

Le jeûne concomitant à la chimiothérapie: quelles réponses donner à nos patients?

Dr MAURO FRIGERI

Rev Med Suisse 2015; 11: 2404-5

CONTEXTE

Nous sommes souvent sollicités par nos patients oncologiques par rapport à des méthodes nutritionnelles qui pourraient les aider à prendre en charge leur maladie. Nos réponses sont souvent limitées aux recommandations alimentaires de l'OMS et, en cas de problèmes nutritionnels importants, nous demandons l'aide de l'équipe de nutrition clinique.

Une question qui nous a été posée de façon répétée est de savoir ce que nous pensions du jeûne en concomitance à la chimiothérapie. Ces appels découlaient d'informations reçues par les médias ou par des proches. C'était facile de répondre: «Ce n'est pas recommandé, il ne faut pas le faire». Mais des patients jeûnaient quand même, quelquefois en cachette. Il nous a donc semblé important de se pencher sur la question.

DONNÉES SCIENTIFIQUES

Les seules données scientifiques récoltées sur l'humain et publiées récemment sont celles d'une série de cas de 2009:¹ dix patients souffrant de cancers différents ont volontairement jeûné au cours de certains ou de tous les cycles de la chimiothérapie, pendant des périodes variables (entre 140 heures avant et 56 heures après la chimiothérapie). Une diminution des effets secondaires de la chimiothérapie grâce au jeûne a été objectivée, surtout par rapport à la fatigue et à la toxicité gastro-intestinale. Parallèlement, aucun effet néfaste lié à cette intervention n'a pu être relevé.

Les données précliniques qui ont poussé ces patients à jeûner en concomitance à la chimiothérapie ont été publiées en 2008 par l'équipe de Valter Longo.

Ces données ont montré une survie significativement meilleure chez des souris soumises à un jeûne 48 heures avant l'administration d'étoposide à haute dose, comparativement à celles nourries normalement.² De ces résultats est née l'hypothèse d'une résistance différentielle au

stress (*differential stress resistance*, DSR): le jeûne protégerait les cellules saines des effets de la chimiothérapie, mais pas les cellules cancéreuses. La diminution induite par le jeûne de *insuline-like growth factor-I* systémique jouerait un rôle central dans le DSR.³

Les données précliniques montrent aussi que le jeûne pourrait non seulement protéger les cellules saines, mais aussi augmenter la sensibilité des cellules tumorales à la chimiothérapie.^{4,5} De ces résultats est née l'hypothèse d'une sensibilisation différentielle au stress (*differential stress sensitization*, DSS): le jeûne augmenterait la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie, mais pas celle des cellules saines. Les mécanismes intracellulaires pouvant expliquer cette DSS sont multiples,⁴⁻⁶ ils varient d'un cancer à l'autre et partagent des dynamiques d'augmentation de stress oxydatif et de dommage de l'ADN pour les cellules cancéreuses.

Nous pouvons ainsi résumer les deux hypothèses de DSS et DRS: les cellules cancéreuses ont plus de peine que les cellules saines à s'adapter aux conditions extrêmes du jeûne, ce qui les rend plus sensibles à la chimiothérapie. En revanche, les cellules saines savent, dans ces mêmes conditions, se mettre dans un mode de fonctionnement dédié à leur protection et peuvent donc mieux supporter les effets toxiques de la chimiothérapie. Globalement, l'index thérapeutique de la chimiothérapie est, selon ces hypothèses, augmenté.

Grâce à nos patients, et à leurs questions nutritionnelles, nous avons pu approfondir le problème de l'alimentation en tant que moyen thérapeutique. Les DSR et DSS montrent une possible intervention nutritionnelle qui s'éloigne des modalités thérapeutiques anticancéreuses visant des cibles précises, mais qui ouvre aussi d'autres horizons de recherche scientifique.

ÉTUDES EN COURS

Quatre études cliniques s'intéressant au rôle du jeûne de courte durée en con-

comitance à la chimiothérapie sont en cours. Une première se pose en priorité les questions de faisabilité et sûreté (NCT01175837). Deux autres cherchent à démontrer l'hypothèse DSR (NCT01954836, NCT00936364). Une dernière cherche à démontrer l'hypothèse DSS (NCT02126449). La fin de la récolte des données pour les trois premières est prévue dans la deuxième partie de 2015, pour la dernière à la fin de 2017.

Nous pensons que la recherche sur cette intervention nutritionnelle devrait être soutenue davantage pour au moins trois raisons. En premier lieu, certains patients jeûnent de leur propre initiative au cours des chimiothérapies, nous avons donc besoin de connaissances pour standardiser ou déconseiller cette pratique.

Deuxièmement, la recherche de méthodes diminuant les effets secondaires tardifs ou à long terme de la chimiothérapie (par exemple, la cardiotoxicité ou la neurotoxicité) doit être encouragée. En effet, la chimiothérapie reste pour le moment – avec l'hormonothérapie et probablement l'immunothérapie – le seul traitement systémique pouvant guérir des cancers.

CONCLUSIONS

Finalement, le métabolisme altéré des cellules tumorales est une caractéristique émergente qui ne peut plus être considérée comme une simple manifestation phénotypique du fonctionnement cellulaire néoplasique.⁷ L'observation du cancer et de son micro-environnement dans l'état physiologique extrême du jeûne pourrait nous permettre de mieux comprendre son métabolisme et de trouver des nouvelles cibles thérapeutiques.

DR MAURO FRIGERI

Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
mauro.frigeri@chuv.ch

1 Safdie FM, Dorff T, Quinn D, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging* 2009;1:1-20.

2 Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:8215-20.

3 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.

4 Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types

to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4:124ra27.

5 Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, et al. Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *BMC Cancer* 2012;12:571.

6 Shim HS, Wei M, Brandhorst S, et al. Starvation promotes REV1 SUMOylation and p53-dependent sensitization of

melanoma and breast cancer cells. *Cancer Res* 2015;75:1056-67.

7 Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 2012;21:297-308.

* **à lire**

** **à lire absolument**