

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 318

RÔLE DU JEÛNE EN CANCEROLOGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abderrahmane EL BADRI

Né le 02 Décembre 1985 à Souk El Arbaa

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Régime restrictif – Cancer – Résistance au stress oxydatif –
Détoxification cellulaire – Chimiothérapie.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا كُتِبَ

عَلَيْكُمْ الصِّيَامُ كَمَا كُتِبَ عَلَى

الَّذِينَ مِنْ قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ

البقرة: 183

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMARALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHIZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.



A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en
famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la
vie...*

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...





À ma chère petite famille

À ma mère

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur...

Je sais que papa te manque aussi...

Mais j'espère que ce jour...

Tu seras la plus heureuse au monde...

J'espère que tu es fière de moi...

Je t'aime...





*A mes frères et sœurs : Mohamed, Bahia ,Bilal, Anass,
Hafsa,Touhamia , Nour El Yakine*

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de préparation, je
vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection et je vous
souhaite tout le bonheur du monde. Que dieu vous protège.*

A tous les membres de ma famille, Petits et Grands


*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la
plus sincère.*





*A tous mes amis (es) : Dr. Hajar Benftich, Dr. Youssef AIT
BRAHIM, Tarik BELQADI, Abdelhadi AYA.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur
qui je peux compter.*



*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de
bonheur.*

*À toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail et spécialement*

Dr. HAJAR BENFTICH

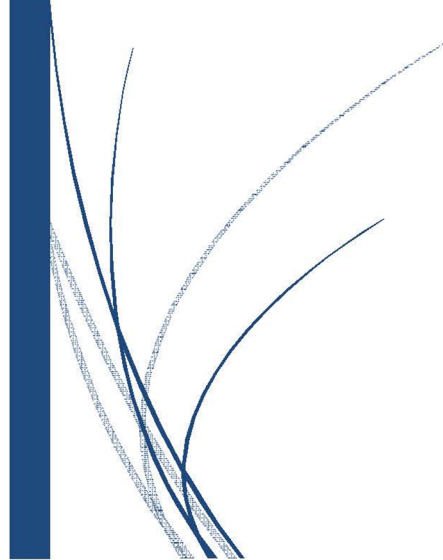
À tous ceux à qui je pense et que

j'ai omis de citer.





Remerciements



A notre maitre et Président de thèse

Monsieur le professeur A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie


Hôpital des enfants – RABAT

*Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury
de thèse.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos
étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre
grande estime et profonde gratitude.*







*A notre maitre et Rapporteur de thèse
Madame le professeur S.HAMZAOUI
Professeur de microbiologie
Hôpital militaire d'instruction
Mohamed V- rabat*

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.






A notre maitre et Juge de thèse
Monsieur le professeur Y. SEKHSOKH
Professeur de microbiologie
Hôpital militaire d'instruction
Mohamed V- rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.





A notre maitre et Juge de thèse
Madame le professeur S.TELLAL
Professeur de biochimie
Hôpital militaire d'instruction
Mohamed V- rabat

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger
parmi notre jury de thèse.*

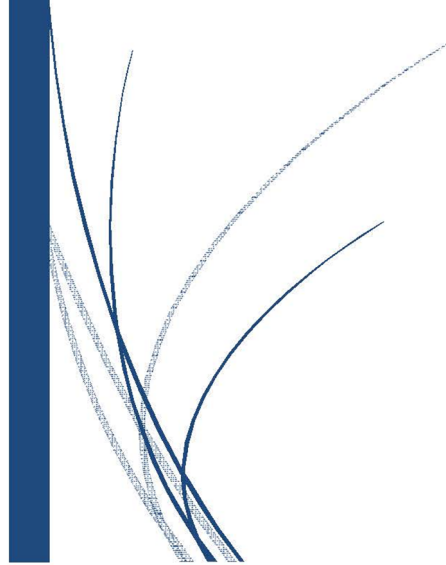
*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que
pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance.*





Liste des illustrations



Liste des figures

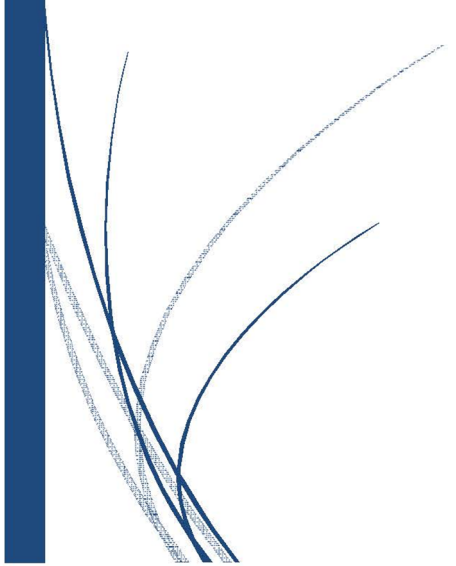
Figure 1: Schéma illustrant la néoglucogenèse hépatique au cours du jeûne court	23
Figure 2: Schéma illustrant la céto-genèse hépatique au cours du jeûne prolongé	25
Figure 3: Schéma illustrant l'utilisation des corps cétonique par une cellule normale	26
Figure 4: Réponse au jeûne: mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine	35
Figure 5: Résistance différentielle au stress	37
Figure 6: Réponse au jeûne: modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine	39
Figure 7: Etudes expérimentales sur jeûne et cancérogenèse Méta-analyse et autres études originales disponibles	42
Figure 8: Etudes expérimentales sur restriction calorique et cancérogenèse Méta-analyses et autres études originales disponibles	48
Figure 9: Etudes expérimentales sur régime céto-gène et cancérogenèse Méta-analyses et autres études originales disponibles	54
Figure 10: Etudes expérimentales sur le jeûne et les régimes restrictifs en interaction avec les traitements	58

Liste des tableaux

Tableau I: Avantages et inconvénients des différents régimes restrictifs	10
Tableau II: Principales modifications hormonales, et conséquences métaboliques et tissulaires du jeûne intermittent	30
Tableau III: Synthèse des résultats sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs en prévention des cancers	71
Tableau IV: Synthèse des résultats sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs Pendant la maladie cancéreuse	73



Sommaire



Introduction	1
I. Définitions	5
1. Jeûne	6
1.1. Définition relativement bien partagée par les auteurs :	6
1.2. Définition défendue par les auteurs adhérant à un courant hygiéniste :	6
1.3. Intégration du jeûne dans une vision continue de la réduction calorique :	7
2. Jeûne thérapeutique	7
2.1. Jeûne intermittent	7
2.2. Restriction calorique (énergétique)	8
2.3. Restriction glucidique/le régime cétogène	9
2.4. Restriction protéique	11
II. Historique	12
1. Civilisations anciennes	14
2. Domaine religieux	14
3. Jeûne thérapeutique	16
III. Physiologie du jeûne	20
1. Que se passe-t-il en l'absence d'alimentation?	21
1.1. Période post prandiale :	22
1.2. Période post absorptive :	22
1.3. Jeûne proprement dit :	22
1.3.1. Jeûne court ou phase protéique : 1 à 4 jour	22
1.3.2. Jeûne prolongé ou phase cétonique : à partir du 4-5 ème jour	24
1.3.3. Phase terminale : au-delà du 5 ^{ème} jour	26
2. Comment expliquer la mise en place des processus métaboliques du jeûne?	27
3. Mécanismes d'action du jeûne et des régimes restrictifs	30
3.1. Résistance au stress : mécanismes conservés au cours de l'évolution	32
3.2. Principe de résistance différentielle au stress: protéger les cellules saines mais pas les cellules cancéreuses	35
3.3. Détoxification cellulaire : mécanisme modulé par le jeûne	38

IV. Effets du jeûne et des régimes restrictifs en prévention primaire des cancers	40
1. Jeûne intermittent ou non répété	41
1.1. Études chez l'animal.....	41
1.2. Études épidémiologiques	42
1.3. Études cliniques.....	42
2. Restriction calorique.....	44
2.1. Études chez l'animal.....	44
2.2. Études épidémiologiques	48
2.3. Études cliniques.....	48
3. Restriction protéique	50
3.1. Études chez l'animal.....	50
3.2. Étude épidémiologique	51
3.3. Études cliniques.....	51
4. Restriction glucidique/régime cétogène	52
4.1. Études chez l'animal.....	52
4.2. Études épidémiologiques	54
4.3. Études cliniques.....	54
V. Interaction du jeûne et des régimes restrictifs avec les traitements du cancer pendant la maladie	56
1. Jeûne intermittent ou non répété	58
1.1. Études chez l'animal.....	58
1.2. Études épidémiologiques	59
1.3. Études cliniques.....	60
2. Restriction calorique.....	61
2.1. Études chez l'animal.....	61
2.2. Études épidémiologiques	62
2.3. Études cliniques.....	62
3. Restriction protéique	63
3.1. Études chez l'animal.....	63
3.2. Études épidémiologiques	63

3.3. Études cliniques.....	63
4. Restriction glucidique/régime cétogène	64
4.1. Études chez l'animal.....	64
4.2. Études épidémiologiques	64
4.3. Études cliniques.....	64
VI. Synthèse des connaissances sur l'efficacité du jeune et des régimes restrictifs dans le domaine du cancer	68
1. Types de jeûne ou de régimes restrictifs ayant fait l'objet de recherche dans le domaine du cancer recherches:	69
1.1. Jeûne intermittent ou répété :	69
1.2. Restriction calorique ou énergétique :	69
1.3. Restriction protéique :	70
1.4. Restriction glucidique/régime « cétogène » :	70
2. Effet du jeune ou des régimes restrictifs en prévention des cancers	70
3. Effet du jeune ou des régimes restrictifs pendant la maladie cancéreuse	72
VII. Recommandations.....	76
1. Dans le cadre de la prévention primaire des cancers.....	77
2. Dans le cadre du parcours de soin des patients atteints d'un cancer.....	77
2.1. Recommandations destinées aux patients.....	77
2.2. Recommandations destinées aux professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin en oncologie.....	78
3. Dans le cas des patients atteints de cancer qui souhaitent pratiquer le jeûne ou un régime restrictif.....	78
4. Modalités d'accompagnement pour le suivi nutritionnel de ces patients :.....	79
Conclusion	80
Résumés	84
Annexes	88
Bibliographie	92



Introduction

Le cancer fait partie des pathologies dont les conséquences sur la qualité de vie sont considérables et dont l'issue est souvent incertaine. Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique est parfois d'une efficacité toute relative et certains traitements sont extrêmement invalidants. Ainsi, près de quatre patients sur cinq, pensant que la "médecine officielle" ne pourra pas leur apporter la guérison, se tournent vers des alternatives thérapeutiques dans lesquelles ils placent leur espérance (c'est ce que certains appellent « lâcher la proie pour l'ombre »). Il suffit de surfer sur différents moteurs de recherche pour constater qu'une multitude de méthodes sont présentées comme permettant de guérir la maladie cancéreuse [1].

Parmi ces approches, la nutrition représente évidemment une thérapie de choix. Reprenant l'adage d'Hippocrate, « que ta nourriture soit ton médicament », certains élaborent des concepts nutritionnels qui sont censés lutter efficacement contre le cancer. Ainsi, depuis quelques années s'est développée l'idée que la restriction alimentaire ou le jeûne pourraient être efficaces pour lutter contre le cancer et/ou renforcer l'efficacité du traitement et/ou encore limiter les effets secondaires de ce dernier. Différentes approches sont donc proposées pour tenter de lutter contre la maladie ou contre les conséquences de sa prise en charge thérapeutique. De plus, la composante spirituelle du jeûne accorde à cette pratique des vertus rédemptrices (Annexe 1) et purificatrices [2].

La pratique du jeûne est traditionnelle dans de nombreuses religions et ses vertus «purificatrices» ont toujours été discutées. Le Carême (Annexe 2), le Sawm, le Taanit (Annexe 3) 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. Dont Les mécanismes de cette adaptation sont bien identifiés [3].

L'une des particularités des cellules cancéreuses est que leur renouvellement est rapide et qu'elles ont des besoins nutritionnels élevés. Ainsi, un apport constant et régulier en nutriments leur permet une croissance optimale. Certains avancent qu'en réduisant l'apport en nutriment (par un jeûne ou une restriction), il est possible de lutter contre le cancer, de renforcer l'efficacité du traitement anticancéreux, ou encore d'en limiter les effets secondaires. « Affamer » les cellules cancéreuses, est-ce efficace ? Si des études *in vitro* et précliniques montrent que ces pratiques pourraient limiter la croissance tumorale ou avoir un effet protecteur sur les cellules saines dans un contexte de chimiothérapie, leurs résultats ne peuvent malheureusement pas être généralisés [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 néoglucogenèse, 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

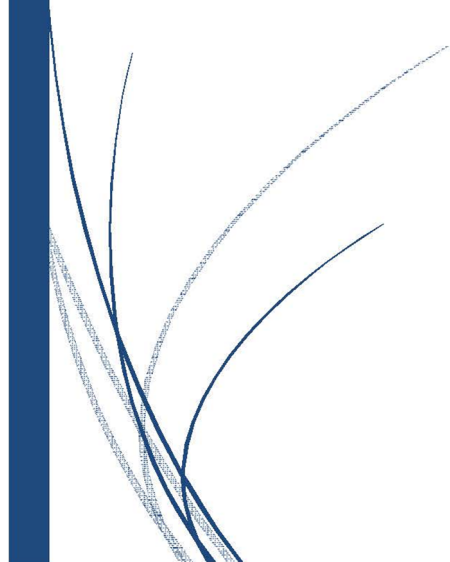
jeûne ou la restriction calorique pourraient ralentir le vieillissement cellulaire, limiter les processus inflammatoires et réduire le risque de certaines pathologies notamment les cancers [4].

Le but de cette revue de littérature est donc de :

- Définir le jeûne et les différents régimes de restriction alimentaire
- Présenter brièvement l'histoire du jeûne à travers les civilisations
- Expliquer les différents mécanismes mis en jeu lors du jeûne
- Faire le point des connaissances sur les relations « Jeûne/régimes restrictifs et cancer » en prévention primaire (diminution de l'incidence des cancers chez l'homme ou l'inhibition de la cancérogenèse chez l'animal), au cours de l'évolution des cancers ou de leurs traitements et en prévention tertiaire (complications et de récurrences de la maladie).
- Préciser les effets positifs et négatifs du jeûne et de différents régimes restrictifs en prévention et au cours de la maladie cancéreuse
- Situer les conclusions de ce travail bibliographique dans le contexte des pratiques actuelles en matière de jeûne.
- Proposer des recommandations de santé publique, destinées aux patients et aux professionnels de santé, en matière du jeûne en prévention et prise en charge de cancer.



I. Définitions



Nous ne disposant pas de définitions précises et consensuelles du jeûne et des régimes de restriction calorico-glucidique, issues de la littérature scientifique. Les régimes décrits dans les études cliniques sont marqués par leur caractère volontaire, que ce soit dans un but de prévention (primaire ou tertiaire) ou curatif. On peut donc les distinguer des situations de famines ou d'anorexie. Les régimes restrictifs pris en compte sont ceux qui ont été étudiés dans le cadre du cancer. Les nombreux régimes dits « amaigrissants » sortent du champ de cette revue de littérature.

1. Jeûne

Le jeûne est défini comme une privation volontaire de nourriture et, parfois, de boisson. Par extension, le terme de jeûne chronique « consenti » s'applique à toute restriction alimentaire largement inférieure aux besoins énergétiques et/ou protéiques pendant plusieurs semaines chez des sujets sains vivant dans des régions où l'alimentation est disponible en quantité suffisante [5].

1.1. Définition relativement bien partagée par les auteurs :

Restriction alimentaire volontaire et choisie, permettant une attitude intérieure positive et d'accepter l'abstinence comme positive (physiquement, émotionnellement, et spirituellement).

1.2. Définition défendue par les auteurs adhérant à un courant hygiéniste :

Abstinence complète de nourriture ou de liquide à l'exception de l'eau. Il est opposé au concept de diète, qui permet des apports plus ou moins grands de liquides ou de nourriture solides, comme le jeûne Buchinger (Annexe 4), les monodiètes (Annexe 5), ou les régimes « détox » (Annexe 6) [6].

1.3. Intégration du jeûne dans une vision continue de la réduction calorique :

Défini selon une échelle de réduction calorique allant de 0 à 500 kcal (le jeûne modifié Buchinger apporte environ 250 kcal, avec 250 mL de bouillon de légumes et 250 mL de jus fruits frais), tandis que la notion de restriction calorique est comprise entre 500 kcal et l'apport calorique d'une diète permettant de maintenir son poids (par exemple, les régimes cétogènes, végétariens ou végétaliens à partir de 1600 kcal). Les monodiètes, les cures de jus de légumes et fruits sont qualifiées de jeûne si l'apport calorique est inférieur à 500 kcal [6].

2. 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. En clinique, le jeûne thérapeutique est rarement total, dans la plupart des cas, il se limite à la réduction des apports énergétiques à environ trois quart des apports spontanés [4].

2.1. Jeûne intermittent

Le jeûne intermittent est défini par une alimentation normale 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.

Le jeûne intermittent où les apports caloriques sont réduits de 75 % par rapport aux apports spontanés est équivalent à la restriction calorique et n'entraînerait pas davantage de troubles du comportement alimentaire [7].

2.2. Restriction calorique (énergétique)

La restriction calorique 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, et 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 [6].

➤ Chez l'animal

Dans les modèles animaux, essentiellement murins, la restriction calorique représente une réduction de 10 à 60 % (le plus souvent 30 ou 40 %) des apports caloriques. La durée varie de 1 à 150 semaines. Elle est réalisée de façon continue (chronique) ou intermittente (entrecoupée de périodes d'alimentation *ad libitum* (Annexe 7). Il s'agit soit d'une restriction alimentaire sur la journée ou la semaine, soit d'une modification de la composition du régime alimentaire, notamment une réduction de l'apport en lipides, ou des lipides et glucides. L'apport en certains nutriments (ex : calcium) est parfois également limité [6]. La restriction calorique ou le jeûne intermittent parviennent à réduire l'incidence de la survenue d'un cancer chez des souches de souris qui feront inéluctablement un cancer [4].

➤ **Chez l'Homme**

La restriction calorique est définie par une réduction d'au moins 20 % des ingesta caloriques totaux par rapport aux ingesta habituels ou aux apports recommandés. Elle peut durer de quelques jours à quelques semaines. Cette restriction peut être proportionnelle: elle concerne alors tous les macronutriments de façon équivalente. Elle peut concerner de façon prédominante ou exclusive l'apport glucidique. On parle alors de restriction glucidique. Ce régime se rapproche du régime cétogène (détaillé ci-dessous). Dans tous les cas, l'apport en micronutriments et en eau n'est pas limité [6].

2.3. Restriction glucidique/le régime cétogène

La restriction glucidique ou régime cétogène 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 [6].

➤ **Chez l'animal**

Le régime de restriction glucidique, ou régime cétogène, est généralement défini par un apport glucidique inférieur à 10 % des apports caloriques totaux, avec ou sans restriction calorique associée. Dans certains protocoles, la part des glucides est un peu plus élevée (20 %) ou totalement supprimée. Ce n'est plus le glucose qui fournit l'énergie mais les corps cétoniques, l'acétylacétate, le β -D-hydroxybutyrate et l'acétone. La nature cétogène du régime peut-être attestée par un dosage de corps cétoniques dans le sang [8].

➤ **Chez l'Homme**

Le régime cétogène est également défini par une réduction des ingesta glucidiques à moins de 10 % des apports caloriques totaux, mais sans restriction de l'apport calorique total, qui doit correspondre à 100 % des recommandations. Ce régime doit être pratiqué pendant plusieurs semaines pour obtenir un effet cétogène significatif. On différencie le **régime cétogène pauvre en protéines** (moins de 15 % des apports caloriques totaux) ou **enrichi en protéines** (entre 15 et 30 % des apports caloriques recommandés) [6].

Tableau I: Avantages et inconvénients des différents régimes restrictifs [9].

	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

2.4. Restriction protéique [6]

➤ Chez l'animal

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

➤ Chez l'Homme

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



II. Historique

Bien que le jeûne soit à la mode, il est pratiqué depuis des milliers d'années, que ce soit à travers les religions et les cultures du monde entier, dans une quête de spiritualité ou de guérison. Le jeûne est d'ailleurs l'une des approches les plus anciennes d'auto guérison [10]. L'effet bénéfique du jeûne thérapeutique sur la cancérogenèse et la promotion tumorale a été découvert au début du siècle dernier, il a longtemps fait partie de l'arsenal thérapeutique, avant d'être abandonné par la médecine moderne. Il est cependant à nouveau proposé aujourd'hui à certains patients, pour les traitements de certaines pathologies.

Il a pris son véritable envol à la suite de travaux expérimentaux, réalisés à partir des années 1930, suggérant que la restriction alimentaire chronique avait des effets bénéfiques sur la longévité. Toutes les espèces animales étudiées voient leur espérance de vie augmentée au prorata (Annexe 8) de la durée de la restriction.

De nombreux travaux ont évoqué des effets positifs du jeûne sur la santé. "En particulier, des études menées en Union soviétique dans les années 1960 à 1990, sur des dizaines de milliers de patients, ont permis de dresser une liste d'indications et de contre-indications au jeûne thérapeutique. Il est apparu au cours de ces travaux que le jeûne pouvait avoir un effet positif sur les maladies de peau, l'hypertension, les maladies inflammatoires chroniques, les allergies, l'asthme ou encore les maladies digestives et notamment le cancer [11 ,12].

1. Civilisations anciennes

Les civilisations anciennes avaient bien identifiés les vertus positives du jeûne "volontaire": Les premiers grands philosophes, penseurs, et médecins utilisaient et préconisaient le jeûne pour le maintien d'une bonne santé ou pour se soigner. Hippocrate, Platon, Aristote et Galien ont tous loué les vertus du jeûne.

Le "Primum non Nocere" d' Hippocrate (Annexe 9) a certainement inspiré Galien qui remarqua que "le meilleur médecin, c'est la nature car elle guérit les trois quarts de toutes les maladies". De nos jours on pourrait intégrer à la "nature", la notion de mode de vie: "Quand on est tombé malade, il faut changer de manière de vivre. Il est clair que celle qu'on suivait est mauvaise en tout, ou en grande partie, ou en quelque chose" *Hippocrate [13]*.

2. Domaine religieux

C'est dans le domaine religieux que le jeûne a été le plus pratiqué: Le jeûne est profondément ancré dans les sociétés judéo-chrétiennes. Moïse a jeûné pendant 40 jours sur le Mont-Sinaï et Jésus a jeûné et prié 40 jours dans le désert. Cette durée symbolique de 40 jours est également la durée du déluge pendant laquelle l'Arche de Noé a vogué sur les flots. Il est intéressant de noter que 40 jours est aussi la durée de privation alimentaire que peut supporter, sans effet secondaire indésirable, un homme de corpulence moyenne, en bonne santé.

L'Église préconise le jeûne pour ses effets purificateurs sur le corps et sur l'esprit. C'est pendant le jeûne que le chrétien fait pénitence (Annexe 10), s'ouvre à ses semblables et pratique la Charité: il offre au pauvre ce qu'il aurait consommé s'il n'avait pas jeûné. Dans le Judaïsme, le jeûne s'étale sur 6 jours, répartis tout le long de l'année, le plus important étant le Yom Kippour (Annexe 11), le jour du Grand Pardon.

Le jeûne est l'un des 5 piliers de l'Islam, au même titre que la Charité. Le Coran s'est révélé à Mahomet alors qu'il jeûnait. Aujourd'hui le mois de jeûne du Ramadan est une commémoration de cet évènement. Pour avoir pratiqué le jeûne et fait l'expérience du dépassement de soi, en parvenant à se priver de nourriture et repousser ses propres limites, Mahomet était persuadé que "si les croyants avaient véritablement conscience de la bénédiction qu'il y a dans le fait de jeûner durant le mois du Ramadan, ils souhaiteraient que ce mois dure toute l'année". Toutefois, le jeûne tel qu'il est pratiqué aujourd'hui par les croyants n'est pas de même nature que le jeûne originel. C'est un jeûne "alterné" réparti sur une journée et de ce fait les processus métaboliques mis en jeux ne sont pas les mêmes.

Le jeûne est aussi pratiqué par les moines bouddhistes sur des périodes plus ou moins longues, le jugeant favorable à la méditation. Pour la religion Hindoue, son rôle est très important et des diètes sont observées différemment selon les croyances personnelles des pratiquants et des coutumes locales.

3. Jeûne thérapeutique

Certains guérisseurs et médecins ont vite observé les effets bénéfiques du jeûne sur la santé [14].

- En 370 avant JC, le médecin grec Hippocrate affirmait qu'il fallait « soigner ses petits maux par le jeûne plutôt que de recourir aux médicaments ».
- Six cents ans après, le médecin romain Claude Galien prescrivait le jeûne afin de maintenir l'équilibre entre les humeurs et le corps.
- 700 ans après, le médecin perse Avicenne guérissait de nombreux cas de maladies avec trois semaines de jeûne.
- Au XVIème siècle, le médecin suisse Paracelse affirmait que le jeûne permettait l'autorégulation du corps.
- Deux siècles plus tard, Friedrich Hoffmann médecin de famille du premier Roi de Prusse, certifiait pouvoir soigner des maladies graves par « la modération et le jeûne ».
- En 1830, le docteur américain Isaac Jennings soigna une jeune fille atteinte du typhus avec du jeûne et du repos.
- En 1900, le médecin américain John Tilden ouvrit de nombreuses écoles de santé vantant les mérites du jeûne.
- En 1950, Herbert Shelton devint le fondateur de l'hygiénisme, une médecine non conventionnelle qui prône l'autoguérison, le crudivorisme (Annexe 12), la naturopathie et le jeûne.

- En suisse, le médecin Edouard Bertholet enseigna l'art du jeûne à des milliers de malades et de médecins.
- En France, le docteur Paul Carton devint l'ambassadeur du jeûne, suivi plus récemment par André Passebecq, Albert Mosséri, Désiré Mérien, Daniel Kieffer, et Jean-Pierre Willem.

Tous ces fondateurs de la médecine moderne avaient identifié depuis longtemps les bienfaits du jeûne sur les organismes. En occident, le recours au jeûne à des fins thérapeutiques, a réellement débuté avec **le Docteur Otto Buchinger** après la Première Guerre Mondiale [16]. Ce médecin était officier de la marine impériale allemande quand il contracta une angine qui, faute de traitement disponible approprié (les antibiotiques n'existaient pas à l'époque) évolua en polyarthrite. Cette maladie le rendit invalide à 100%, l'obligeant à abandonner sa carrière militaire à quarante ans. Désespéré, souffrant et sans plus savoir comment faire vivre sa famille de quatre enfants, il écoute les conseils d'un collègue qui l'encourage à suivre un jeûne sous le contrôle d'un de ses confrères." Ce jeûne de dix-neuf jours m'a réellement sauvé la vie. J'étais faible, amaigri, mais mes articulations étaient redevenues mobiles et indolores", écrit-il dans ses mémoires. Un second jeûne mis fin à son invalidité et lui permit également de guérir d'une pathologie chronique de la vésicule biliaire. Il a pu ensuite pratiquer la randonnée de façon très active jusqu'à la fin de sa vie, à 88 ans [17].

Cette expérience personnelle du jeûne et sa guérison spectaculaire le décident à en faire profiter ses patients et il crée en **1920** sa première clinique avec son concept de "jeûne thérapeutique". Il soigne d'abord l'arthrite, puis devant le succès rencontré par son établissement, il soigne un nombre croissant

de maladies chroniques qui répondent au traitement par le jeûne: maladies cardiovasculaires, dermatologiques, respiratoires, digestives, métaboliques... (Les centres Buchinger soignent depuis quelques années des pathologies comme les troubles du sommeil ou le Burn-out). Il publie en **1935** son livre "*Guérir par le jeûne*", réédité à vingt et une reprises, ainsi que de nombreux travaux scientifiques. À ce jour, plus de deux cent mille jeûneurs ont participé à des cures dans les cliniques Buchinger. Le Dr Buchinger est très certainement à l'origine de l'engouement des allemands pour le jeûne: 15 à 20% d'entre eux, disent l'avoir pratiqué ou le pratiquer régulièrement pour conserver une bonne santé.

Consciente des effets bénéfiques du jeûne sur la santé de ses assurés et du moindre coût de cette voie thérapeutique, la Sécurité Sociale allemande rembourse les cures de jeûne si elles sont effectuées dans des centres médicalisés. On peut remarquer, au passage, que les comptes de la Sécurité Sociale Allemande sont largement excédentaires... Une dizaine d'hôpitaux publics en Allemagne (dont l'Hôpital de la Charité à Berlin, le plus grand complexe hospitalier européen) ont intégré le jeûne thérapeutique dans leur offre de soins et leur cursus universitaire [13].

La pratique s'installe progressivement dans l'arsenal de la Médecine Officielle. En Union Soviétique, au début des années **1970**, le "hasard a rencontré un médecin à la pensée curieuse et originale". **Le Dr Nicolaev**, médecin psychiatre russe mort en 1998 à 92 ans, il aurait multiplié toute sa vie des expériences sur le jeûne [18]. Dans un hôpital où "la camisole chimique avait remplacé la camisole de force", se trouve un jour confronté à un malade prostré qui refusait catégoriquement toute alimentation. Au lieu de le

réalimenter de force, suivant les procédures habituelles, le Dr Nicolaev laisse agir l'instinct du malade et ne lui laisse que de l'eau. Il observe qu'au bout de 5 jours son négativisme diminue, le 10ème jours il s'est mis à marcher mais garde toujours le silence. Le 15ème jours, après avoir accepté un verre de jus de pomme, il est allé se promener et a repris une vie sociale. L'homme finit par se rétablir [13].

Un malade mental guéri par un simple jeûne, le cas était très troublant. Le Dr Nicolaev continu à expérimenter le jeûne sur de plus en plus de malades. Le succès dépasse ses prévisions: il traite avec le jeûne des patients atteints de schizophrénie, dépression, phobie, syndrome obsessionnel, pour des périodes de jeûne moyen de 25 à 30 jours, parfois 40. Une grande campagne de recherche sur le jeûne est lancée en Union Soviétique, à l'initiative du ministère de la santé. Les psychiatres enregistrent les corrélations entre les modifications de l'organisme pendant le jeûne et l'amélioration de la santé du malade. Ils mettent en évidence que le jeûne a une influence sur de nombreuses maladies mentales, mais aussi sur la personnalité [18].

Nicolaev traite 8000 patients par le jeûne avec un net progrès pour 70% d'entre eux. Certains ont pu reprendre une vie sociale normale. Nicolaev et d'autres chercheurs remarquent que non seulement le psychisme des malades s'est amélioré, mais leurs maladies somatiques aussi: polyarthrite, hypertension, asthme, eczéma... Le ministère de la santé après avoir fait valider ces résultats par l'Académie des Sciences, dresse un ensemble d'indications et de contre-indications au traitement par le jeûne et l'inscrit dans une politique de santé publique [13].



III. Physiologie du jeûne



Pour comprendre les mécanismes physiologiques du jeûne il faut d'abord considérer le fonctionnement énergétique d'une cellule animale normalement alimentée.

La cellule utilise le glucose de l'alimentation pour produire des molécules énergétiques, l'ATP, essentiellement dans la chaîne respiratoire, en présence d'oxygène. Le glucose est dans un premier temps transformé par la glycolyse, qui est une voie métabolique anaérobie: elle se déroule en l'absence d'oxygène. Elle conduit à la production de Pyruvate en produisant une faible quantité d'énergie (2 ATP). Le pyruvate pourra, soit être métabolisé dans une fermentation anaérobie pour produire du lactate ou pénétrer à l'intérieur de la mitochondrie et être transformé en une autre molécule, l'acetyl-CoA qui pourra être intégré au cycle de Krebs et fournir, en présence d'oxygène (aérobie), une quantité importante d'énergie : 36 ATP [19].

En l'absence d'oxygène, l'acetyl-CoA ne pourra pas intégrer le cycle de krebs et le pyruvate sera dégradé par fermentation. C'est ce qui se passe dans les muscles lors d'efforts très violents: la consommation de glucose sera très importante car l'énergie fournie par voie anaérobie est très faible par rapport à la voie aérobie. L'acide lactique va s'accumuler et devra être éliminé rapidement pour permettre à la cellule musculaire de refonctionner correctement [19].

1. Que se passe-t-il en l'absence d'alimentation?

En période de jeûne, pour continuer à fournir du glucose aux cellules de l'organisme, en particulier au cerveau, l'organisme va mettre en place divers mécanismes. Suivant la phase du jeûne, les substrats énergétiques utilisés par le cerveau seront le glycogène hépatique, le glucose dérivé des protéines et les

acides cétoniques dérivés des acides gras. Les autres organes utilisent les acides gras comme substrat énergétique dès la chute de l'insulinémie [20].

On distingue 3 états en fonction du temps qui sépare de la dernière prise alimentaire :

1.1. Période post prandiale :

Elle correspond aux 8 heures qui suivent la prise alimentaire.

1.2. Période post absorptive :

Entre 8 et 16 heures après la dernière prise alimentaire (le matin à jeun). Le glucose provient alors de la glycolyse hépatique et de la néoglucogenèse

1.3. Jeûne proprement dit :

Au-delà de 16 heures après la dernière prise alimentaire. On distingue 3 phases de jeûne :

1.3.1. Jeûne court ou phase protéique : 1 à 4 jour

L'épuisement des réserves hépatiques entraîne à nouveau une baisse de la glycémie. L'organisme va alors mettre en route un mécanisme adaptatif qui va produire du glucose à partir de précurseurs non glucidiques: **la néoglucogenèse** : Il s'agit d'un mécanisme qui se produit de façon plus ou moins permanente, en fonction des apports alimentaires et dont le but est de maintenir la glycémie constante lorsqu'il y a une diminution des apports en glucides. Elle se caractérise par la synthèse de glucose dans le foie, à partir des acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines musculaires ou à partir du glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides des tissus adipeux (l'hydrolyse d'un triglycéride donne 3 acides gras et un glycérol) (**figure1**).

Cette phase, **phase de "jeûne court"**, ne peut pas être maintenue longtemps. La fonte protéique serait trop rapide et incompatible avec une survie prolongée. La transformation des acides gras en est trop coûteuse d'un point de vue énergétique pour être efficace sur une longue période. L'évolution a sélectionné une autre stratégie pour prendre le relais de la néoglucogenèse [20].

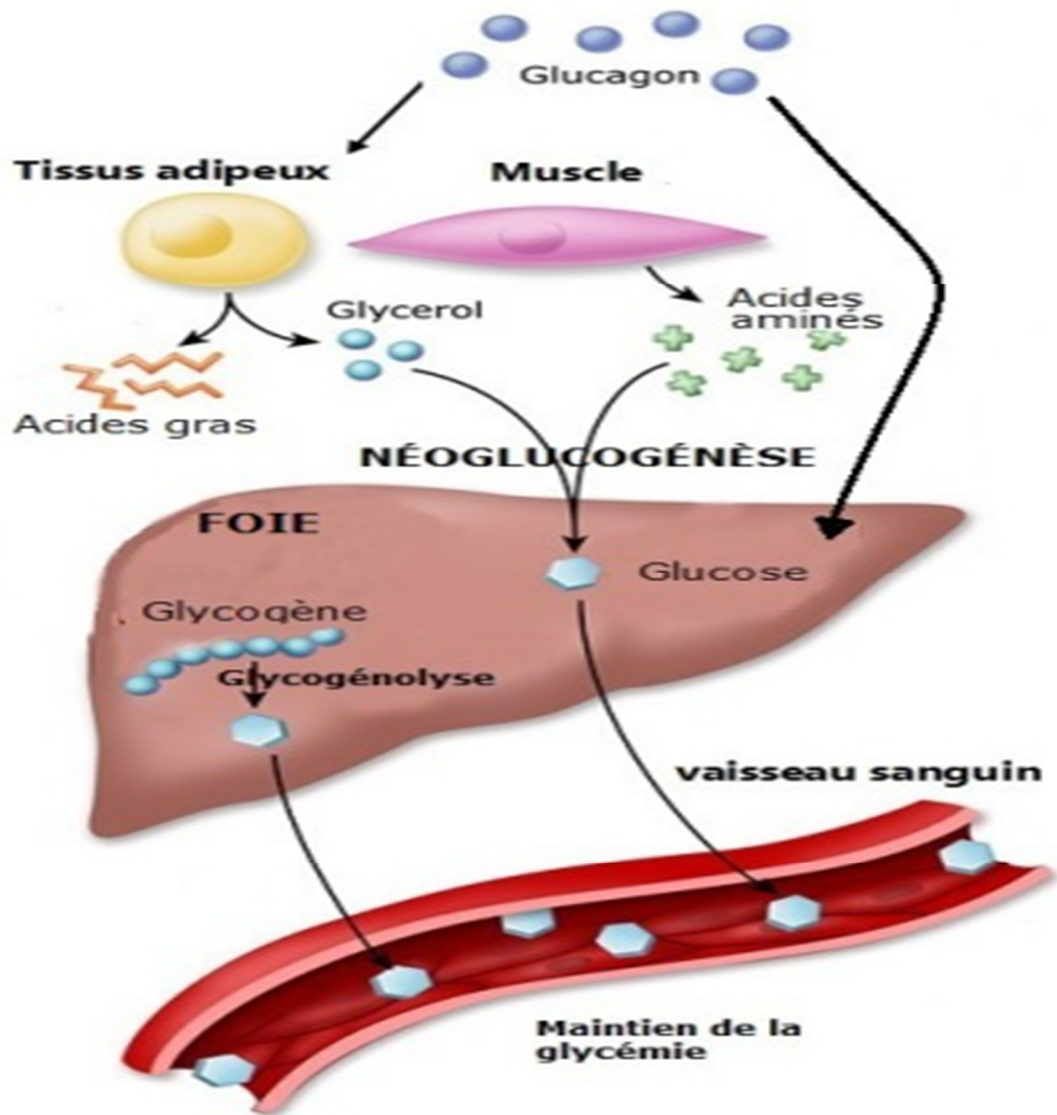


Figure 1: Schéma illustrant la néoglucogenèse hépatique au cours du jeûne court [19].

1.3.2. Jeûne prolongé ou phase cétonique : à partir du 4-5 ème jour

Elle commence entre le quatrième et le cinquième jour de jeûne et pourra durer plusieurs semaines. L'adaptation de l'homme au jeûne prolongé se caractérise par sa capacité à épargner les protéines corporelles. Les substrats énergétiques sont alors principalement fournis par la lipolyse. L'organisme va utiliser ses réserves en acides gras du tissu adipeux, et les transformer dans le foie en corps cétoniques, selon le processus de **la cétonogenèse**. Trois molécules vont être synthétisées: le β -hydroxybutyrate (en majorité), l'acétoacétate puis l'acétone (volatil il sera éliminé par les poumons si il est en excès) (figure2). Chez un sujet mince, les réserves lipidiques représentent le principal facteur limitant de la durée du jeûne, tandis que chez le sujet obèse les réserves protéiques semblent être le principal facteur limitant [21].

Le cerveau et les muscles sont très avides des corps cétoniques car leur utilisation énergétique est plus rapide que celle du glucose. En effet les corps cétoniques shuntent la glycolyse cytoplasmique et entrent très rapidement dans la mitochondrie pour être transformé en acetyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs. Dans la cellule musculaire, les corps cétoniques fonctionnant exclusivement en aérobiose, ne sont pas dégradés en lactate, même lors d'efforts violents. Le muscle sera plus efficace et récupèrera plus rapidement. L'utilisation des corps cétoniques est tout aussi efficace : une molécule d'acétoacétate (avec 4 atomes de carbones) va donner 2 molécules d'acétyl-CoA comme le glucose (avec 6 atomes de carbones) (figure 3)[22].

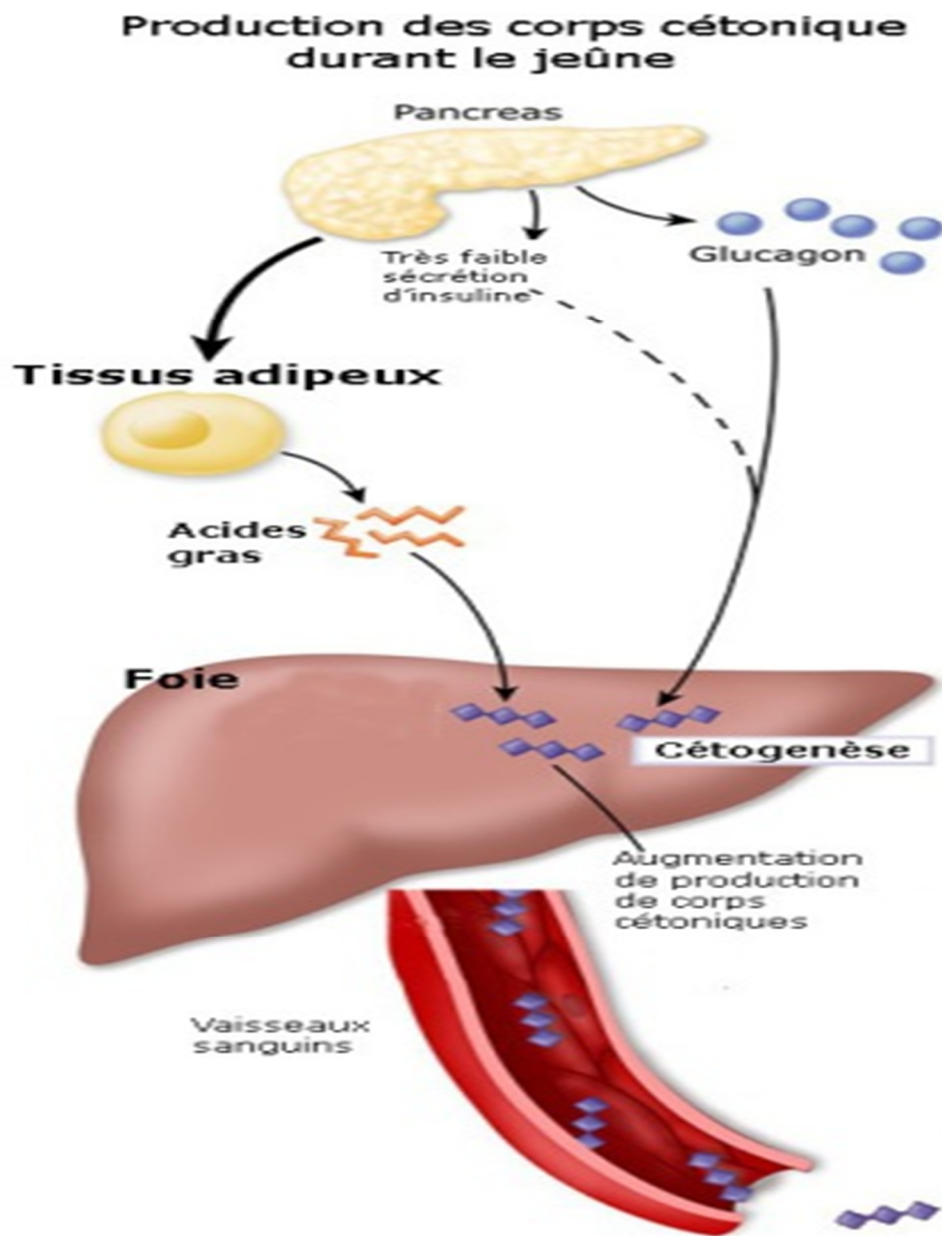


Figure 2: Schéma illustrant la cétogenèse hépatique au cours du jeûne prolongé [16]

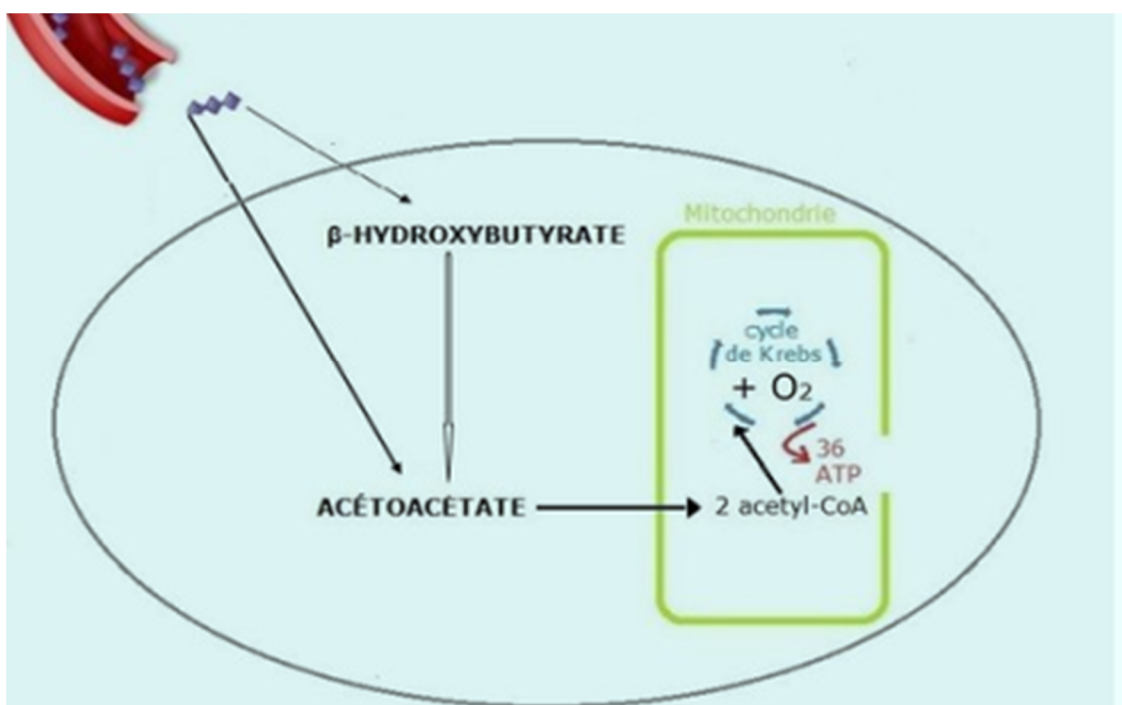


Figure 3: Schéma illustrant l'utilisation des corps cétonique par une cellule normale [20].

1.3.3. Phase terminale : au-delà du 5^{ème} jour

Cette phase a été étudiée uniquement chez l'animal. La concentration plasmatique de glucose s'élève, la concentration plasmatique des acides gras et des corps cétoniques s'effondre, le catabolisme protéique augmente. Le passage à cette 3^{ème} phase serait sous-tendu par la nécessaire reprise d'une activité motrice pour rechercher de la nourriture [23]. Des travaux ont montré que chez le manchot empereur, cette phase survient alors qu'il reste encore environ 20% des réserves lipidiques. Elle marque les limites de l'adaptation au jeûne.

2. Comment expliquer la mise en place des processus métaboliques du jeûne?

Le stress est un mécanisme d'adaptation au changement de notre environnement, ici l'absence de nourriture. La privation de nourriture va déclencher une alerte conduisant à un bouleversement hormonal et neuro-endocrinien. La réponse va être, en premier, la mobilisation des réserves énergétiques de l'organisme. La production des catécholamines, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine est fortement augmentée. Elles préparent le corps à l'activité physique et psychologique. Elles exercent une action stimulante au niveau cardiorespiratoire, cérébral et rénal. Elles stimulent la sécrétion du glucagon et donc la glycogénolyse et la lipolyse et inhibent la sécrétion d'insuline. Ce sont les hormones et les neuromédiateurs de l'éveil et de l'action. Leurs effets stimulants, notamment sur le cerveau, expliquent en partie les résultats obtenus par les médecins russes dans le traitement des différentes maladies mentales de leurs patients: le jeûne s'est substitué, parfois très efficacement, aux anxiolitiques ou aux anti-dépresseurs [24].

Dans la nature, un animal qui n'a pas mangé depuis plusieurs jours doit être en mesure de partir efficacement à la quête de nourriture.

A la suite de la baisse de la glycémie, le **glucagon** est sécrété. Cette hormone est antagoniste de l'insuline (hormone de "l'abondance") et agit dans un premier temps sur le foie pour induire la glycogénolyse. Le glucose ainsi obtenu est libéré dans le sang et la glycémie est corrigée. Les réserves de glycogène étant limitées (12 à 24 heures), le glucagon va, avec l'adrénaline, favoriser l'hydrolyse des triglycérides en libérant du glycérol et des acides gras qui pourront être utilisés pour le métabolisme énergétique [19].

La leptine, hormone de la faim, joue un rôle clé dans la régulation des dépenses énergétiques et le contrôle de la satiété. Elle agit sur des récepteurs de l'hypothalamus ou elle inhibe l'appétit. Elle inhibe la sécrétion d'insuline et réduit la néoglucogénèse. La leptine a des effets sur le système circulatoire, pulmonaire et osseux. Il a été démontré qu'elle a un rôle dans la régulation de l'inflammation. Elle interviendrait également dans le contrôle de l'humeur. La diminution de sensation de faim est confirmée par ceux qui ont pratiqué le jeûne au-delà de plusieurs jours (Tableau II). Des chats obèses ou "enrobés", très portés sur la nourriture et même gloutons (Annexe 13), mis à la diète plusieurs jours, arrêtent de réclamer de la nourriture après deux ou trois jours de jeûne [19].

Le cortisol, Pendant le jeûne sa sécrétion augmente. Il agit sur le métabolisme glucidique en favorisant, dans un premier temps, la glycogénèse puis la néoglucogénèse. Le cortisol agit ensuite sur la stimulation de la lipolyse. Son action anti-inflammatoire et immuno-suppressive est largement exploitée en thérapeutique pour soigner, par exemple, les maladies articulaires, les eczémas. Il agit au niveau sanguin en favorisant le retour des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles (rencontrés dans les réactions allergiques) dans leurs organes immunitaires (rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse) et en accroissant le nombre de polynucléaires neutrophiles (impliqués dans les phénomènes infectieux). Au niveau cellulaire, il diminue la sécrétion des cytokines et des interleukines par les lymphocytes T et B, ainsi que la production des facteurs chimique de l'inflammation: prostaglandines, leucotriènes, histamine et enzymes lysosomiales. Ce sont ces propriétés du cortisol qui expliquent en grande partie les résultats obtenus chez les jeûneurs atteints de maladies articulaires inflammatoires ou sur des maladies cutanées [19].

Enfin, le jeûne augmente la concentration sanguine en Sérotonine, l'hormone du bonheur. Tout comme les catécholamines, elle joue un double rôle d'hormone et de neurotransmetteur du système nerveux central. Elle est impliquée dans la régulation du cycle circadien et dans divers désordres psychiques tels le stress, l'anxiété, les phobies et la dépression. Elle est utilisée à des fins thérapeutique pour soigner ces pathologies. Le Prozac agit sélectivement sur la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique. La sérotonine est impliquée dans la régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle de veille sommeil, la douleur, l'anxiété et le contrôle moteur. L'augmentation de sa sécrétion ainsi que celles des catécholamines expliquent les résultats obtenus par les médecins russes dans le traitement de bon nombre de maladies mentales.

Par contre, durant le jeûne, d'autres molécules vont avoir une concentration plasmatique fortement diminuée: le glucose, l'insuline, l'Insuline Growth factor 1 (IGF-1), le cholestérol, les triglycérides (Tableau II). Les mécanismes adaptatifs et universels mobilisés pendant le jeûne vont permettre à l'organisme de survivre relativement longtemps en préservant sa masse musculaire tout en stimulant ses capacités psychiques. Les hormones mobilisées lors de cet état physiologique vont permettre une détoxification de l'organisme et, parfois, de guérir des pathologies chroniques résistantes aux traitements exclusivement médicamenteux. Les résultats les plus intéressants sur l'homme ont été constatés sur l'arthrite rhumatoïdale, l'hypertension, le diabète et l'obésité, certaines maladies dermatologiques, l'anxiété et le burn-out [25].

Tableau II: Principales modifications hormonales, et conséquences métaboliques et tissulaires du jeûne intermittent [26].

	Diminution/inhibition	Augmentation/stimulation
Hormones	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline - IGF-1 - Leptine - Catécholamines - T3 	<ul style="list-style-type: none"> - Adiponectine - Ghréline - Tonus parasympathique
Métabolismes	<ul style="list-style-type: none"> - Dépense énergétique - Stress oxydatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipolyse - Cétogenèse - Sensibilité à l'insuline
Cellules et organes	<ul style="list-style-type: none"> -Température corporelle - Inflammation - Prolifération cellulaire - Fréquence cardiaque - Pression artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance cellulaire au stress - Biogenèse mitochondriale cérébrale - Facteurs neurotropes - Plasticité cérébrale

3. Mécanismes d'action du jeune et des régimes restrictifs

La voie la plus communément affectée par une carence d'apport calorique est la voie IGF1/Akt/mTOR. 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 [27].

En induisant une diminution de la disponibilité en glucose dans l'environnement cellulaire ou une insulino-pénie, les régimes de restriction calorique contribuent à [28]:

- 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.

- Activation de 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 [29].

De plus, la restriction glucidique, qui prive les cellules tumorales de leur principale source d'énergie, entraîne, 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 [30].

3.1. Résistance au stress : mécanismes conservés au cours de l'évolution

Le jeûne est l'un des multiples stress auquel peut être confronté une cellule. Au cours de l'évolution, plusieurs mécanismes de résistance au stress ont été sélectionnés et sont mis en jeu lorsque les cellules sont soumises à une privation calorique dépassant 6 à 10 h. Sur le plan de l'organisme, on distingue 3 stades métaboliques du jeûne : au cours des 10 premières heures, l'organisme utilise les réserves de glycogène (stocké dans le foie), l'apport énergétique se fait ensuite grâce à l'utilisation des acides aminés (muscles) lors de la néoglucogénèse, finalement, les acides gras et le glycérol, relargués des tissus adipeux, forment des corps cétoniques qui sont la principale source d'énergie. On considère qu'un individu de 70 kg peut survivre 2 à 3 mois à un jeûne calorique strict, en perdant 0,9 kg/jour la 1^{re} semaine puis 0,3 kg/ jour environ [31].

Au niveau moléculaire, le jeûne s'accompagne d'une baisse de la glycémie d'environ 50 %, d'une baisse du taux de l'IGF-I de 70 %, d'une baisse de l'hormone de croissance (Growth Facteur (GH)) de 90 %, d'une baisse du taux d'insuline de 90 % associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline, d'une augmentation des corticostéroïdes et d'une augmentation des Insuline-like Growth Facteur Binding Proteins (IGF-BPs) qui sont des protéines inhibitrices de l'IGF-I. Ces signaux sont captés par des récepteurs cellulaires et modulent des voies de signalisation conservées au cours de l'évolution et entre les différentes espèces. Deux grands mécanismes visant à la survie cellulaire sont alors mis en jeu : l'inhibition de voies de signalisation dépendantes des nutriments et l'activation des voies de résistance au stress [32].

Cela se traduit au niveau intra-cellulaire (Figure 4) :

– par l’inhibition des voies de prolifération cellulaires ubiquitaires : inhibition de la voie Pi3K-Akt-mTOR-S6K (PI3K: phosphatidyl inositol 3-OH-kinase), de la voie Ras-MAP Kinases, de la Phosphokinase A (PKA) et de la voie de l’Adénylyl Cyclase/AMP (AC/AMP). Ceci s’accompagne d’une inhibition des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la division cellulaire et d’une augmentation des facteurs de transcription impliqués dans la résistance au stress (FoxO : Forkhead box O protein, Msn 2, Msn 4, Gis 1) [32].

– par l’augmentation d’enzymes antioxydantes et par la synthèse de Heat Shock Proteins (HSP) responsables de la réponse cellulaire au stress et de la survie en condition de stress cellulaire [33].

– par une modification du métabolisme cellulaire (régulé en partie par la voie Pi3K-Akt) : cela permet à la cellule d’utiliser d’autres sources énergétiques que le glucose [34].

– par une activation du processus d’autophagie. L’autophagie est un phénomène clé de la survie cellulaire en conditions de stress. Ce mécanisme permet à la cellule de dégrader une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites cellulaires) pour fonctionner à moindre coût énergétique et de le recycler en substrats énergétiques. L’autophagie est activée par des gènes suppresseurs de tumeurs comme PTEN et inhibée par les voies Pi3K-Akt-mTOR, MAP Kinases [35].

Les cellules saines soumises à un stress cellulaire survivent ainsi dans un état quiescent avec peu ou pas de divisions cellulaires, un métabolisme

énergétique issus des acides gras et des organites intra-cellulaires (autophagie) et la mise en place de système de défense intra-cellulaires qui passent par la synthèse de HSP et d'enzyme anti-oxydantes. L'ensemble de ces phénomènes induits par le jeûne ont été observés initialement dans des expériences in vitro puis confirmés lors d'expériences in vivo dans des modèles mammifères (essentiellement chez les souris). Ils permettent la survie cellulaire dans des conditions qui peuvent être extrêmes et notamment la survie des cellules exposées à des fortes doses de chimiothérapie et à des stress oxydatifs majeurs. Ces effets ont été observés lors du jeûne calorique strict mais sont quasiment absents lorsqu'ils'agit d'une simple restriction calorique. Ainsi le jeûne protège les souris contre la toxicité de l'étoposide [36] et augmente leur survie. Trois jours de jeûne protège les souris contre des doses létales de doxorubicine et évite l'apparition de la cardiomyopathie induite par ce cytotoxique [37]. Des souris mutées pour le gène de l'IGF-I sont également protégées des effets secondaires des chimiothérapies, mettant ainsi en évidence le rôle clé du micro-environnement et de l'IGF-I dans la mise en place des mécanismes de résistance au stress [38].

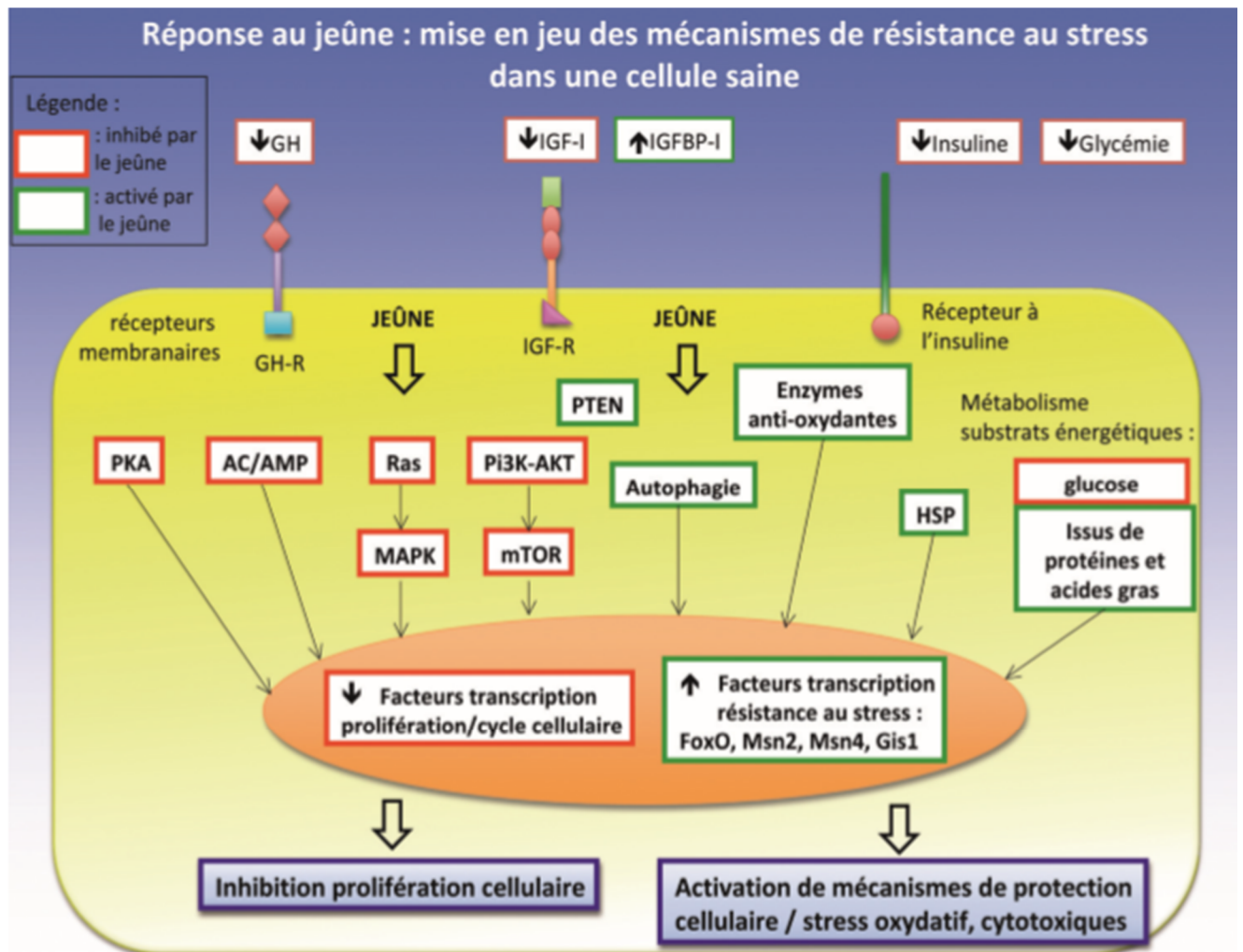


Figure 4: Réponse au jeûne: mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine [27].

3.2. Principe de résistance différentielle au stress: protéger les cellules saines mais pas les cellules cancéreuses

Les cellules tumorales semblent incapables de répondre aux signaux protecteurs générés par le jeûne. Elles sont sous la dépendance d'oncogènes et ne répondent pas aux signaux anti-prolifératifs. Cette opposition entre les cellules saines capables de se mettre dans un état quiescent en réponse à des

signaux de stress et les cellules tumorales résistantes aux signaux de stress est à la base du concept de résistance différentielle au stress (Figure 5).

Les cellules saines peuvent ainsi être protégées par le jeûne (amélioration de la tolérance de la chimiothérapie) sans que les cellules tumorales le soient (maintien de l'efficacité du traitement) [36-37]. Plusieurs arguments biologiques soutiennent cette théorie : les cellules tumorales prolifèrent et sont indépendantes des facteurs de croissance. Cette indépendance peut être expliquée par des phénomènes de production autocrine de facteurs de croissance, par l'activation via des mutations, des amplifications ou des translocations des voies de proliférations Ras/Raf/MAPK et Pi3K/AKT/ mTOR. La perte de gènes suppresseurs de tumeurs comme Rb ou PTEN et l'activation d'oncogènes est également responsable de la résistance aux signaux de stress cellulaire.

Le métabolisme des cellules tumorales est différent de celui des cellules saines avec une utilisation accrue de la glycolyse anaérobie et une consommation préférentielle de glucose (appelé effet Warburg, du nom du biochimiste qu'il a décrit en 1923), associé à une faible production d'énergie par la mitochondrie (par phosphorylation oxydative). La cellule tumorale est incapable de moduler son métabolisme énergétique en réponse au jeûne. Le TEP-Scanner est d'ailleurs basée sur ce principe. Cet effet de protection différentielle par le jeûne a été démontré lors des expériences sur des modèles murins où les souris ont été préservées d'une partie des effets secondaires de la chimiothérapie avec un maintien de l'efficacité de celle-ci [36]. Enfin, la résistance à la chimiothérapie par l'augmentation de l'expression de protéines MDR (pompes à efflux) semble indépendante du jeûne.

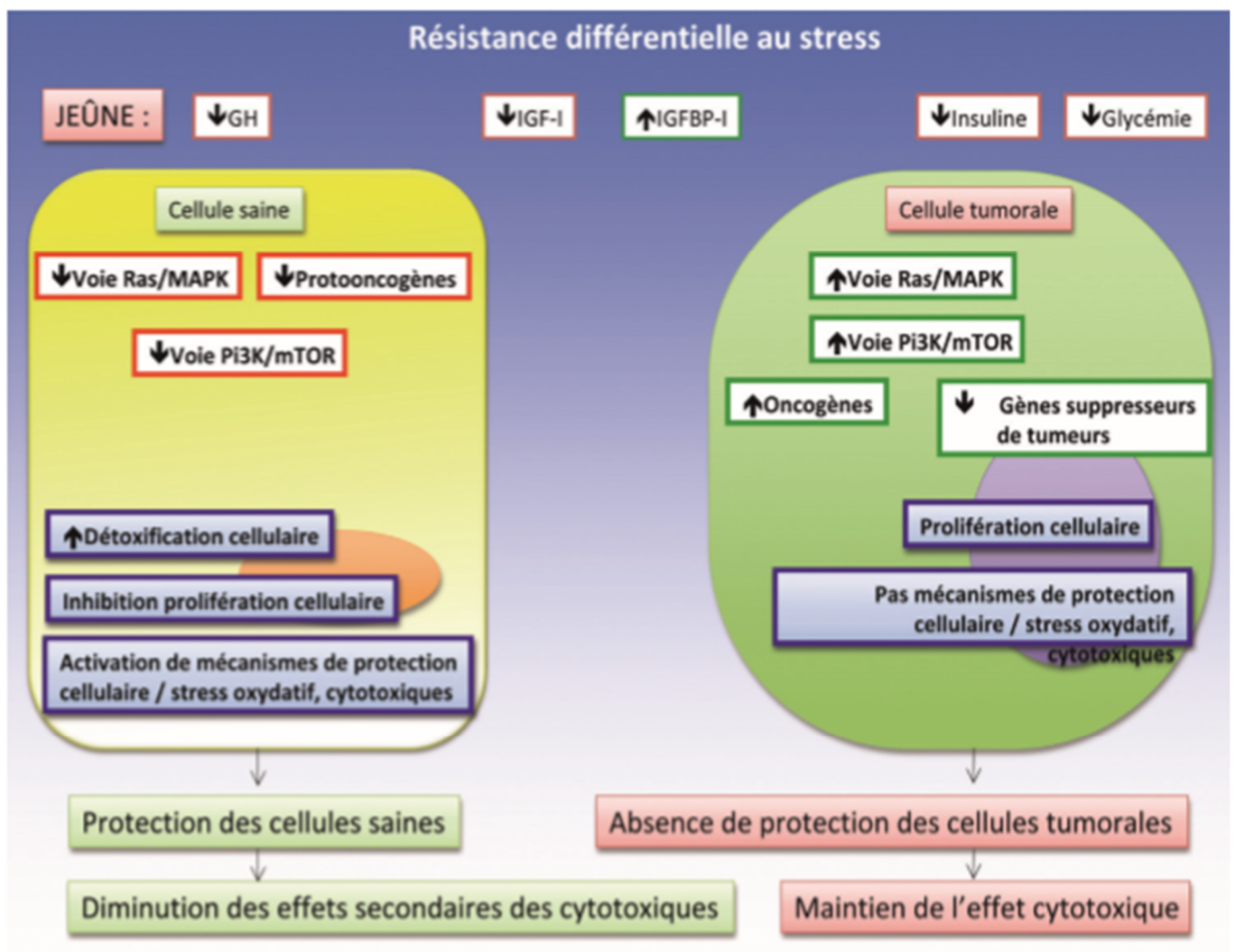


Figure 5: Résistance différentielle au stress [27].

3.3. Détoxification cellulaire : mécanisme modulé par le jeûne

Plus récemment, des travaux se sont intéressés aux conséquences du jeûne sur le métabolisme des chimiothérapies. Classiquement, le métabolisme d'un agent pharmacologique est divisé en 3 phases : la phase I (redox-hydrolyse), la phase II (conjugaison), la phase III (transport). Le jeûne module le métabolisme des médicaments en interagissant avec les principales enzymes impliquées dans chacune de ces 3 étapes (Figure 6).

Ainsi chez les vers, les mouches et les souris, le jeûne induit une augmentation de l'activité des enzymes du cytochrome P450 (impliquées dans la phase I) et une détoxification cellulaire accrue [39]. La protéine Nrf2, protéine clé dans la phase II du métabolisme, est augmentée lors du jeûne [40], notamment via la voie de signalisation de l'IGF-I. Enfin la phase III est essentiellement sous la dépendance de protéines-transporteurs de la super famille des protéines ATP-Binding Cassette qui permettent aux métabolites des chimiothérapies d'entrer ou sortir des cellules.

Le jeûne semble capable d'induire dans les cellules normales du foie une augmentation de l'expression de protéines MDR (Multi Drugs Resistance) qui agissent comme des pompes à efflux et peuvent contribuer à réduire les effets secondaires des chimiothérapies sur les hépatocytes sains. Même s'il s'agit encore de travaux préliminaires, leurs données concordent pour montrer que le jeûne joue sur la pharmacocinétique des chimiothérapies en agissant à de multiples niveaux. Globalement, le jeûne est associé à une détoxification accrue dans les cellules saines qui pourrait être responsable d'une réduction des effets secondaires [41].

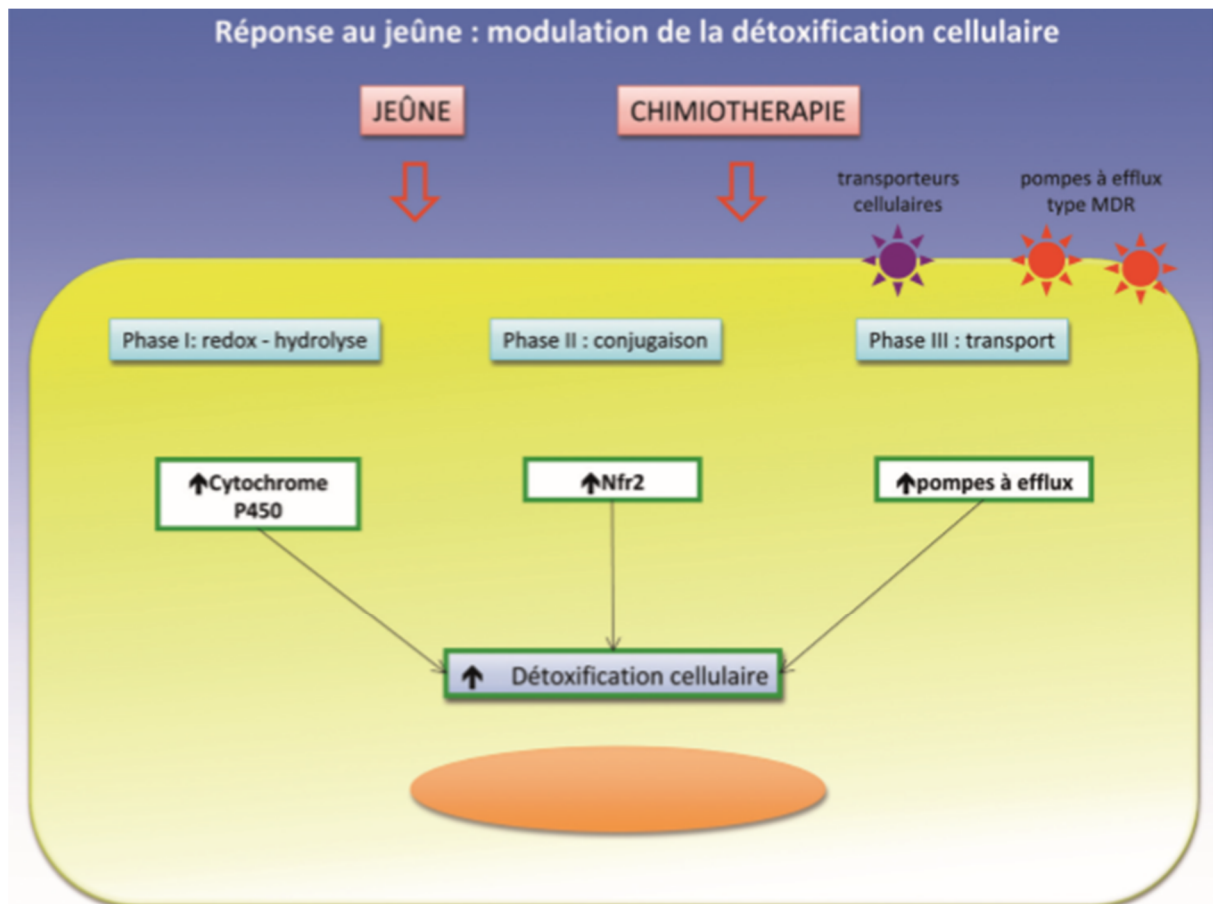
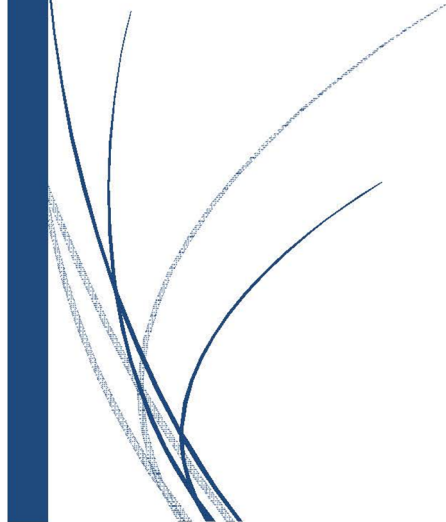


Figure 6: Réponse au jeûne: modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine [27].



*IV. Effets du jeûne et des régimes
restrictifs en prévention
primaire des cancers*



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

1. Jeûne intermittent ou non répété

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

1.1. Études chez l'animal

Une revue systématique des études portant sur les effets du jeûne intermittent sur l'apparition de tumeurs diverses a identifié huit études publiées entre 1999 et 2013 (Figure 7), réalisées sur des souris porteuses de tumeurs transplantées, des souris transgéniques ou des rats soumis à une cancérogenèse chimio-induite [42]. La durée du jeûne était comprise entre 24 h et 72 h, avec des cycles de durée variable et une durée totale d'expérimentation comprise entre 6 et 52 semaines. Les résultats sont hétérogènes : parmi ces études, cinq ont montré un effet favorable (protecteur à l'égard de l'incidence des tumeurs, ou la croissance tumorale ou la survie), deux ont montré une absence d'effet, et une un effet délétère (augmentation de l'incidence des tumeurs). Il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse.

En plus des 8 études incluses dans la revue systématique [42] qui ont été précédemment décrites, 26 autres études expérimentales chez l'animal, publiées entre 1960 et 2016 (Figure 7), ont examiné l'effet du jeûne intermittent et/ou du jeûne non répété. Elles utilisent des conditions expérimentales très différentes

(en termes d'animaux, de tumeurs, de modalités de jeûne et d'indicateurs d'effet). Le jeûne s'accompagne généralement d'une perte de poids corporel.

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

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

1.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

1.3. Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible

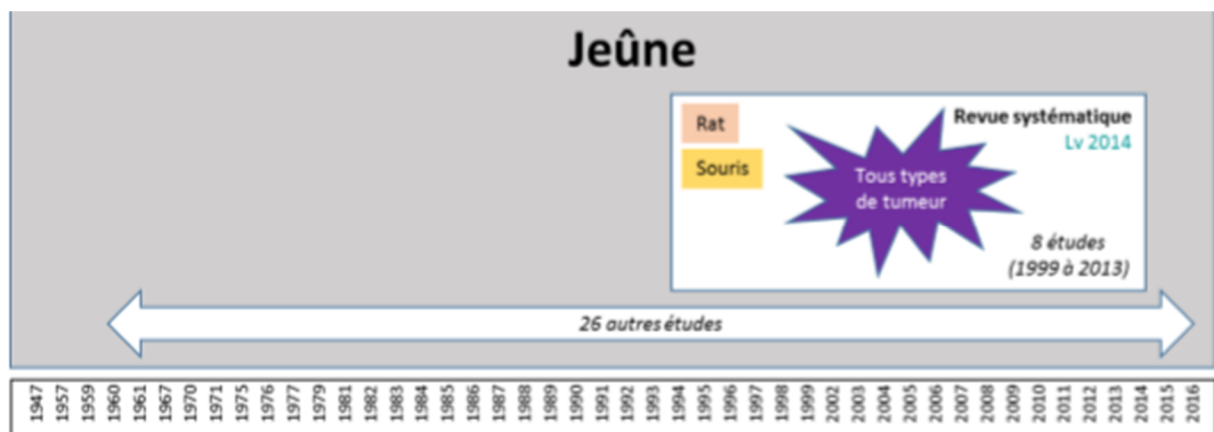


Figure 7: Études expérimentales sur jeûne et cancérogenèse Méta-analyse et autres études originales disponibles [6].

Le jeûne intermittent ou périodique a un impact sur la régulation hormonale des métabolismes cellulaires, entraînant – entre autres – une diminution du stress oxydant (Annexe 14) et de l'inflammation, et une majoration de la sensibilité à l'insuline. Les données disponibles sont presque exclusivement expérimentales. Les rares données cliniques concernant la prévention des maladies chroniques ou le traitement de l'obésité sont à considérer avec réserve, ne serait-ce que parce qu'elles sont presque toutes issues de la même équipe. Le JI alterné – où les apports caloriques sont réduits de 75 % par rapport aux apports spontanés – est équivalent à la restriction calorique et n'entraînerait pas davantage de troubles du comportement alimentaire [43].

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

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

2. Restriction calorique

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

2.1. Études chez l'animal

Quatre revues systématiques ont été identifiées dont trois ont donné lieu à des méta-analyses.

✓ Une première revue de la littérature (dont l'objet principal concernait l'effet des lipides alimentaires sur le développement de tumeurs mammaires chez les rongeurs) a identifié 23 études, publiées entre 1966 et 1994(Figure 8), fournissant des données sur la restriction calorique et l'incidence de tumeurs mammaires dans des modèles de rats ou de souris soumis à une cancérogenèse chimio-induite [44,45]. La méta-analyse dose réponse indique que lorsque la restriction calorique augmente de 1 % (les apports caloriques diminuent de 1 %), le risque d'apparition de tumeurs mammaires chimio-induites diminue de 8 % [46].

✓ Une seconde revue systématique et méta-analyse a inclus les résultats de 10 articles, publiés entre 1942 et 1994(Figure8), étudiant l'effet de la restriction calorique sur la cancérogenèse mammaire spontanée chez la souris [46]. Selon les souches de souris, dans le groupe contrôle, l'incidence des tumeurs variait de 37 à 100 %.Selon les études, la restriction calorique était comprise entre 23 et 50 %. Neuf études sur 10 observent une réduction d'incidence des tumeurs mammaires dans les groupes d'animaux ayant une restriction calorique par rapport aux groupes contrôles. D'après la méta-analyse de l'ensemble des résultats, l'incidence de tumeurs mammaires spontanées chez la souris est réduite de 55 %.

✓ Une troisième revue systématique des études portant sur la restriction calorique a identifié 44 études publiées entre 1994 et 2010 (figure 8), réalisées sur des modèles divers, qui ont suivi l'apparition de différents types de tumeurs [42]. La méta-analyse incluant les résultats de 22 études fournissant des données d'incidence des tumeurs (principalement chez des rongeurs transgéniques ou soumis à une cancérogenèse chimio-induite, restriction calorique comprise entre 20 et 50 %) indique une réduction d'incidence des tumeurs de 80 % associée à la restriction calorique comparé aux groupes contrôles, avec une forte hétérogénéité inter-études.

✓ Une quatrième revue systématique et méta-analyse récente comparant la restriction calorique chronique et la restriction calorique intermittente a inclus 16 études publiées entre 1989 et 2013 (figure 8) [47]. Les méta-analyses ont été réalisées par sous-groupe de modèle expérimental :

- Le premier sous-groupe concerne 11 études utilisant des modèles de souris transgéniques dont 8 études portent sur des tumeurs mammaires : 10 études ont pratiqué une alternance de restriction calorique de 50 % et d'apport ad libitum (Annexe 7), la restriction calorique chronique était comprise entre 25 et 40 %. La méta-analyse des résultats pour les modèles transgéniques indique une diminution de 43 % de l'incidence tumorale avec la restriction intermittente par rapport à la restriction chronique, avec une forte hétérogénéité inter-études.
- Le second sous-groupe concerne cinq études utilisant des modèles de cancérogenèse chimio-induite chez le rat, dont quatre études portent sur la cancérogenèse mammaire : les modalités de restriction calorique intermittente étaient diverses en termes d'intensité (restriction comprise entre 33 et 75 %) et

de durée des cycles, la restriction calorique chronique était comprise entre 25 et 40 %. La méta-analyse des résultats pour les modèles de cancérogenèse chimio-induite indique une augmentation de 53 % de l'incidence tumorale avec la restriction intermittente par rapport à la restriction chronique, avec une hétérogénéité inter-études modérée.

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

Le plus souvent, il s'agit d'une restriction alimentaire (réduction de la quantité quotidienne ou du nombre de rations dans la semaine) sans modification de la part des lipides, protéines et glucides. Parfois, la restriction calorique est obtenue en modulant la part des lipides ou des lipides et glucides [48].

La restriction calorique est exprimée en pourcentage des apports du groupe contrôle. Le plus souvent le groupe témoin est nourri ad libitum, il s'agit rarement d'un groupe contrôlé. Deux études dans lesquelles le groupe contrôle n'est pas approprié (la restriction calorique est comparée à un régime hypercalorique) n'ont pas été retenues [49, 50].

Selon les études, la restriction calorique varie de 10 à 50 %, le plus souvent elle est de 30 % ou de 40 %. Dans les études anciennes le niveau de restriction calorique n'est pas toujours précisé. La durée de la restriction varie d'une semaine à 3 ans. Des travaux contrôlant l'évolution pondérale des animaux indiquent qu'une restriction calorique supérieure à 25 % est associée à une perte de poids

significative. Cette perte de poids est de l'ordre de 25 % avec une restriction calorique de 50 %, et devient létale si la restriction est de 75 % [51].

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

Par ailleurs, une seule étude réalisée chez des primates mentionnant des données relatives au cancer a été identifiée [52]¹⁵ : dans cette étude, menée chez le singe rhésus aux États-Unis entre 1987 et 2010, une restriction calorique de 30 % a été comparée à l'alimentation du groupe témoin, une réduction du nombre d'animaux atteints de cancer a été observée lorsque la restriction calorique débutait chez des animaux jeunes (moins de 15 ans) mais pas lorsqu'elle débutait chez des animaux adultes (16-23 ans), dans les deux cas, la restriction calorique n'a pas eu d'effet sur la longévité des animaux.

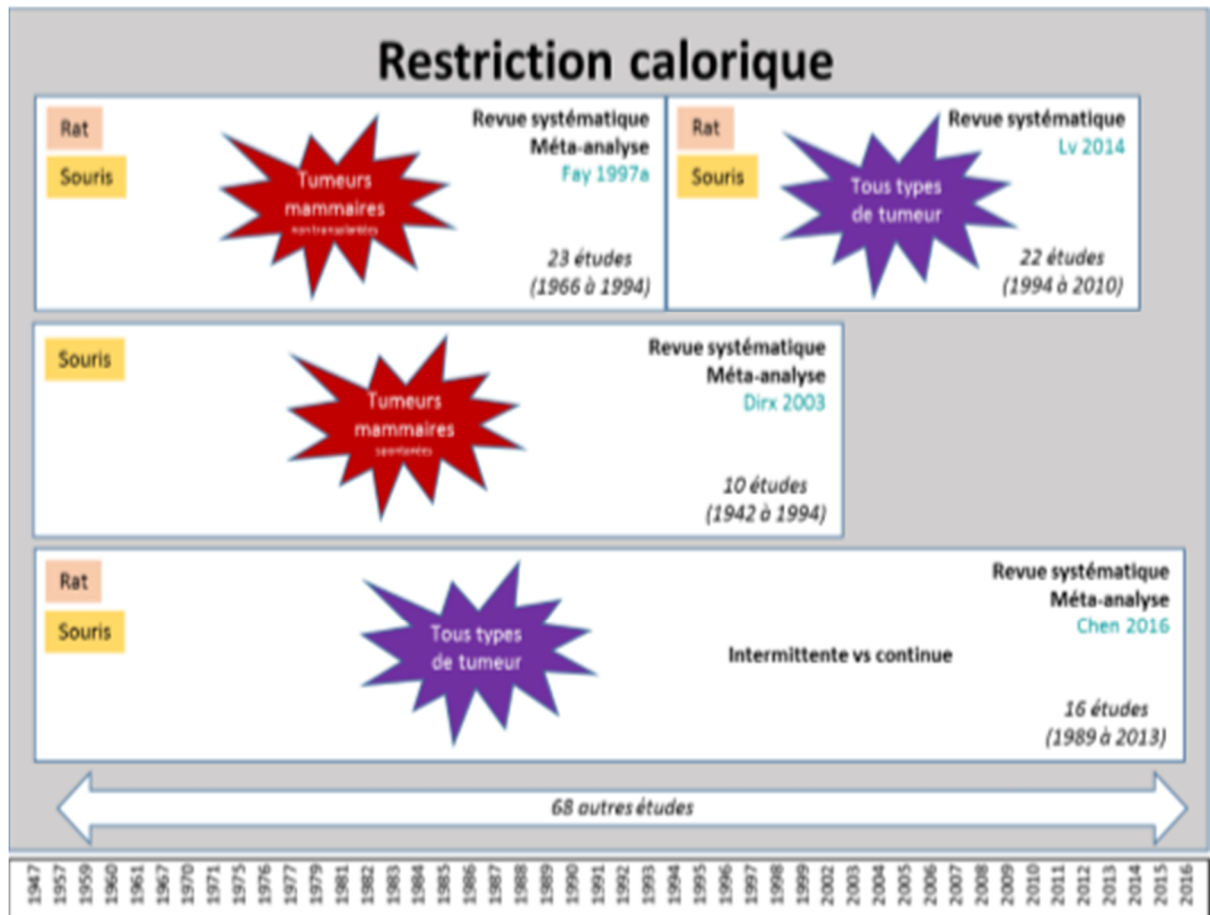


Figure 8: Etudes expérimentales sur restriction calorique et cancérogénèse Méta-analyses et autres études originales disponibles [6].

2.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

2.3. Études cliniques

En prévention primaire, seules deux études cliniques prospectives ont analysé l'impact à court ou moyen terme (6 et 12 mois) d'un régime hypocalorique (associé à de l'activité physique dans les deux cas) sur des paramètres associés à cancérogénèse (mais non considérés comme des marqueurs validés) : une étude

cas-témoins prospective analyse les concentrations sanguines de facteurs de croissance et d'hormones sexuelles plasmatiques [53] et une étude contrôlée randomisée analyse l'instabilité génomique [54]. Dans ces deux études, il n'était pas fait mention d'incidence de cancer.

Il existait une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'IGF-1 et les ingesta caloriques dans la première étude [53] et une absence de modification significative des capacités de réparation de l'ADN dans l'autre [54]. Dans l'étude la plus récente, incluant des adultes de 50 à 75 ans en surpoids (IMC supérieur à 25 kg/m²), une restriction calorique (1200 à 2000 kcal) sans ou avec activité physique entraînait une perte de 10 à 11 % du poids en 12 mois [54], deux études ancillaires de la publication d'Habermann et al. montraient une diminution significative des marqueurs d'angiogenèse [55], mais pas d'évolution des niveaux de méthylation de séquences de l'ADN sous l'effet de la restriction calorique [56].

Les résultats sur la restriction calorique issus d'un grand nombre d'études de cancérogenèse expérimentale chez les rongeurs ne sont pas homogènes. Si la plupart suggèrent un effet favorable (diminution de l'incidence des tumeurs et de la croissance tumorale et amélioration de la survie), d'autres suggèrent une absence d'effet, ou des effets sélectifs, conditionnels, transitoires ou ambivalents, avec l'identification de possibles effets délétères (incidence des tumeurs ou des métastases ou de la mortalité). Les niveaux de restriction calorique le plus souvent étudiés (30-40 %) sont associés à une perte de poids importante. Dans certains modèles animaux la restriction calorique intermittente serait plus efficace que la restriction calorique chronique (souris transgéniques) alors que c'est l'inverse dans d'autres modèles (cancérogenèse chimioinduite

chez le rat), ce qui soulève de nouvelles questions sur les mécanismes en jeu dans les deux types de modèle. La seule étude réalisée chez les primates suggère un effet conditionnel (réduction de l'incidence des tumeurs chez les animaux jeunes mais pas chez les adultes) et partiel (pas d'effet sur la survie) d'une restriction calorique chronique de 30 %. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Les données cliniques sont très limitées et ne concernent pas l'incidence des tumeurs.

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

3. Restriction protéique

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

3.1. Études chez l'animal

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

Six études originales ont été identifiées. Ainsi, dans le cas de la restriction protéique :

- ✓ quatre études observent des effets favorables
- ✓ une étude une absence d'effet
- ✓ une étude un effet délétère.

3.2. Étude épidémiologique

La seule étude épidémiologique disponible [57] est une étude prospective : dans la cohorte américaine NHANES III de 6 381 individus (hommes et femmes) âgés de 50 ans et plus, un régime restreint en protéines avait un effet bénéfique sur la longévité jusqu'à 65 ans. Entre 45 et 65 ans, les individus consommant des quantités modérées ou élevées de protéines avaient un risque plus élevé de décès toute-cause, de décès par cancer et de décès par diabète que les individus ayant un régime restreint en protéines. Après 65 ans, l'inverse était observé et le bénéfice d'un régime restreint en protéines déclinait avec l'âge.

3.3. Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible

- Les résultats sur la restriction protéique issus d'études de cancérogenèse expérimentale chez l'animal sont très limités et hétérogènes :
 - quatre études suggèrent un **effet favorable** sur la croissance tumorale et la survie
 - une étude observe une **absence** d'effet
 - une étude rapporte un **effet délétère** (augmentation de l'incidence des tumeurs).
- La seule étude épidémiologique disponible est en faveur d'un **effet** favorable transitoire sur le risque de décès toute-cause et de décès par cancer.
- Aucune donnée clinique n'est disponible.

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

4. Restriction glucidique/régime cétogène

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

4.1. Études chez l'animal

Une revue systématique des études portant sur la restriction glucidique ou le régime cétogène a identifié neuf études publiées entre 2007 et 2013 (figure 9), qui ont suivi la croissance de diverses tumeurs transplantées chez des souris [42]. Huit études sur neuf observent une réduction de la croissance tumorale associée à une restriction glucidique ou à un régime cétogène (taux de glucides compris entre 0 et 20 % selon les études). Ces études ne fournissant pas de données d'incidence des tumeurs, il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse.

Une autre revue systématique et méta-analyse examinant l'effet du régime cétogène sur la survie a identifié 12 études publiées entre 2007 et 2015 (figure 9), réalisées chez des souris porteuses de tumeurs transplantées sous-cutanées ou intracrâniennes [58]. Les méta-analyses indiquent que, dans ce modèle animal, le régime cétogène prolonge le temps de survie de 15 % (10 études incluses) et réduit le risque de mortalité de 45 % (8 études incluses). Il est à noter qu'après exclusion de trois études présentant un risque élevé de biais lié à des conflits d'intérêt, l'effet sur le temps de survie n'est pas maintenu.

En plus des études précédemment décrites, 12 autres études expérimentales chez l'animal, publiées entre 2010 et 2015 (**figure 9**), ont examiné l'effet de la restriction glucidique ou du régime cétogène. Une étude dans laquelle le groupe contrôle est inapproprié (le régime cétogène est comparé à un régime de type occidental, au lieu du régime standard) n'a pas été retenue [59]. Finalement, 11 études sont exploitables.

- ✓ Concernant le régime hypoglucidique, deux études sur trois observent des effets favorables : réduction de l'incidence de tumeurs mammaires et augmentation de leur délai d'apparition dans un modèle de souris transgénique avec une restriction glucidique (% non précisé).
- ✓ Diminution de la taille de tumeurs de la prostate greffées chez la souris, avec régime apportant 15 % de glucides [60].
- ✓ Absence d'effet, pour différents régimes hypoglucidiques (0, 10 ou 20 % de glucides), sur le volume tumoral et la survie chez la souris injectée avec des cellules tumorales prostatiques [61].

Concernant le régime cétogène :

- Quatre études observent des **effets favorables**
- Trois études rapportent une **absence d'effet**
- Une un **effet conditionnel** (effet variable selon l'apport en protéines associé).

La composition du régime cétogène varie selon les études. L'efficacité métabolique du régime cétogène n'a pas été systématiquement contrôlée par un dosage sanguin des concentrations des corps cétoniques et de la glycémie.

4.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

4.3. Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible.

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

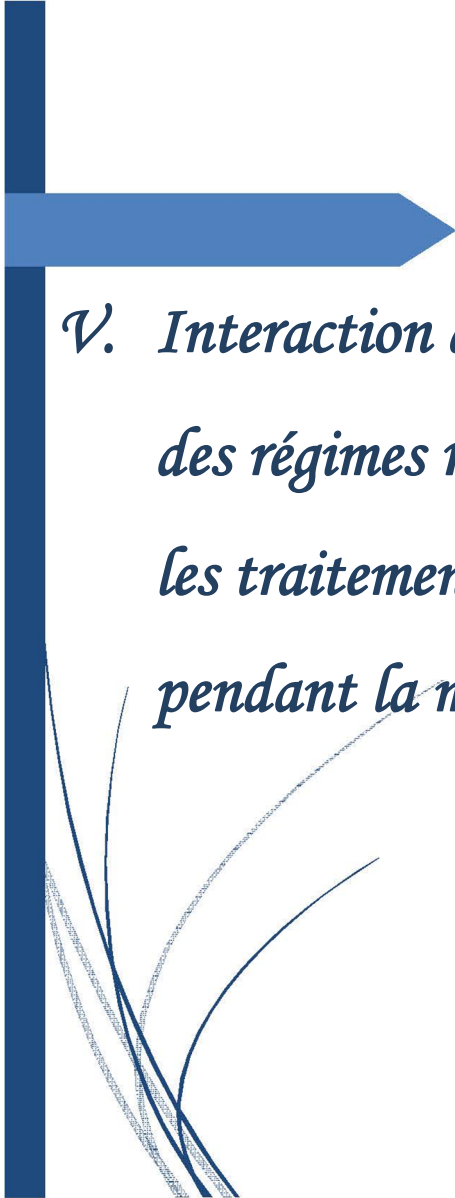
Aucune donnée épidémiologique ou clinique n'est disponible.

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



Figure 9: Études expérimentales sur régime cétogène et cancérogenèse Méta-analyses et autres études originales disponibles [6].

Le secteur thérapeutique le plus prometteur est manifestement celui de la cancérologie, mais la meilleure efficacité de la chimiothérapie sous le jeûne intermittent n'est pas démontrée chez l'homme. À vrai dire, il n'existe pas d'arguments probants montrant la supériorité du jeûne intermittent sur la restriction calorique dans quelque domaine que ce soit. Le terme de « jeûne thérapeutique » est donc largement surfait, n'en déplaise à ses promoteurs. Ce sont également les conclusions d'une expertise récente de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ayant analysé 361 publications à la demande du Ministère de la Santé [20]. Le jeûne n'est ni un mode alimentaire acceptable, ni un moyen préventif ou thérapeutique démontré.



*V. Interaction du jeûne et
des régimes restrictifs avec
les traitements du cancer
pendant la maladie*

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

Un total de 24 études expérimentales chez l'animal sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs en interaction avec des traitements anticancéreux sont disponibles, mais aucune revue systématique et méta-analyse n'a été réalisée (figure 10). Mises à part quelques anciennes publications, ces études sont relativement récentes : la plupart datent des huit dernières années. Elles concernent majoritairement les chimiothérapies anticancéreuses (ou des molécules non utilisées en clinique chez l'Homme) mais également la radiothérapie et l'immunothérapie. Elles utilisent essentiellement des modèles de cancérogenèse murins transplantés, plus rarement des modèles chimio-induits ou spontanés. Elles concernent principalement des tumeurs mammaires, pulmonaires, cérébrales et coliques. Une seule étude a été menée sur un modèle métastatique. Elles examinent l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs couplés avec le traitement anticancéreux par rapport au traitement seul.

Une seule étude épidémiologique a été identifiée.

Seize articles correspondant à des résultats d'études cliniques sont disponibles (figure 10). Les résultats de 13 études sont présentés ci-après, selon le type de régime. Trois autres études n'apportent aucune donnée pertinente concernant l'évolution de l'état nutritionnel, la réponse tumorale, la survie ou la toxicité des antitumoraux en lien avec le jeûne ou les régimes restrictifs [62,63].

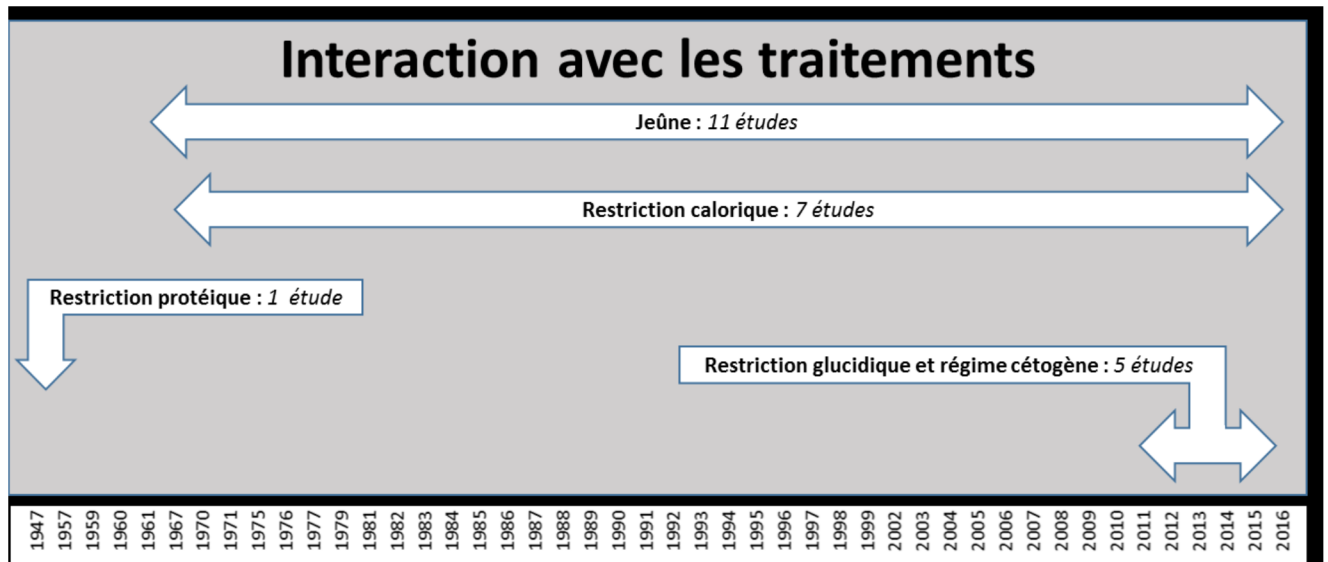


Figure 10: Etudes expérimentales sur le jeûne et les régimes restrictifs en interaction avec les traitements [6].

1. Jeûne intermittent ou non répété

1.1. Études chez l'animal

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

Deux études chez la souris observent une réduction des effets secondaires de l'irinotecan avec un jeûne de trois jours [64,65]. Une étude randomisée menée chez le chien développant des lymphomes spontanés et traité par doxorubicine (2 doses de 1 mg/kg) observe des effets partiels : un jeûne de 24 h réduit les vomissements mais n'améliore pas les autres toxicités liées à la chimiothérapie [66].

Le tableau ci-après résume les données concernant l'effet du jeûne sur l'efficacité de la chimiothérapie, avec des résultats contrastés :

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

1.2. Études épidémiologiques

La seule étude épidémiologique disponible concerne le jeûne nocturne (entre la prise alimentaire du soir et la première prise du lendemain) [67]. C'est une étude pronostique issue de la Women's Healthy Eating and Living Study portant sur 2 413 femmes atteintes d'un cancer du sein non-métastatique, sans diabète de type 2 et âgées de 27 à 70 ans au diagnostic. La durée de jeûne nocturne était estimée à partir de questionnaires alimentaires (rappels de 24 h) renseignés à l'inclusion, à 1 an et à 4 ans de suivi. La durée de sommeil était auto-déclarée et les concentrations sanguines d'hémoglobine A1c et de protéine C réactive étaient dosées.

Après un suivi moyen de 7,3 ans, le risque de récurrence augmentait pour une durée de jeûne nocturne inférieure à 13 h/nuit par rapport au groupe effectuant un jeûne nocturne de plus de 13h/nuit. Une augmentation de jeûne

nocturne de 2 heures était associée à un plus faible taux d'hémoglobine A1c et une durée de sommeil plus longue. Un IMC plus élevé, facteur de risque validé de récurrence, n'était pas associé à la durée du jeûne nocturne, alors qu'il était associé à un horaire de dîner tardif (après 20h).

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

1.3. Études cliniques

Deux études cliniques concernent l'effet du jeûne intermittent sur la toxicité des traitements antitumoraux [68,69]. Chez les 10 patients recrutés dans l'étude prospective ouverte de Safdie et al., seule la fatigue était significativement améliorée durant les cycles de chimiothérapie associés au jeûne [68].

Dans le seul essai contrôlé randomisé disponible, qui est un essai pilote ayant inclus 13 femmes non dénutries recevant une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein, l'incidence des toxicités grade I-II et II-IV n'était pas différente entre le groupe soumis à un jeûne intermittent et le groupe contrôle [69]. Par contre, la baisse des globules rouges et des plaquettes (qui était l'objectif principal de l'essai) était significativement moins importante dans le groupe intervention, 21 jours après la chimiothérapie [69].

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

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

✚ Les résultats des études expérimentales chez l'animal ne sont pas homogènes: certains suggèrent une potentialisation de l'effet des chimiothérapies cytotoxiques par le jeûne intermittent ou non répété (5 études sur 9), d'autres une absence d'effet, voire une réduction de l'efficacité de la chimiothérapie. Quelques études suggèrent une amélioration de la tolérance des traitements. Les données issues de la seule étude épidémiologique concernant le jeûne nocturne constituent une piste intéressante pour diminuer le risque de récurrence, mais elles n'apportent pas d'information sur le jeûne intermittent ou non répété pendant les traitements.

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

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

2. Restriction calorique

2.1. Études chez l'animal

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

2.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

2.3. Études cliniques

Les données pertinentes concernant la restriction calorique sont très limitées.

Dans une étude contrôlée randomisée, incluant 19 patients atteints de cancer de la prostate (avant chirurgie) avec un IMC supérieur à 25 kg/m², l'objectif principal était d'obtenir une perte de poids significative après six semaines de restriction calorique en comparaison avec un régime normal [70]. Au terme de l'étude, la perte de poids était de 1,7 % dans le groupe soumis à une restriction calorique et de 0,9 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Aucune donnée n'est fournie sur la composition corporelle et le pronostic. Autrement dit, la restriction calorique n'a pas démontré de bénéfice sur la maladie tumorale ou sur la toxicité des anticancéreux dans cette étude (faible niveau de preuve, grade C).

En prévention tertiaire, la seule étude disponible a inclus des femmes ayant un antécédent de cancer du sein en rémission depuis au moins trois mois, et présentant un surpoids. Cette étude contrôlée randomisée comparait une restriction calorique à un régime normal pendant six mois. La perte de poids moyenne n'était pas significativement plus importante dans le groupe soumis à la restriction calorique (1,09 versus 0,4 kg ; $p=0,07$). Le score de qualité de vie FACT-B était amélioré dans le groupe soumis à la restriction calorique [71].

Aucune donnée n'est fournie sur la récurrence des cancers [71].

Les résultats des études expérimentales chez l'animal sont peu nombreux et hétérogènes : certains suggèrent une potentialisation de l'effet du traitement anticancéreux par la restriction calorique et d'autres une absence d'effet. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Les deux études cliniques apportent des données très limitées sur la perte de poids et la qualité de vie.

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

3. Restriction protéique

3.1. Études chez l'animal

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

3.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

3.3. Études cliniques

Aucune étude clinique n'est disponible

Une seule étude expérimentale présentant des faiblesses méthodologiques est disponible. Aucune étude épidémiologie ou clinique n'est disponible.

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

4. Restriction glucidique/régime cétogène

4.1. Études chez l'animal

Dans une étude de cancérogenèse expérimentale utilisant des cellules de carcinome épidermoïde buccal injectées chez la souris, une restriction glucidique associée à un régime hyperprotéique (G/L/P : 15/28/56) n'améliore pas la réponse à la chimiothérapie en termes de volume tumoral, dans le cas d'un traitement encore au stade expérimental (CCI-779 ou temsirolimus ou Torisel®, inhibiteur de mTOR) [72].

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

4.2. Études épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'est disponible.

4.3. Études cliniques

Neuf études cliniques concernent le régime cétogène. Certaines études signalent avoir vérifié que le régime était bien associé à une production de corps cétoniques. Le régime cétogène semble avoir un effet favorable sur l'évolution tumorale dans deux études incluant au total 8 patients atteints de glioblastome [73,74], et dans une étude incluant 10 patients atteints de cancer de différentes

localisations [75], cependant ces essais ne sont pas contrôlés. Par contre, son effet est considéré comme neutre dans trois études non contrôlées, deux concernant le glioblastome et une concernant différentes localisations [76-78]. Une étude contrôlée non randomisée publiée en 2017 montre qu'au terme du suivi, quatre des cinq patients atteints de glioblastome du groupe soumis au régime cétogène sont en progression tumorale, contre deux sur quatre dans le groupe contrôle [79].

L'effet sur la toxicité des traitements antitumoraux n'a été étudié que dans une étude n'observant aucune toxicité de grade III ou IV de la radiothérapie et du témozolomide chez 6 patients atteints de glioblastome [80].

L'évolution du poids et de l'état nutritionnel sous régime cétogène était variable, surtout selon la durée du régime. Une perte de poids moyenne de 0 à 3 kg par mois était constatée dans six études. De plus, dans une autre étude, il existait une perte de masse musculaire chez trois des quatre patients évalués (0,13 à 0,22 kg par semaine) associée à une perte de masse grasse [81]. L'appétit était altéré chez tous les patients dans cette étude.

Dans deux études, la qualité de vie n'était pas améliorée [76,82]. Dans 2 autres études, elle s'altérait chez 3 patients sur 20 et 3 patients sur 5 [77, 81].

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


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

Les résultats des études chez l'animal sont peu nombreux et hétérogènes : certains suggèrent un effet favorable du régime cétogène sur la réponse aux traitements anticancéreux, et d'autres un effet partiel ou une absence d'effet. Aucune étude épidémiologique n'est disponible. Des études cliniques suggèrent un effet favorable du régime cétogène, d'autres une absence d'effet voire un effet délétère. Ainsi, les données disponibles actuellement sont insuffisantes et n'apportent pas de preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) du régime cétogène sur l'efficacité des traitements anticancéreux ou le pronostic du cancer.

La chimiothérapie est un agent thérapeutique essentiel dans la prise en charge des cancers. En revanche, les effets secondaires limitent son utilisation. C'est pourquoi, réduire la toxicité en protégeant les cellules normales sans compromettre la cytotoxicité de la chimiothérapie sur les cellules tumorales est un axe de recherche encore d'actualité. De nombreuses études précliniques et cliniques ont évalué l'impact du jeûne sur de nombreuses pathologies. Tout d'abord, des modèles murins ont permis de mettre en évidence que la restriction calorique entraînait l'augmentation de l'espérance de vie, la diminution des lésions liées au vieillissement tissulaire ainsi que des maladies liées au

vieillissement comme le cancer [83-86]. Les phases courtes de jeûne (5 jours) sont bien tolérées et sans risque dans les études cliniques [86-89].

D'autre part des journées alternées de restriction calorique ont permis une amélioration clinique et une diminution des marqueurs inflammatoires et du stress oxydatif chez des patients obèses asthmatiques [89-91]. Devant les résultats précliniques, cliniques et le rationnel biologique, de nombreuses études ont évalué l'impact du jeûne chez des patients atteints de cancer solide. Longo et al. ont récemment publié les résultats cliniques de 10 patients volontaires atteints d'un cancer ayant suivi des cycles de jeûne pendant leur chimiothérapie [92]. Les 10 patients, atteints de cancer solide (sein, prostate, ovaire, utérus, pulmonaire et œsophage) ont volontairement jeûné avant (48-140 heures) la chimiothérapie et/ou après la chimiothérapie (5-56 heures) pendant 4 cycles en moyenne. L'évaluation des toxicités a été réalisée sur la base des critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0), il s'agit principalement d'une autoévaluation. Six patients ont réalisé des cycles de chimiothérapie avec jeûne et d'autres cycles de chimiothérapie sans jeûne. Aucun de ces 10 patients, n'ont présenté d'effet secondaire néfaste en rapport avec le jeûne, les symptômes rapportés sont essentiellement la sensation de faim et des étourdissements sans malaise. L'asthénie est significativement réduite lors des chimiothérapies associées au jeûne ($p < 0,001$), de plus durant les phases de jeûne aucune toxicité digestive n'a été reportée (nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales et mucite). Donc, dans ce petit groupe de patients atteints de cancers solides, le jeûne est bien toléré et est associé à une diminution de la perception des toxicités due à la chimiothérapie.



*VI. Synthèse des connaissances
sur l'efficacité du jeune
et des régimes restrictifs
dans le domaine du cancer*

Une revue systématique de la littérature réalisée via Pubmed montre :

➤ **une très grande majorité d'études expérimentales chez l'animal** (200 articles).

➤ **De rares études chez l'être humain**, soit de type épidémiologique (2 études), soit de type clinique (15 essais cliniques pour lesquels des résultats en lien avec les cancers sont disponibles, dont 9 essais enregistrés dans la base de données internationale « ClinicalTrials.gov » La majorité des essais cliniques concerne moins de 20 patients et ne sont pas contrôlés et randomisés.

Les régimes restrictifs ont été étudiés dans le contexte du cancer et ne concernent pas les régimes « amaigrissants ». De plus, ces régimes sont marqués par une restriction alimentaire volontaire et choisie et sont à distinguer des situations de pénuries alimentaires ou d'altération de l'appétit.

1. Types de jeûne ou de régimes restrictifs ayant fait l'objet de recherche dans le domaine du cancer recherches:

1.1. Jeûne intermittent ou répété :

Arrêt complet de la prise alimentaire sans restriction hydrique, pendant une durée variable (de quelques heures à quelques jours), de manière répétée ou non.

1.2. Restriction calorique ou énergétique :

Réduction des apports caloriques totaux par rapport aux apports habituels ou recommandés, sans restriction hydrique ou en micronutriments (vitamines et minéraux) ;

1.3. Restriction protéique :

Réduction des apports protéiques (à moins de 10 % des apports caloriques) sans réduction des apports caloriques totaux ;

1.4. Restriction glucidique/régime « cétogène » :

Réduction des apports glucidiques (à moins de 10 % des apports caloriques totaux), avec ou sans restriction de l'apport calorique total. Dans le cas du régime cétogène, il n'y a pas de restriction de l'apport calorique, la part des lipides est donc fortement augmentée. L'organisme tire alors son énergie de la dégradation des lipides qui se traduit par une production importante de corps cétoniques.

2. Effet du jeûne ou des régimes restrictifs en prévention des cancers (Tableau III) :

En prévention des cancers Seules deux études cliniques sur l'effet de la restriction calorique sont disponibles. Elles ne fournissent pas de résultats sur l'incidence des tumeurs, mais observent uniquement l'impact d'un régime hypocalorique sur des marqueurs biologiques de cancérogénèse (relation linéaire entre le taux d'IGF-1 et les ingesta caloriques et absence de modification significative des capacités de réparation de l'ADN).

La seule étude épidémiologique disponible concerne l'effet de la restriction protéique et suggère un effet favorable, chez les individus de 45 à 65 ans, sur le risque de décès toute cause et de décès par cancer, mais un effet défavorable après 65 ans. La majorité des résultats disponibles en prévention des cancers sur le jeûne et les régimes restrictifs émanent d'études de cancérogénèse expérimentale chez l'animal. Les résultats sont très hétérogènes. Certaines

études suggèrent un effet favorable (diminution de l'incidence de tumeurs et de la croissance tumorale et amélioration de la survie) et les autres une absence d'effet, des effets sélectifs (selon le type de cellules tumorales injectées), des effets transitoires ou des effets délétères (augmentation de l'incidence de tumeurs ou de métastases ou augmentation de la mortalité).

En somme, les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du jeûne ou des régimes restrictifs pour la prévention des cancers. Les données expérimentales obtenues sur des modèles animaux apparaissent souvent hétérogènes et les données épidémiologiques et cliniques trop peu nombreuses.

Tableau III: Synthèse des résultats sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs en prévention des cancers [6].

	Étude chez l'homme		Études chez l'animal
	Cliniques	Épidémiologiques	
Jeûne	Pas d'étude	Pas d'étude	+/-
Restriction calorique	Pas d'étude sur l'incidence des tumeurs	Pas d'étude	+/-
Restriction protéique	Pas d'étude	+/-	+/-
Restriction glucidique/ régime cétogène	Pas d'étude	Pas d'étude	+/-

+ : Effet favorable

- : Effet délétère ou absence d'effet

3. Effet du jeûne ou des régimes restrictifs pendant la maladie cancéreuse (Tableau IV).

Pendant la maladie seules deux études cliniques, de faibles effectifs, apportent des résultats concernant les effets du jeûne intermittent sur la fatigue (amélioration chez les 10 patients de l'étude non contrôlée, non randomisée durant les cycles de chimiothérapie associés au jeûne) ou sur des marqueurs biologiques sanguins (moindre réduction des globules rouges et des plaquettes 21 jours après la chimiothérapie dans le groupe intervention d'une étude ayant inclus 13 femmes traitées pour un cancer du sein). Dans cette étude, l'incidence des toxicités n'est pas différente entre le groupe soumis à un jeûne intermittent et le groupe contrôle. Aucune des deux études n'a analysé l'évolution tumorale (efficacité des traitements, survie ou récurrence). Concernant la restriction calorique, deux autres études cliniques apportent des données sur la perte de poids (19 et 90 patients, respectivement, en surcharge pondérale) et la qualité de vie, mais pas sur la toxicité des traitements ou sur l'évolution tumorale.

Neuf études cliniques étudient l'effet du régime cétogène sur l'évolution tumorale au cours du traitement pour différentes localisations de cancer ou sur la qualité de vie. Concernant l'évolution tumorale, trois études suggèrent un effet favorable du régime cétogène, quatre une absence d'effet voire un effet délétère. Ces études sont de faible qualité (non contrôlées et/ou non randomisées, et le nombre de patients est inférieur ou égal à 10). Une perte de poids et de masse musculaire liée au régime cétogène est décrite. La qualité de vie n'est pas améliorée voire altérée. Deux essais ont été suspendus en raison de difficultés de recrutement et/ou de compliance au régime.

Sur 24 études expérimentales chez l'animal portant sur le jeûne ou les régimes restrictifs en interaction avec des traitements anticancéreux, 12 observent une amélioration de l'efficacité du traitement anticancéreux, 10 une absence d'effet et 2 une réduction de l'efficacité de la chimiothérapie avec une diminution de la survie.

Tableau IV: Synthèse des résultats sur l'effet du jeûne ou des régimes restrictifs Pendant la maladie cancéreuse [6].

	Études clinique chez l'homme	Études chez l'animal
Jeûne	Pas d'étude sur l'évolution tumorale + / Restriction protéique Pas d'étude	+/-
Restriction calorique	Pas d'étude sur l'évolution tumorale	+/-
Restriction protéique	Pas d'étude	-
Restriction glucidique/ régime cétogène	+/-	+/-

+ : Effet favorable

- : Effet délétère ou absence d'effet

Au moment du diagnostic de cancer, beaucoup de patients présentent déjà des altérations physiologiques et métaboliques importantes conduisant à la dénutrition. Plus de 50 % des patients sont dénutris au moment du diagnostic même si la prévalence varie suivant le type de cancer ; dans le cancer digestif elle est de 56 %. En plus, des symptômes comme l'anorexie, satiété précoce,

dysgueusie, changement d'odeur, et des troubles digestifs sont des effets secondaires fréquents des traitements anticancéreux. Actuellement, les guidelines recommandent le dépistage et l'évaluation nutritionnelle précoce et systématique ainsi qu'une intervention nutritionnelle conséquente devant tout patient avec un diagnostic d'un cancer afin de diminuer les complications et d'améliorer la qualité de vie [93].

Ces recommandations sont basées sur des essais cliniques prospectifs solides [94-96]. La définition générale de jeûne est la privation des calories pendant une période déterminée de temps. Par contre la définition physiologique est plus difficile : Combien de calories et nombre de jours doivent être privés chez l'homme afin de déclencher le mécanisme d'adaptation physiologique, la mise au repos des cellules normales et éviter ainsi la toxicité de la chimiothérapie ? Dans l'essai clinique sur 10 volontaires de Longo et al. le jeûne consistait entre 48-140 heures avant la chimiothérapie et/ou 5-56 heures après la chimiothérapie. Malgré cette disparité, le profil de tolérance était plutôt favorable. Des essais prospectifs randomisés sont en cours, un dans le cancer du sein en situation adjuvante sur 40 patients pour évaluer la diminution de la toxicité hématologique, et l'autre dans lymphome pour déterminer le temps de jeûne maximum tolérable. En cas des résultats intéressants, des essais évaluant des bénéfices cliniques devront être menés pour confirmer l'amélioration de la QOL ou de la survie des patients. Il sera intéressant de voir le taux d'adhérence à ce type de protocole et l'applicabilité dans la pratique quotidienne.

Les essais qui sont actuellement en cours se basent sur des patients atteints de cancer du sein en situation adjuvante donc une maladie sans répercussion systémique, et sur des lymphomes donc le temps entre l'apparition des

symptômes et le diagnostic est généralement court. L'applicabilité dans la pratique courante reste donc à déterminer. Certes les résultats cliniques de Longo et al. vont dans le sens des résultats obtenus dans les études précliniques mais en aucun cas ils doivent aboutir à des changements de pratiques ni de guidelines sur l'alimentation durant la chimiothérapie. Seule une étude contrôlée randomisée à large échelle permettra de conclure si le jeûne protège les cellules saines et augmente donc l'index thérapeutique des chimiothérapies, conduisant in fine à une amélioration de la QOL et/ou de la survie des patients.

En somme, les données disponibles actuellement n'apportent pas de preuve d'un bénéfice du jeûne ou des régimes restrictifs analysés sur l'efficacité des traitements ou le pronostic.



VII. Recommendations

1. Dans le cadre de la prévention primaire des cancers

Recommandations destinées à tous les acteurs de la prévention :

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

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

2.1. Recommandations destinées aux patients

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

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

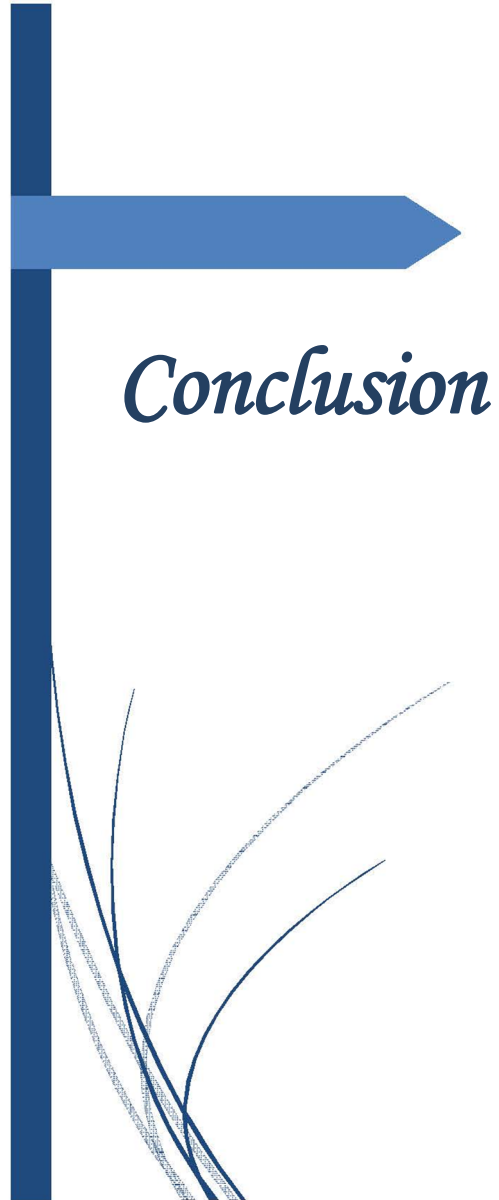
- ✓ Mettre en place des programmes de formation des soignants sur les médecines complémentaires et sur les régimes de restriction glucido-calorique, pour faciliter le dialogue avec les patients.
- ✓ Mettre en place des actions de sensibilisation des patients aux risques des régimes de restriction glucidocalorique.

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

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

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

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



Le jeûne est un fait social que les médecins et soignants ne peuvent ignorer. Les patients fondent beaucoup d'espoir dans les médecines complémentaires, et en particulier dans ces régimes restrictifs. Certaines études mettent en évidence une perte de poids et de masse musculaire associée aux régimes restrictifs, pouvant entraîner, au cours des traitements des cancers, un risque d'aggravation de la dénutrition et de la sarcopénie, deux facteurs pronostiques péjoratifs reconnus. Le rôle des professionnels de santé est essentiel pour être à l'écoute des attentes de leurs patients et permettre un dialogue en les informant sur l'état actuel des connaissances et en les sensibilisant aux risques, en particulier de dénutrition. Pour les patients atteints de cancer qui souhaitent néanmoins s'engager dans ces démarches, une vigilance doit être apportée, en particulier par une évaluation et un suivi nutritionnel régulier.

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

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

Le jeûne ne remplace pas le médicament ni toutes les découvertes que la médecine allopathique a pu nous apporter, mais il permet de donner à son organisme des armes pour lutter contre les excès de notre mode de vie. Au lieu d'une politique du "tout médicament", il nous révèle que la nature nous a donné des armes très efficaces pour nous battre, il serait dommage de ne pas nous en servir.

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 Les études chez l'être humain sont peu nombreuses et de faible qualité. Si plusieurs centaines d'études expérimentales sur les animaux de laboratoire ont été publiées, celles-ci présentent des résultats divergents et des limites importantes, qui ne permettent pas d'extrapoler directement les résultats à l'être humain, ou on en est encore au stade préclinique. A ce jour, il n'existe pas de données permettant de confirmer l'intérêt de la restriction calorique ou du jeûne, sous quelque forme que ce soit, en cancérologie. La revue systématique et l'analyse des données scientifiques concernant le jeûne et les régimes restrictifs (restriction calorique, protéique, glucidique ou régime cétogène) montrent qu'il n'y a pas de preuve d'un effet protecteur chez l'être humain en prévention primaire (à l'égard du développement des cancers) ou d'un effet bénéfique pendant la maladie (qu'il s'agisse d'effet curatif ou d'une optimisation de l'effet des traitements des cancers). Quelques essais randomisés sont actuellement en cours pour vérifier le bien-fondé des espoirs placés dans le jeûne thérapeutique,

mais il existe d'importantes difficultés liées à l'hétérogénéité des tumeurs et, surtout, au risque de favoriser une dénutrition, dont on connaît avec certitude l'effet délétère sur la survie et la tolérance à la chimiothérapie [30]. Dans tous les cas, la prévention et la correction de la dénutrition prime sur les manœuvres susceptibles d'améliorer les performances d'une chimiothérapie.

Patients et médecins sont dans l'attente des résultats d'essais cliniques à venir. La publication de ces résultats, qu'il est impossible de prédire, doit malgré tout être anticipée et préparée pour faciliter leur appropriation par la communauté oncologique et éviter une utilisation inadaptée. Néanmoins, la route est encore longue. Il fut un temps où nous jeûnions instinctivement lorsque nous étions souffrants, comme le font les animaux et les bébés. Aujourd'hui, nous préférons « manger pour prendre des forces », même si cette digestion représente une mission supplémentaire à notre organisme déjà bien occupé à lutter, et prendre des médicaments pour nous permettre d'aller mieux, plutôt que de nous tourner vers des méthodes plus naturelles. Pourtant je peux vous assurer que l'essayer, c'est l'adopter.



RESUME

Titre : Rôle du jeûne en cancérologie

Auteur : ELBADRI ABDERRAHMANE

Directeur : Professeur EL HAMZAOUI SAKINA

Mots clés : Régime restrictifs – Cancer – Résistance au stress oxydatif – Chimiothérapie – Détoxification cellulaire.

Le jeûne est une pratique ancienne, qui trouve actuellement un regain d'intérêt dans des contextes très variables, c'est un fait social que les médecins, les soignants et les agences sanitaires ne peuvent ignorer. Les patients fondent beaucoup d'espoir dans les médecines complémentaires, et en particulier dans ces régimes restrictifs.

Il induit des mécanismes de survie dans la cellule normale mais pas dans les cellules cancéreuses. Le jeûne pourrait être donc un traitement adjuvant des carcinothérapies en limitant la toxicité et en intensifiant l'effet antitumoral. Appliqué à des modèles animaux de tumeur, il ralentit la prolifération et optimise l'efficacité de la chimiothérapie, tout en améliorant sa tolérance, à condition d'éviter l'installation d'une dénutrition.

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

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

Bien que des présomptions d'effets bénéfiques du jeûne existent, ils nécessitent des démonstrations scientifiques par de nouvelles études dont la méthodologie idéale reste à définir.

SUMMARY

Title: Role of fasting in oncology

Author: ELBADRI ABDERRAHMANE

Director: Professor EL HAMZAOUI SAKINA

Key words: Restrictive diet - Cancer - Resistance to oxidative stress - Chemotherapy - Cell detoxification.

Fasting is an old practice, which is currently finding renewed interest in very variable contexts, it is a social fact that doctors, caregivers and health agencies can not ignore. Patients have a great deal of hope in complementary medicine, especially in these restrictive diets.

It induces survival mechanisms in the normal cell but not in the cancer cells. Fasting may therefore be an adjuvant treatment for carcinolytics by limiting the toxicity and intensifying the antitumor effect. Applied to animal models of tumors, it slows the proliferation and optimizes the effectiveness of chemotherapy, while improving its tolerance, provided to avoid the installation of malnutrition.

However, the review of all the scientific data concerning fasting and restrictive diets, resulting from numerous experimental studies in animals and the few epidemiological and clinical studies currently available, does not provide evidence of an effect (beneficial or deleterious) in humans in primary prevention or during the disease, whether it is a curative effect or an interaction with anticancer treatments

While taking into consideration that in the treatment of cancers, the practice of fasting or restrictive diets presents a risk of aggravation of undernutrition and sarcopenia, two recognized negative prognostic factors. At the moment Prevention of undernutrition, its screening and management are a priority for clinical nutrition professionals in oncology.

Although presumptions of beneficial effects of fasting exist, they require to be scientifically demonstrated by new studies whose ideal methodology remains to be defined.

ملخص

العنوان: دور الصيام في علم الأورام

الكاتب: عبد الرحمان البدري

المدير: البروفيسور الحمزاوي سكينه

الكلمات الرئيسية : اتباع نظام غذائي مقيد - سرطان - مقاومة الإجهاد التأكسدي - علاج كيميائي - إزالة السموم من الخلايا.

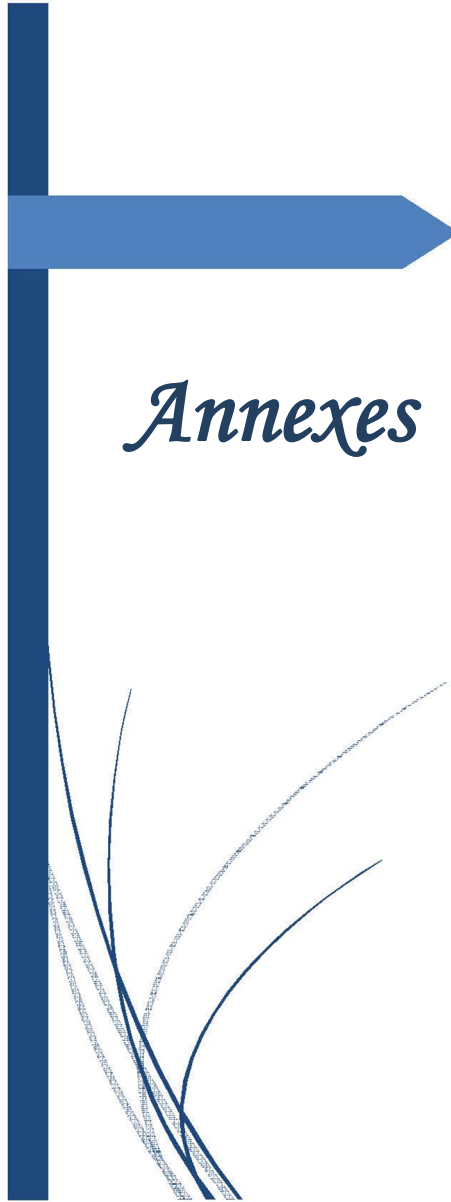
الصيام هو ممارسة قديمة، والتي تجد في الوقت الراهن اهتماماً في سياقات متغيرة جداً، وهي حقيقة اجتماعية لا يمكن للأطباء ومقدمي الرعاية والوكالات الصحية تجاهلها. المرضى لديهم الكثير من الأمل في الطب التكميلي، وخاصة في هذه الأنظمة الغذائية التقييدية.

الصيام يحفز آليات البقاء في الخلية الطبيعية ولكن ليس في الخلايا السرطانية. ولذلك قد يكون الصوم علاجاً مساعداً للسرطانات عن طريق الحد من السمية وتكثيف التأثير المضاد للأورام. يتم تطبيقه على النماذج الحيوانية للأورام، مما يؤدي إلى إبطاء الانتشار وتحسين فعالية العلاج الكيميائي، مع تحسين قدرته على تحمل السموم، وذلك لتجنب تثبيت سوء التغذية.

ومع ذلك، فإن مراجعة جميع البيانات العلمية المتعلقة بالصيام والقيود الغذائية، الناتجة عن العديد من الدراسات التجريبية في الحيوانات والقليل من الدراسات الوبائية والسريية المتاحة حالياً، لا تقدم دليلاً على وجود تأثير مفيد أو ضار في الوقاية الأولية أو أثناء المرض، سواء كان ذلك تأثيراً علاجياً أو تفاعلاً مع علاج السرطان.

مع الأخذ في الاعتبار أنه في علاج السرطانات، فإن ممارسة الصيام أو الوجبات الغذائية التقييدية تتطوي على خطر تفاقم نقص التغذية وتسمم الأسنان، وهما عاملين متوقعين سلبيين معترف بهما. في الوقت الراهن الوقاية من نقص التغذية، وإدارته من الأولويات لمهنيي التغذية السريرية في علم الأورام.

على الرغم من وجود افتراضات التأثيرات المفيدة للصيام، إلا أنها تتطلب إثباتها علمياً من خلال دراسات جديدة لا يزال يتعين تحديد منهجية المثالية.



(Annexe 1) Rédemptrices : qui rechète, réhabilité.

(Annexe 2) Carême : Le **carême** est une période de jeûne et d'abstinence de quarante jours que le catholicisme a instituée au iv^e siècle en référence aux quarante jours de jeûne de Jésus-Christ dans le désert. Le jeûne est allégé les dimanches et le jour de l'Annonciation mais il n'est pas interrompu. Le carême se termine par une période de jeûne et de célébrations plus intenses, la semaine sainte.

(Annexe 3) Taanit : Désigne une période de privation de nourriture et de boissons à titre volontaire, privé ou public, dans un but de repentir, de deuil ou d'abstinence. Il joue également un rôle important chez les mystiques juifs.

(Annexe 4) Le « jeûne Buchinger » : ou jeûne liquide Comme son nom l'indique, consiste à ne pas consommer d'aliments solides pour une période de temps et consommer que des aliments sous forme de liquide comme les soupes de légumes, les jus de fruits, les tisanes, les thés.

(Annexe 5) La monodiète : consiste à manger un seul et même aliment au cours d'un repas, ou pendant une ou plusieurs journées.

(Annexe 6) les régimes« détox» : techniques de micro-nutrition et de jeûne sur un temps très court, généralement sous forme de cure detox de 3jours, afin de bénéficier des bienfaits du jeûne sans entrer dans de la sous-nutrition. Certaines cure detox plus longues sont aussi basées sur les techniques de rééquilibrage alimentaire, avec pour but de supprimer la consommation d'aliments transformés industriellement, et de maximiser la consommation de raw food ou denrées brutes.

(Annexe 7) *ad libitum* : locution latine qui signifie littéralement « jusqu'à ce que je sois pleinement satisfait », ou mieux, « à volonté », autrement dit « à satiété ».

(Annexe 8) au prorata : au pourcentage, en proportion, proportionnellement

(Annexe 9) Le "Primum non Nocere" : est une locution latine locution qui signifie : « en premier ne pas nuire », « d'abord, ne pas faire de mal ». C'est le principal dogme abstentionniste appris aux étudiants en médecine et en pharmacie. Parfois on rapporte l'expression *primum nil nocere*. Son origine est incertaine. La plus ancienne trace de ce principe se trouve dans le traité des Épidémies d'Hippocrate, daté de 410 av.J-C environ, qui définit ainsi le but de la médecine : « Face aux maladies, avoir deux choses à l'esprit : faire du bien, ou au moins ne pas faire de mal ».

(Annexe 10) Pénitence : Regret d'avoir offensé Dieu, avec la volonté de ne plus recommencer.

(Annexe 11) Yom Kippour : Jour du Grand Pardon, est une fête juive considérée comme la plus sainte de l'année juive. Observé le dixième jour du mois de tishri, en terre d'Israël comme en diaspora, le jour représente la culmination d'une période pénitentielle de dix ou quarante jours selon qu'elle est inaugurée à *Roch Hachana* ou au mois d'eloul. Il a lieu, selon les années, en septembre ou en octobre dans le calendrier grégorien.

Outre un chômeage et un jeûne complets, Yom Kippour est marqué par d'autres rites de mortification. Cinq offices de prière, de nombreuses compositions liturgiques, et autres coutumes dont le jeûne de la parole viennent renforcer l'atmosphère austère et solennelle du jour.

(Annexe 12) le crudivorisme : une pratique alimentaire qui consiste à se nourrir exclusivement d'aliments crus (crudités).

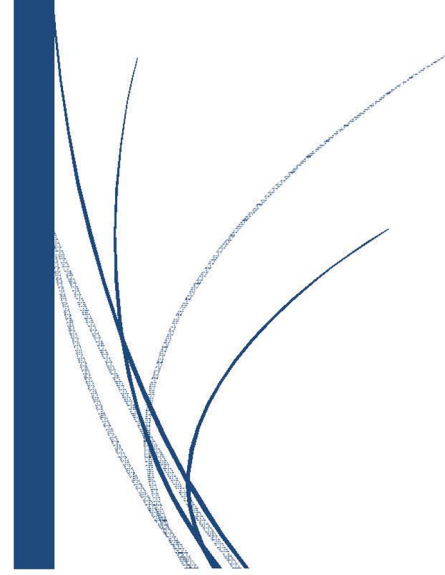
(Annexe 13) gloutons : Qui manifeste une grande avidité pour quelque chose, Qui dévore, engloutit sa nourriture avec avidité, en parlant d'un homme ou d'un animal.

(Annexe 14)Stress oxydant : un type d'agression des constituants de la cellule dû aux espèces réactives oxygénées ROS (*Reactive oxygen species*) et aux espèces réactives oxygénées et azotées (RONS, N pour *nitrogen*) oxydantes. Ces espèces peuvent être ou non des radicaux. Les trois plus connues sont l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (HO).

(Annexe14)Témozolomide : un principe actif anticancéreux commercialisé sous le nom de Temodal par le laboratoire Schering Plough et administré par voie orale. Il est indiqué pour traiter le glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie. Il est aussi indiqué dans le gliome malin tel que le glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.



Bibliographie



- [1]. **MOINARD C**, Le jeûne thérapeutique : Fait médiatique ou fait scientifique ?
Journée Annuelle Benjamin Delessert, JABD - 1er février 2017.
- [2]. Le jeûne, nouvelle arme de lutte contre le cancer ? Le Monde.08/02/2012.
- [3]. **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.
- [4]. **Raynard B**, Le jeûne thérapeutique en cancérologie: mode ou réalité? Nutrition clinique et métabolisme 2015;29 :132-5.
- [5]. **Schlienger J.L.** Le jeûne a-t-il un intérêt médical ? Médecine des maladies Métaboliques –Novembre 2015 - Vol. 9 - N°7
- [6]. Réseau NACRe. Jeûne, régimes restrictifs et cancer : revue systématique des données Scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France. Novembre 2017
- [7]. **Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al.** Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behavior. Nutr J 2015;14:44.
- [8]. <http://www.afdn.org/fileadmin/pdf/id-regime-cetogene.pdf> visité le 12/05/2017
- [9]. http://www.cancerenvironnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Raynard%20B_2015_Jeune%20en%20cancerologie_NCM.pdf
- [10]. <http://lauraazenard.fr/2016/02/22/le-pouvoir-du-jeune/> Publié le 22 février 2016 par Laura Azenard Naturopathe, auriculothérapeute, réflexologue et sympathicothérapeute à Lyon, visité le 23/05/2017
- [11]. Interview de Thierry de Lestrade, 6 septembre 2013
- [12]. Thierry de Lestrade : "Le jeûne, une nouvelle thérapie?", éditions La Découverte/Arte Editions, 2013)

- [13]. <http://www.jeune-therapeutique.fr/historique-du-je%C3%BBne/> visité le 01/01/2018
- [14]. <http://lauraazenard.fr/2016/02/22/le-pouvoir-du-jeune/> Publié le 22 février 2016 visité le 05/01/2018.
- [15]. <https://www.thierrysouccar.com/blog/le-pouvoir-du-jeune-son-histoire> visité le 13/01/2018.
- [16]. <http://www.jeunedetoxexperience.fr/> visité le 23/01/2018.
- [17]. [https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/content/fr/dr-otto buchinger? language=fr](https://www.buchinger-wilhelmi.com/fr/content/fr/dr-otto-buchinger?language=fr) visité le 05/02/2018.
- [18]. [http://www.2012un-nouveau-paradigme.com /2016/01/le jeune therapeutique-la-re-decouverte-de-ses-bienfaits.html](http://www.2012un-nouveau-paradigme.com/2016/01/le-jeune-therapeutique-la-re-decouverte-de-ses-bienfaits.html) visité le 05/01/2018.
- [19]. <http://www.jeune-therapeutique.fr/physiologie-du-je%C3%BBne/> visité le 13/03/2017
- [20]. **Gueguen J, Dufaure I, Barry C, Falissard B.** Evaluation de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. Janvier 2014. Inserm U 669, expertise scientifique à lademande du Ministère de la Santé. www.inserm.fr/thématique/santé-publique/rapports
- [21]. Cano, N., D. Barnoud, S. M. Schneider, M. P. Vasson, M. Hasselmann and X. Leverve (2007). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.*
- [22]. **Miller RA, Buehner G, Chang Y, Harper JM, Sigler R, Smith-Wheelock M** (2005) Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell* 4: 119-25

- [23]. **Robin, J. P., M. Frain, C. Sardet, R. Groscolas and Y. Le Maho** (1988). "Protein and lipid utilization during long-term fasting in emperor penguins." *Am J Physiol* **254**(1 Pt 2): R61-8.
- [24]. <http://www.ch-dromevivaraais.fr/docs/hydrique.pdf> visité le 22/04/2017
- [25]. Laville M. Métabolisme du jeûne et de l'homme nourri. In: Basdevant A, Laville M, Lerebourg E, éditeurs. *Traité de nutrition clinique ?de l'adulte*. Paris: Médecine Sciences- Flammarion; 2001:45-52.
- [26]. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19:181-92.
- [27]. **E.Curtit, L. Mansi, S.Kim,C. Borg.** Jeûne et Cancer. *Oncologie Médicale,Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon; Ref Gynecol Obstet* 2014. 15: 1-1
- [28]. **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.
- [29]. **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.
- [30]. **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.

- [31]. **Lee C, Longo VD** (2011) Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene* 30: 3305-16
- [32]. **Wei M, Fabrizio P, Hu J, Ge H, Cheng C, Li L, Longo VD** (2008) Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet* 4: e13
- [33]. **Longo VD, Ellerby LM, Bredesen DE, Valentine JS, Gralla EB** (1997) Human Bcl-2 reverses survival defects in yeast lacking superoxide dismutase and delays death of wild-type yeast. *J Cell Biol* 137: 1581-8
- [34]. **Aoki K, Matsui J, Kubota N, Nakajima IwamotoK, TakamotoI, TsujiY,etal.**(2009) Role of the liver in glucose homeostasis in PI 3-kinase p85alpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: 842-53
- [35]. **Kroemer G, Mario G, Levine B** (2010) Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 40: 280-93
- [36]. **Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD** (2008) Starvationdependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 8215-20
- [37]. **Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, et al.** (2010) Reduced Levels of IGF-1 Mediate Differential Protection of Normal and Cancer cells in Response to Fastinf and improve chemotherapeutic index. *Cancer Research* 70: 1564-72
- [38]. **Miller RA, Buehner G, Chang Y, Harper JM Sigler R, Smith-Wheelock M** (2005) Methionine-deficient diet extends mouse lifespan,slows immune and lens aging, alters glucose,T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyteMIF levels and stress resistance.*Aging Cell* 4: 119-25

- [39]. **Kalaany NY, Sabatini DM** (2009) Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature* 458: 725-31
- [40]. **Fontana L, Partridge L, Longo VD** (2010) Extending healthy life span yeast to humans. *Science* 328: 321-6
- [41]. **Hursting SD, Perkins SN, Phang JM** (1994) Calorie restriction delays spontaneous tumorigenesis in p53-knockout transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7036-40
- [42]. **Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W.** Roles of caloric restriction ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115147.
- [43]. **Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al.** Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behavior. *Nutr J* 2015;14:44.
- [44]. **Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN.** Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res*. 1997a Sep 15;57(18):3979-88.
- [45]. **Fay MP, Freedman LS.** Meta-analyses of dietary fats and mammary neoplasms in rodent experiments. *Breast Cancer Res Treat*. 1997b Nov-Dec;46(2-3):215-23.
- [46]. **Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA.** Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003 Sep 20;106(5):766-70
- [47]. **Chen Y, Ling L, Su G, Han M, Fan X, Xun P, et al.** Effect of Intermittent versus Chronic Calorie Restriction on Tumor Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Sci Rep*. 2016 Sep 22;6:33739.

- [48]. **Harvell DM, Strecker TE, Xie B, Pennington KL, McComb RD, Shull JD.** Dietary energy restriction inhibits estrogen-induced mammary, but not pituitary, tumorigenesis in the ACI rat. *Carcinogenesis*. 2002 Jan;23(1):161-9.
- [49]. **Al-Wahab Z, Tebbe C, Chhina J, Dar SA, Morris RT, Ali-Fehmi R, et al.** Dietary energy balance modulates ovarian cancer progression and metastasis. *Oncotarget*. 2014 Aug 15;5(15):6063-75.
- [50]. **Al-Wahab Z, Mert I, Tebbe C, Chhina J, Hijaz M, Morris RT, et al.** Metformin prevents aggressive ovarian cancer growth driven by high-energy diet: similarity with calorie restriction. *Oncotarget*. 2015 May 10;6(13):10908-23.
- [51]. **Harvey AE, Lashinger LM, Hays D, Harrison LM, Lewis K, Fischer SM, et al.** Calorie restriction decreases murine and human pancreatic tumor cell growth, nuclear factor-kappaB activation, and inflammation-related gene expression in an insulin-like growth factor-1-dependent manner. *PLoS One*. 2014;9(5):e94151.
- [52]. **Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al.** Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):318-21.
- [53]. **Fontana L, Klein S, Holloszy JO.** Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1456-62.
- [54]. **Habermann N, Makar KW, Abbenhardt C, Xiao L, Wang CY, Utsugi HK, et al.** No effect of caloric restriction or exercise on radiation repair capacity. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 May;47(5):896-904.

- [55]. **Duggan C, Tapsoba Jde D, Wang CY, McTiernan A.** Dietary Weight Loss and Exercise Effects on Serum Biomarkers of Angiogenesis in Overweight Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res.* 2016 Jul 15;76(14):4226-35
- [56]. **Duggan C, Xiao L, Terry MB, McTiernan A.** No effect of weight loss on LINE-1 methylation levels in peripheral blood leukocytes from postmenopausal overweight women. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2014 Sep;22(9):2091-6.
- [57]. **Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, et al.** Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab.* 2014 Mar 4;19(3):407-17
- [58]. **Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kammerer U.** Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A MetaAnalysis. *PLoS One.* 2016a;11(5):e0155050.
- [59]. **Kim HS, Masko EM, Poulton SL, Kennedy KM, Pizzo SV, Dewhirst MW, et al.** Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Oct;110(7):1062-9.
- [60]. **Fokidis HB, Yieng Chin M, Ho VW, Adomat HH, Soma KK, Fazli L, et al.** A low carbohydrate, high protein diet suppresses intratumoral androgen synthesis and slows castration-resistant prostate tumor growth in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jun;150:35-45.
- [61]. **Masko EM, Thomas JA, 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, Phillips TE, Poulton SH, et al.** Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Sep;3(9):1124-31.

- [62]. **Albrecht TA, Anderson JG, Jones R, Bourguignon C, Taylor AG.** A complementary care study combining flaxseed oil, caffeine, fasting, and exercise in women diagnosed with advanced ovarian cancer: findings from a case study. *Holist Nurs Pract.* 2012 Nov-Dec;26(6):308-16.
- [63]. **Schoeler NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM.** Can we predict a favourable response to Ketogenic Diet Therapies for drug-resistant epilepsy? *Epilepsy Res.* 2013 Sep;106(1-2):1-16.
- [64]. **Huisman SA, de Bruijn P, Ghobadi Moghaddam-Helmantel IM, JN IJ, Wiemer EA, Mathijssen RH, et al.** Fasting protects against the side effects of irinotecan treatment but does not affect anti-tumour activity in mice. *Br J Pharmacol.* 2016 Mar;173(5):804-14.
- [65]. **Huisman SA, Bijman-Lagcher W, JN IJ, Smits R, de Bruin RW.** Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumor effect in *Apc15lox* mutant mice. *Cell Cycle.* 2015;14(14):2333-9.
- [66]. **Withers SS, Kass PH, Rodriguez CO, Jr., Skorupski KA, O'Brien D, Guerrero TA, et al.** Fasting Reduces the Incidence of Delayed-Type Vomiting Associated with Doxorubicin Treatment in Dogs with Lymphoma. *Transl Oncol.* 2014 May 12. pii: S1936-5233(14)00049-7.
- [67]. **Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al.** Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1049-55.
- [68]. **Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al.** Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY).* 2009 Dec;1(12):988-1007.

- [69]. **De Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al.** The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.
- [70]. **Wright JL, Plymate S, D'Oria-Cameron A, Bain C, Haugk K, Xiao L, et al.** A study of caloric restriction versus standard diet in overweight men with newly diagnosed prostate cancer: a randomized controlled trial. *Prostate*. 2013 Sep;73(12):1345-51.
- [71]. **Scott E, Daley AJ, Doll H, Woodroffe N, Coleman RE, Mutrie N, et al.** Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control*. 2013 Jan;24(1):181-91.
- [72]. **Ho VW, Leung K, Hsu A, Luk B, Lai J, Shen SY, et al.** A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res*. 2011 Jul 1;71(13):4484-93.
- [73]. **Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E.** Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995
- [74]. **Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al.** Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014 Mar;117(1):125-31. Apr;14(2):202-8.

- [75]. **Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, et al.** Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*. 2012 Oct;28(10):1028-35.
- [76]. **Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U.** Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):54.
- [77]. **Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al.** ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014 Jun;44(6):1843-52.
- [78]. **Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al.** Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3.
- [79]. **Artzi M, Liberman G, Vaisman N, Bokstein F, Vitinshtein F, Aizenstein O, et al.** Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *J Neurooncol*. 2017 Apr;132(2):267-75.
- [80]. **Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, et al.** Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:52.
- [81]. **Klement RJ, Sweeney RA.** Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016c;9(1):143.

- [82]. **Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, et al.** Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh, Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:52.
- [83]. **Mc Cay CM, Crowell MF, Maynard LA** (1989) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition* 5: 155-71
- [84]. **Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, et al.** (1986) The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* 116: 641-54
- [85]. **Masoro EJ** (1995) Dietary restriction. *Exp Gerontol* 30: 291-8
- [86]. **Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al.** (2009) Caloric Restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325: 201-4
- [87]. **Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR** (1983) Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 71: 175-82
- [88]. **Maccario M, Aimaretti G, Grotto S, et al.** (2001) Effect of 36 hours fasting in GH/IGF1 axis and metabolic parameters in patient with simple obesity. Comparison with normal subjects and hypopituitary patients with severe GH deficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 1233-9
- [89]. **Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al.** (2007) Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 42: 665-74

- [90]. **Katz LE, DeLe DD, Zhao H, Jawad AF** (2002) Free and total insulin-like growth factor (IGF)-I levels decline during fasting: relationships with insulin and IGF-binding protein-1. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2978-83
- [91]. **Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO** (2004) Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6659-63
- [92]. **Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Changan L, et al.** (2009) Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging* 12: 1-20
- [93]. **Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.**; ESPEN (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 28 (4): 401-14
- [94]. **Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME** (2005) Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 23: 1431-8.
- [95]. **Rock CL** (2005) Dietary counseling is beneficial for the patient with cancer. *J Clin Oncol* 23: 1348-9.
- [96]. **McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ** (2004) Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 90: 2278-87.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

دور الصيام في علم الأورام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: عبد الرحمان البدرى

المزوداد في: 02 دجبر 1985 بسوق الأربعاء الغرب

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اتباع نظام غذائي مقيد - السرطان - مقاومة الإجهاد التأكسدي -
العلاج الكيميائي - إزالة السموم من الخلايا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية