon très résumée, de mécanismes complexes de « recyclage » des éléments cellulaires permettant la viabilité de la lignée. À partir de ces données, on peut donc faire l'hypothèse que le jeûne ou la restriction glucidique peuvent réduire les effets secondaires de chimiothérapie en limitant la toxicité de celle-ci sur les cellules normales.

Tableau 2

Liste des essais en cours concernant les régimes de restriction énergétique au cours des traitements des cancers.

Protocole	Pays	Type de cancer	Type d'étude Nombre de patients	Méthodologie	Critère de jugement principal
NCT00757094	Arabie Saoudite	Tous types	Observationnelle 12 patientes	Mois du ramadan	Faisabilité et tolérance
NCT01304251	Pays-Bas	Sein avec IMC > 19	Contrôlée randomisée 40 patientes	Jeûne J-1 à J+1 vs alimentation normale en cours de chimiothérapie	Taux de neutropénie
NCT01175837	États-Unis	Lymphomes avec IMC > 21 et perte de poids < 5 %	Non contrôlée 12 patients	Jeûne 24, 36 et 48 h avant chimiothérapie	Jeûne 24, 36 et 48 h avant chimiothérapie
NCT00936364	États-Unis	Tous types traités par platine avec IMC > 18,5	Contrôlée randomisée 70 patients	Jeûne 24 vs 48 vs 72 h vs restriction calorique 48 h	Faisabilité, tolérance et toxicité des platines
NCT01819233	États-Unis	Sein avec IMC ≥ 21	Non contrôlée 40 patientes	Restriction calorique de 25 % avant et pendant radiothérapie post-mastectomie	Faisabilité et évolution composition corporelle
NCT01535911	États-Unis	Glioblastome	Non contrôlée 12 patients	Régime cétogène 6 à 12 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT01092247	Israël	Glioblastome	Contrôlée randomisée 40 patients	Régime cétogène pendant 1 an	Progression tumorale et survie globale
NCT01419587	États-Unis	Poumon	Non contrôlée 10 patients	Régime cétogène 6 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT01716468	États-Unis	Tous types métastatiques et en progression	Non contrôlée 20 patients	Régime cétogène 12 semaines	Faisabilité et tolérance
NCT00575146	Allemagne	Glioblastome	Non contrôlée 20 patients	Régime cétogène pendant 1 an	Faisabilité et tolérance
NCT01954836	Allemagne	Ovaire et sein avec IMC > 21	Contrôlée randomisée en <i>cross-over</i> 30 patientes	Restriction calorique à 400 kcal/jour pendant 36–48 h avant chimiothérapie et 24 h après, pendant la première moitié des cycles vs pendant la seconde moitié des cycles	Qualité de vie

4. Efficacité « antitumorale » des régimes de restriction énergétique

Même si plusieurs études animales ont montré un effet synergique du jeûne et de la chimiothérapie avec une amélioration de la survie des animaux et une meilleure réduction de la masse tumorale [5,9], il n'existe pas actuellement de données chez l'homme confirmant ces résultats. Safdie et al. [10] ont publié des résultats concernant dix patients volontaires pour jeûner 48 à 140 heures avant chimiothérapie et cinq à 56 heures après chimiothérapie. Il s'agissait de sept femmes et trois hommes, d'âge médian 61 ans, présentant six localisations tumorales différentes et recevant sept protocoles de chimiothérapie différents. Ils étaient leur propre contrôle et seuls l'état général et la fatigue, deux symptômes éminemment subjectifs, étaient améliorés par le jeûne.

Nous ne disposons donc pas de données permettant de recommander ces régimes au cours des traitements du cancer. Cependant, 11 études sont en cours d'inclusion ou d'analyse (Tableau 2). Cinq de ces études concernent le régime cétogène, trois le jeûne intermittent et trois la restriction calorique. Seulement quatre d'entre elles sont contrôlées randomisées et ont un objectif principal clairement pronostique. Parmi les localisations tumorales étudiées, trois études concernent le glioblastome (trois études avec régime cétogène dont une contrôlée randomisée) et trois le cancer du sein (dont deux randomisées). Seules cinq études ont intégré dans leurs critères d'exclusion des paramètres de dénutrition mais une seule prend en compte la perte de poids.

5. Conclusion

À de nombreuses reprises, nous avons pu constater que des patients étaient capables de maintenir leur poids entre deux cycles de chimiothérapie, même en cas de complications digestives modérées à sévères. Cependant, en y regardant de plus près, ces patients perdent du poids durant la première semaine suivant la chimiothérapie (déshydratation et fonte musculaire), puis reprennent du poids ensuite. Ce « rattrapage » pondéral se fait probablement grâce à une meilleure hydratation et peut être une reprise de masse grasse, mais probablement pas avec une reprise significative de masse musculaire. On peut donc imaginer, mais cela doit être vérifié, que ces patients, malgré un poids stable, perdent de la masse musculaire de façon continue en cours de chimiothérapie. L'introduction d'une période supplémentaire de jeûne ou de restriction calorique en prétraitement, période durant laquelle ces patients mangent presque normalement, serait probablement délétère pour l'état nutritionnel.

Il est donc important de mieux préciser les mécanismes par lesquels le jeûne ou la restriction alimentaire pourraient avoir un effet antitumoral potentialisant l'effet des traitements anticancéreux. La restriction protéique quantitative et qualitative semble prépondérante dans ces effets mais une ou plusieurs études cliniques de bonne qualité sont nécessaires pour affirmer l'intérêt de cette pratique nutritionnelle. La réduction des apports caloriques et protéiques peut favoriser la dénutrition chez des patients présentant déjà de nombreux facteurs de risque de perte de poids et de sarcopénie. Ces régimes ne peuvent être recommandés pour le moment, en l'absence d'études cliniques méthodologiquement satisfaisantes.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Beaufrère B, Leverve X. Physiologie du jeûne. In: Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M, editors. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Mariette Guena, eds; 1998. p. 315–28.
- [2] Sohal RS1, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;273:59–63.
- [3] Willcox BJ, Yano K, Chen R, Willcox DC, Rodriguez BL, Masaki KH, et al. How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:789–95.
- [4] Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol* 2013;9:959–76.
- [5] 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;4:124ra27.
- [6] Buschemeyer WC, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD, et al. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate* 2010;70:1037–43.
- [7] Thomas JA, Antonelli JA, Lloyd JC, Masko EM, Poulton SH, Phillips TE, et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:350–5.
- [8] Fontana L, Adelante RM, Rastelli AL, Miles KM, Ciamporcero E, Longo VD, et al. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft model of prostate and breast cancer. *Oncotarget* 2013;4:2451–61.
- [9] 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;105:8215–20.
- [10] 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;1:988–1007.