

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2007

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Clara MARTY

**RECOURS AUX RÉGIMES RESTRICTIFS EN ONCOLOGIE :
ÉTAT DES CONNAISSANCES DES PRATIQUES ET BALANCE
BÉNÉFICE/RISQUE**

Le 1^{er} février 2024

Directeur de thèse : Dr Florent Puisset

JURY

Président : Dr Daniel Cussac
1^{er} assesseur : Dr Elina Wolff
2^{ème} assesseur : Dr Anne Vernhes
3^{ème} assesseur : Charline Sarthe

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Monsieur le Docteur Daniel Cussac,

Doyen de la faculté de pharmacie de Toulouse,
Chercheur à l'INSERM et professeur de physiologie et pathologie

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, merci pour votre disponibilité. Merci également pour le savoir que vous avez pu me transmettre au cours de mes années études, notamment dans les cours de physiopathologie et d'orthopédie que j'ai beaucoup appréciés.

Monsieur le Docteur Florent Puisset,

Pharmacien hospitalier à l'Oncopole de Toulouse

Merci d'avoir accepté de reprendre mon travail en cours de route, merci d'avoir cru en mon sujet et de vous y être intéressé à travers mes recherches. Merci pour les conseils précieux que vous avez pu me donner et pour les discussions enrichissantes autour de mon sujet. Je vous suis très reconnaissante de l'aide que vous m'avez apportée tout au long de cette année de travail.

Madame le Docteur Elina Wolff,

Pharmacien hospitalier à l'Oncopole de Toulouse

Merci de me faire le plaisir de constituer ce jury, merci pour tes bons conseils lors de l'initiation de ce travail de thèse. Merci également pour ta bonne humeur, ton accessibilité et ton accompagnement au cours de mon stage d'externat à la pharmacie de l'Oncopole, j'en garde d'excellents souvenirs.

Madame le Docteur Anne Vernhes,

Pharmacien d'officine à Rodez

Merci de me faire la joie de faire partie du jury de ma thèse. C'était pour moi une évidence après mon stage de fin d'étude passé dans votre pharmacie. Merci pour votre implication dans mon apprentissage au comptoir de votre officine et merci de m'avoir transmis la passion de votre métier, merci pour votre grande gentillesse et votre bienveillance. Je me sens extrêmement chanceuse de vous avoir eu pour maître de stage durant ma 6^{ème} année ! En espérant que nos routes se recroisent dans les rues Rodez.

Madame Charline Sarthe,

Diététicienne à l'Oncopole de Toulouse

Merci de faire partie de ce jury, et merci pour l'intérêt que vous portez à mon sujet. J'espère que mon travail pourra être intéressant pour vous et pour votre pratique clinique. Au plaisir d'en discuter ensemble.

Maman et Papa,

Merci d'être les meilleurs parents. Merci de m'avoir toujours soutenu, au cours de ces études parfois difficiles. Je vous dois ma réussite. Vous êtes mon exemple de persévérance et de travail, mais aussi d'amour et de bienveillance. Voir la fierté dans vos yeux est ma plus belle récompense.

Maman, merci pour ton soutien sans faille durant mes études, merci pour ta présence pendant mes concours PACES, merci pour toutes les fois où tu as eu la patience de me faire réciter mes cours, merci pour tous les gouters que tu m'as amené dans ma chambre durant chacune de mes périodes révisions. Merci pour ta douceur et ta dévotion tout au long de ma vie, j'espère avoir hérité de tes valeurs d'amour et de service.

(j'espère que tu as bien récupéré tous les tupperwares que j'ai utilisé pendant mes études...)

Papa, mon papa docteur, mon exemple qui m'a inspiré la passion de ma médecine depuis mon plus jeune âge. Merci de m'avoir transmis la passion de ton travail, ta combativité et tes valeurs de justice. Merci pour tous les sacrifices que tu fais toujours pour ta famille. (et bien sûr merci de m'avoir soufflé ce super sujet de thèse, et d'avoir relu mon travail plusieurs fois)

Mes chers frères,

Paul, merci pour ta présence durant toutes mes études, les nombreux services que tu m'as rendu à Toulouse, et tous les bons repas chez toi. Merci d'avoir fait entrer **Géraldine** dans nos vies et dans notre famille, votre couple et vos valeurs sont inspirants.

Merci bien sûr à **Jules**, avec son petit sourire de coquin, il a égayé mes dernières années d'études, je serai sa marraine pharmacienne, toujours là pour lui.

Louis, merci d'avoir été un grand frère fier et protecteur durant toutes mes études et même après. Merci pour les valeurs que tu me transmets, merci d'être toujours au service des autres, j'admire ton courage face à toutes les épreuves de la vie. Merci à **Fantine** pour sa présence et son humour incroyable.

Baptiste, mon petit frère et mon binôme à la maison durant de nombreuses années. Merci de m'avoir toujours fait rire. Prends ton envol mais pas trop longtemps, n'oublies pas de revenir de temps en temps pour faire des updates du Monas. Merci pour ton aide pendant toutes mes études, je te dois de nombreux power point et je te dois énormément sur cette thèse. Il n'y aura pas assez de St Nectaire sur terre pour te remercier. A **Astrid**, merci pour ta douceur et ta gentillesse, je suis sûre que vous allez réaliser de grandes choses tous les deux.

A tous les trois, je suis très fière d'être votre sœur.

Mes grands-parents, mamie Irène, papi Jean, papi Camille, j'espère que vous voyez tout et que vous êtes fiers de moi. J'ai une grande pensée pour vous aujourd'hui.

Mamie Simone, tu ne peux pas être là aujourd'hui mais j'espère que tu auras compris que c'est un grand jour pour moi. Merci d'avoir veillé sur nous quatre pendant toute notre enfance, à nous de veiller sur toi.

A **Luise**, mon amie de toujours. Merci pour ton soutien durant toutes ces années. Merci d'être une amie dévouée, sur qui je peux compter. J'espère qu'il y aura encore de nombreux voyages ensemble à l'avenir.

Merci d'être un exemple pour moi, tu es une personne incroyable, autant dans ton métier de médecin que dans la vie, tu es généreuse, drôle, douce et à l'écoute. Je te souhaite d'être toujours passionnée, et jamais trop loin de moi pour que l'on puisse boire des cocktails quand ça nous chante.

(souvenons-nous des dizaines de photocopies que tu étais venue me faire dans ma chambre du foyer un matin de décembre en PACES, pour m'éviter du stress, un bel exemple de ce que tu peux faire pour les autres. Tu m'as certainement fait gagner quelques places au concours ce jour-là)

A **Estelle**, merci pour ton implication dans mon travail de thèse, tu as compris que j'avais parfois besoin que l'on m'impose de la rigueur (pas trop non plus hein).

Merci d'être une amie géniale, toujours là pour rire ou pour pleurer. Merci pour ton humour et ton amour. Terriblement heureuse que nos chemins se soient croisés, et tellement fière de ce que l'on fait de cette amitié. «pas de hasard... »

On fêtera ça avec un verre de Moscato, ou deux, ou trois.

J'espère que je serai toujours ta petite pharmacienne préférée et que j'aurai l'occasion de te faire tous tes rappels de vaccins de toute ta vie ! Merci encore pour tout.

A **Hugo et Faustine**, merci d'être des supers copains, toujours présents. Les années passent et je vous aime de plus en plus. Vous avez de belles valeurs, j'aime passer du temps avec vous, et parler de tout. Je suis très fière d'être votre amie et j'espère qu'on fêtera encore de nombreuses choses ensemble.

A mes amies de la fac, **Valou, Amélie, Clara et Mathilde**, merci d'avoir égayé ces années d'études, merci pour les soirées, les petits repas mais aussi les moments de révisions. J'espère que de beaux moments ensemble nous attendent encore et que vous continuerez à m'appeler Clacul. Vous êtes toutes de très belles personnes que j'espère garder dans ma vie. Et des pharmaciennes au top !

Merci à mes supers copines pour votre présence quotidienne durant les deux années de PACES, **Béné, Hortense, Juliette**... des chemins finalement différents qui m'enrichiront encore longtemps je l'espère.

A **Nicole, Jean-Michel et l'équipe de la pharmacie du Touat**, merci pour tout ce que j'apprends dans votre officine, et merci pour votre présence au quotidien.

Merci à ma belle-famille, j'ai trouvé en vous une seconde famille géniale dans laquelle je me sens bien. Merci pour votre accueil et votre soutien, toujours. J'ai une grande pensée pour vous. Merci **Myriam, Yannick, Eva et Sarah**. Encore de nombreux très beaux moments à vivre tous ensemble !

Merci aussi aux grands-parents de David, qui ont toujours une douce pensée pour moi.

A **David**, l'amour de ma vie.

Merci pour ton amour et ton aide inconditionnelle durant tout ce travail de thèse mais surtout dans la vie. Merci d'avoir supporté mes soirées de travail, de doute, et de ras-le-bol. Je te dois beaucoup dans la rédaction de cette thèse.

Merci d'avoir cru en moi tout au long de mes études, merci d'être fier de moi et de faire ton maximum pour m'aider, toujours. Tu es l'épaule sur laquelle je peux me reposer.

Merci de m'avoir demandé de t'épouser. 2024 va être une année riche en émotions, vivre tout cela avec toi est tellement merveilleux.

J'espère que tu seras à mes côtés aussi longtemps que l'on sera sur terre, et que l'on vivra chaque étape de nos vies main dans la main, toujours comme les « meilleurs amis amoureux » que nous sommes.

Merci le Pays-Basque, Hendaye et Biarritz, un cadre idyllique qui m'a permis de rédiger cette thèse dans la plus grande quiétude et qui a rendu ce travail bien plus doux. Je retrouve encore des petits grains de sable dans certains livres qui m'ont permis d'écrire cette thèse.

A **Etienne**, merci.

Table des matières

INTRODUCTION	18
I - NUTRITION EN ONCOLOGIE	19
<i>a - Notions fondamentales de nutrition cellulaire.....</i>	<i>19</i>
<i>b - Production énergétique et respiration cellulaire.....</i>	<i>27</i>
<i>c - Particularité des corps cétoniques.....</i>	<i>29</i>
<i>d - Métabolisme d'une cellule cancéreuse.....</i>	<i>33</i>
<i>e - Rôle du microbiote intestinal dans le développement et la prise en charge du cancer.....</i>	<i>38</i>
<i>f - Recommandations nutritionnelles lors d'une thérapie anti-cancéreuse.....</i>	<i>40</i>
<i>g - Place des CNO (Compléments Nutritionnels Oraux) en oncologie</i>	<i>44</i>
<i>h - Nutrition artificielle.....</i>	<i>47</i>
<i>i - Cas de la cachexie.....</i>	<i>48</i>
II - RÉGIMES RESTRICTIFS.....	50
<i>a - Jeûne continu (prolongé et court)</i>	<i>50</i>
<i>b - Le jeûne intermittent.....</i>	<i>57</i>
<i>c - Le régime cétogène.....</i>	<i>63</i>
<i>d - Autres régimes restrictifs et cancer</i>	<i>75</i>
III - EVALUATIONS CLINIQUES DES RÉGIMES RESTRICTIFS EN CANCÉROLOGIE	77
INTRODUCTION	77
MÉTHODE	77
RESULTATS.....	78
<i>a - Jeûne continu : jeûne prolongé (≥48hr) et jeûne de courte durée (Short Term Fasting).....</i>	<i>78</i>
<i>b - Jeûne intermittent.....</i>	<i>88</i>
<i>d - FMD (régime imitant le jeûne).....</i>	<i>93</i>
<i>e - Régime cétogène.....</i>	<i>97</i>
DISCUSSION/CONCLUSION.....	116
BIBLIOGRAPHIE	120

Table des illustrations :

Figure 1 : Nutriments cellulaires résultants des macronutriments après digestion(1)

Figure 2 : Schématisation du catabolisme aérobie(1)

Figure 3 : Cycle de Krebs(15)

Figure 4 : schéma des voies de céto-genèse dans les mitochondries(17)

Figure 5 : céto-genèse et conversion périphérique des corps cétoniques(18)

Figure 6 : schéma de production mitochondriale d'ATP par céto-lyse(17)

Figure 7 : Dérégulation du métabolisme énergétique et de la lipogénèse(26)

Figure 8 : implication de la glutamine dans le processus énergétique de la cellule cancéreuse(30)

Figure 9 : Outils Equiv'CNO(48), fiche de bonne pratique de prescription de CNO

Figure 10 : Mécanisme du jeûne sur les cellules cancéreuses(64)

Figure 11 : Effet du jeûne sur la sensibilité des tumeurs allogreffées sur un modèle murin(65)

Figure 12 : Survie des souris après un cycle de traitement au CP avec ou sans jeûne prolongé(67)

Figure 13 : Numération du taux de globules blancs après un premier cycle de traitement par Cyclophosphamide, avec ou sans jeûne prolongé(67)

Figure 14 : mécanismes moléculaires au sein d'une cellule lors du jeûne intermittent(70)

Figure 15 : Corrélation entre la taille de la tumeur, le pourcentage et la durée de survie dans la population en fonction de deux régimes alimentaires, avec ou sans traitement anticancéreux par témozolomide(73)

Figure 16 : Corrélation entre la taille de la tumeur, le pourcentage et la durée de survie dans la population en fonction de deux régimes alimentaires, avec ou sans traitement anticancéreux par radiothérapie(73)

Figure 17 : Liste des aliments autorisés dans la pratique du régime cétogène, afin de rester dans un état de cétose(78)

Figure 18 : Courbes de survie de souris avec un gliome malin avec ou sans régime au Ketocal (A), même étude en rajoutant l'effet de la radiothérapie (B), les valeurs de durées de survies correspondantes sont dans la partie C (79)

Figure 19 : Poids, changement de poids et apports caloriques en fonction du régime alimentaire des souris, avec ou sans tumeur(75)

Figure 20 : Effet du régime cétogène sur le poids de la tumeur et le poids de la carcasse dans un modèle murin de cancer colorectal(75)

Figure 21 : Effet du régime cétogène sur le muscle gastrocnémien et la masse grasse épидидymaire dans un modèle murin de cancer colorectal(75)

Figure 22 : Effet du régime cétogène sur les médiateurs de l'inflammation associée aux tumeurs colorectales(75)

Figure 23 : Influence du régime alimentaire sur la croissance intracérébrale des tumeurs cérébrales CT-2A (A) et U87 (B)(80)

Figure 24 : Influence du régime alimentaire sur le pourcentage de souris présentant des tumeurs cérébrales CT-2A (A) ou U87 (B) < 2,5 cm 3(80)

Figure 25 : Programme FMD du Pr Valter D Longo(87)

Figure 26 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le jeûne prolongé

Figure 27 : Evolution moyenne du score de qualité de vie post-chimiothérapie selon les séquences de traitement(92)

Figure 28 : Paramètres hématologiques comparés entre le groupe de jeûne (STF) et le groupe avec une alimentation standard

Figure 29 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le jeûne intermittent et le cancer

Figure 30 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le régime imitant le jeûne

Figure 31 : Toxicité de grade III/IV dans les deux groupes en intention de traiter et chez les patients qui respectaient le régime imitant le jeûne pendant au moins un

demi-cycle de chimiothérapie par rapport aux patients témoins qui n'avaient pas jeûné de leur propre initiative(101)

Figure 32 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le régime cétogène

Figure 33 : Mesure des scores QLQ-C30 Global Health et Karnofsky Performance Score (KPS) sur la santé globale et les activités de la vie quotidienne(103)

Tableau 1 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « prolonged fasting and cancer » et « short term fasting and cancer »

Tableau 2 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « intermittent fasting and cancer »

Tableau 3 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « Fasting mimetic diet and cancer »

Tableau 4 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « Ketogenic diet and cancer »

Table des abréviations :

SGLT1 : sodium-glucose co-transporteur 1

GLUT5 : glucose transporteur 5

ATP : adenosine tri-phosphate

ADP : adenosine di-phosphate

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide

FADH₂ : Flavine adénine dinucléotide

BDH1 : β -hydroxybutyrate-déshydrogénase 1

SCOT : succinil-coA :3-oxoacid-coA Transferase

BHB : hydroxybutyrate

AcAc : acétoacétate

TCA : tricarboxylic acid cycle

ETC : chaîne de transport d'électrons

Hk : hexokinases

PFK-2 : phosphofructokinases-2

PKM2 : pyruvate kinase isoenzyme type M2

α -KG : alpha-cétoglutarate

HGMCS2 : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase 2

ACC : acétyl-CoA carboxylase

CMI : index cumulé de méthylation

AGCC : acides gras à chaîne courte

DNMTs : ADN méthyltransférases

FMT : transplantation de microbiote fécal

SFNEP : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IMC : indice de masse corporelle

MUST : Malnutrition Universal Screening Tool

CNO : Compléments Nutritionnels oraux

ADDFMS : aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales

LPPR : liste des produits et prestations remboursés

ALD : affection longue durée

PEG : gastrostomie percutanée endoscopique

PF : Prolonged fasting

AKT : protéine kinase B

DXR : Doxorubicine

CP : Cyclophosphamide

Eto : Etoposide

IGF1 : insulin-like growth factor-1

PKA : protéine kinase A

AL : régime Ad lib

WT : wild type

mTOR : mammalian target of rapamycin

TMZ : Temozolomide

STF : short term fasting

RT ou RTP : radiothérapie

CR : restriction calorique

SC: cellules souches

TAM : macrophages associés à la tumeur

CTL : lymphocytes T cytotoxiques

NK : natural killer

AMPK : AMP-activated protein kinase

PPAR- α : récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes

CCL2 : chemokine C-C motif ligand 2

IL : interleukine

NLR : nucleotide binding/leucine rich repeat domains

NF- κ B : nuclear factor-kappa B

TCM : triglycérides à chaînes moyennes

SD : standard diet

KD : ketogenic diet

NR : régime normal

PGE2 : prostaglandines E2

IF : intermittent fasting

FMD : fasting mimetic diet

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

LLC ou SLL : leucémie lymphoïde chronique

ACE : antigène carcino-embryonnaire

LDH : lactate déshydrogénase

CRP : protéine C-réactive

5FU : 5 Fluoro-uracile

LDL : lipoprotéine de basse densité

Introduction

L'oncologie, en tant que discipline médicale dédiée à l'étude et au traitement des cancers, a connu d'importantes avancées au cours des dernières décennies. L'évolution des thérapies a été marquée par des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents à la cancérogenèse, ainsi que par le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Parmi ces stratégies, l'utilisation de régimes restrictifs, tels que les jeûnes ou les régimes pauvres en glucides, ont suscité un intérêt croissant dans le domaine de l'oncologie.

La médiatisation des régimes restrictifs a été particulièrement notable ces dernières années, avec des reportages, des blogs, des livres, jusqu'à leur promotion sur les réseaux sociaux (comptes dédiés à la pratique du jeûne). Cela a généré un dialogue crucial et nécessaire entre les médias, les chercheurs, les cliniciens et les patients.

Le recours aux régimes restrictifs en oncologie représente un domaine de recherche complexe et controversé. D'un côté, certains travaux scientifiques suggèrent que ces régimes pourraient avoir des effets bénéfiques en oncologie. D'un autre côté, des préoccupations subsistent quant aux risques que de telles pratiques pourraient engendrer. 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.

Cette thèse vise à explorer le recours aux régimes restrictifs en oncologie, en examinant l'état actuel des connaissances scientifiques, les pratiques cliniques et en évaluant la balance bénéfice/risque de ces approches. Dans cette optique, il est essentiel de considérer les résultats des études cliniques et des recherches fondamentales récentes, tout en prenant en compte les recommandations émises par les principales organisations médicales et oncologiques.

Ainsi, nous aborderons dans une première partie des rappels généraux de nutrition en oncologie pour permettre ensuite d'introduire les concepts physiopathologiques qui font le rationnel du recours aux régimes restrictifs en oncologie. Une deuxième partie présentera les bases des évaluations pré-cliniques des différents régimes restrictifs. Enfin nous terminerons par une revue de la littérature des différentes évaluations cliniques des régimes restrictifs.

I - Nutrition en oncologie

a - Notions fondamentales de nutrition cellulaire

La nutrition cellulaire fait référence à l'apport de nutriments essentiels aux cellules de notre corps afin de maintenir leur fonctionnement optimal. Les cellules sont les unités de base de notre organisme, et elles nécessitent une variété de nutriments pour accomplir leurs fonctions spécifiques.

Les nutriments importants pour la nutrition cellulaire sont les glucides, les lipides, les protéines, les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Les glucides fournissent de l'énergie aux cellules, les lipides jouent un rôle dans la structure des membranes cellulaires et dans le stockage de l'énergie, tandis que les protéines sont essentielles pour la construction et le fonctionnement des cellules. Ce sont les macronutriments.

Les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments sont nécessaires en petites quantités, mais ils jouent un rôle essentiel dans de nombreuses réactions biochimiques à l'intérieur des cellules. Par exemple, les vitamines et oligo-éléments agissent souvent comme des coenzymes, qui sont nécessaires pour les réactions enzymatiques, et les minéraux sont impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires. Ce sont les micronutriments.

L'alimentation intervient en grande partie dans cette nutrition cellulaire, mais elle n'est pas le seul facteur à prendre en compte. Une activité physique régulière, un sommeil adéquat, la réduction du stress et l'évitement des substances nocives telles que le tabac et l'alcool en excès sont importants au bon fonctionnement de la nutrition cellulaire(1).

- Les macronutriments

Ils sont nécessaires en grandes quantités à l'organisme pour fournir de l'énergie, favoriser la croissance et soutenir les fonctions corporelles essentielles.

Les trois principaux macronutriments sont les glucides, les lipides et les protéines.

- Glucides : Ils sont la principale source d'énergie pour l'organisme. Ils se trouvent dans des aliments tels que les céréales, les pâtes, le riz, les fruits, les légumes, les oléagineux et les produits laitiers. Les glucides peuvent être classés en deux catégories principales : les glucides simples d'absorption rapide (miel, sucre blanc...) et les glucides complexes d'absorption lente (céréales complètes, féculents...)(2).

Les glucides fournissent 4 calories par gramme(3).

- Lipides : Ils sont une source concentrée d'énergie. Ils jouent un rôle important dans l'absorption des vitamines liposolubles, la construction des membranes cellulaires, l'isolation des organes et le stockage d'énergie à long terme. Les lipides se trouvent dans les huiles, les beurres, les noix, les graines, les oléagineux, les avocats, les poissons gras et les viandes grasses.

Les lipides fournissent 9 calories par gramme(3).

- Protéines : Elles sont essentielles pour la croissance, la réparation et la régénération des tissus, ainsi que pour la production d'enzymes, d'hormones et d'anticorps. Les sources alimentaires de protéines comprennent la viande, la volaille, le poisson, les œufs, les produits laitiers, les légumineuses, les noix et les graines.

Les protéines fournissent également 4 calories par gramme(3).

Les macronutriments présentent également d'autres fonctions : les glucides complexes et les protéines favorisent la sensation de satiété, les glucides complexes apportent des fibres, importantes pour réguler la digestion et le transit. Les lipides sont utiles à l'absorption de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). Les apports en protéines favorisent la réparation tissulaire.

La répartition des apports alimentaires en macronutriments peut varier en fonction des besoins individuels, tels que l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique, les objectifs

spécifiques (par exemple, la prise de masse musculaire, la perte de poids, etc.), ainsi que l'état pathologique (infection, polytraumatisé, cancer ...).

- Les micronutriments

Les micronutriments sont des nutriments essentiels dont le corps a besoin en petites quantités pour maintenir une santé optimale. Contrairement aux macronutriments, les micronutriments ne fournissent pas d'énergie directe, mais ils jouent un rôle clé dans de nombreuses fonctions corporelles et sont nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme et de nos cellules. Les principaux micronutriments sont les vitamines et les minéraux.

- Vitamines : Ce sont des composés organiques nécessaires en petites quantités pour de nombreuses réactions dans l'organisme. Elles jouent souvent un rôle de cofacteurs pour les enzymes qui catalysent ces réactions. Il existe deux types de vitamines :
 - Vitamines hydrosolubles : Ce sont celles du groupe B (comme la vitamine B12, la vitamine B6, l'acide folique B9) et la vitamine C. Elles se dissolvent dans l'eau et sont facilement éliminées de l'organisme, ce qui signifie que nous devons les consommer régulièrement dans notre alimentation.
 - Vitamines liposolubles : Ce sont les vitamines A, D, E et K. Elles se dissolvent dans les graisses et sont stockées dans les tissus adipeux de notre corps. Par conséquent, il est important de ne pas en consommer en excès, car elles peuvent s'accumuler et devenir toxiques.
- Minéraux : ce sont des éléments inorganiques, ils sont nécessaires pour de nombreuses fonctions, notamment la transmission des signaux nerveux(4). Les minéraux peuvent être divisés en deux catégories :
 - Macroéléments : Ce sont les minéraux dont notre corps a besoin en plus grandes quantités. Ils comprennent le calcium, le phosphore, le magnésium, le potassium, le sodium et le chlore.

- Oligo-éléments : Ce sont les minéraux dont notre corps a besoin en petites quantités. Ils comprennent le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium, le manganèse, l'iode et le molybdène.

Une alimentation équilibrée et variée permet généralement de satisfaire les besoins en micronutriments.

La digestion de ces nutriments se caractérise par plusieurs étapes(5) après l'ingestion des aliments :

- transformation en molécules pouvant passer la barrière digestive
- absorption depuis le tube digestif vers le sang, celle-ci se fait majoritairement au niveau du duodénum
- élimination des résidus indigestibles

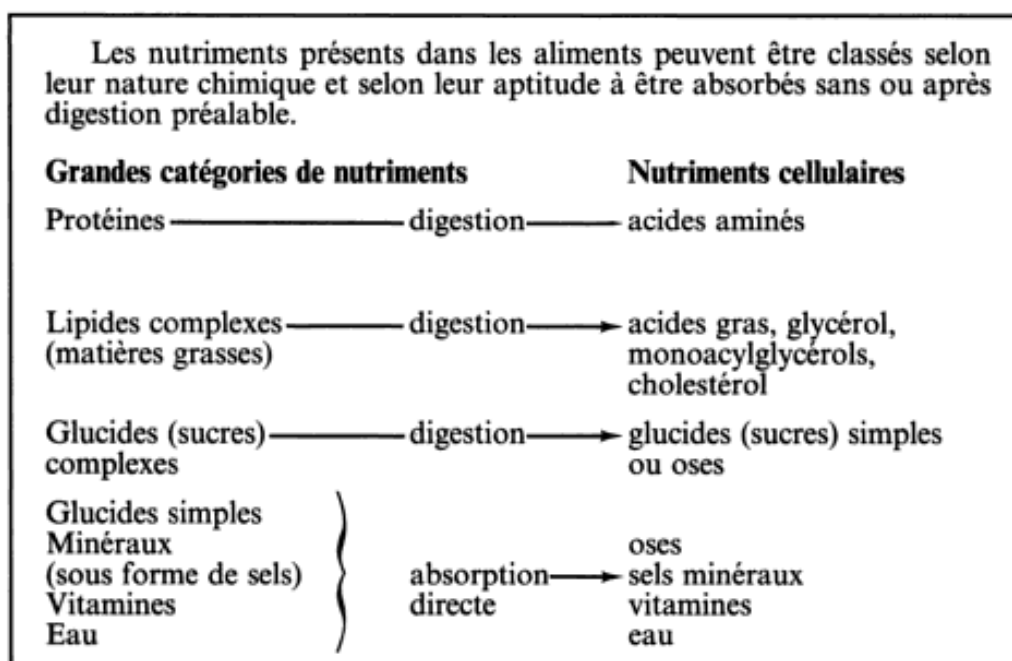
Le fonctionnement digestif se fait à l'aide de phénomènes mécaniques grâce à la motilité intestinale, et des phénomènes chimiques avec des enzymes digestives(5).

Le processus d'absorption des nutriments se déroule principalement dans l'intestin grêle, qui est la partie du système digestif responsable de l'absorption des nutriments.

Voici les principales étapes de l'absorption des nutriments :

Avant que les nutriments puissent être absorbés, les aliments doivent être décomposés en molécules plus petites par le processus de digestion(1). Les enzymes digestives décomposent les protéines en acides aminés, les glucides en sucres simples et les lipides en acides gras et en glycérol (cf figure 1).

Figure 1 : Nutriments cellulaires résultants des macronutriments après digestion(1)



Absorption des nutriments : Les nutriments issus de la digestion sont ensuite absorbés à travers la paroi de l'intestin grêle. La paroi de l'intestin grêle est recouverte de villosités, qui sont à leur tour recouvertes de microvillosités. Ces structures permettent d'augmenter la surface d'absorption de l'intestin grêle. Les nutriments sont transportés à travers les cellules de la paroi intestinale par des mécanismes spécifiques.

- Digestion des glucides :

Les glucides alimentaires se présentent sous forme de polysaccharides complexes(6) tels que l'amidon, ainsi que de disaccharides comme le saccharose (sucre de table) et le lactose (sucre du lait). Avant d'être absorbés, ils doivent être décomposés en plus petites unités, principalement en glucose.

L'amidon est dégradé par l'amylase pancréatique et l'amylase salivaire en molécules de maltose, puis l'enzyme maltase intestinale divise le maltose en glucose(6).

Le saccharose est décomposé par l'enzyme saccharase en glucose et en fructose.

Le lactose est décomposé par l'enzyme lactase en glucose et en galactose.

Absorption des glucides : Une fois dégradés en molécules plus petites, les glucides sont prêts à être absorbés. L'absorption des glucides se produit principalement au niveau des cellules épithéliales de la paroi de l'intestin grêle, plus précisément dans le duodénum et le jéjunum.

L'absorption peut se faire de manière active ou passive(7).

Les monosaccharides (glucose, fructose et galactose) sont absorbés activement à travers les membranes des cellules épithéliales de l'intestin grêle à l'aide de transporteurs spécifiques.

Le glucose et le galactose sont transportés activement par le transporteur SGLT1 (sodium-glucose co-transporteur 1), qui utilise l'énergie du sodium pour transporter ces glucides à l'intérieur de la cellule(6).

Le fructose est transporté par le transporteur GLUT5 (glucose transporter 5)(8).

Il est important de noter que certains de ces transporteurs sont insulino-dépendants. C'est notamment de cette manière que l'insuline peut jouer son rôle de régulateur de la glycémie.

Une fois à l'intérieur de la cellule épithéliale, les monosaccharides traversent la membrane basolatérale des cellules épithéliales et passent dans les capillaires sanguins ou les vaisseaux lymphatiques.

Ces molécules issues du glucose sont ensuite transportées via la circulation sanguine vers les tissus et les cellules de l'organisme. Le glucose, en particulier, est la principale source d'énergie pour les cellules et est utilisé par les tissus pour la production d'ATP (adénosine triphosphate)(9).

- Digestion des protéines :

C'est un processus complexe qui se déroule en plusieurs étapes à travers le système digestif. La première étape se produit dans la bouche, où les aliments sont mâchés et mélangés à la salive. La salive contient une enzyme appelée amylase salivaire, son rôle est mineur dans la digestion des protéines.

Les protéines passent ensuite dans l'estomac, où elles sont exposées à un environnement acide(10). L'acide chlorhydrique présent dans l'estomac dénature les protéines, ce qui signifie qu'il les décompose en brisant les liaisons entre les molécules

d'acides aminés(11). En plus de l'acide, l'estomac produit une enzyme appelée pepsine, qui commence à décomposer les protéines en peptides plus petits.

Lorsque les protéines partiellement digérées quittent l'estomac et entrent dans le duodénum (la première partie de l'intestin grêle), le pancréas libère des enzymes digestives dans le duodénum pour poursuivre la digestion des protéines. L'enzyme principale produite par le pancréas est la trypsine, qui scinde les peptides en fragments plus petits appelés peptides oligopeptidiques.

Dans l'intestin grêle, les peptides oligopeptidiques sont dégradés en peptides plus courts par différentes enzymes, notamment la chymotrypsine, la carboxypeptidase et l'aminopeptidase, qui sont également produites par le pancréas. En fin de compte, les peptides sont décomposés en acides aminés individuels ou en dipeptides/tripeptides, qui sont les plus petites unités de base des protéines.

Les acides aminés, les dipeptides et les tripeptides produits par la digestion des protéines sont ensuite absorbés par les cellules de la paroi intestinale. Les acides aminés sont généralement absorbés directement, tandis que les dipeptides et les tripeptides sont absorbés par des transporteurs spécifiques qui sont des transporteurs actifs et sont ensuite décomposés en acides aminés à l'intérieur des cellules intestinales(10).

Une fois les acides aminés absorbés par les cellules intestinales, ils passent dans la circulation sanguine et sont transportés vers les cellules de tout le corps. Les acides aminés sont utilisés pour la synthèse des protéines, la construction de tissus, la réparation cellulaire et diverses autres fonctions biologiques.

- Digestion des lipides :

La digestion des lipides commence dans la bouche par l'action mécanique de la mastication. Cependant, les enzymes de la bouche ne sont pas spécifiques pour décomposer les lipides.

Dans l'estomac, les lipides sont partiellement émulsionnés(12) par l'action mécanique des contractions musculaires. Cependant, la digestion des lipides dans l'estomac est limitée, car les lipides ne sont pas solubles dans l'eau et ne peuvent pas être décomposés par les enzymes aqueuses.

La majeure partie de la digestion des lipides a lieu dans l'intestin grêle grâce à l'action des enzymes. La bile contient des sels biliaires qui agissent comme des émulsifiants. Il y a ensuite l'action de la lipase pancréatique sécrétée par le pancréas, elle décompose les triglycérides (la forme principale de graisse alimentaire) en acides gras libres et en monoglycérides. Les acides gras libres et les monoglycérides, ainsi que les vitamines liposolubles, sont incorporés dans les micelles, ces dernières facilitent le transport des lipides vers les cellules de la paroi intestinale pour être absorbées. Il s'agit, dans le cas des lipides, d'un transport passif à travers les entérocytes. En effet, les micelles se rapprochent de la paroi intestinale, où les acides gras libres et les monoglycérides sont absorbés par les cellules de la paroi intestinale⁽¹⁾. À l'intérieur de ces cellules, les acides gras et les monoglycérides sont réassemblés en triglycérides.

Les triglycérides nouvellement formés, associés à des protéines, forment des structures appelées chylomicrons. Les chylomicrons sont de volumineuses particules de lipides qui sont libérées dans les vaisseaux lymphatiques appelés lactéaux, puis dans la circulation sanguine.

Les lipides contenus dans les chylomicrons sont utilisés comme source d'énergie ou stockés dans les tissus adipeux pour une utilisation ultérieure⁽¹³⁾.

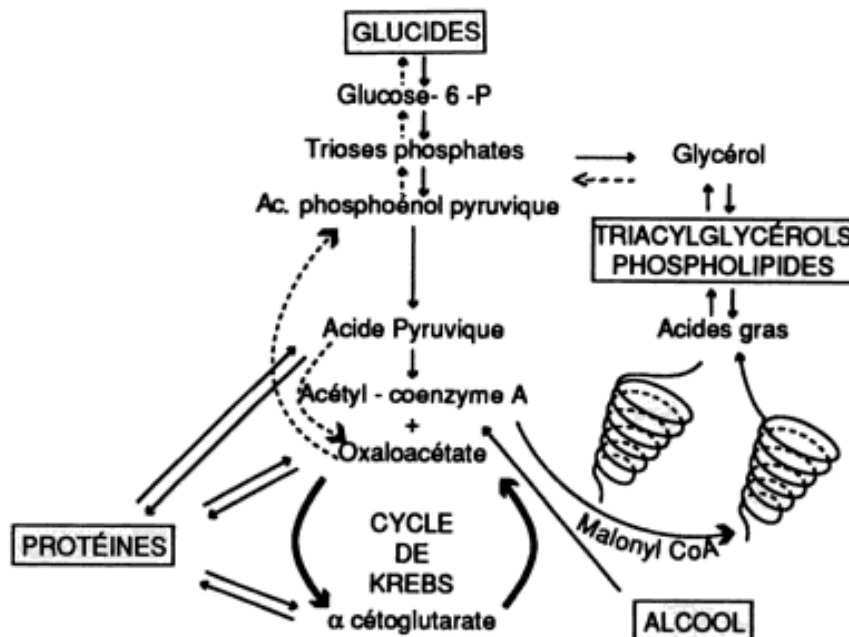
Les vitamines, les minéraux et d'autres nutriments sont également absorbés à travers la paroi intestinale, généralement par des mécanismes spécifiques d'absorption active ou passive.

Une fois absorbés, les nutriments sont transportés via la circulation sanguine vers les cellules de tout le corps. Certains nutriments sont utilisés immédiatement pour fournir de l'énergie ou pour soutenir les fonctions cellulaires spécifiques. D'autres nutriments peuvent être stockés dans le foie, les muscles ou les tissus adipeux pour une utilisation ultérieure⁽¹³⁾.

b - Production énergétique et respiration cellulaire

La production d'énergie dans une cellule se fait grâce à la respiration cellulaire, qui utilise le glucose comme principal substrat (cf Figure 2) et mettant en jeu 3 étapes : la glycolyse, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative.

Figure 2 : schématisation du catabolisme aérobie(1)

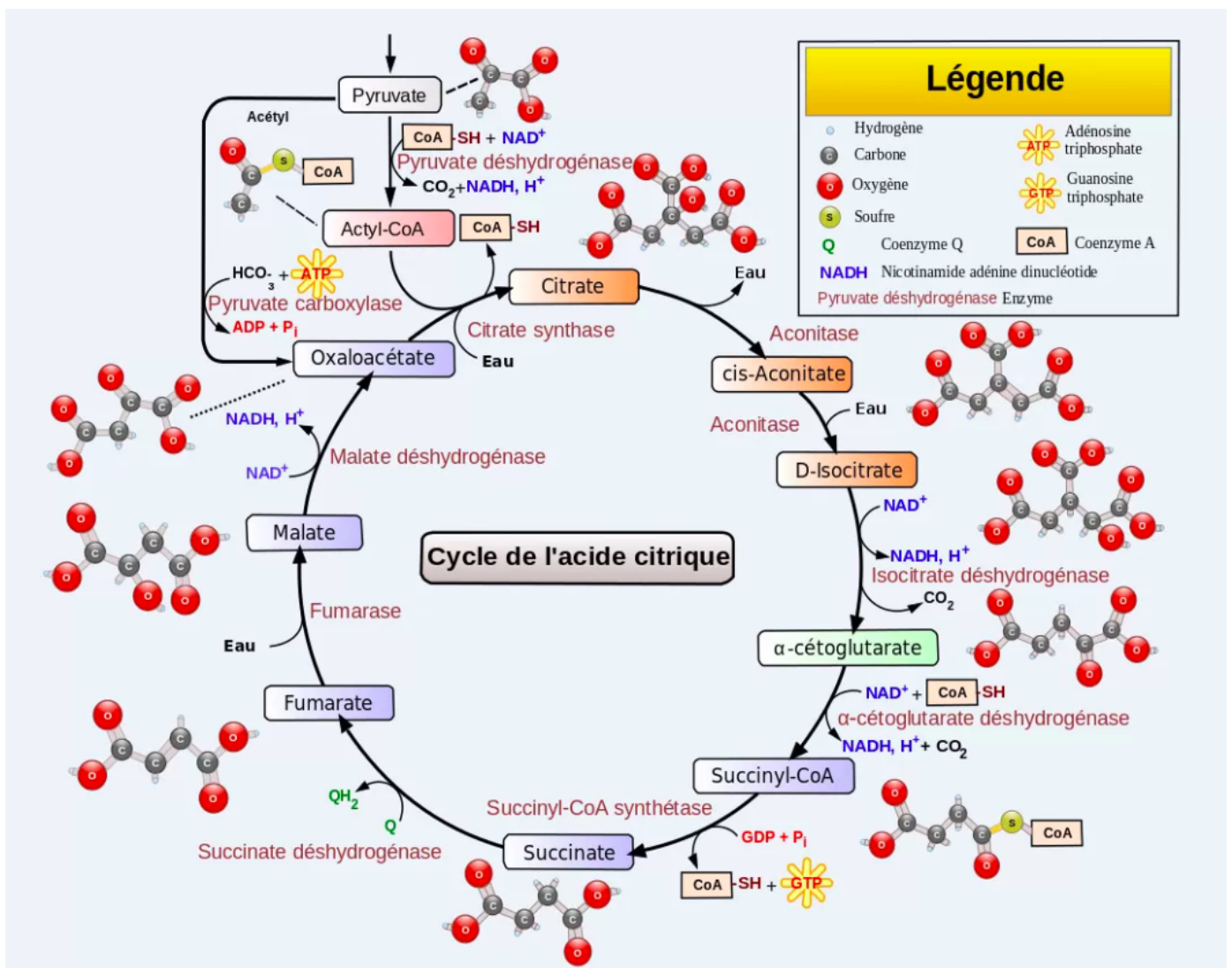


Voici les principales étapes de la respiration cellulaire(14) :

- Glycolyse : Elle se produit dans le cytoplasme de la cellule. Une molécule de glucose est décomposée en deux molécules de pyruvate. Ce processus produit une petite quantité d'ATP et de coenzymes réduits (NADH).
- Cycle de Krebs (cf figure 3): Le pyruvate produit lors de la glycolyse entre dans les mitochondries, où il est converti en acétyl-CoA et entre dans le cycle de Krebs. Dans ce cycle, l'acétyl-CoA est décomposé en dioxyde de carbone (CO₂), libérant des électrons transportés par des coenzymes réduits (NADH et FADH₂). Le cycle de Krebs produit également une petite quantité d'ATP directement.

- Phosphorylation oxydative : Les coenzymes réduits (NADH et FADH₂) produits lors de la glycolyse et du cycle de Krebs entrent dans la chaîne de transport des électrons, située dans la membrane interne des mitochondries. Les électrons sont transférés le long de la chaîne de transport des électrons, créant un gradient de protons (H⁺) à travers la membrane. Ce gradient est utilisé par l'ATP synthase pour synthétiser l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique (P_i) par phosphorylation oxydative. C'est la principale étape de production d'ATP dans la respiration cellulaire.

Figure 3 : Cycle de Krebs(15)



Dans ces notions fondamentales du fonctionnement métabolique d'une cellule nous retiendrons une base commune : le cycle de Krebs. Il permet de maintenir un équilibre énergétique, il intervient après l'ingestion d'aliment pour mettre en réserve des composés énergétiques, mais également en période de jeûne pour mettre l'énergie stockée à disposition de l'organisme.

Le glucose en excès est converti en glycogène et stocké principalement dans le foie et les muscles pour une utilisation ultérieure. Cependant, les réserves de glycogène sont limitées et lorsque les dépôts sont saturés, l'excès de glucose est transformé en triglycérides et stocké sous forme de graisse dans les tissus adipeux.

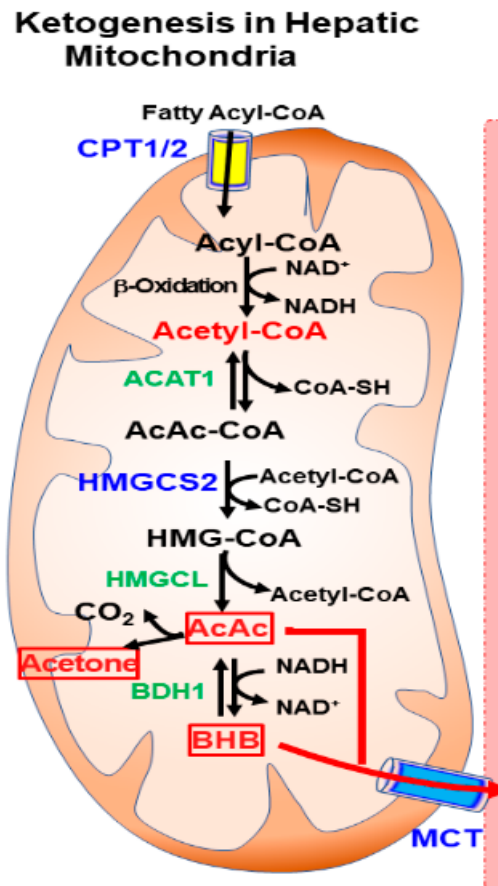
c - Particularité des corps cétoniques

La production de corps cétoniques, également appelée céto-genèse, est un processus métabolique qui se produit lorsque les réserves de glucose dans le corps sont limitées, comme lors d'un jeûne prolongé, d'un régime céto-gène ou dans certaines conditions médicales telles que le diabète non contrôlé. Les corps cétoniques sont des composés organiques qui peuvent être utilisés comme source d'énergie alternative par certains tissus, notamment le cerveau, lorsque la disponibilité du glucose est réduite.

Voici les principales étapes de la production de corps cétoniques⁽¹⁶⁾ qui sont illustrées en figure 4 et 5 :

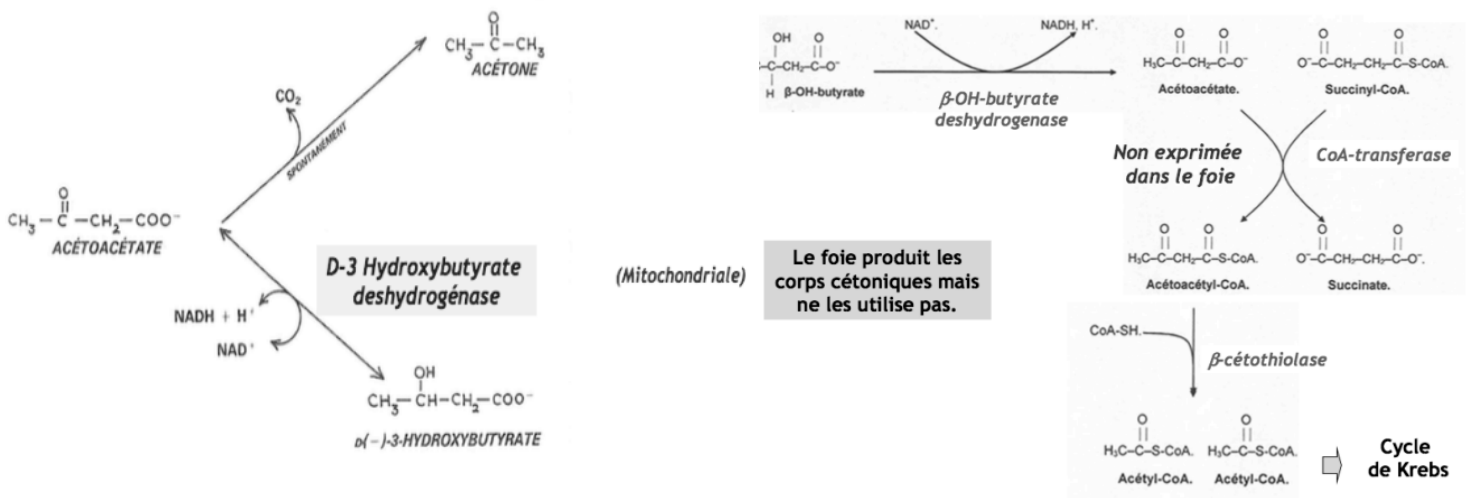
La production des corps cétonique se fait par la dégradation des acides gras : Lorsque les niveaux d'insuline sont bas et que les réserves de glucose sont épuisées, les tissus adipeux commencent à dégrader les triglycérides en acides gras libres.

Figure 4 : Schéma des voies de cétogénèse dans les mitochondries(17)



Les acides gras sont dégradés en acétyl-CoA par cycles de bêta-oxydation. Cet acétyl-CoA est utilisé pour former des corps cétoniques tels que l'acétoacétate (AcAc). L'acétoacétate peut ensuite être converti en bêta-hydroxybutyrate (BHB) ou en acétone, les deux principaux corps cétoniques.

Figure 5 : cétogénèse et conversion périphérique des corps cétoniques(18)

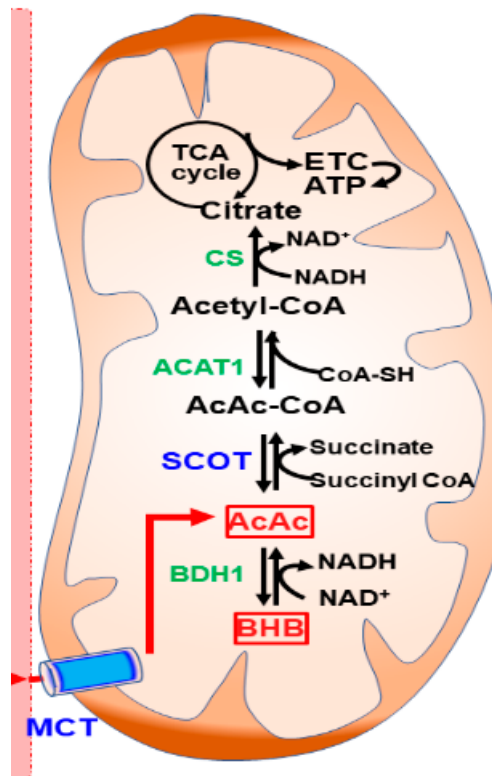


Les corps cétoniques produits dans le foie sont libérés dans la circulation sanguine, une partie sera éliminée dans les urines, une autre sera transportée vers les tissus périphériques, notamment le cerveau, le muscle squelettique et le cœur.

Dans ces tissus, les corps cétoniques produiront de l'ATP par cétolyse : le béta-hydroxybutyrate est converti en acétoacétate par la β-hydroxybutyrate dehydrogenase 1 (BDH1) et en acétyl-CoA par une réaction catalysée par la succinyl-coA :3-oxoacid-coA Transferase (SCOT). L'acétyl-CoA est ensuite converti en citrate via une citrate synthase et permettra ainsi la production d'ATP en entrant dans le cycle de Krebs.

Figure 6 : schéma de production mitochondriale d'ATP par cétolyse(17)

Ketolysis in Extrahepatic Mitochondria



Après captation tissulaire par l'intermédiaire des transporteurs d'acides monocarboxyliques, la cétolyse se produit dans les mitochondries où l'hydroxybutyrate (BHB) et l'acétoacétate (AcAc) sont convertis Acetyl-CoA et l'ATP est produit via le cycle de Krebs (TCA pour tricarboxylic acid cycle) et la chaîne de transport d'électron (ETC).

On a donc une production hépatique et une consommation extra-hépatique des corps cétoniques(18).

Il est important de noter que la production excessive de corps cétoniques peut entraîner une accumulation excessive dans le sang, ce qui peut conduire à une condition appelée cétose, qui est une complication potentiellement dangereuse pour l'organisme(19).

d - Métabolisme d'une cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses évoluent de manière anarchique. Leur métabolisme est lui aussi différent de celui des cellules saines (cf figure 7). Ces cellules nécessitent une quantité plus importante d'énergie sous forme d'ATP.

On parle "d'effet Warburg" lorsque l'on évoque le métabolisme du glucose dans le cas d'une cellule cancéreuse(20).

En effet, Otto Warburg, dans les années 1930, fait une découverte de taille en observant des cellules cancéreuses : il remarque une concentration élevée d'ions lactates, ces derniers résultent de la fermentation du glucose. Le chercheur découvre alors que les cellules cancéreuses ont adopté un métabolisme par respiration anaérobie. Cette voie de la glycolyse leur permet de produire rapidement de l'énergie et de générer des précurseurs métaboliques nécessaires à la biosynthèse de nouvelles molécules pour la croissance cellulaire.

Pour le fonctionnement de cellules malignes, ces dernières ont besoin de capter davantage de glucose pour permettre une prolifération rapide. L'expulsion importante de lactate contribue à l'acidification du milieu, ce composé est nécessaire au maintien de la glycolyse.

Les hexokinases (Hk) jouent un rôle prépondérant dans le métabolisme du glucose. Il existe deux isoformes de ces enzymes : Hk1 présent dans les cellules saines et Hk2 présent en majorité dans les cellules cancéreuses. Hk2 est associé à un mauvais pronostic(21), sa présence diminue la sensibilité aux inducteurs de mort cellulaire et induit une augmentation de la prolifération.

L'expression des phosphofructokinases-2 (PFK-2) est induite par des processus pro-inflammatoires. Cette enzyme est elle aussi retrouvée dans des lignées de cellules malignes(20), il semblerait qu'elle établisse un lien entre la glycolyse aérobie et la prolifération cellulaire.

Enfin, la pyruvate kinase isoenzyme type M2 (PKM2) est une enzyme également retrouvée dans les cellules cancéreuses, elle permet un gain d'énergie via l'effet

Warburg en réduisant le flux de carbone à travers la voie catabolique et dévie les voies métaboliques vers des voies anaboliques(22).

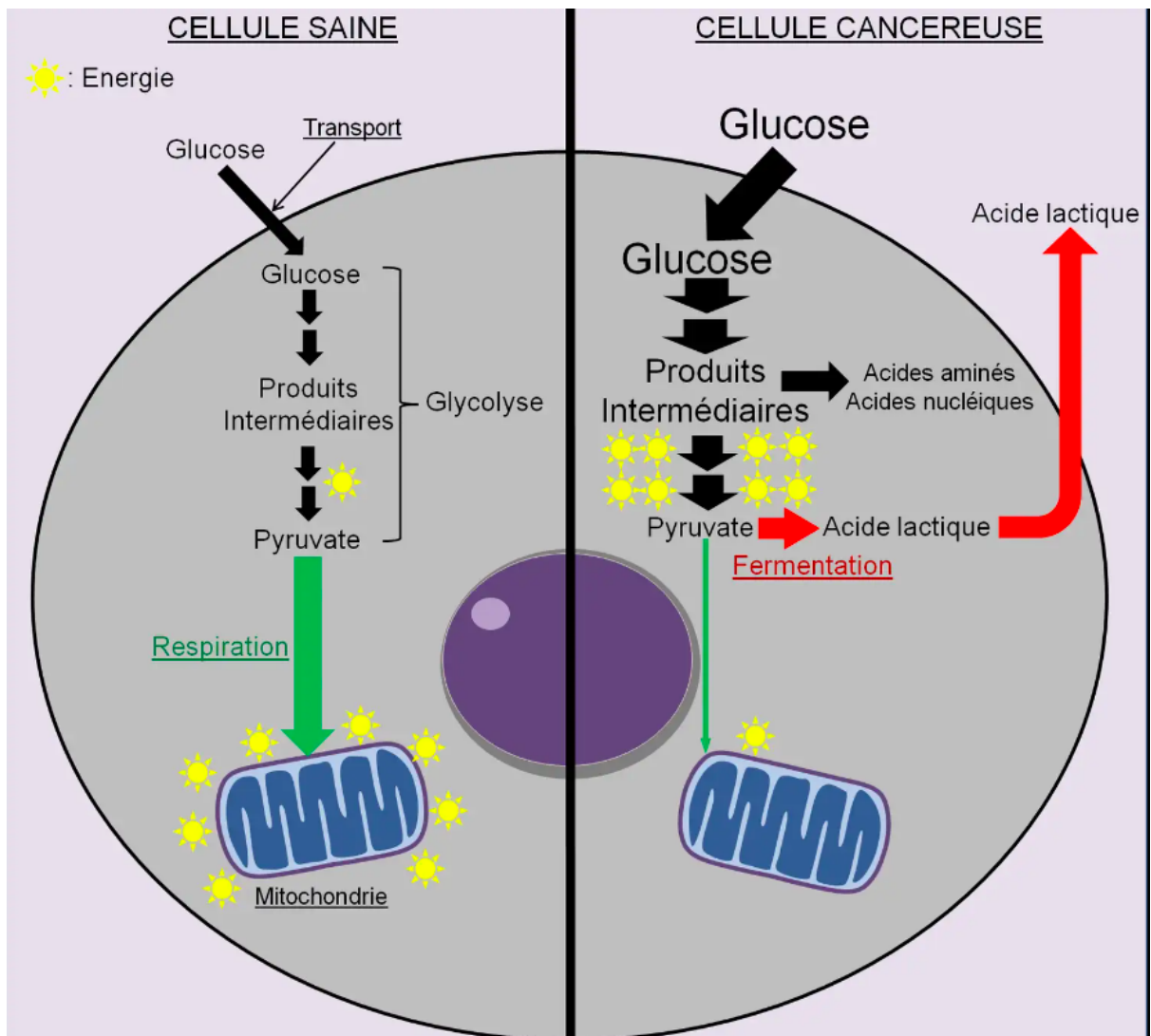
Le gène Ras, bien connu pour sa mutation dans certaines formes de tumeurs cancéreuses, participe lui aussi à cet effet Warburg, il permet une captation accrue du glucose, de la glycolyse et de la production d'acide lactique(23).

La p53, ou protéine p53, elle aussi impliquée dans un certain nombre de cancers quand elle est mutée, participe à la régulation du métabolisme, contrôle la glycolyse et réduit le taux de glucose intracellulaire. Son inactivation accélère la glycolyse aérobie et permet un apport constant en énergie, ce qui favorise la croissance tumorale(24).

Un certain nombre de facteurs entrent également en compte dans cette dérégulation métabolique : les récepteurs nucléaires ERR, l'oncogène Myc, les miARN(20).

Cet effet Warburg a permis de mettre en place de nouvelles techniques de détection et de surveillance tumorale, notamment par la technique de TEP-scan au 2-(18)fluoro-2-désoxyglucose (F-FDG)(25). Ce dernier se comporte comme une molécule de glucose, la cellule cancéreuse va pouvoir l'accumuler, elle émet alors un rayonnement visible en caméra TEP.

Figure 7 : Dérégulation du métabolisme énergétique et de la lipogénèse(26)



Les cellules cancéreuses modifient également leur métabolisme des acides aminés. Elles peuvent dégrader les acides aminés afin de fournir des substrats pour la biosynthèse de nouvelles protéines et d'autres molécules essentielles à la croissance tumorale.

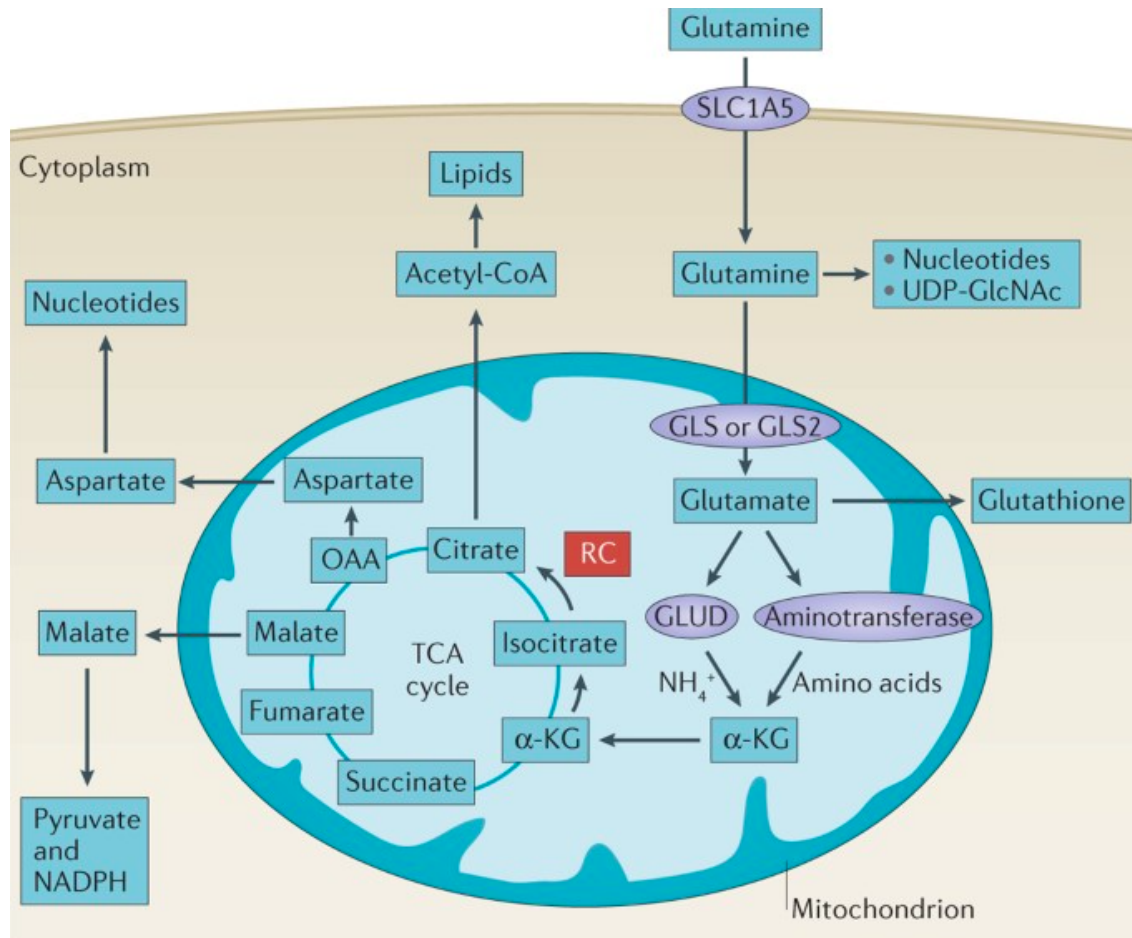
Cas de la glutamine(27) :

C'est un acide aminé non essentiel, souvent utilisé de manière intensive par les cellules cancéreuses (cf figure 8).

Celle-ci va jouer plusieurs rôles clés :

- Source d'énergie : la glutamine est convertie en glutamate, puis en alpha-cétoglutarate (α -KG) par processus de désamidation oxydative. L' α -KG peut entrer dans le cycle de Krebs (ou cycle de l'acide citrique) et être métabolisé pour produire de l'ATP, fournissant ainsi de l'énergie aux cellules cancéreuses(28).
- Source de précurseurs métaboliques nécessaires à la synthèse de nouvelles molécules dans les cellules cancéreuses, l' α -KG produit à partir de la glutamine peut être utilisé pour la biosynthèse de nucléotides, qui sont essentiels à la réplication de l'ADN lors de la prolifération cellulaire(28).
- Rôle dans la régulation du stress oxydatif car elle permet de synthétiser du glutathion qui est le principal antioxydant intracellulaire, le glutathion joue un rôle clé dans la défense contre le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres et en régénérant d'autres antioxydants tels que la vitamine C et la vitamine E(30).

Figure 8 : implication de la glutamine dans le processus énergétique de la cellule cancéreuse(31)



Concernant les lipides, ils peuvent augmenter l'absorption des acides gras et la synthèse de nouvelles membranes cellulaires pour permettre la division cellulaire rapide.

De plus, les cellules cancéreuses peuvent former de nouveaux lipides par processus de lipogénèse, elles augmentent l'expression et l'activité des enzymes impliquées dans la synthèse des acides gras, tels que l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) par exemple. Cela leur permet de produire des acides gras à partir de substrats métaboliques, tels que le glucose, et de les utiliser pour la construction de membranes cellulaires et la production d'énergie(32).

Il a été observé une sous expression des enzymes de la cétogénèse comme HGMCS2 ainsi que de la cétolyse comme SCOT1, ce qui laisse supposer que le métabolisme des corps cétoniques étant dérégulé dans de nombreuses lignées cancéreuses, cela ne représente pas une source d'énergie pour les cellules cancéreuses(18).

Il convient de noter que les besoins énergétiques des cellules cancéreuses peuvent varier considérablement en fonction de la nature spécifique de la tumeur et de son microenvironnement.

e - Rôle du microbiote intestinal dans le développement et la prise en charge du cancer

La flore intestinale se met en place dès les premiers moments de vie. Ces bactéries commensales sont utiles pour produire certaines vitamines notamment la B12 et la K(33).

Ces bactéries synthétisent de l'azote et sont responsables de la putréfaction des selles au niveau du côlon.

Des altérations du microbiote intestinal peuvent conduire à une inflammation chronique de l'intestin, ce qui peut favoriser le développement de certains types de cancers. L'inflammation persistante peut entraîner des dommages à l'ADN et jouer un rôle dans la survenue de cancers colorectaux(34).

Le microbiote intestinal est impliqué dans le métabolisme des composés alimentaires, tels que les fibres alimentaires et les polyphénols. Certains composés alimentaires peuvent être métabolisés par les bactéries intestinales en métabolites bioactifs ayant des effets protecteurs contre le cancer, tels que des antioxydants et des agents anti-inflammatoires(35).

De plus, le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la maturation et la régulation du système immunitaire. Une perturbation de l'équilibre du microbiote peut altérer la réponse immunitaire de l'hôte, favorisant l'inflammation et pouvant contribuer au développement du cancer(34).

L'hyperméthylation de certains gènes serait un facteur prédictif de la survenue d'un cancer colorectal, on peut calculer le niveau de méthylation d'un gène par l'index cumulé de méthylation (CMI)(36)

Lien entre l'hyperméthylation des gènes et le microbiote :

- Le microbiote intestinal produit des métabolites provenant de la fermentation des fibres alimentaires et d'autres substrats. Certains de ces métabolites, tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC) et les composés soufrés, peuvent agir comme des donneurs de groupes méthyle et influencer ainsi la méthylation de l'ADN(37).
- L'inflammation chronique générée par une dysbiose peut également provoquer une hyperméthylation des gènes, car lorsque l'inflammation se produit, divers facteurs inflammatoires, tels que les cytokines pro-inflammatoires, les médiateurs chimiques et les radicaux libres, sont libérés(38). Ces facteurs inflammatoires peuvent activer des voies de signalisation intracellulaires qui régulent la méthylation de l'ADN et d'autres modifications épigénétiques. De plus, l'inflammation peut induire l'activation de complexes enzymatiques tels que les ADN méthyltransférases (DNMTs), qui ajoutent des groupes méthyle à l'ADN. L'augmentation de l'activité des DNMTs peut entraîner une hyperméthylation des régions promotrices des gènes, ce qui peut conduire à une régulation négative de leur expression.
Ensuite, l'inflammation chronique peut conduire à une hyperméthylation des régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui peut entraîner leur inactivation. Cela peut favoriser la prolifération cellulaire, la progression tumorale et la résistance aux traitements.

Il est important de noter que l'inflammation et l'hyperméthylation des gènes peuvent créer un cercle vicieux. L'inflammation peut entraîner une hyperméthylation des gènes, ce qui peut à son tour amplifier l'inflammation en altérant l'expression des gènes impliqués dans la régulation de l'inflammation.

Des études ont suggéré que la composition du microbiote peut influencer la réponse au traitement anticancéreux, tels que l'immunothérapie et la chimiothérapie. Certaines souches bactériennes du microbiote peuvent activer ou inhiber la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité du traitement(39).

L'utilisation d'antibiotiques pour traiter ou prévenir des infections peut altérer le microbiote intestinal en éliminant certaines souches bactériennes. Des études ont

montré que l'usage préalable d'antibiotiques peut avoir un impact négatif sur la réponse aux traitements anticancéreux, en particulier à l'immunothérapie. Cela peut être dû à la réduction des bactéries bénéfiques qui interagissent avec le système immunitaire et contribuent à une réponse efficace contre les cellules cancéreuses(40).

Des approches visant à moduler le microbiote intestinal, telles que l'utilisation de probiotiques, de prébiotiques ou de transplantation de microbiote fécal (FMT), sont à l'étude pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie(41). Des études préliminaires ont suggéré que la modulation du microbiote pourrait potentiellement augmenter la réponse à l'immunothérapie chez les patients non-répondeurs.

Il est important de noter qu'à ce jour, l'influence du microbiote et sa modulation sont peu intégrés dans les pratiques cliniques.

f - Recommandations nutritionnelles lors d'une thérapie anti-cancéreuse

Avant le traitement et les recommandations, un bilan de l'état nutritionnel du patient doit être réalisé. Il faut alors regarder s'il y a eu une perte de poids non volontaire par rapport au poids antérieur. Si cela est le cas, le pronostic est altéré.

Une pesée du patient doit être réalisée à chaque consultation afin de suivre l'évolution nutritionnelle de ce dernier.

Le dosage de l'albuminémie sera également réalisée, si celle-ci est $<30\text{g/L}$ c'est à dire s'il y a une hypoalbuminémie, le pronostic sera également altéré par signe de gravité d'une dénutrition(42).

Certains traitements anticancéreux, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, peuvent augmenter les besoins énergétiques du corps en raison de l'augmentation du métabolisme de base et de la réponse inflammatoire induite par le traitement. Cela peut entraîner une augmentation de la dépense énergétique totale. De plus, les patients en cours de traitement anticancéreux peuvent rencontrer des effets secondaires tels que nausées, vomissements, perte d'appétit, altérations du goût et de l'odorat, ce qui peut entraîner une diminution de l'apport alimentaire et des difficultés à maintenir un apport calorique adéquat.

Quant aux besoins énergétiques chez le patient sous traitement anticancéreux et selon la SFNEP (Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme)(42), il seront les suivants :

- Besoins énergétiques : Les besoins énergétiques sont généralement augmentés chez les patients sous traitement anticancéreux en raison de la réponse inflammatoire et du métabolisme accru associés au cancer et au traitement. Les besoins énergétiques doivent être évalués individuellement en fonction des facteurs mentionnés précédemment, mais une augmentation de 20 à 30% des besoins énergétiques peut être envisagée.
- Protéines : Les besoins en protéines sont souvent augmentés chez les patients atteints de cancer en raison de la maladie elle-même et de la réponse inflammatoire associée. La SFNEP recommande un apport en protéines de 1,2 à 1,5 g/kg de poids corporel par jour chez les patients sous traitement anticancéreux(42).
- Glucides : Les glucides fournissent une source d'énergie pour les patients sous traitement anticancéreux. La SFNEP recommande un apport en glucides d'environ 50 à 60% de l'apport énergétique total. Les glucides complexes tels que les céréales complètes, les légumes, les fruits et les légumineuses sont préférés par rapport aux glucides simples et raffinés.
- Lipides : la SFNEP recommande pour les lipides environ 30 à 35% de l'apport énergétique total. Il est recommandé de privilégier les graisses insaturées, telles que les huiles végétales, les avocats, les noix et les graines, tout en limitant les graisses saturées et les graisses trans.

Les professionnels de santé, tels que les médecins oncologues et les diététiciens, sont en mesure d'évaluer de manière approfondie les besoins énergétiques spécifiques de chaque patient et de fournir des recommandations personnalisées en matière d'alimentation et de nutrition. Ils peuvent utiliser des outils tels que les équations de dépense énergétique et les mesures anthropométriques pour évaluer les besoins caloriques individuels.

Les professionnels de santé utilisent souvent une échelle de gradation nutritionnelle pour évaluer l'état nutritionnel d'un patient atteint de cancer. Cette évaluation peut

aider à déterminer les besoins nutritionnels spécifiques du patient et à élaborer un plan de prise en charge nutritionnelle approprié.

Bien que différentes échelles puissent être utilisées, voici deux exemples couramment utilisés :

- Score de la HAS(43):
 - Dénutrition ou risque nutritionnel modéré ou dénutrition grade 1
Réduction du poids d'au moins 5% en 1 mois ou d'au moins 10% en 6 mois, IMC<21 et Albumine<35g/l
 - Dénutrition sévère ou risque nutritionnel élevé ou dénutrition grade 2
Réduction du poids d'au moins 10% en 1 mois ou d'au moins 15% en 6 mois, IMC<18 et Albumine <30g/l
- Score du "Malnutrition Universal Screening Tool" (MUST)(44) :
 - Score 0 : Pas de risque de dénutrition.
 - Score 1 : Risque de dénutrition modéré, perte de poids involontaire significative récente ou IMC inférieur à 20 kg/m².
 - Score 2 : Risque de dénutrition élevé, perte de poids importante et récente ou IMC inférieur à 18,5 kg/m².

Il est important de noter que ces échelles ne sont qu'un outil parmi d'autres pour évaluer l'état nutritionnel d'un patient en oncologie, et elles doivent être utilisées en combinaison avec une évaluation clinique détaillée et une évaluation de la fonction digestive entre autres.

Le choix du traitement ne sera pas le même en fonction de l'état nutritionnel du patient
Plusieurs critères entrent en jeu lors du choix du traitement :

- La tolérance au traitement. Certains traitements anticancéreux peuvent entraîner des effets secondaires tels que nausées, vomissements, diarrhée, mucites, altérations du goût et de l'appétit, qui peuvent aggraver la dénutrition existante. Dans certains cas, des ajustements de dose ou des modifications du schéma de traitement peuvent être envisagés pour minimiser ces effets indésirables et améliorer la tolérance au traitement.
- Réponse au traitement : Un état nutritionnel adéquat peut favoriser une meilleure réponse au traitement anticancéreux. Une nutrition adéquate peut aider à maintenir la force et l'énergie, soutenir la fonction immunitaire, favoriser la cicatrisation des tissus et aider à prévenir les complications.

- Stabilité du poids : La perte de poids involontaire et la dénutrition sont associées à une moins bonne réponse au traitement et à une survie réduite chez les patients atteints de cancer.

Notons que l'état nutritionnel du patient, la répartition de la masse grasseuse et musculaire peut avoir un impact non négligeable sur la pharmacocinétique et notamment sur la biodisponibilité du médicament anticancéreux dans l'organisme.

Les patients peuvent également être supplémentés en pharmanutriments dans certains cas bien spécifiques (aider à la tolérance de certains effets indésirables du traitement anticancéreux, apport de molécules anti-oxydantes pour lutter contre le stress oxydatif...)(32).

Dans certains cas, la prescription d'orexigènes sera également recommandée.

Voici quelques exemples d'orexigènes qui peuvent être prescrits dans le cancer(45) :

- Mégestrol ou acétate de médroxyprogestérone : il s'agit de progestatifs synthétiques qui peuvent être utilisés pour stimuler l'appétit chez les patients cancéreux. Ils sont souvent prescrits sous forme de comprimés et peuvent être associés à une augmentation de la prise alimentaire et de la prise de poids chez certains patients.
- Dronabinol : Le dronabinol est un cannabinoïde synthétique, à base de tétrahydrocannabinol (THC), le principal composé actif du cannabis. Il agit sur les récepteurs du système endocannabinoïde dans le cerveau. Il peut stimuler l'appétit, mais peut également être utile pour contrôler certaines douleurs dues à la pathologie cancéreuse, ainsi que les symptômes de nausées et vomissements lors du traitement anticancéreux.
- Mirtazapine : La mirtazapine est un antidépresseur qui peut également avoir des propriétés orexigènes. Il peut augmenter l'appétit et la prise de poids chez certains patients atteints de cancer.
- Corticostéroïdes : Dans certains cas, des corticostéroïdes tels que la dexaméthasone ou la prednisone/prednisolone entre 30 et 60 mg/jour peuvent être utilisés pour stimuler l'appétit chez les patients cancéreux. Ces médicaments ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, mais peuvent également augmenter l'appétit et la rétention d'eau(40).

Il s'agira souvent de cas en situation palliative ou de cas d'hypophagie qui pourrait altérer la qualité de vie du patient. Ce sont des cas très spécifiques, il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement ce genre de médicaments orexigènes, pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.

En résumé, la prise en charge nutritionnelle d'un patient en oncologie ne doit pas seulement suivre des recommandations mais être personnalisée, elle doit bien faire intervenir une équipe pluridisciplinaire et doit s'adapter aux besoins et aux problématiques du patient.

g - Place des CNO (Compléments Nutritionnels Oraux) en oncologie

Les CNO sont des ADFMS (aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales). Leur prescription entre dans le cadre des dispositifs médicaux(46).

La prescription de CNO fait partie de la prise en charge globale des patients atteints de cancer, en particulier ceux qui présentent des problèmes de nutrition ou une dénutrition associée à la maladie ou aux traitements anticancéreux. Les CNO sont des produits spécialement formulés pour fournir des nutriments essentiels tels que les protéines, les glucides, les lipides, les vitamines et les minéraux, et sont conçus pour être pris par voie orale, généralement tous les jours et de préférence en dehors des repas afin de conserver des repas complets et nutritifs.

Ces compléments peuvent être prescrits dans les cas de dénutrition, ou en prévention de celle-ci(46). Ils peuvent également être un soutien à la tolérance des traitements et peuvent améliorer la qualité de vie en maintenant des apports nutritionnels adéquats. Cela peut avoir un impact sur le ressenti de l'énergie, de la vitalité et du bien-être global du patient.

On retrouve deux types de CNO(47) :

- Les CNO polymériques (hyper-énergétiques, normo ou hyperprotidiques, avec ou sans lactose...) sous différentes formes, textures et saveurs.

Les CNO polymériques sont des formulations qui contiennent des macronutriments sous forme de chaînes plus longues et complexes. Ils sont conçus pour fournir un apport nutritionnel complet et sont utilisés chez les patients qui peuvent tolérer et absorber des nutriments dans leur forme plus complexe. Les CNO polymériques sont souvent recommandés pour les patients dont le système digestif est intact et capable de décomposer et d'absorber les macronutriments complexes.

- Les CNO monomériques sous forme de poudres (protéines, maltodextrines, lipides...) ou d'huile. Les CNO monomériques, quant à eux, contiennent des macronutriments sous forme de molécules plus petites et plus simples. Ils sont conçus pour être plus faciles à digérer et à absorber, ce qui les rend appropriés pour les patients ayant une capacité digestive réduite ou des problèmes d'absorption des nutriments. Les CNO monomériques sont souvent recommandés pour les patients qui ont une fonction gastro-intestinale altérée, tels que ceux qui ont subi une chirurgie intestinale, une radiothérapie abdominale ou qui ont des troubles de la digestion et de l'absorption.

Il a été mis en place une aide à la prescription de CNO qui permet de répertorier les équivalences des CNO selon les marques, les textures, les saveurs, les apports caloriques(48)... (cf figure 9)

Figure 9 : Outils Equiv'CNO(49), fiche de bonne pratique de prescription de CNO



Groupe expert régional
SUD Paca Corse
NUTRITION & CANCER



FICHE DE BONNES PRATIQUES

PROFESSIONNELS DE SANTÉ
VILLE / HÔPITAL

Intervenant dans le parcours de soins
des patients atteints de cancer

Comité Éducationnel
et de Pratique Clinique



SFNCM
www.sfncm.org

Nutrition & Cancer EQUIV'CNO

AIDE À L'ADAPTATION DE LA PRESCRIPTION DES COMPLÉMENTS NUTRITIONNELS ORAUX (CNO)

www.oncopacacorse.org

Cet outil propose des équivalences entre produits de CNO permettant de respecter au mieux les prescriptions médicales et les goûts / aversions des patients.

CODES LPPR	Formes et caractéristiques	Conditionnement	Energie (kcal)	Protéines (g)	Produits disponibles	CODES LPPR	Formes et caractéristiques	Conditionnement	Energie (kcal)	Protéines (g)	Produits disponibles
6146503	Boissons lactées HP HC	200 mL	360	20	Delical Boisson HP HC lactée ²	6134724			300	8	Fresubin Jucy Drink ¹
6185756	Boissons lactées HP HC		600	30	Fresubin 2 kcal Max (+/- fibres) ¹	6173291			300	8	Clinutren Fruit ³
6146466			540	30	Delical Boisson HP HC Max 300 lactée (lactose) ²	6136321			300	8	Fortimel Jucy ⁴
6146466		300 mL	600	30	Delical Boisson HP HC Max 300 ²	6146510	Boissons fruitées HP HC	200 mL	270	8	Delical Boisson Fruitée ²
6173285			600	30	Renutryl Booster ³	6173291			300	14	Renutryl Concentré Fruity ³
6136290	Boisson lactée HP HC Concentrée		720	29	Fortimel Max ⁴	6154916			300	10	Hyperdrink Jucy ⁵
6154968		125 g	200	12.5	Cremeline (fibres) ⁵	6173291			300	10	Clinutren Façon Thé rafraichissant ³
6134776		200 g	300	15	Fresubin YoCrème ¹	6154968	Desserts aux fruits HP HC	125 g	189	9.5	Protifruits ⁵
6146549	Crèmes lactées HP HC	200 g	300	18	Delical Crème Dessert HP HC La Floridine (lactose) ²	6134799	(fibres)	200 g	200	9	Fresubin Dessert Fruit ¹
6146549		200 g	300	20	Delical Crème Dessert HP HC ²	6146510		200 g	300	11	Delical Nutrapote ²
6173322		200 g	300	18	Clinutren Dessert Gourmand (lactose) ³	1185697	Pain brioché HP HC (gluten, fibres)	65 g	196	13	Pain G Nutrition ⁵
6146549	Riz au lait HP HC (lactose)	200g	300	14	Delical Riz au lait HP HC ²	6146578		1 Nutracake 45 g	187	8	Delical Nutracake ²
6146549				14	Delical Le Brassé HP HC ²	1179343	Biscuits HP HC (gluten, fibres)	4 galettes Protibis 26 g	123	5.5	Galettes Protibis ⁵
6136114	Yaourts HP HC (lactose)	200 mL ou 200 g	300	12	Fortimel Yog ⁴	6186483		2 Madeleines 42 g	155	8	Madeleines ⁵
6173316				20	Clinutren Onctueux ³	6134718		Boîtes de 300 g	360	88	Fresubin Protein Powder ¹
6134693					Fresubin 2 kcal Drink (+/- fibres) ¹	6146555		500 g	357	86	Delical poudre de Protéines ²
6146503					Delical Boisson HP HC Eftimax 2.0 (+/- fibres) ²	6173262	Poudre de Protéines	400 g	380	90	Clinutren Instant Protéin ³
6173316	Boissons lactées 2 kcal	200 mL	400	20	Clinutren HP HC+ 2 kcal (+/- fibres) ³	6136338		500 g	368	87	Protifar (ou sachet de 11g) ⁴
6185740					Fortimel Extra 2 kcal ⁴	6155005		500 g	363	88	Protinut Instant ⁵
6188306					Hyperdrink Bio 2 Kcal ⁵	6134776		200 mL	300	15	Fresubin DB Drink ¹
6154945					Hyperdrink 2 Kcal ⁵	6146549		200 mL	300	20	Delical Boisson HP HC sans sucres ²
6173658	Boissons lactées HP HC Concentrées > 2 kcal	125 mL	281	17.5	Clinutren Concentré ³	6173322	Boissons lactées	200 mL	320	18	Clinutren G Plus ³
6136278			300	18	Fortimel Protéin, Sensation ⁴	6136137	HP HC édulcorées	200 mL	300	20	Fortimel Diacare (lactose) ⁴
6150261			480	29	Fresubin Intense Drink ¹	6154939	(fibres)	200 mL	300	17	Hyperdrink Db ⁵
6146472	Boissons lactées HP HC Concentrées > 2 kcal	200 mL	452	29	Delical Boisson HP HC Concentrée ²	6134747		300 mL	450	22.5	Fresubin Db Drink Max ¹
6173240			450	28	Renutryl Concentré ³	6146526		300 mL	450	30	Delical Boisson HP HC Max 300 sans sucres ²
6185704			480	29	Fortimel Protéin, Sensation ⁴	6154968		125 g	190	12.5	Cremeline DB ⁵
6173256		140 g	280	14	Renutryl Concentré Dessert ³	6134776	Crèmes lactées	200 g	300	15	Fresubin DB Crème ¹
6134693	Crèmes lactées 2 kcal	200 g	400	20	Fresubin 2 kcal Crème ¹	6146503	HP HC édulcorées (fibres)	200 g	360	20	Delical Crème Dessert HP HC sans sucres ²
6133316		200 g	400	20	Clinutren Dessert HP HC+ 2 Kcal ³	6136137		200 g	300	20	Fortimel Diacare Crème ⁴
6185740		200 g	400	20	Fortimel Crème 2 kcal ⁴	6146510	Boisson fruitée HP HC édulcorées (fibres)	200 mL	260	8	Delical Boisson Fruitée édulcorée ²
6134693	Potage 2 kcal (fibres)	200 mL	400	20	Fresubin 2 kcal Drink ¹						
6146503	Potages HP HC (fibres)	200 mL	360	20	Delical Potage HP HC ²						
6173322	Potages HP HC (fibres)	200 mL	300	14	Clinutren Soup ³						
6154997	Potages HP HC (fibres)	Sachet 70 g	306	15	Velouté HP HC ⁵						

Laboratoires : 1. Fresenius-Kabi, 2. Lactalis Nutrition Santé, 3. Nestlé Health Science, 4. Nutricia Nutrition Clinique, 5. Nutrisens

Document créé par Isabelle Besnard, Diététicienne Nutritionniste (CHU de Nice), pour le Groupe Nutrition Oncopaca-Corse

© Réseau Régional de Cancérologie Oncopaca-Corse - RPR Nutrition Equiv CNO - 2021 - Ne pas jeter sur la voie publique

Classement des différents types de CNO en fonction des formes et caractéristiques (notamment les textures) des produits .

La prescription de CNO n'est pas recommandée systématiquement, il s'agira dans tous les cas, de donner des conseils nutritionnels adaptés. Cependant, les CNO pourront être utiles dès le début de la prise en charge globale du patient, pour éviter l'apparition ou l'aggravation de la dénutrition.

Les CNO peuvent être prescrits par le médecin oncologue ou par le médecin traitant du patient. Le médecin doit indiquer le type de CNO, la durée du traitement et la posologie sur l'ordonnance(50).

Les CNO peuvent être délivrés en pharmacie d'officine, ils font l'objet d'une inscription sur la liste des LPPR et peuvent être pris en charge à 100% par l'assurance maladie

en cas de prescription en lien avec une ALD. Le pharmacien de ville est libre de proposer à son patient différents saveurs et textures dans la limite du respect de la prescription médicale.

h - Nutrition artificielle

L'objectif principal de la nutrition artificielle en oncologie est de prévenir ou de traiter la dénutrition, de maintenir ou de rétablir l'état nutritionnel du patient et d'améliorer la tolérance aux traitements anticancéreux. La nutrition artificielle peut aider à maintenir la masse musculaire, à soutenir le système immunitaire et à améliorer la qualité de vie des patients.

Les deux principales approches de la nutrition artificielle sont la nutrition entérale et parentérale(51).

La nutrition entérale, consiste en l'administration d'une alimentation liquide ou semi-liquide spécialement formulée à travers un tube digestif fonctionnel, généralement par sonde nasogastrique, sonde naso-entérale, gastrostomie ou jéjunostomie. Cela permet de fournir des nutriments directement dans l'estomac ou l'intestin du patient.

La pompe d'alimentation délivre la formule nutritionnelle de manière contrôlée à travers le tube de gastrostomie et dans l'estomac du patient. La formule est administrée généralement en petites quantités et sur une période prolongée, imitant ainsi le processus naturel de digestion et d'absorption des nutriments(52).

L'administration est généralement continue, mais peut également être effectuée par intermittence selon les recommandations médicales.

Les paramètres cliniques du patient, tels que le poids, la fonction gastro-intestinale, les tests sanguins et l'évaluation nutritionnelle, sont surveillés régulièrement pour ajuster les apports et évaluer la réponse du patient.

Certaines précautions doivent être prises lors de l'administration de la nutrition entérale en oncologie(53), notamment l'asepsie lors de la manipulation des sondes et des formules et la surveillance des complications potentielles, telles que les reflux gastro-œsophagiens, les obstructions intestinales ou les infections. Des effets

secondaires tels que les nausées, les vomissements ou les diarrhées peuvent également survenir et doivent être gérés en collaboration avec l'équipe médicale.

La nutrition parentérale, consiste en l'administration des nutriments sous forme de solution. L'alimentation parentérale peut-être exclusive (en voie veineuse centrale), ou en complément d'une alimentation orale insuffisante.

Les apports seront de 30 à 35 kcal/kg par jour(54). La prescription précise de la nutrition parentérale doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire composée notamment d'un médecin et d'un nutritionniste. Un pharmacien spécialisé en oncologie peut également intervenir, pour évaluer la nutrition parentérale adaptée en fonction de l'état nutritionnel du patient, de ses besoins énergétiques spécifiques, ainsi que d'autres facteurs médicaux pertinents et d'un bilan de ses ingesta. L'équipe médicale suivra ensuite attentivement le patient et ajustera les apports en fonction de sa réponse clinique et de son évolution pendant le traitement.

Des ajustements de débit et de qualité de la nutrition (entérale comme parentérale) sont possibles suite à un suivi régulier des besoins du patient(55).

Dans le cas d'un traitement par chimiothérapie, la nutrition artificielle devra intégrer le plan personnalisé de soins en favorisant la nutrition entérale par sonde naso-gastrique si le tube digestif est utilisable.

i - Cas de la cachexie

La cachexie cancéreuse a été définie comme un syndrome multifactoriel défini par une perte continue de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse)

Elle est souvent associée à une diminution de l'appétit, une altération du métabolisme et une inflammation chronique. La cachexie en oncologie est fréquente et peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie, la réponse au traitement et le pronostic du patient.

Le critère de diagnostic convenu pour la cachexie était une perte de poids supérieure à 5 % de la masse musculaire squelettique (sarcopénie) sur les 12 derniers mois ou moins, cette perte de poids est généralement involontaire(56).

Cet état de cachexie est un critère de gravité dans l'évolution de la maladie cancéreuse.

La prise en charge se traduit par un soutien nutritionnel et le maintien d'une activité physique ainsi qu'une prise en charge psychologique.

La cachexie peut être difficile à inverser complètement, mais il est possible de ralentir sa progression et d'améliorer certains symptômes associés. La réversibilité de la cachexie dépend de plusieurs facteurs, tels que le stade du cancer, la réponse au traitement et la prise en charge précoce de la cachexie.

Dans certains cas, lorsque le traitement du cancer est efficace et que la maladie est sous contrôle, la cachexie peut régresser partiellement ou même complètement.

Dans le cadre de notre étude nous pouvons nous interroger sur l'impact des régimes restrictifs sur l'état de cachexie. Peuvent-ils avoir un impact péjoratif sur la maladie ? Peuvent-ils être prédictifs de cet état de cachexie ?

II - Régimes restrictifs

Dans cette deuxième partie, nous nous intéressons aux données précliniques disponibles sur le sujet des régimes restrictifs en oncologie.

Les données précliniques, c'est-à-dire les résultats de recherches menées en laboratoire sur des modèles animaux et des cultures cellulaires, ont joué un rôle essentiel dans la compréhension des mécanismes sous-jacents de ces régimes restrictifs en oncologie. Ces données précliniques ont jeté les bases de recherches cliniques ultérieures visant à évaluer l'applicabilité de ces régimes chez les patients atteints de cancer.

Cette partie, sans être exhaustive, illustre des données utiles à la compréhension des études cliniques présentées dans la partie III.

a - Jeûne continu (prolongé et court)

Définition

Le jeûne continu fait référence à une pratique où une personne s'abstient de manger pendant une période prolongée. Cela implique généralement une restriction totale de la consommation d'aliments solides (avec un apport journalier <300kcal) et, dans certains cas, également de liquides autres que l'eau. La durée du jeûne continu peut varier considérablement, allant de plusieurs jours (48h) à plusieurs semaines. Dans cette thèse, nous considérons qu'un jeûne est continu lorsqu'il dure au moins 48h.

Le jeûne continu peut également être pratiqué à des fins culturelles ou religieuses. Dans de nombreuses traditions et religions à travers le monde, le jeûne est une pratique importante qui revêt une signification spirituelle et symbolique.

Au niveau physiologique, lors de la baisse de la glycémie, l'insuline n'est plus synthétisée et ce sont des hormones antagonistes qui prennent le relais : glucagon, adrénaline, gluco-corticoides, hormone de croissance(57).

Une adaptation du métabolisme(58) est donc mise en place par l'organisme avec :

- Phénomène de lipolyse
- Néoglucogénèse hépatique
- Phénomène de glycogénolyse

- Cétogenèse hépatique

L'insuline est sécrétée par les cellules bêta(59) du pancréas en réponse à une augmentation de la glycémie. Comme vu dans la partie I, elle favorise le passage du glucose dans les cellules. Lors d'un jeûne continu, les niveaux d'insuline bas contribuent à faciliter la transition métabolique, car, habituellement, l'insuline inhibe la lipolyse (dégradation des graisses) et favorise plutôt le stockage des graisses. Au fur et à mesure que le jeûne se prolonge, le corps passe progressivement d'une utilisation principale de glucose à une utilisation plus importante des graisses comme source d'énergie.

Le glucagon, lui aussi sécrété par le pancréas (cellules alpha), a pour principal rôle de stimuler la libération de glucose dans le sang à partir des réserves de glycogène hépatique. Le foie stocke le glucose sous forme de glycogène, et lorsque les niveaux de glucose sanguin diminuent pendant le jeûne, le glucagon est sécrété pour décomposer le glycogène en glucose et le libérer dans le sang (processus de néoglucogénèse). Le glucagon agit également en inhibant l'utilisation du glucose par les cellules pour la production d'énergie. Cette inhibition favorise plutôt l'utilisation des acides gras provenant de la lipolyse (dégradation des graisses) comme principale source d'énergie pour les cellules(59).

L'hormone de croissance (GH), quant à elle, favorise la lipolyse en stimulant la libération des acides gras à partir des tissus adipeux. Elle permet ainsi leur utilisation comme source d'énergie pour les cellules(60). Elle exerce également des effets anaboliques en favorisant la synthèse des protéines et en inhibant leur dégradation, cela a pour conséquence la préservation de la masse musculaire. Cependant, les taux d'IGF-1 diminuent avec le jeûne (57).

Le cortisol qui est un glucocorticoïde, joue, lui aussi, un rôle clé dans la régulation du métabolisme lors d'un jeûne prolongé. En effet, il agit pour maintenir la glycémie, il favorise la néoglucogénèse(61), il produit donc du glucose à partir de sources non glucidiques, telles que les acides aminés provenant de la dégradation des protéines ou le lactate provenant des muscles. De cette manière, le cortisol contribue à assurer un approvisionnement continu en glucose pour les organes essentiels qui dépendent

du glucose comme source d'énergie, en particulier le cerveau. Le cortisol favorise lui aussi la lipolyse.

Le cortisol exerce également un effet sur la sensibilité à l'insuline, diminuant l'utilisation du glucose par certaines cellules, ce qui contribue à économiser le glucose disponible pour les organes essentiels.

Cependant, il est important de noter que bien que le cortisol ait des effets bénéfiques pour répondre aux besoins énergétiques du corps pendant le jeûne continu, des niveaux élevés de cortisol sur une période prolongée peuvent également avoir des effets indésirables, notamment un stockage plus important des graisses et une perturbation de l'équilibre hormonal général(62).

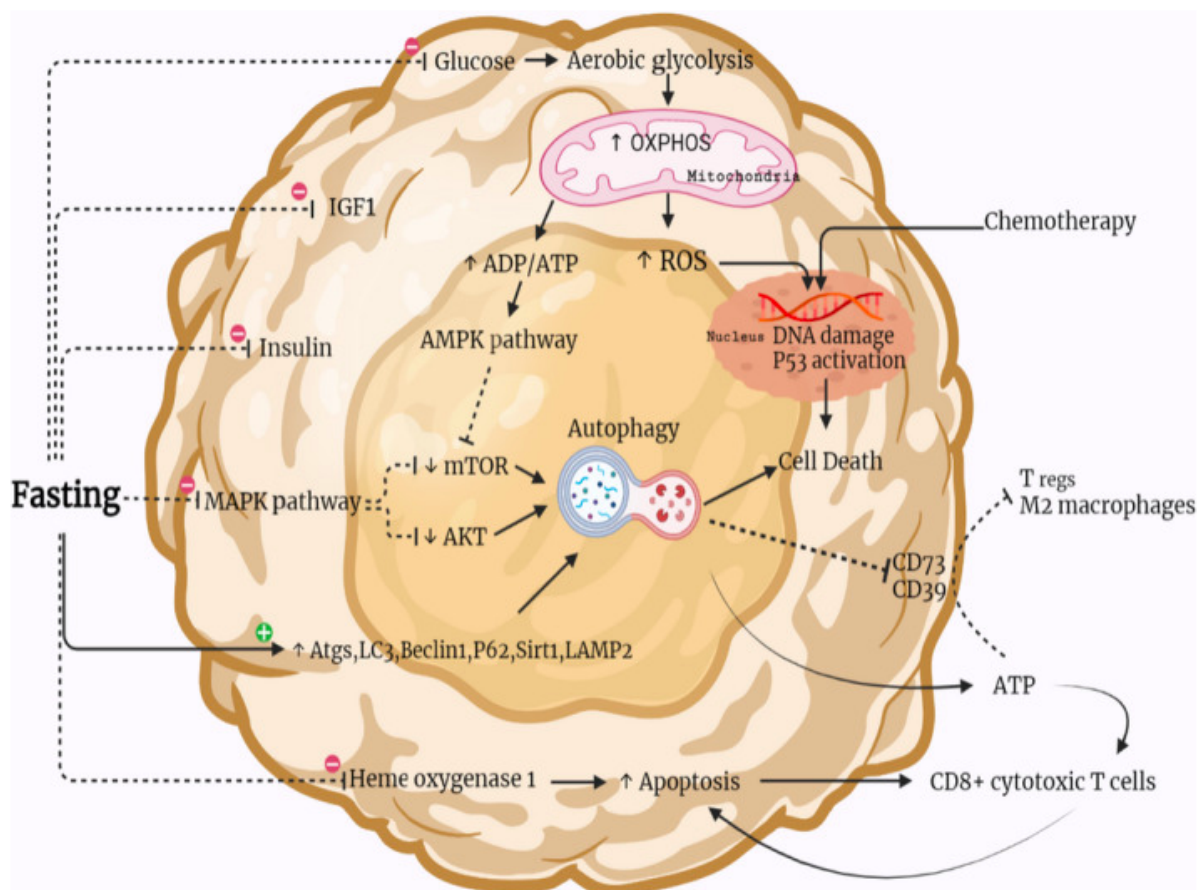
Pour finir, l'adrénaline et la noradrénaline(63) jouent également un rôle prépondérant dans la régulation métabolique lors du jeûne continu. Ces hormones vont également favoriser la lipolyse, la néoglucogénèse et vont permettre l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du cœur, ainsi que la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui peut augmenter la pression artérielle. Cela aide à fournir un débit sanguin adéquat vers les organes vitaux pour répondre aux besoins énergétiques du corps.

En général, l'adrénaline et la noradrénaline sont libérées en réponse à des situations de stress ou d'urgence pour mobiliser rapidement les ressources énergétiques et physiologiques nécessaires à la survie.

La figure 10 résume les effets du jeûne lors du processus d'oncogénèse. L'autophagie est accrue dans le cadre du jeûne continu, ceci grâce à la diminution de la cascade moléculaire de mTor et AKT et on sait que l'autophagie rend les cellules cancéreuses plus sensibles à la chimiothérapie(64), dans l'ensemble, le jeûne amène les cellules saines à adopter un processus de division cellulaire plus lent, les protégeant des chocs toxiques induits par les médicaments anticancéreux tout en sensibilisant les cellules cancéreuses à ces traitements.

Ce schéma met aussi en évidence que le jeûne entraîne une meilleure transcription médiée par p53 des gènes pro-apoptotiques et, éventuellement, la mort des cellules cancéreuses. Le jeûne améliore également l'efficacité des ITK pour limiter la croissance et favoriser la mort des cellules cancéreuses en renforçant l'inhibition de la signalisation MAPK.

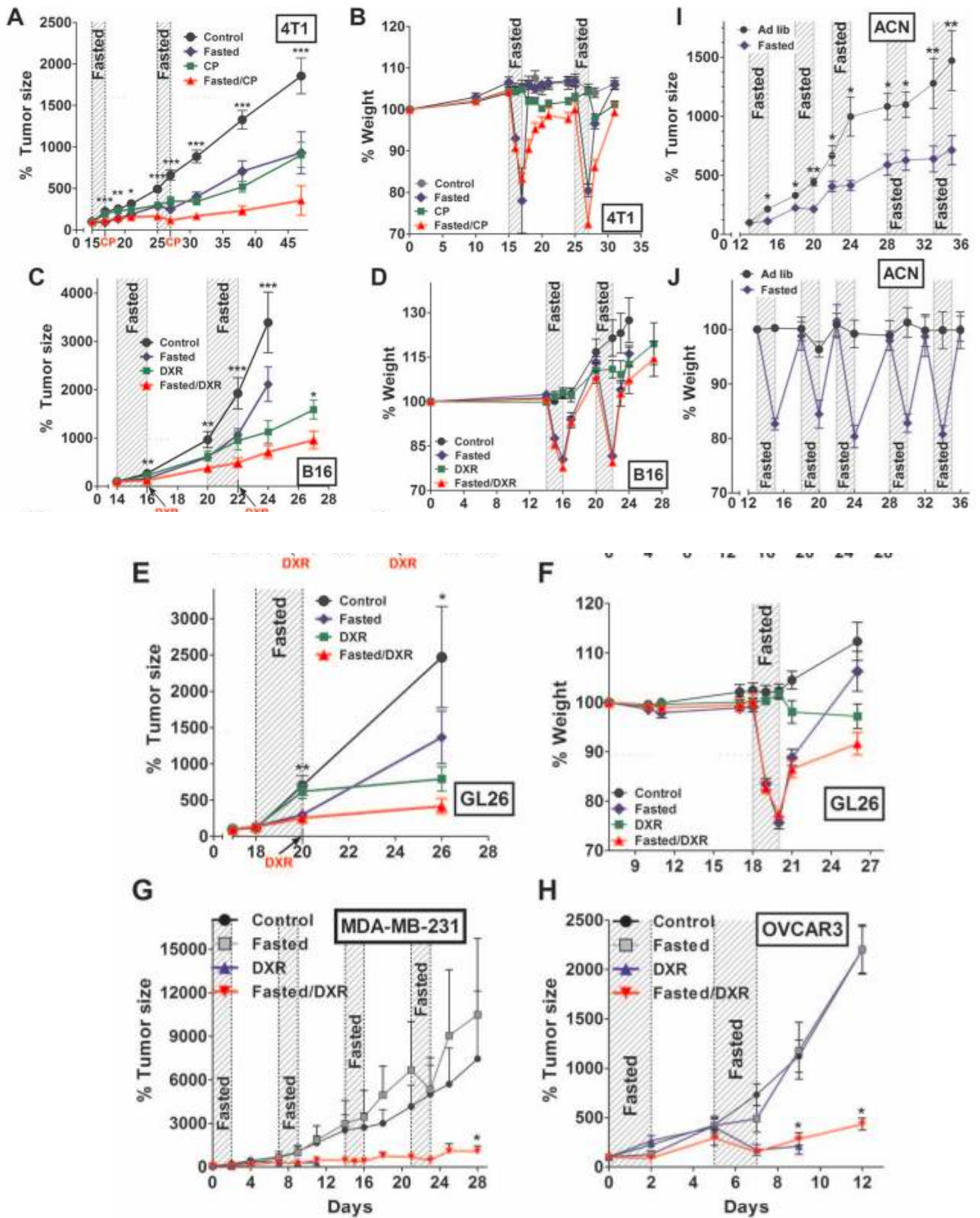
Figure 10 : Mécanisme du jeûne sur les cellules cancéreuses(65)



Effets du jeûne sur des modèles animaux de cancers

Une étude sur un modèle murin a notamment montré l'effet et le bénéfice du jeûne lorsqu'il est couplé à un traitement anticancéreux. Ici il s'agit d'une étude avec un retrait de nourriture pendant 48 à 60 heures, avec un accès illimité à l'eau. Des allogreffes sous-cutanées de cancer du sein murin (4T1), de mélanome (B16), de gliome (GL26), de modèles de neuroblastome métastatique (NXS2, Neuro-2a) et de xéno-greffes de lignées cellulaires de neuroblastome humain (ACN), de cancer du sein (MDA-MB-231) et de cancer de l'ovaire (OVCAR3) ont été étudiées(66). Les résultats illustrés en figure 11, montrent que le jeûne a non seulement pour effet de diminuer la croissance cellulaire tumorale, mais également de majorer l'effet antitumoral des cytotoxiques.

Figure 11: Effet du jeûne sur la sensibilité des tumeurs allogreffées sur un modèle murin(66)



Fasted = période de jeûne ; Tumor size = taille de la tumeur ; Weight = poids ; CP = cyclophosphamide ; DXR = Doxorubicine.

A et B : croissance tumorale de lignées cellulaires greffées selon les conditions de traitement des animaux : sans traitement (control), avec du cyclophosphamide seul (CP), avec des périodes de diète (fasted), avec de cyclophosphamide associé à des périodes de jeune (fasted/CP)

E : croissance tumorale de lignées cellulaires greffées selon les conditions de traitement des animaux : sans traitement (control), avec du Doxorubicine seul (DXR), avec des périodes de diète (fasted), avec de doxorubicine associé à des périodes de jeune (fasted/DXR)

Le plus grand effet thérapeutique a été observé lorsque le jeûne était associé à des médicaments de chimiothérapie (DXR, 10 mg/kg, ou CP, 150 mg/kg), (figure A,C et E).

Ces résultats suggèrent que les cycles de jeûne peuvent retarder la croissance de certains types de cellules cancéreuses, dans certains cas aussi efficacement que les médicaments de chimiothérapie, mais que la combinaison des cycles de jeûne et de chimiothérapie fournit un effet plus efficace, cohérent et puissant sur un large éventail de tumeurs.

Dans une autre étude portant sur la résistance différentielle au stress, il est montré que le jeûne protège les cellules normales mais pas les cellules cancéreuses contre certains effets néfastes des chimiothérapies(67).

Dans cette étude, il est montré qu'alors que 80 mg/kg d'étoposide ont tué 43 % des souris témoins au jour 10 (n = 23), une seule des souris en jeûne pendant 48h (n= 17) est décédée après un traitement à l'étoposide (le jeûne ayant lieu avant le traitement de chimiothérapie). Ensuite, il a été administré 110 mg/kg d'étoposide et le temps de jeûne a été augmenté à 60h. Cette concentration d'étoposide a tué toutes les souris témoins (n=5) au jour 5 mais aucune des souris prétraitées par un jeûne (n = 5). En synthèse de l'étude, sur 28 souris de trois origines génétiques qui ont été privées de nourriture pendant 48 à 60 h avant le traitement à l'étoposide, une seule souris est morte. En revanche, sur les 37 souris traitées avec l'étoposide seul, 20 sont mortes de toxicité.

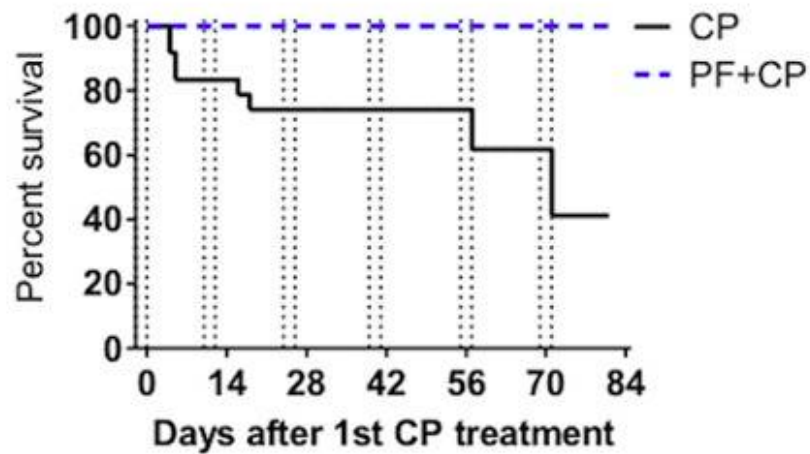
En conclusion, le jeûne prolongé pourrait protéger les cellules contre le stress oxydatif induit par la chimiothérapie.

Une autre étude de Chia-Wei Cheng et al.(68), met en évidence l'influence d'IGF1 et de PKA sur la régénération cellulaire.

Pour savoir si le jeûne prolongé peut protéger le système hématopoïétique contre la

toxicité immunosuppressive, des souris ont été mises à jeun ou nourries avec un régime ad lib (AL), puis ont été soumises à du cyclophosphamide (CP) (cf figure12)

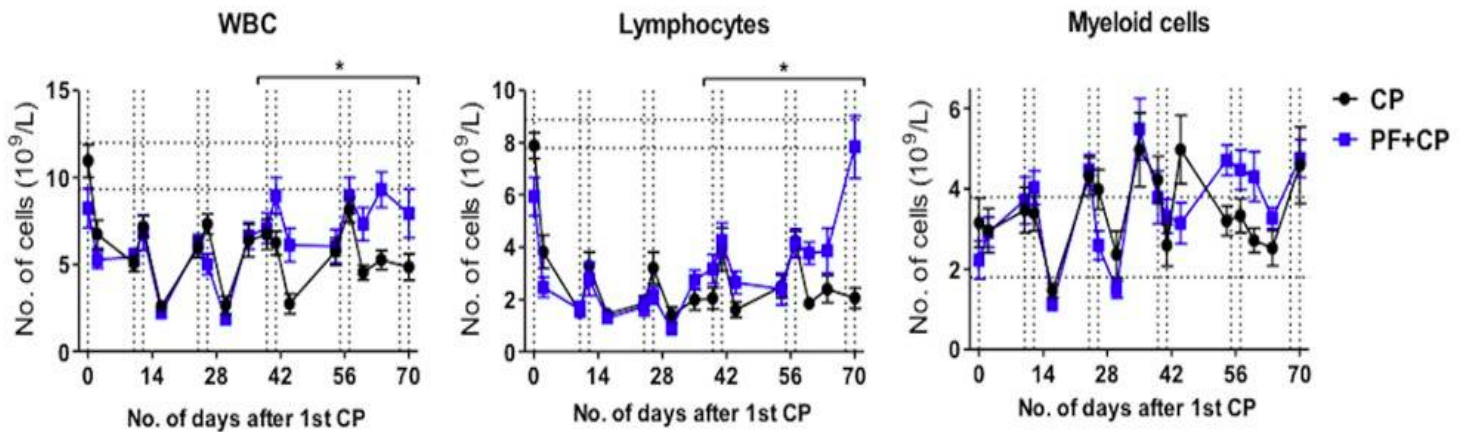
Figure 12 : Survie des souris après un cycle de traitement au CP avec ou sans jeûne prolongé(68)



CP = Cyclophosphamide ; PF = Jeûne prolongé ; Days after 1st CP treatment : jours après le 1er traitement au cyclophosphamide ; Percent survival = Pourcentage de survie

La figure 13 montre que le jeûne prolongé n'empêche pas la baisse de la numération des globules blancs durant les premiers jours mais qu'il est efficace à partir du 6ème cycle de traitement (jour 39).

Figure 13 : Numération des taux des différentes lignées cellulaires de globules blancs après des cycles de traitement par cyclophosphamide, avec ou sans jeûne prolongé(68)



WBC = nombre de globules blancs ; Myeloid cells = cellules myéloïdes, traits pointillés = jours d'administration du cyclophosphamide (tous les 12-14 jours)

Dans la même étude, cet effet protecteur sur la régénération hématopoïétique a pu être reproduite par un déficit en IGF-1. Les taux d'IGF-1 circulant étant réduit en cas de jeûne prolongé(69), cela expliquerait par quel mécanisme le jeûne peut avoir un effet protecteur vis-à-vis de la toxicité des chimiothérapies.

Ces exemples sur le jeûne prolongé semblent donner des résultats intéressants sur des modèles animaux, notamment des effets bénéfiques sur la chimiotoxicité. Nous verrons si cela peut être reproductible lors d'essais cliniques, sur une population homogène de patients.

b - Le jeûne intermittent

Définitions

Le jeûne intermittent se définit comme une pratique alimentaire qui alterne entre des périodes de jeûne et des périodes de consommation alimentaire. Il existe plusieurs méthodes de jeûne intermittent, telles que le jeûne 16/8 (16 heures de jeûne suivi de

8 heures de fenêtre alimentaire), le jeûne en jours alternés, le jeûne 5:2 (consommation normale pendant cinq jours et restriction calorique sévère pendant deux jours), et de multiples autres variations(70).

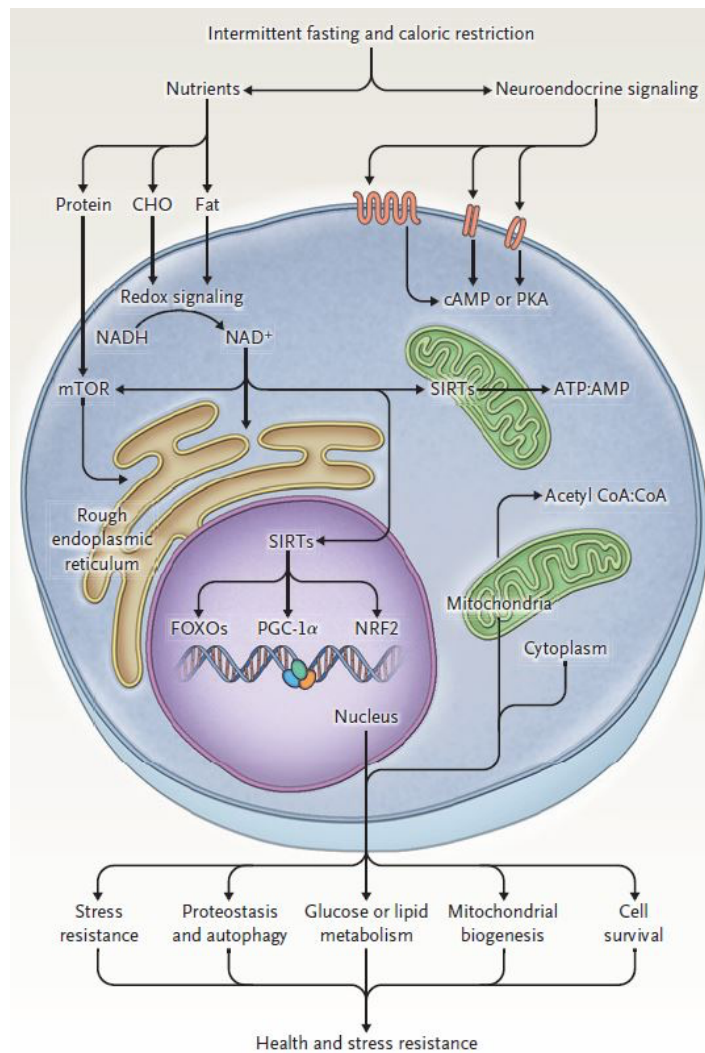
Intérêts du jeûne intermittent en oncologie

Certains mécanismes cellulaires et moléculaires sont semblables à ceux du jeûne prolongé. Tout d'abord, le jeûne intermittent peut apporter une réduction globale de l'apport calorique, ce qui peut contribuer à la perte de poids, à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et ainsi à réguler les niveaux de glucose dans le sang, il peut également stimuler l'autophagie(71). Certaines études suggèrent que le jeûne intermittent peut réduire les marqueurs d'inflammation chronique(72).

Le jeûne intermittent peut avoir un impact sur plusieurs hormones impliquées dans la régulation de la faim, de l'appétit et du ressenti, notamment l'insuline, le glucagon, la leptine et la ghréline(71). Ces changements hormonaux peuvent favoriser la mobilisation des réserves de graisses et la régulation de la glycémie.

De plus, en induisant une légère tension sur les mitochondries pendant les périodes de jeûne, elles peuvent devenir plus efficaces dans la production d'énergie et mieux résister au stress(73), la figure 14 illustre les différents mécanismes moléculaires dont se sert la cellule pour diminuer le stress oxydatif, stimuler l'autophagie et la survie cellulaire en période de jeûne intermittent.

Figure 14 : mécanismes moléculaires au sein d'une cellule lors du jeûne intermittent(71)



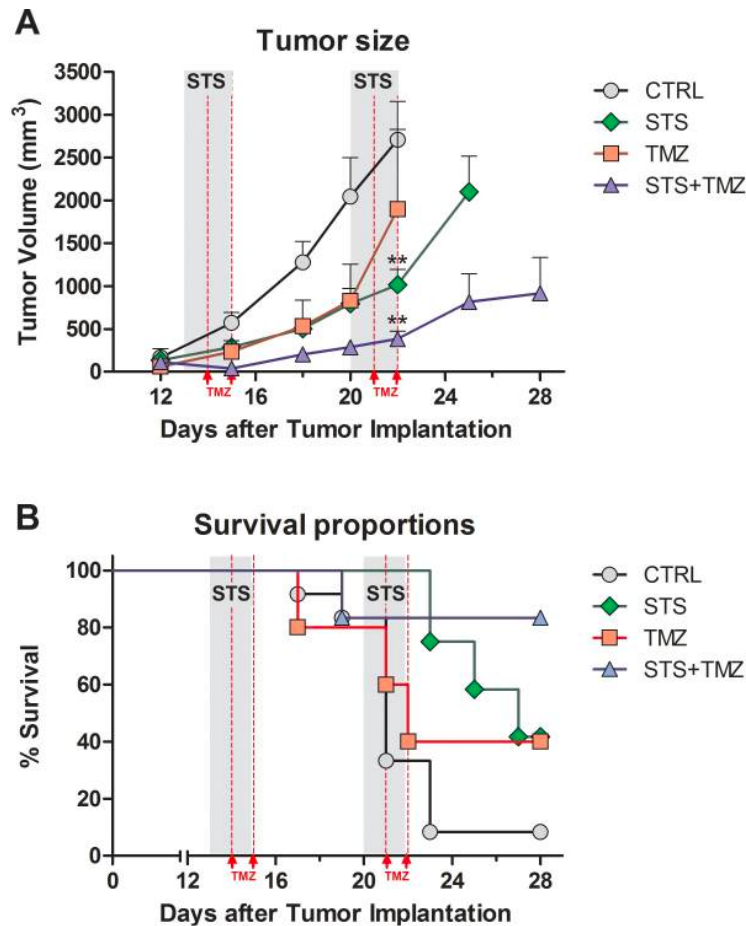
L'étude de Cabo et Mattson(66) souligne que le jeûne intermittent peut entraîner une réduction des niveaux d'IGF-1 et d'insuline, la synthèse globale des protéines est diminuée. Le jeûne intermittent stimule l'autophagie et la mitophagie en inhibant la voie mTor. La voie de signalisation mTOR (mechanistic target of rapamycin – cible de la rapamycine chez les mammifères) est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui régule notamment la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie cellulaire, des processus liés à la cancérogenèse.

Le jeûne intermittent pourrait également jouer un rôle lors des traitements par chimiothérapie, l'étude de Safdie et al.(74) a montré que le jeûne intermittent rendait les cellules tumorales plus sensibles aux traitements en inhibant la signalisation de la voie PI3K/AKT/mTOR, une voie de signalisation cellulaire importante pour la croissance et la survie des cellules. Cette inhibition a conduit à une réduction de la résistance des tumeurs aux traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

Dans cet exemple, il s'agit de souris traitées par témozolomide (TMZ) à 30 mg/kg/cycle dans le cadre d'un gliome. Les souris ont été soumises à un jeûne intermittent (STS) de 48h sur 2 cycles, nous pouvons comparer cette intervention à un jeûne intermittent 5:2 tel que nous l'avons défini auparavant.

La figure 15 montre que des souris porteuses d'une greffe de tumeur, traitées par des cycles de témozolomide associés à un cycle de jeûne court terme ont un taux de survie plus important au cours du temps, mais aussi une taille de tumeur inférieure à celle du groupe contrôle, ainsi qu'aux groupes de chimiothérapie seule ou de jeûne à court terme seul. On peut donc conclure que le jeûne sensibilise les cellules tumorales dans ce modèle murin, et qu'il potentialise les effets du témozolomide.

Figure 15 : Corrélation entre la taille de la tumeur, le pourcentage et la durée de survie dans la population en fonction de deux régimes alimentaires, avec ou sans traitement anticancéreux par témozolomide(74)

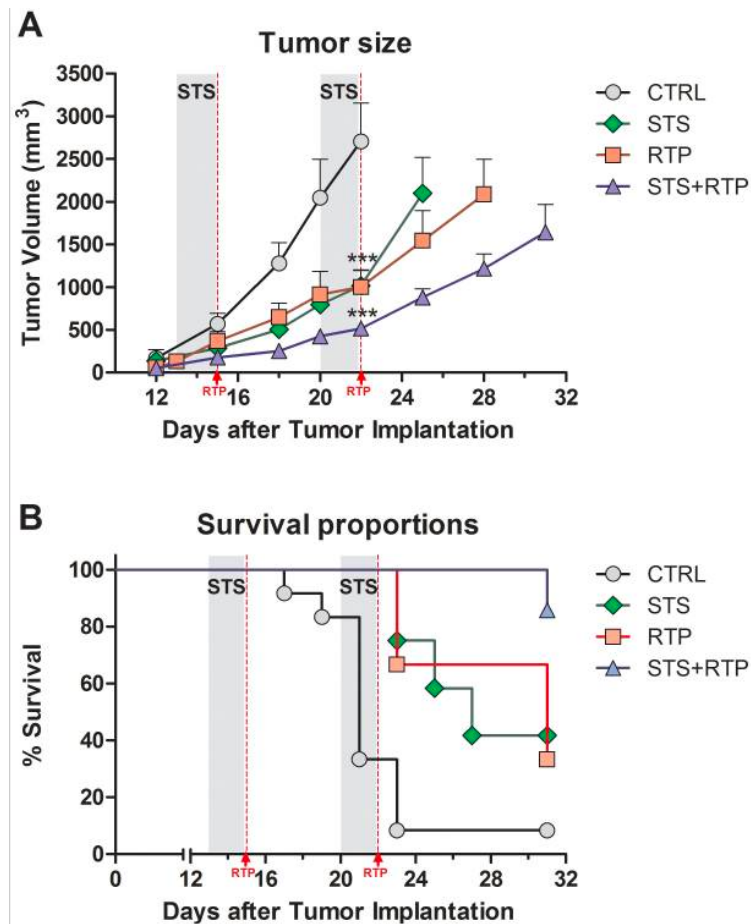


CTRL = groupe contrôle ; STS = jeûne de courte durée (48h) ; TMZ = traitement au témozolomide ; STS + TMZ = groupe avec traitement au témozolomide combiné au jeûne de courte durée

On observe, sur la figure 16, la même tendance dans le cas de la radiothérapie avec des durées de jeûne équivalentes. Les souris du groupe STS + RTP ont un pourcentage de survie supérieur aux autres groupes et la taille de la tumeur est également inférieure dans ce groupe.

On suppose donc également que le jeûne sensibilise les cellules tumorales aux effets anticancéreux de la radiothérapie.

Figure 16 : Corrélation entre la taille de la tumeur, le pourcentage et la durée de survie dans la population en fonction de deux régimes alimentaires, avec ou sans traitement anticancéreux par radiothérapie(74).



CTRL = groupe contrôle ; STS = jeûne de courte durée (48h) ; RTP = radiothérapie ; STS + RTP = groupe avec traitement par jeûne de courte durée combiné à la radiothérapie

En synthèse, ces résultats précliniques laissent penser que le jeûne intermittent aurait les effets suivants :

- sensibilisation à la chimiothérapie
- stimulation de la régénération tissulaire
- stimulation de l'immunité cellulaire anticancéreuse
- diminution de l'inflammation.

c- Le régime cétogène

Définition du régime cétogène

Le régime cétogène, aussi appelé “régime kéto” ou “ketogenic diet” se caractérise par la réduction drastique de glucides dans l'alimentation, au profit des lipides et des protéines. L'objectif est de mettre l'organisme en état de “cétose” où l'organisme utilise sa production de corps cétoniques comme source d'énergie principale, à la place du glucose(75).

La cellule cancéreuse ne possède pas les enzymes nécessaires pour utiliser les corps cétoniques comme substrat énergétique. Nous pouvons supposer que les études pré-cliniques et cliniques démontrent qu'en état de cétose, les cellules cancéreuses sont affaiblies.

C'est le foie qui est impliqué dans la production des cétones, lorsque les niveaux de glucides sont réduits au minimum (voir partie I c pour les schémas de production des corps cétoniques). Une fois produites, les cétones sont transportées vers les tissus par la circulation sanguine. Ces cétones sont une très bonne source d'énergie pour les tissus corporels et notamment le tissu cérébral, alors qu'elles n'apportent presque rien aux cellules cancéreuses.

Le régime cétogène permet également de faire baisser les taux d'insuline (souvent élevés chez les personnes atteintes de cancer) qui favorisent la sécrétion d'hormones de croissance dont les cellules cancéreuses ont besoin pour se diviser. De plus, en faisant baisser le taux de glycémie, le régime cétogène permet de réduire les phénomènes inflammatoires,(76).

Il existe plusieurs types de régimes cétogènes(77) :

- Le régime cétogène standard dont nous avons détaillé la proportion des macronutriments précédemment. Dans ce cas on parle alors de régime cétogène 4:1 c'est-à-dire, 4 parts de lipides pour 1 part de protéines/glucides.
- Le régime cétogène cyclique : il implique des cycles réguliers entre des périodes de régime cétogène strict et des périodes de consommation de glucides plus élevées)
- Le régime cétogène ciblé : c'est une augmentation modérée de la consommation de glucides autour des séances d'entraînement, généralement de 20 à 50 grammes de glucides supplémentaires, afin de fournir de l'énergie

pour l'exercice. Celui-ci est généralement utilisé par les athlètes pour maintenir le corps en état de cétose tout en augmentant ponctuellement l'apport en glucides pour augmenter les performances physiques.

- Le régime cétogène thérapeutique, utilisé depuis le début du XXème siècle pour traiter des cas d'épilepsies pharmaco-résistantes par exemple, ce régime-là est supervisé par une équipe médicale et mis en place dans des conditions précises, on retrouve alors une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, le Ketocal 4:1 (4 parts de lipides pour 1 part de Protéines/Glucides), qui peut se substituer à l'alimentation pour permettre à l'organisme de rester dans un état de cétose.

En pratique, pour mettre le corps en état de cétose, il faut consommer moins de 50g de glucide par jour, certains régimes cétogènes préconisent même la consommation de moins de 20g de glucide par jour. Ensuite, 70 à 80% des apports caloriques se font avec des matières grasses. L'apport en protéine est, lui, plus modéré puisqu'il représente environ 15 à 20% des apports caloriques totaux, il faut veiller à ne pas consommer des protéines en trop grande quantité au risque de ne pas pouvoir passer en état de cétose, en effet, la digestion d'une trop grande quantité de protéines demande au foie un effort qui se fera au détriment de la production de cétones. Cependant la consommation de ce dernier macro-nutriment reste primordial pour la régénération tissulaire et le bon fonctionnement du système immunitaire, les protéines permettent également d'apporter les acides aminés essentiels qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme.

Dans la pratique du régime cétogène, certaines sources de matières grasses vont être préférentiellement préconisées(78), c'est le cas par exemple des sources de matières grasses qui contiennent des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) qui auront l'avantage d'être plus digestes et surtout d'être plus facilement transformés en cétones par le foie, on retrouve ces TCM principalement dans :

- l'huile de coco
- le beurre

L'huile d'olive ou de l'huile de colza auront elles aussi des propriétés intéressantes car mono-insaturées avec un bon rapport oméga-6/oméga-3. Attention cependant à ne

pas consommer trop d'acides gras oméga-6 dans le cadre du régime cétogène car ceux-là ont tendance à favoriser les inflammations (éviter l'huile de tournesol par exemple).

Les fibres sont une source de glucides, mais elles ne sont pas assimilées par les enzymes humaines, elles peuvent donc être consommées dans le régime cétogène. Les fibres jouent un rôle essentiel dans le tube digestif humain puisqu'elles constituent un nutriment important pour la flore commensale. Les bactéries permettent la dégradation de ces fibres en ne laissant que des acides gras, plus courts encore que les TCM(78). Notons cependant qu'il peut être inconfortable pour un patient d'ingérer trop de fibres car leur fermentation peut provoquer des ballonnements par la production de dioxyde de carbone, de méthane et d'hydrogène.

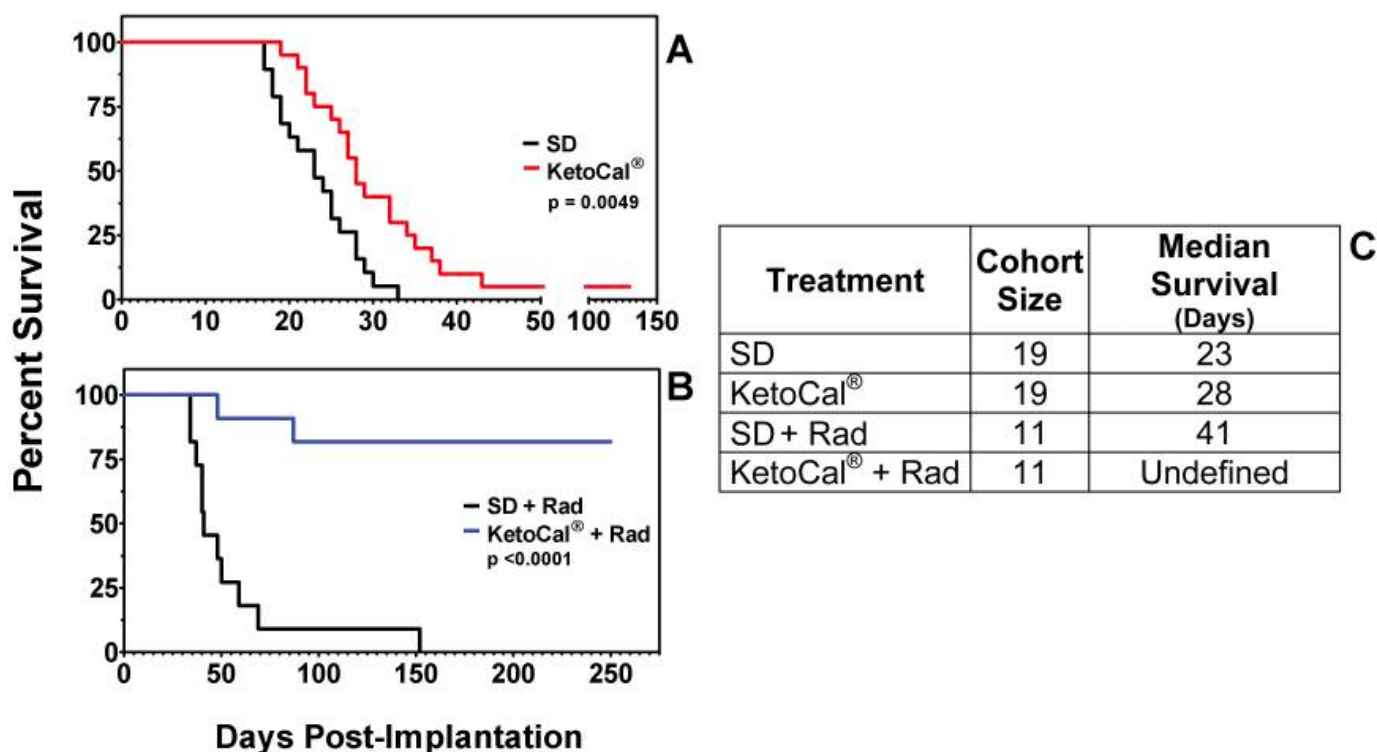
Pour la ration de glucides autorisée dans la pratique du régime cétogène, il est important de sélectionner ces aliments selon plusieurs critères : des aliments relativement pauvres en glucides (oléagineux par exemple), des aliments qui auront des propriétés antioxydantes (myrtille par exemple, il n'est donc pas nécessaire de supprimer complètement les glucides de l'alimentation, surtout si cela constitue un plaisir pour le patient, mais il est nécessaire d'en modérer les quantités afin de rester dans un état de cétose.

La figure 17 présente une liste des différents aliments recommandés. Bien que non exhaustive, elle offre une idée du type d'aliments recommandés dans l'alimentation cétogène, elle montre que c'est une alimentation qui reste très variée.

Pour ce faire, ils ont implanté à des souris un modèle intracrânien de gliome malin, ils ont ensuite créé un groupe avec un régime standard (SD) et un groupe de régime cétogène. Pour mettre les souris en état de cétose, ils ont utilisé la spécialité Ketocal 4:1, habituellement prescrit et vendu en pharmacie pour les cas d'épilepsie pharmaco-résistantes chez l'enfant. Les taux de β -hydroxybutyrate (corps cétonique) ont été mesurés afin de contrôler l'état de cétose des souris.

Les résultats sont présentés en figure 18, sur ce graphe, on observe que la durée médiane de survie des souris sous régime cétogène est plus longue que les souris avec un régime standard, de plus l'effet de la radiothérapie sur la survie est nettement amélioré dans le groupe régime cétogène.

Figure 18 : Courbes de survie de souris avec un gliome malin avec ou sans régime au Ketocal (A), même étude en rajoutant l'effet de la radiothérapie (B), les valeurs de durées de survies correspondantes sont dans la partie C (80)



SD : régime alimentaire standard ; SD + Rad = régime alimentaire standard + radiothérapie

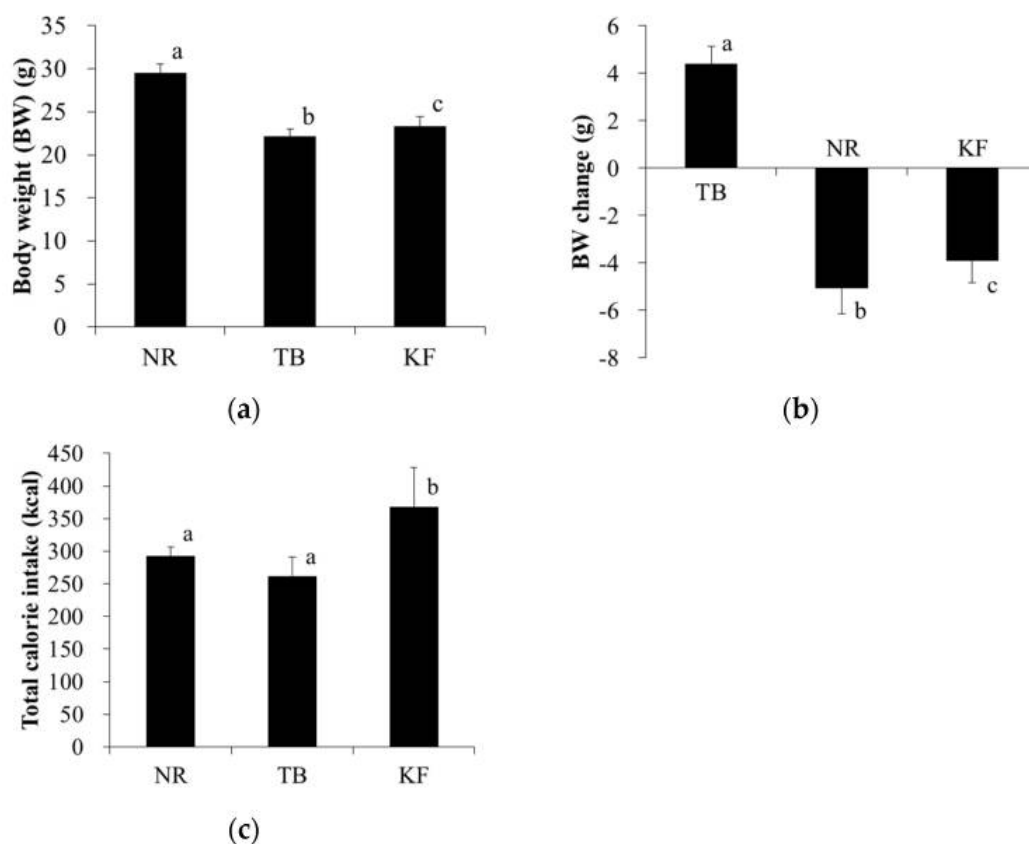
De plus, cette étude montre que chez les souris KD et la radiothérapie, le signal bioluminescent correspondant à la taille de la tumeur diminue de manière plus importante que chez les souris avec le régime standard.

Une autre étude de 2018(76) portant sur des souris montre l'effet du régime cétogène sur les mesures du taux de masse musculaire et l'incidence sur la cachexie.

Les souris ont été divisées en trois groupes : un groupe de souris nourries par un régime normal (NR), un groupe de souris porteuses de tumeurs nourries par un régime normal (TB), et un groupe de souris porteuses de tumeurs et nourries par le régime cétogène (KF). Des cellules de cancers de colon ont été greffées par voie sous-cutanée dans le flanc droit de souris TB et KF au jour 0.

Les graphes présentés en figure 19 indiquent que la quantité de calories ingérées était significativement plus élevée dans le groupe des souris avec le régime cétogène que dans les deux autres groupes. Cependant, le poids corporel était significativement plus faible dans le groupe des souris sous régime cétogène que dans le groupe de souris porteuses de tumeur.

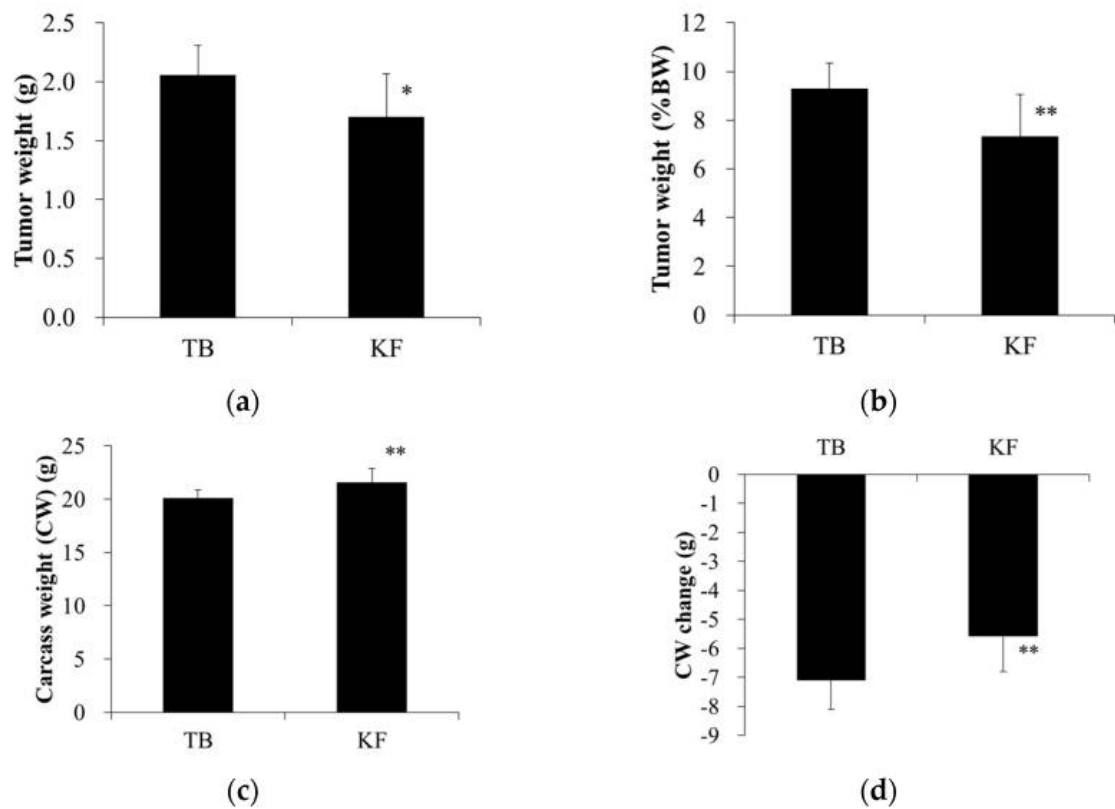
Figure 19 : Poids, changement de poids et apports caloriques en fonction du régime alimentaire des souris, avec ou sans tumeur(76).



NR = souris normales ; TB = souris porteuses de tumeurs sous régime standard ; Kf = souris porteuses de tumeur sous régime cétogène

Sur la figure 20 on peut voir que la taille de la tumeur était significativement plus faible dans le groupe des souris avec le régime cétogène que dans le groupe avec alimentation normale. Le poids des carcasses était plus important chez les souris KF avec une perte de masse moins importante, de même que le poids des animaux.

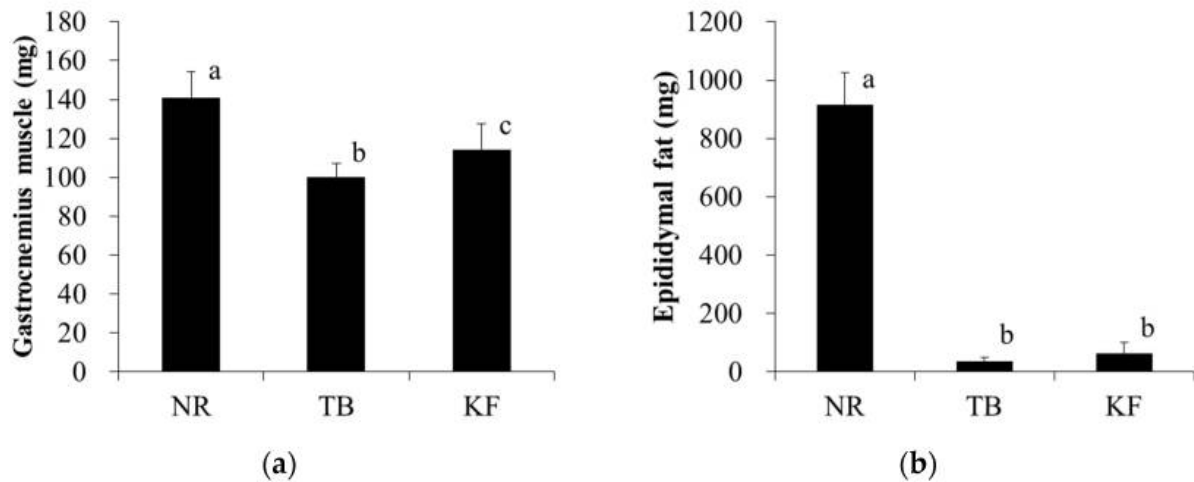
Figure 20 : Effet du régime cétoène sur le poids de la tumeur et le poids de la carcasse dans un modèle murin de cancer colorectal(76)



(a , b) poids des tumeurs et (c , d) poids des carcasses au jour de l'autopsie (jour 21 après l'inoculation de la tumeur)

Concernant la masse musculaire (ici dans le muscle gastrocnémien), elle était significativement supérieure dans le groupe des souris sous régime cétoène par rapport au groupe de souris au régime normal porteuses de tumeur. La masse grasse était significativement plus faible dans les groupes TB et KF, sans différence significative entre ces deux groupes (figure 21)

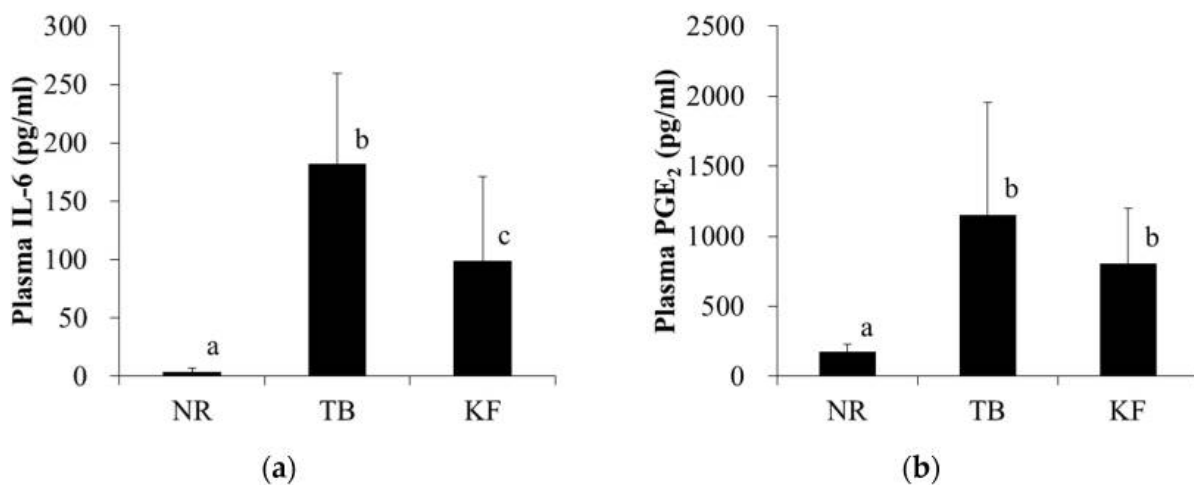
Figure 21 : Effet du régime cétogène sur le muscle gastrocnémien et la masse grasse épидидymaire dans un modèle murin de cancer colorectal(76)



Les poids des tissus ont été enregistrés le jour de l'autopsie (jour 21 après l'inoculation de la tumeur). (a) muscle gastrocnémien ; (b) graisse épидидymaire

Sur la figure 22 on peut voir les effets du régime cétogène sur les marqueurs de l'inflammation (IL-6 et PGE₂), deux marqueurs associés aux tumeurs colorectales et à la cachexie cancéreuse. Les taux plasmatiques d'IL-6 étaient significativement plus faibles avec le régime KF par rapport aux souris TB. En revanche, la différence n'était pas significative entre les souris KF et TB pour le marqueur PGE-2.

Figure 22 : Effet du régime cétogène sur les médiateurs de l'inflammation associée aux tumeurs colorectales(76)



(a) l'interleukine-6 ; (b) prostaglandine E 2 ; NR, groupe normal ; TB, groupe porteur de tumeur ; KF, groupe formule cétoène.

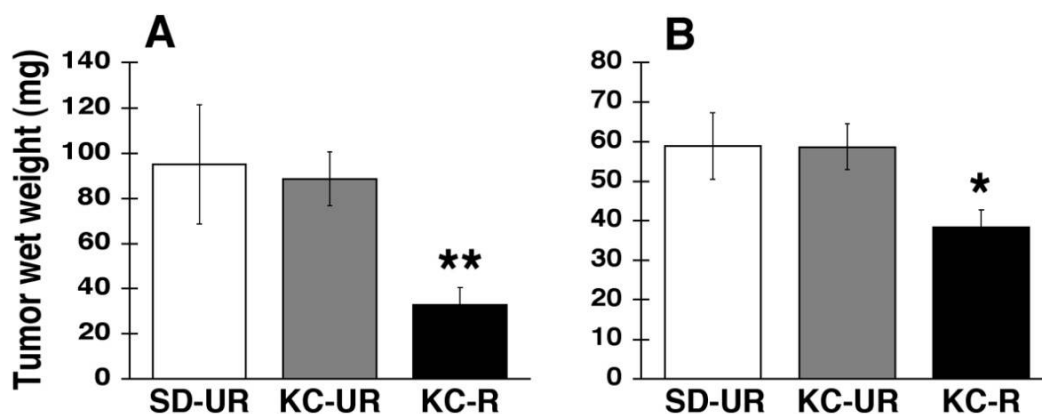
Cette étude, assez complète, montre que, sans restriction calorique, le régime cétoène permet de réduire la taille tumorale dans le cas d'une tumeur du colon. De plus, elle montre que ce régime restrictif n'entraîne pas de perte de masse musculaire, donc réduit les risques de cachexie.

Cependant, cette étude n'inclut cependant pas un grand nombre de sujets (n total = 25) et elle n'inclut pas non plus de traitement anticancéreux

Une autre étude(81) a cependant montré qu'une restriction calorique associée au régime cétoène était nécessaire pour obtenir un effet anti-tumoral. Il s'agit d'une étude sur modèle murin avec une tumeur cérébrale.

Dans cette étude, où deux types de tumeurs cérébrales sont étudiées (CT-2A et U87), le poids tumoral est resté le même entre le groupe traité par un régime standard sans restriction caloriques (SD-UR) et le groupe traité par régime cétoène sans restriction caloriques (KC-UR), alors que le poids tumoral des animaux traités par régime cétoène et restriction calorique (KC-R) a significativement diminué (figure 23).

Figure 23 : Influence du régime alimentaire sur la croissance intracérébrale des tumeurs cérébrales CT-2A (A) et U87 (B)(81)

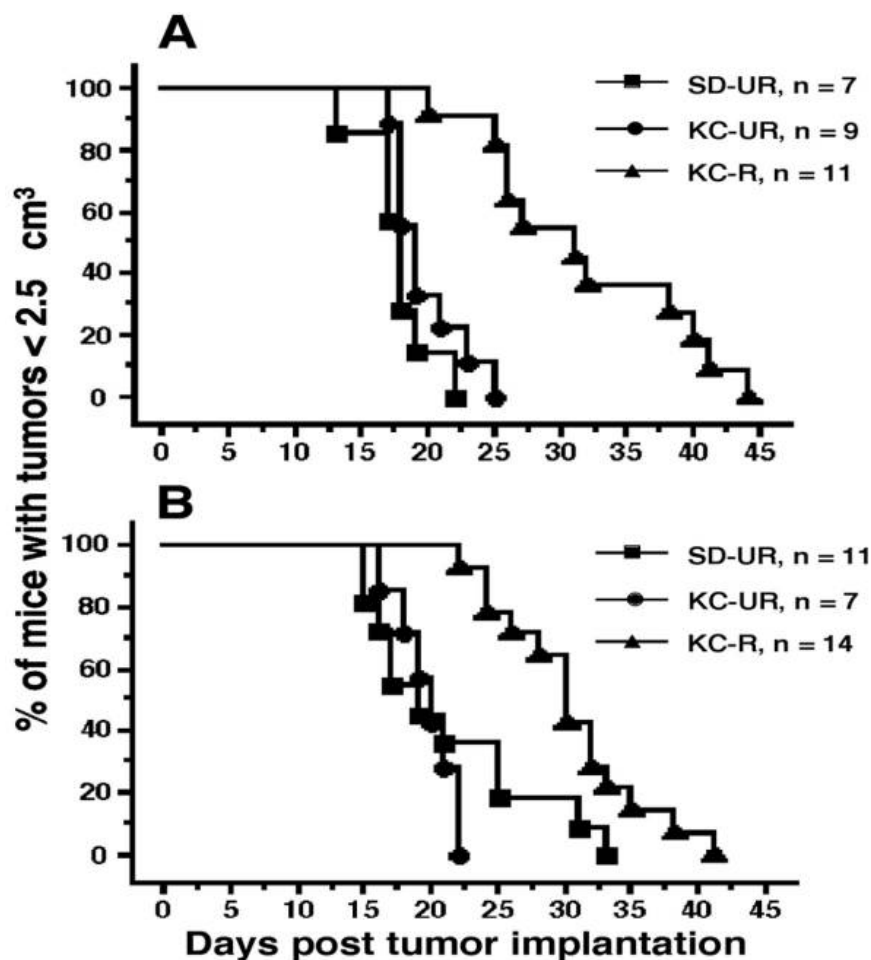


SD-UR : régime standard sans restriction calorique; KC-UR : régime cétoène (Ketocal) sans restriction calorique; KC-R : régime cétoène (Ketocal) avec restriction calorique de 30 à 35%

La progression de ces tumeurs était rapide dans les groupes SD-UR et KC-UR, mais la croissance était réduite d'environ 65 % et 35 % dans les groupes KC-R, respectivement.

Il est important de mentionner que toutes les tumeurs CT-2A et U87 implantées se sont développées dans les groupes KC-R, ce qui indique qu'une alimentation restreinte n'a pas empêché la « prise » de la tumeur mais a réduit de manière significative le taux de croissance intra-cérébrale. La survie était significativement plus longue dans les groupes KC-R que dans les groupes SD-UR ou KC-UR (cf figure 24)(81).

Figure 24 : Influence du régime alimentaire sur le pourcentage de souris présentant des tumeurs cérébrales CT-2A (A) ou U87 (B) < 2,5 cm³(81)



Pour conclure cette partie sur les données précliniques que nous possédons au sujet du lien entre le régime cétogène et le cancer, une méta-analyse de 2016(82) indique que sur un total de plusieurs études comprenant 192 souris traitées par un régime cétogène contre 180 souris avec un régime standard, le régime cétogène présentait un bénéfice global significatif en termes de durée de survie moyenne prolongée.

Risques liés au régime cétogène

Parmi les effets indésirables ou les risques du régime cétogène on peut citer un effet rare mais possible : l'acidose métabolique, cela peut se produire lorsque les taux de corps cétoniques sont trop élevés dans le sang et qu'il y a un déséquilibre au niveau des électrolytes de l'organisme.

Notons aussi que chez les personnes atteintes de maladies rénales, le régime cétogène peut être déconseillé car les corps cétoniques vont mettre une pression supplémentaire sur les reins car ils imposeront leur filtration(78).

Également, le régime cétogène peut engendrer des effets gastro-intestinaux du type constipation, diarrhées, nausées, surtout durant les premiers jours de la mise en place du régime. On appelle cela la "grippe cétogène". Une mauvaise haleine et une odeur corporelle inhabituelle ont également été rapportés(83).

Notons que le régime cétogène pourrait être contre-indiqué en cas de tumeurs mutées BRAFV600E. En effet, dans les cellules mutées BRAFV600E, on observe une surexpression de l'enzyme HMGCL (HMGCoA Lyase) qui en retour promeut l'activation de MEK1 par phosphorylation dépendante de BRAFV600E en contrôlant le taux d'acétoacetate qui active BRAF V600E mais pas BRAF Sauvage(84). Cela limite donc l'utilisation du KD dans les tumeurs malignes présentant des taux élevés de cette mutation, telles que le carcinome colorectal, le cancer de la thyroïde, le mélanome malin, le glioblastome et les xanthoastrocytomes pléomorphes(85). Les neuroblastomes, très étudiés avec le régime cétogène, présentent très rarement ce type de mutation.

d - Autres régimes restrictifs et cancer

Il existe d'autres régimes restrictifs, en voici quelques exemples :

Régime d'Atkins : Le régime d'Atkins, du nom de son créateur, le Dr Atkins, consiste à la réduction de glucides. On retrouve parfois le parallèle entre ce régime et le régime cétogène mais le régime d'Atkins est globalement plus permissif et ne débute pas par un jeûne(86).

Régime Végétarien/Végétalien : Les régimes végétariens et végétaliens sont riches en fruits, légumes, grains entiers, légumineuses, noix et graines, qui sont des sources de nutriments bénéfiques tels que les antioxydants, les fibres alimentaires et les composés phytochimiques.

Régime "Paléo" : Ce régime, également nommé "régime de l'homme des cavernes" évoque une alimentation simple, inspirée de l'époque préhistorique. Il met l'accent sur une alimentation sans produits transformés ni additifs chimiques et riches en nutriments, tels que les fruits, les légumes, les noix, les graines, la viande maigre et les poissons.

FMD : Le fasting mimetic diet, ou régime mimétique du jeûne, est un régime alimentaire qui vise à reproduire certains effets du jeûne intermittent sans la nécessité de s'abstenir complètement de manger. Ce régime implique généralement des cycles de restriction calorique et de consommation de nutriments spécifiques pendant des périodes déterminées. Son créateur est le professeur Valter D. Longo qui a décrit ce régime dans son ouvrage "le régime de longévité" paru en 2016(87).

Dans les effets qu'il avance, on retrouve ceux du jeûne : réduction de l'inflammation, stimulation de l'autophagie, amélioration de la sensibilité à l'insuline, réduction de l'angiogénèse.

Concrètement, il s'agit d'une importante restriction calorique (environ 700 à 1000 kcal/jour). Les repas, hypocaloriques, sont composés d'aliments en sachet riches en lipides(85) (cf figure 25). Le principal biais dans la recherche de bibliographie sur le sujet est que les

recherches menées ont été dirigées par le créateur de ce régime, qui a également commercialisé des produits pour faciliter le suivi de ce régime. On retrouve de nombreux conflits d'intérêts, ce qui rend les études précliniques ou cliniques délicates à interpréter

Figure 25 : Programme FMD du Pr Valter D Longo(88)

Voici ce que contient une boîte de repas ProLon (programme de 5 jours) :

- **Barres énergétiques** : les barres contiennent de la crème de fruits à coque, du miel, des graines de lin, de la farine d'amande et de la noix de coco.
- **Soupes** : divers types de soupes, y compris de la soupe de tomates, de la soupe aux champignons et de la soupe au [quinoa](#). On peut y ajouter des herbes fraîches et du jus de citron.
- **Thé** : la consommation de thé vert à la menthe et de thé à l'hibiscus est recommandée.
- **Huile d'algue** : un complément d'oméga-3 apportant 200 mg de DHA (acide docosahexaénoïque).
- **Barres chocolatées** : une barre de dessert à base de poudre de cacao, de pépites de chocolat, d'amandes et de graines de lin.
- **Crackers** : différents types de crackers aux graines de lin, au kale, aux herbes et aux graines de courge.
- **Olives** : riches en graisses, elles peuvent se déguster en encas certains jours.
- **Boisson diététique** : une boisson appelée « L-drink ». Il s'agit d'une boisson énergisante à base de glycérol que l'on peut boire du jour 2 au jour 5.

Il est important de noter que bien que les données précliniques puissent fournir des informations prometteuses, elles ne garantissent pas nécessairement les mêmes résultats chez les patients humains, ce qui souligne l'importance de mener des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces approches dans un contexte clinique.

III – Évaluations cliniques des régimes restrictifs en cancérologie

Introduction

Nous avons vu dans la première partie que le glucose est un substrat essentiel pour les cellules cancéreuses dans la mesure où le métabolisme des corps cétoniques est très souvent altéré. De ces observations est né le principe d'une approche métabolique pour lutter contre différents cancers(89).

En effet en se basant sur les données précliniques telles que celles que nous avons pu voir dans notre première partie, il semblerait qu'une privation en glucose (par l'intermédiaire d'un jeûne prolongé, d'un jeûne intermittent ou d'un régime cétogène) permet d'augmenter la mortalité des cellules cancéreuses, d'allonger la survie d'animaux avec une tumeur greffée, d'améliorer l'efficacité de traitements anticancéreux de radiothérapie ou de chimiothérapie. Ce genre de résultats précliniques incitent sûrement les patients à tenter d'introduire des régimes restrictifs dans leur mode de vie afin de lutter au mieux contre leur maladie. Toutefois, comme pour l'évaluation des médicaments, un principe cellulaire ou un modèle animal pré-clinique ne suffit pas pour conclure à une efficacité et une sécurité d'utilisation en clinique.

Nous avons donc cherché à faire une revue de la littérature la plus exhaustive possible pour savoir s'il existait des études cliniques qui avaient évalué l'efficacité et la sécurité des régimes restrictifs chez des patients traités pour différents types de cancer.

Méthode

La recherche se fait principalement sur pubmed ainsi que sur Google Scholar en utilisant une recherche par mots clés pour investiguer différents types de régimes restrictifs. Nous donc effectué les recherches suivantes :

- Prolonged fasted AND cancer
- Short term fasting AND cancer

- Intermittent fasting AND cancer
- Fasting mimetic diet AND cancer
- Ketogenic diet AND cancer

Nous avons ensuite effectué une sélection des articles en éliminant les articles qui ne correspondaient pas aux critères suivants :

- Des essais cliniques portant sur des patients atteints de cancer
- Des essais évaluant spécifiquement le régime en tant qu'intervention
- Des études publiées jusqu'à la date de notre analyse (notre recherche initiale couvrait la période jusqu'en septembre 2023)

Ensuite pour chaque type de régime, sur la base des articles sélectionnés nous avons extrait des informations essentielles telles que :

- Les caractéristiques des patients
- Les types de cancers étudiés
- Les protocoles de jeûne
- Les critères d'évaluation des résultats
- Les résultats principaux et les conclusions des auteurs.

Les données ont été organisées dans une base de données structurée pour faciliter l'analyse ultérieure.

Une fois les données collectées et organisées, nous avons procédé à une analyse systématique des résultats des essais cliniques, en mettant en évidence les tendances émergentes, les résultats significatifs et les implications cliniques.

RESULTATS

a - Jeûne continu : jeûne prolongé (≥ 48 hr) et jeûne de courte durée (Short Term Fasting)

Cette revue de la littérature commence avec une recherche sur pubmed sur le jeûne prolongé, avec les mots clés : "Prolonged fasted" et "cancer" (cf figure 26), nous utilisons également les mots clés « short term fasting » et « cancer ». Le « short term

fasting » ou STF est la traduction du « jeûne de courte durée », qui correspond, dans les études que nous avons retrouvées, à notre définition du jeûne prolongé.

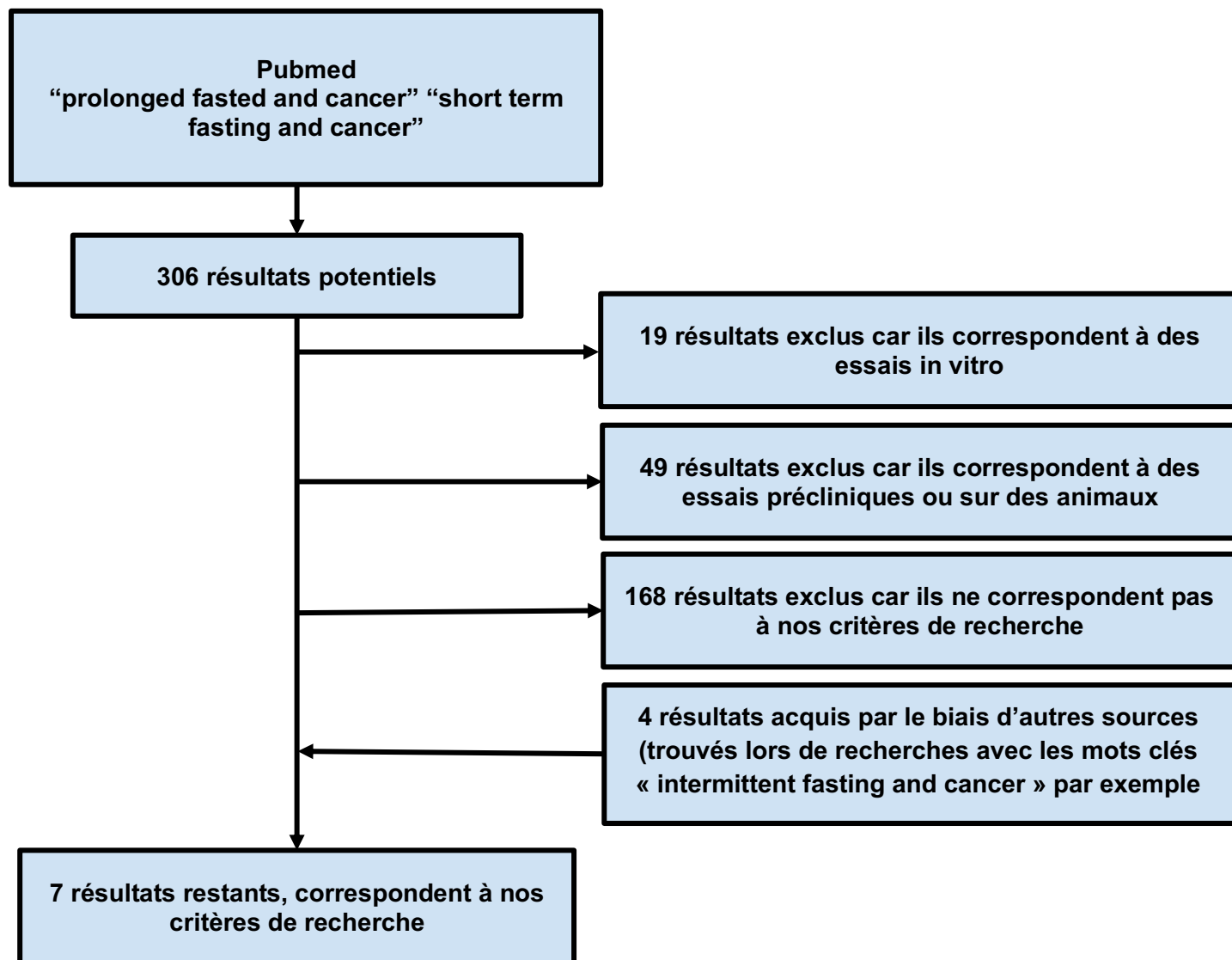
Avec ces mots clés il y a un total de 306 résultats : 19 articles d'études in vitro, 49 d'études précliniques chez l'animal et 237 articles de recherches sur l'homme. Finalement, ce sont 7 articles que nous conservons pour notre étude, avec un total de 5 études cliniques abouties. L'exclusion des 168 résultats se fait car ces derniers sont, soit des case report, soit des articles descriptifs ou encore des études qui ne concernent pas notre sujet.

Nous avons établi des critères de sélection stricts pour identifier les essais cliniques pertinents du jeûne prolongé en oncologie.

Les critères d'inclusion sont :

- Des essais cliniques portant sur des patients atteints de cancer
- Des essais évaluant spécifiquement le jeûne prolongé (supérieur ou égal à 48h) en tant qu'intervention
- Des études publiées jusqu'à la date de notre analyse (notre recherche initiale couvrait la période jusqu'en août 2023)

Figure 26 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le jeûne prolongé



Plusieurs points émergent lors de la lecture des résultats de ces essais cliniques :

- Réduction des effets secondaires des traitements
- Réduction de la taille tumorale
- Modulation des réponses immunitaires
- Faisabilité du jeûne continu

L'ensemble de ces études a concerné un total de 101 patients, un résumé des principaux résultats est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « prolonged fasting and cancer » et « short term fasting and cancer »

Type d'étude	Intervention	N	Démographie	Type de tumeur	Traitement	Résultat	Référence
Rapport de série de cas	A jeun à l'eau (48 à 140h) avant et/ou après (5 à 56h) CHX	10	7 femmes, 3 hommes ; âge médian de 61 ans (intervalle de 44 à 78 ans)	Cancer du sein (4), de la prostate (2), carcinome de l'ovaire, de l'utérus, du poumon non à petites cellules et adénocarcinome de l'œsophage (1 de chaque)	Docétaxel, Cyclophosphamide, Carboplatine, 5FU, Carboplatine, Paclitaxel, Gemcitabine, Doxorubicine	Réduction des événements indésirables associés à la chimiothérapie (CTCAE)	(90)
Intervention randomisée (NCT01304251)	Jeûne à l'eau 24h avant et après CHX	13	13 femmes ; âge médian de 52 ans (intervalle de 44 à 69 ans)	Cancer du sein HER2 négatif, stade II/III (13)	(Néo)-adjuvant docétaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide	Le jeûne a été bien toléré et a réduit la toxicité hématologique du CHX chez les patients BC HER2-négatifs ; récupération plus rapide des dommages à l'ADN dans les PBMC	(91)
Augmentation de dose randomisée (NCT00966364)	Jeûne à l'eau avant CHX pendant 24, 48 et 72 h (divisé en 48 pré-chimio et 24 post-chimio)	20	17 femmes, 3 hommes ; âge médian de 61 ans (intervalle de 31 à 75 ans)	Urothélial (6), sein (5) carcinome pulmonaire non à petites cellules (1), ovarien (6), utérin (2)	Gemcitabine, Cisplatine, Carboplatine, Paclitaxel, Trastuzumab	Critères de sécurité et de faisabilité respectés ; réduction des dommages à l'ADN dans les leucocytes de sujets à jeun pendant 48 h	(106)
Essai croisé randomisé (NCT01954836)	Groupe A : Jeûne de 60h pendant les trois premières des 6 chimiothérapies programmées puis nutrition normocalorique pendant les 3	34	34 femmes ; âge médian de 51 ans (intervalle de 35 à 70 ans)	Cancer de l'ovaire ou cancer du sein avec chimiothérapie programmée, 1er diagnostic ou récidive	Taxanes, Paclitaxel, Platines, Cyclophosphamide, Anthracyclines, Bevacizumab, Pertuzumab, Trastuzumab	Jeûne bien accepté, bien toléré. 0 la consultation finale, la majorité des patients ont rapporté une meilleure tolérance à la chimiothérapie	(93)

	chimiothérapies suivantes Groupe B : Nutrition inverse					ie avec STF, l'évaluation générale par le patient de l'efficacité du jeûne a révélé "bonne" ou "très bonne" pour 28 patients	
Etude contrôlée randomisée	Jeûne 48h - uniquement de l'eau pendant 24h avant et 24h après chaque cycle de chimiothérapie	24	Non renseigné	Cancer des ovaires, utérin et cervical	Non renseigné	Sécurité du jeûne à l'eau, la perte de poids et les hospitalisations imprévues étaient similaires entre les groupes de traitement, ce qui tend à montrer que le jeûne n'augmente pas la perte de poids	(92)
Essai croisé croisé (DRKS00011610)	mSTF (régime très faible en calories, 25% des besoins, composition cétogène) 96h de jeûne, terminé 1 jour après la chimiothérapie. 2 groupes : un uniquement mSTF, l'autre avec un KD normocalorique avant chaque période de mSTF, cela sur 4 cycles de chimiothérapie, puis régime normocalorique durant les cycles restants	51	30 patients ont terminé l'étude ; âge médian de 54 ans	Cancers gynécologiques confirmés histologiquement à tous les stades et subissant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante avec un minimum de 4 cycles du même protocole de chimiothérapie à 3 à 4 semaines d'intervalle	Chimiothérapie néoadjuvante à base d'Epirubicine/ Cyclophosphamide	Toxicités induites par la chimiothérapie Amélioration de la tolérance de la chimiothérapie	(94)
Etude interventionnelle multicentrique, randomisée, contrôlée à	Groupe 1 : jeûne répété à court terme avec un apport énergétique maximum de 350 à 400 kcal à	150	Femmes entre 18 et 75 ans	Cancer sein (120) et cancer de l'ovaire (30)	Epirubicine, Adriamycine, Cyclophosphamide, Paclitaxel, Docetaxel Carboplatine	Qualité de vie liée à la maladie	(107)

deux bras (NCT03162289)) ESSAI EN COURS jusqu'à 2025	jeun. Jours Groupe 2 : un régime normocalorique répété à court terme à base de plantes avec restriction des glucides raffinés				pour le cancer de l'ovaire		
---	--	--	--	--	----------------------------	--	--

Le premier article à mettre en lumière les effets du jeûne dans le cadre d'un traitement anticancéreux est celui de Safdie et al. en 2009(90). Il s'agit du report d'une série de 10 cas qui ont volontairement jeûnés avant (48 à 140h) ou après (5 à 56h) la chimiothérapie. Ces cas rapportent une bonne tolérance du jeûne, et une réduction des effets indésirables liés à la chimiothérapie.

De Groot et al. en 2015 (NCT00966364)(91) et Reidinger et coll. en 2020(92) ont également publiés des résultats sur des essais contrôlés randomisés avec des échantillons de, respectivement, 20 et 24 patients. De Groot a montré que les critères de faisabilité et de sécurité étaient respectés (pas d'évènement indésirable grave causé par le jeûne, pas d'aggravation de l'état clinique du patient durant le régime). L'étude de Reidinger a également montré la sécurité du jeûne à l'eau (l'eau est la seule substance ingérée durant ce type de régime), la perte de poids et les hospitalisations imprévues étaient similaires entre les groupes de traitement, ce qui tend à montrer que le jeûne n'augmente pas la perte de poids.

Concernant la faisabilité du jeûne et ses effets sur la qualité de vie, nous pouvons nous attarder sur l'article de Bauersfeld et Al. 2018(93), qui ont réalisé un essai clinique randomisé sur 34 personnes. Ils ont évalué les effets d'un jeûne avant la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du sein ou de l'ovaire. Ils ont pour cela fait deux groupes :

- Groupe A : Jeûne de 60h pendant les trois premières des 6 chimiothérapies programmées puis nutrition normocalorique pendant les 3 chimiothérapies suivantes
- Groupe B : séquence inversée

Les critères d'éligibilité comprenaient l'âge ≥ 18 ans ; IMC ≥ 19 kg/m² ; Statut de performance de l'OMS 0-2 ; espérance de vie prévue > 3 mois ; Les critères d'exclusion comprenaient : le diabète de type 1 ou un traitement insulinique intensifié ; infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie pulmonaire au cours des 3 derniers mois ; maladie cardiaque instable ; insuffisance rénale, antécédents de troubles de l'alimentation ; démence, psychose, mobilité physique réduite.

La période de jeûne a commencé 36 heures avant la chimiothérapie et s'est terminée 24 heures après la fin de la chimiothérapie, ce qui donne une période de jeûne total de 60 heures. Pendant la période de jeûne, les sujets ont reçu des quantités illimitées d'eau, de tisane, 2 x 100 cl de jus de légumes et de petites quantités standardisées de bouillon de légumes avec un apport énergétique quotidien total maximum de 350 kcal. L'observance du régime de jeûne a été évaluée par des appels téléphoniques et des entretiens personnels à la fin des cycles de chimiothérapie.

Les médicaments anticancéreux utilisés étaient des chimiothérapies associées ou pas à des anticorps monoclonaux. Les patientes recevaient des prémédications standard avant et après chimiothérapie.

Pour mesurer la qualité de vie liée à la santé, c'est l'échelle FACIT qui a été utilisée. L'essai a montré que le jeûne était sans danger et que tous les effets secondaires signalés étaient de faible intensité et à un niveau qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes.

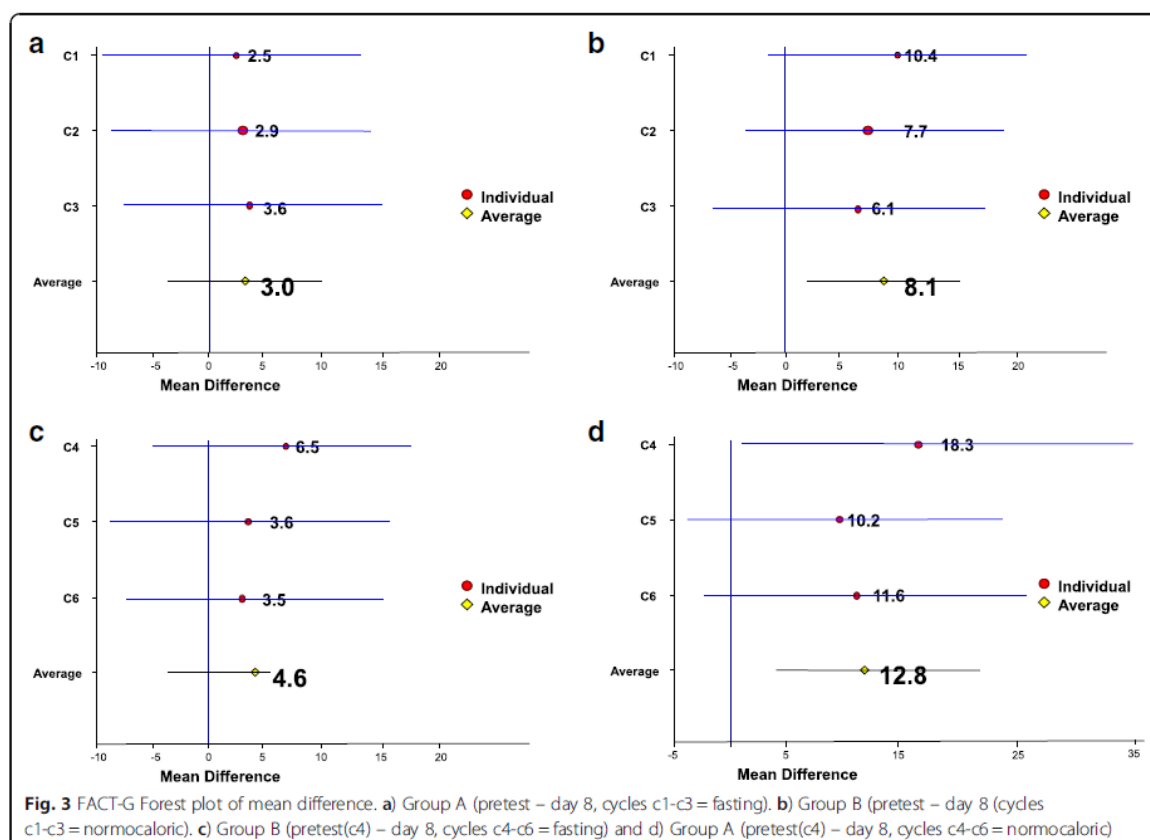
Au total 27 patientes ont été randomisées dans le groupe A et 23 dans le groupe B. Les effets indésirables mineurs au cours de tous les cycles, et principalement au cours du premier cycle de jeûne, comprennent des maux de tête (5×), la faim (5×), de légères nausées après la consommation de bouillon ou de jus (11×) et une réaction d'hypotension orthostatique. Aucun événement indésirable de grade III/IV selon les critères de toxicité courants n'a été documenté concernant la tolérance de la chimiothérapie.

Au niveau du poids corporel, la prise de poids est un problème courant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein/de l'ovaire traitées par chimiothérapie et en particulier par anthracyclines + taxanes. Dans cet essai, il n'y a eu aucun changement de poids significatif ($p > 0,3$). Le poids corporel moyen (IMC) des patients du groupe A était de 73 kg (26,1) au début et de 72,3 kg (25,8) à la fin de l'essai. Pour le

groupe B, les valeurs correspondantes sont 67,9 kg (23,7) et 68,5 kg (24,2). Il n'y a donc pas eu de perte de masse causée par le jeûne.

Sur une échelle générale de qualité de vie (FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy – General), le score à 8 jours post-chimiothérapie était significativement plus élevé durant la période avec nutrition normocalorique (C4-C6) que durant la période de jeûne (C1-C3) dans le groupe A (cf figure 27). Ce qui illustre que la chimiothérapie était globalement mieux tolérée lorsqu'elle est associée à un jeûne. On observe la même tendance mais non significative dans le groupe B. Toutefois, la différence du score FACT-G montrait que l'altération de la qualité de vie était cliniquement ressentie lorsque la chimiothérapie était administrée pendant la période de nutrition normocalorique mais pas pendant le jeûne.

Figure 27 : Evolution moyenne du score de qualité de vie post-chimiothérapie selon les séquences de traitement(93)



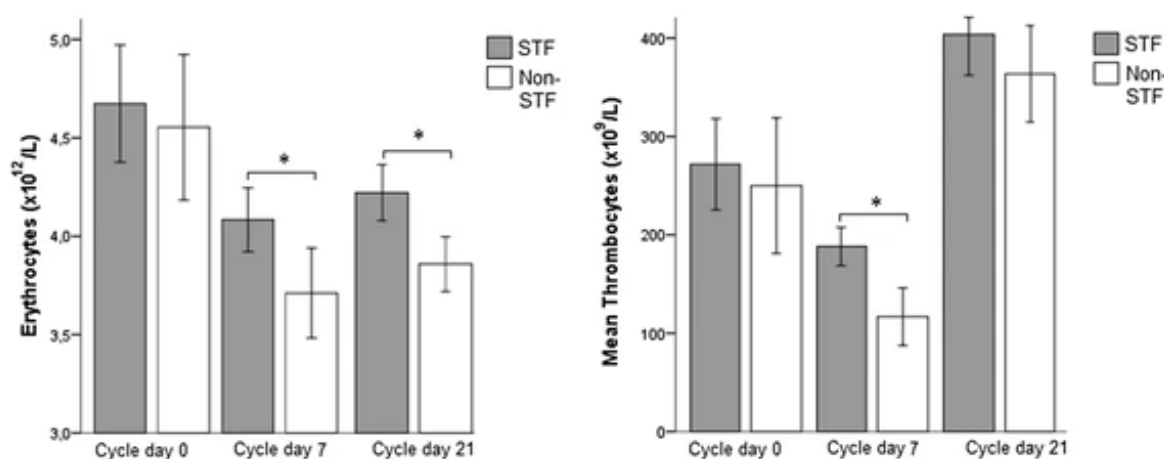
En général, le jeûne conduit à une meilleure tolérance à la chimiothérapie avec une

qualité de vie moins compromise et une fatigue réduite dans les 8 jours suivant la chimiothérapie.

Pour continuer d'étudier les effets du jeûne dans le cadre de la qualité de vie et de la chémiotoxicité, intéressons-nous à l'étude de De Groot et al. en 2015(91). Il s'agit d'une étude randomisée chez des femmes recevant une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein HER négatif. Elles étaient randomisées entre le bras jeûne (jeûne de 48 heures, 24h avant et 24h après le début de la chimiothérapie) et le bras non-jeûne (alimentation conformément aux directives pour une alimentation saine). La toxicité dans les deux groupes a été comparée, ainsi que les dommages sur l'ADN induits par la chimiothérapie dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) quantifiés par le niveau de γ -H2AX analysé par cytométrie en flux.

Un total de 13 patientes a été inclus, (âge médian = 52 ans), 7 ont été randomisées dans le bras jeûne, et 6 dans le bras non-jeûne. La toxicité hématologique sur les lignées érythrocytaires et plaquettes était moindre dans le bras jeûne (cf figure 28), en revanche il n'y avait pas de différence en termes de leucopénie et neutropénie. La toxicité non hématologique ne différait pas entre les groupes.

Figure 28 : Paramètres hématologiques comparés entre le groupe de jeûne (STF) et le groupe avec une alimentation standard



Les taux d'érythrocytes et de thrombocytes sont relevés jour 0 du cycle 0 puis au jour 7 et au jour 21 de chaque cycle de chimiothérapie.

Les niveaux de dommages sur l'ADN des leucocytes étaient moins importants dans le bras jeûne. Une baisse non significative du taux d'insuline était observée dans le

bras jeûne, en revanche le jeûne n'a pas été associé à une baisse du taux d'IGF-1 circulants, médiateur de la résistance différentielle au stress.

Les principales conclusions de cette étude étaient que le jeûne était bien toléré, sûr et avait des effets bénéfiques sur la toxicité hématologique et éventuellement sur les dommages à l'ADN dans les cellules saines (lymphocytes et cellules myéloïdes).

Bien que le jeûne ait été bien toléré, deux patients ont arrêté le jeûne après 3 cycles de chimiothérapie après avoir ressenti un effet secondaire (pyrosis et neutropénie fébrile récurrente, respectivement). Étant donné que ces effets secondaires ont persisté chez les deux patients au cours des 3 cycles suivants de chimiothérapie sans jeûne, ils pourraient ne pas être liés à celui-ci.

Cette dernière étude présente plusieurs limites, tout d'abord celle de la taille de l'échantillon bien sûr, ensuite celle de l'administration concomitante de Dexaméthasone, pour son effet antiémétique, qui peut être responsable de l'augmentation de la glycémie et de l'insulinémie.

Un essai clinique dont les résultats ont été publiés par Zorn et al. en 2020(94) décrit un essai croisé contrôlé sur 51 patientes atteintes de cancers gynécologiques.

Celles-ci ont jeûné pendant 96h au décours de la chimiothérapie (72 heures avant et 24 heures après la chimiothérapie) pendant 2 ou 3 cycles et pendant 2 ou 3 autres cycles ont suivi un régime normocalorique. Un régime cétogène a été ajouté avant chaque période de jeûne pour un deuxième groupe. Le jeûne était défini par un apport calorique de 25% par rapport aux besoins quotidiens. Trente patientes âgées de 30 à 74 ans (médiane de 54 ans) ont terminé l'étude, 16 dans le groupe jeune vs régime normocalorique et 14 dans le groupe jeune + régime cétogène vs normocalorique. Le critère principal de l'étude était d'évaluer l'influence du jeûne sur l'incidence des toxicités de grade III/IV, mais le faible nombre de toxicité sévère n'a pas permis d'évaluer ce critère. Il en ressort toutefois que la période de jeûne était associée à une diminution significative de l'incidence des mucites de grade I/II et notamment moins de report de cycles en raison de toxicité. Sur la base des auto-évaluations des patientes, on observait moins de céphalées et de fatigue durant les cycles avec jeûne. Les taux d'IGF-1 et d'insuline étaient significativement abaissés durant les périodes de jeûne. Aucune modification de la qualité de vie n'a été associée au jeûne. Une perte de poids significative était associée au jeûne, essentiellement due à une perte

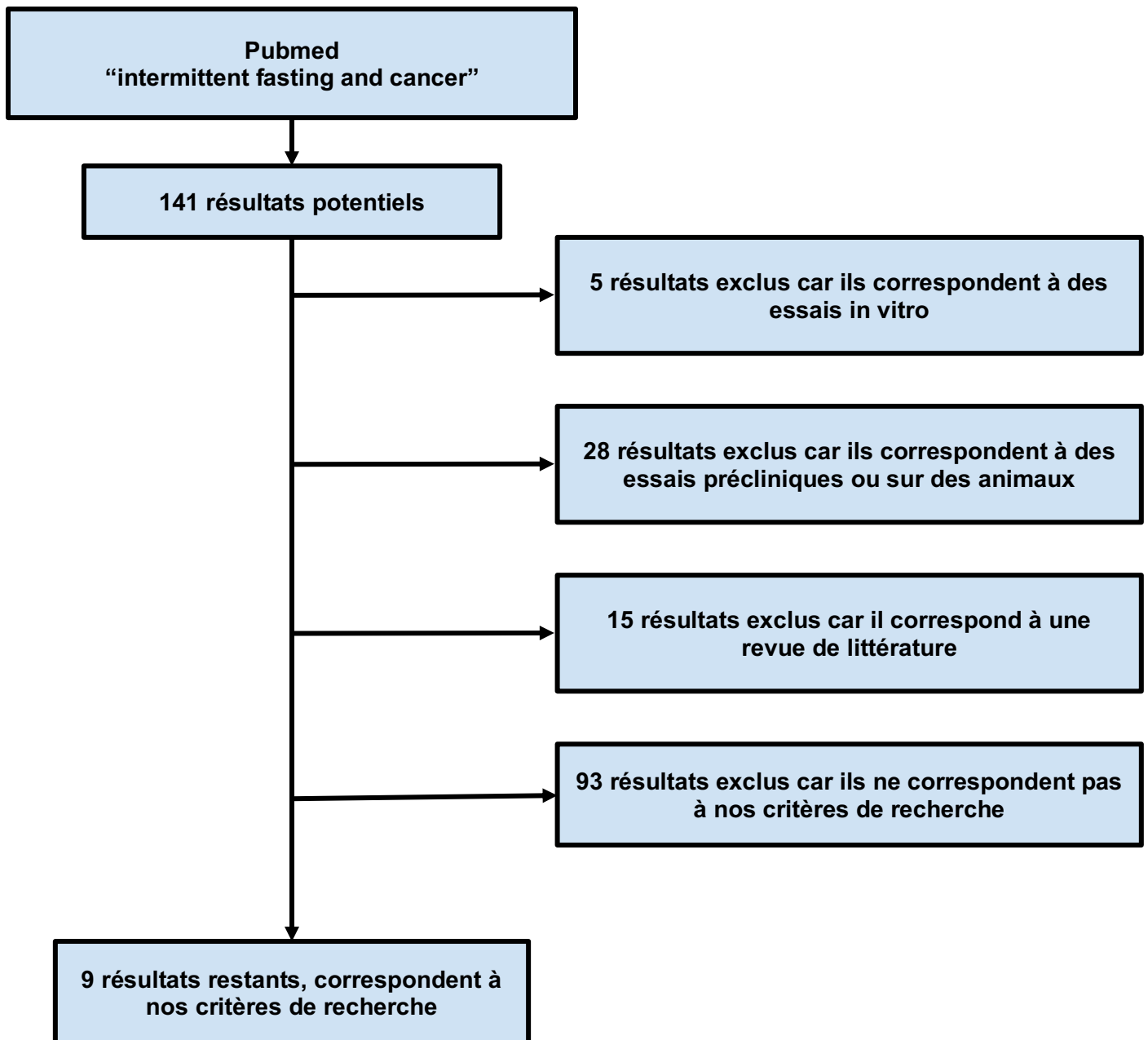
de masse grasse. La perte de poids n'était pas « compensée » par les périodes de régime normo calorique. L'ajout du régime cétogène avant les périodes de jeûne n'a ni réduit l'inconfort lié au jeûne ni amélioré l'observance de notre régime de jeûne. En conclusion, ce jeûne de courte durée qui s'apparente au jeûne prolongé, est sûr et réalisable, il peut réduire les toxicités induites par la chimiothérapie et améliorer la tolérance à la chimiothérapie, selon les conditions de cet essai.

Ces quelques études cliniques sont peu nombreuses et effectuées sur un faible nombre de personnes mais il semble selon les premiers résultats dont nous disposons, que le jeûne prolongé ou le jeûne de courte durée, effectué de manière encadré dans une population choisie de patients puisse être sûr et bénéfique, notamment sur la qualité de vie et la réduction des effets indésirables dû à la chimiothérapie. En revanche aucune étude n'a exploré l'effet du jeûne sur le contrôle de la maladie. De même, la perte de poids à long terme associée au jeûne n'a pas été évaluée. Un plus grand nombre d'essais cliniques randomisés sont nécessaires pour conclure aux bénéfices et à l'innocuité de cette pratique dans le cadre des traitements en oncologie.

b - Jeûne intermittent

Le jeûne intermittent évoqué ici suit notre définition de la partie II -b). La recherche bibliographique sur Pubmed révèle un total de 141 articles. Parmi ces articles, on compte 5 articles de recherches in vitro, 28 articles portants sur des études précliniques et 29 articles chez l'homme, on trouve également 15 revues de la littérature traitants du jeûne intermittent mais également sur d'autres régimes restrictifs. L'exclusion des 93 résultats se fait car ces derniers sont soit des case report, des articles descriptifs ou bien des études qui ne concernent pas notre sujet (cf figure 29).

Figure 29 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le jeûne intermittent et le cancer



Finalement, nous retenons 9 essais cliniques pertinents pour l'analyse de nos résultats :

- Un essai est terminé et aucun résultat n'est publié (NCT04626843 - Jeûne intermittent et LLC/SLL(95)),
- Deux essais sont en cours de recrutement :
 - (NCT05023967 - Metformine et jeûne nocturne chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce(94) et
 - NCT05259410 – Alimentation limitée dans le temps pendant la chimiothérapie pour le cancer du sein(96))
- Un essai a été suspendu pour des problèmes de manque de personnel (NCT 05327608 - Jeûne intermittent pour l'amélioration des résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-III recevant une chimiothérapie avant la chirurgie(97))
- Un essai n'a pas encore inclus de patient (NCT 04691999 - L'effet du jeûne intermittent sur la composition corporelle chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (EFFECT-BC)(97)).
- Deux essais sont actifs :
 - L'essai de Schmidt et al. (DRKS00031429)(98) qui évalue la qualité de vie, la tolérance à la chimiothérapie, et la potentielle augmentation d'efficacité de la chimiothérapie en association avec le jeûne intermittent chez 110 patientes traitées pour un cancer gynécologique. Un groupe de patientes suivent un jeûne intermittent (16h de jeûne au moins 5 jours par semaine pendant la chimio (jeûne au moins les deux jours précédant la chimio et le lendemain de la chimiothérapie) et un groupe de patientes qui suivent un régime standard normocalorique.
 - L'essai NCT04708860(99) qui étudie la faisabilité du jeûne nocturne prolongé, couplé à de l'exercice physique chez 30 femmes traitées pour un cancer métastatique ou non et traitées par Palbociclib ou Alpelisib.

Il reste finalement deux essais cliniques qui correspondent à nos critères de recherche avec un total de 85 patients étudiés (cf tableau 2).

**Tableau 2 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche
« intermittent fasting and cancer »**

Type d'étude	Intervention	N =	Démographie	Type de tumeur	Traitement	Résultat	Référence
Essai clinique contrôlé randomisé	<p>Groupe 1 : jeûne par intermittence pendant 3 j autour de la chimio, répétition toutes les 3 semaines pendant 4 cycles</p> <p>Groupe 2 : pas de jeûne, alimentation régulière</p>	48	24 femmes par groupe	Cancer du sein HER2 négatif	Chmiothérapie adjuvante (Doxorubicine, Cyclophosphamide)	La toxicité liée au tractus gastro-intestinal (GIT) a été réduite dans le groupe IF. Les paramètres hématologiques et les taux d'IGF1 n'ont montré aucune variation significative entre les deux groupes étudiés après le cycle 4. Il y a eu une augmentation significative des taux médians de glucose et d'insuline (P < 0,001 et P = 0,001, respectivement) dans le groupe NF. diminution significative du niveau médian d'insuline (P = 0,002) dans le groupe IF Bonne tolérance du régime IF	(101)
Etude de cohorte prospective	<p>Jeûne diurne n=4, patients qui n'ont pas jeûnés n =7 patients qui ont jeûnés moins de 20 jours n=13 patients qui ont jeûnés au moins 20 jours</p>	37	37 patients, 53 ans en moyenne	Cancer colorectal stade III ou IV	Protocole FOLFIRI, FOLFOX, Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab	Meilleure tolérance aux EI de la chimio pas de différence statistiquement significatives dans les variables de laboratoire pas de diminution significative des biomarqueurs CEA et LDH	(100)

L'essai clinique avec les résultats les plus récents est celui de Alshammari et al.(100) publié en janvier 2023. Cette étude a été réalisée chez des patients pratiquants le jeûne intermittent du ramadan qui est un jeûne diurne qui dure en moyenne une quinzaine d'heure par jour. L'objectif de l'étude était de comparer les données de toxicité (notamment hématotoxicité) et les marqueurs tumoraux (antigène carcino-embryonnaire (ACE) et taux de LDH) avant et au 30^{ème} jour du ramadan.

L'étude a inclus 37 patients atteints d'un cancer colorectal de stade III ou IV, traités par chimiothérapie +/- biothérapie dont 11 ont suivi le ramadan moins de 20 jours et 26 plus de 20 jours. La pratique du jeûne n'a révélé aucune modification significative ni des paramètres sanguins de toxicité, ni des biomarqueurs tumoraux non spécifiques LDH et ACE.

Une autre étude récente(101) dont les résultats ont paru en septembre 2022 teste un jeûne intermittent avec une fenêtre d'alimentation de 6 heures par jour. C'est un essai clinique contrôlé randomisé sur un échantillon de 48 patientes. Il s'agit de 2 groupes composés de 24 femmes atteintes de cancer du sein HER2 négatif, le premier groupe a été recruté pour jeûner par intermittence pendant trois jours consécutifs autour de la chimiothérapie pendant 18 heures par jour (de minuit à 18h) et manger pendant 6 heures par jour (de 18h à minuit). Ce jeûne a été répété toutes les 3 semaines pendant quatre cycles. Le deuxième groupe est un groupe témoin et suit un régime normocalorique. Les patientes sont traitées avec une chimiothérapie adjuvante (Doxorubicine ou Cyclophosphamide).

Cet essai a montré une diminution de la toxicité digestive dans le groupe jeûne intermittent, en revanche aucune différence en terme d'hématotoxicité. Le profil métabolique des patientes qui suivent le jeûne intermittent a été amélioré avec une réduction significative des taux d'insuline et de CRP dans le groupe de jeûne intermittent. En revanche le jeûne intermittent n'a engendré aucune modification significative entre les deux groupes sur les taux d'IGF1. De plus, dans le groupe de jeûne intermittent, on remarque une incidence de la constipation plus élevée par rapport au groupe témoin, un effet indésirable imputable au jeûne intermittent.

L'effet du jeûne intermittent repose donc sur un trop petit nombre de patients pour

pouvoir conclure à la sécurité et à l'innocuité du jeûne intermittent. Ces études et l'application de ce régime reposent sur la déclaration des patients, elles ont donc un faible intérêt en termes de preuve scientifique.

d - FMD (régime imitant le jeune)

Lors de la recherche sur pubmed avec les mots-clés "fasting mimetic diet and cancer" nous retrouvons un total de 22 résultats. Finalement, 21 résultats ne correspondent pas à nos critères de recherche (revues de la littératures, essais in vitro ou sur des animaux, rapports de cas ou articles n'abordant pas notre sujet d'étude). Nous ajoutons 5 essais cliniques trouvés par le biais de revues de la littérature sur le sujet du « FMD » et cancer (cf figure 30).

Figure 30 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le régime imitant le jeûne

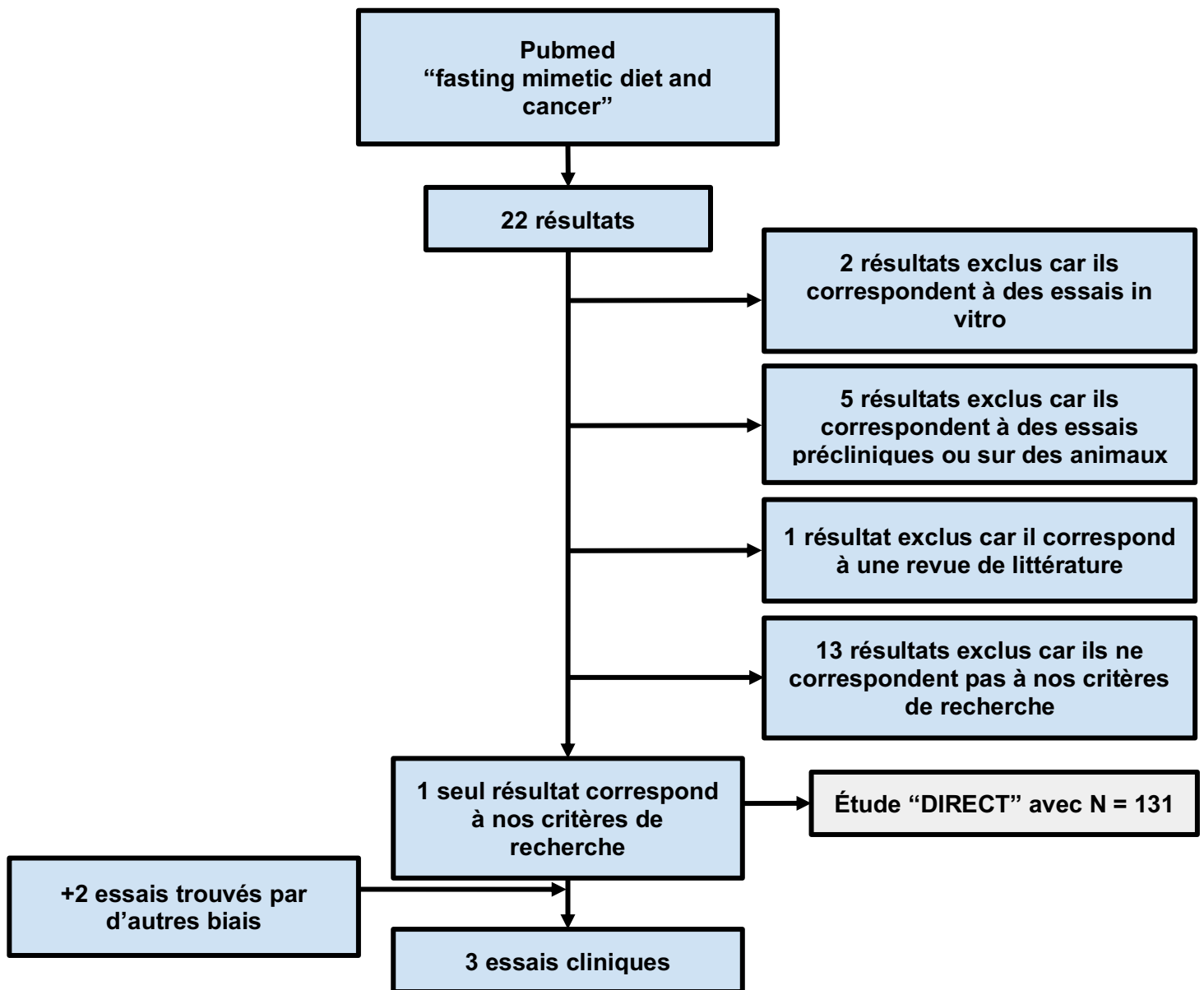


Tableau 3 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche « Fasting mimetic diet and cancer »

Type d'étude	Intervention	N =	Démographie	Type de tumeur	Traitement	Résultat	Référence
Phase II randomisée (NCT03595540)	FMD sur 5 jours	36	36 femmes ; âge médian de 51 ans (intervalle de 37 à 73 ans)	Cancer du sein métastatique HR+ (36)	Fulvestrant, Palbociclib, Exémestane, Trastuzumab, Pertuzumab, Létrozole, Agoniste de la GnRH, Abémaciclib, Tamoxifène, Evérolimus	Tolérance ; une qualité de vie améliorée ; réponse clinique partielle	(108)
Phase II multicentrique et randomisée (NCT02126449)	FMD sur 4 jours (3 jours avant et le jour du CHX)	131	131 femmes ; âge médian de 50 ans (plage de 27 à 71 ans)	Cancer du sein HER2 négatif de stade II/III (131)	Doxorubicine, Cyclophosphamide, Docétaxel, 5FU, Epirubicine + Dexaméthasone	Réponse radiologiquement complète ou partielle, la réponse pathologique de Miller et Payne 4/5 survient plus souvent chez les patients utilisant le FMD	(102)
Etude de mise en oeuvre pilote à 1 seul bras (NCT04292041)	FMD sur 4 jours, 1 fois par mois	35	35 hommes	Cancer de la prostate	Non renseigné	Faisabilité, variation du poids corporelle, de la tension artérielle	(109)

Parmi ces études, attardons-nous sur les résultats de l'étude de De Groot et al. en 2020(102), incluant un grand nombre de patients, l'étude DIRECT multicentrique randomisée de phase II.

Dans cette étude, il a été randomisé 131 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif de stade II/III, sans diabète et avec un IMC supérieur à 18 kg /m² , pour recevoir soit un régime imitant le jeûne, soit leur régime alimentaire habituel pendant 3 jours avant et le jour de la chimiothérapie néoadjuvante (4 jours au total). Ces régimes imitant le jeûne sont à base de plantes et comprennent principalement des glucides complexes et des graisses, tandis que les glucides simples sont pratiquement

absents et la teneur en protéines est faible.

Les traitements en cours lors de cette étude étaient doxorubicine, cyclophosphamide, docétaxel, 5FU, épirubicine + dexaméthasone.

Cette étude analyse plusieurs paramètres biologiques tels que la glycémie, l'insulinémie, la présence de corps cétoniques, les taux circulants d'IGF-1.

Nous nous intéressons en priorité aux résultats de ce jeûne sur les dommages sur l'ADN des cellules lymphocytes CD45+ et CD3+, nous constatons que l'augmentation des dommages à l'ADN après la chimiothérapie était significativement moindre dans les lymphocytes T CD45+ CD3+ des patients suivant le régime de jeûne par rapport aux patients suivant un régime alimentaire classique (P = 0,045). Cependant, les données de toxicité de l'analyse par protocole montrent que la toxicité de grade III/IV ne différait pas entre les patients conformes au régime imitant le jeûne (n = 22) et les patients du groupe témoin (n = 59) (cf figure 31).

Figure 31 : Toxicité de grade III/IV dans les deux groupes en intention de traiter et chez les patients qui respectaient le régime imitant le jeûne pendant au moins un demi-cycle de chimiothérapie par rapport aux patients témoins qui n'avaient pas jeûné de leur propre initiative(102).

Grade III/IV	FMD (N = 65)	FMD-C (N = 22)	FMD-NC (N = 43)	Control (N = 64)	P-value (ITT)	P-value (PP)
Total	31 (47.7%)	11 (50.0%)	20 (46.5%)	36 (56.3%)	0.331	0.539
Neutropenic fever	5 (7.7%)	1 (4.5%)	4 (9.3%)	5 (7.8%)	0.980	0.548
Neutropenia	19 (29.2%)	6 (27.3%)	13 (30.2%)	18 (28.1%)	0.890	0.777

FMD = fasting mimicking diet, C compliant, NC not compliant, ITT intention to treat, PP per protocol

De plus, la réponse pathologique de Miller et Payne 4/5 (perte de cellules tumorales de 90 à 100 %) s'est produite plus souvent chez les patients utilisant le régime imitant le jeûne dans les analyses que dans le groupe témoin. Plus les cycles de régime imitant le jeûne étaient terminés, plus les patients présentaient une réponse radiologique complète ou partielle au traitement (p= 0,035).

Il est important de noter que les patients utilisant le régime imitant le jeûne en complément de la chimiothérapie n'ont pas présenté plus d'événements indésirables de grade III/IV que les patients qui ne suivaient pas de régime, malgré le fait qu'on ne

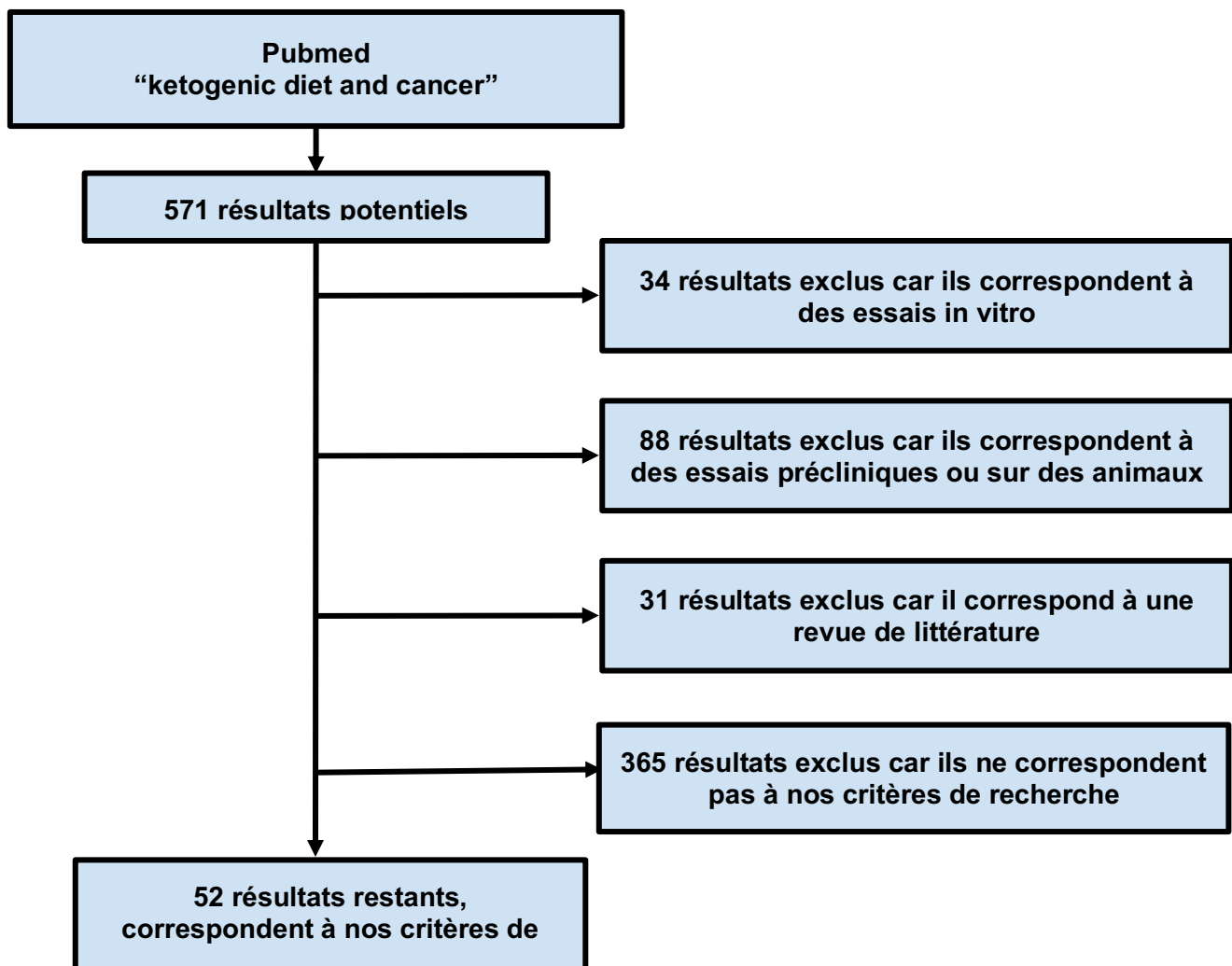
leur ait pas prescrit de dexaméthasone en association avec leur chimiothérapie.

Il est important de noter que parmi les résultats des essais cliniques sur le régime imitant le jeûne, le Pr. Valter D.Longo apparaît systématiquement dans le groupe de recherche, nous rappelons qu'il est le créateur et qu'il a commercialisé des produits alimentaires nécessaires pour suivre ce régime. Il faut tenir compte de ce conflit d'intérêt dans la présentation des résultats.

e - Régime cétogène

La recherche sur pubmed en renseignant les mots clés "ketogenic diet" et "cancer" a fourni 571 résultats. Parmi ceux-là, nous retrouvons 34 articles traitant du régime cétogène et des essais in vitro, nous retrouvons 88 articles sur des essais précliniques animaux combinés au régime cétogène. 135 études cliniques ressortent de nos recherches ainsi que 31 revues de la littérature sur le thème du régime cétogène et du cancer. Au total, nous retrouvons 52 essais cliniques qui correspondent à nos critères de recherche (cf figure 32). Nous excluons les rapports de cas et les essais cliniques avec $n < 10$. Parmi ces recherches nous excluons 365 résultats car ils sont hors sujet ou ne traitent pas des résultats d'un essai clinique, nous excluons également le terme de "régime d'Atkins" lorsqu'il n'est instauré dans le but de mettre l'organisme en état de cétose.

Figure 32 : Organigramme de ma recherche effectuée sur Pubmed sur le régime cétogène



Une synthèse des 52 études est présentée dans le tableau 4.

Sur l'ensemble des études, on retrouve seulement 15 essais cliniques randomisés, pour un total de 644 patients étudiés, qui est le plus fort niveau de preuve dont nous pouvons disposer ici.

**Tableau 4 : Études cliniques et résultats pertinents retrouvés lors de notre recherche
« Ketogenic diet and cancer »**

Type d'étude	Intervention	N =	Démographie	Type de tumeur	Traitement	Résultat	Référence
Essai de phase I, interventionnel	Régime cétogène avec consommation de moins de 50g de glucide par jour	20	âge >= 18 ans diagnostic histologique de glioblastome ou de gliosarcome	Glioblastome récurrent	Bevacizumab	Sécurité du régime cétogène chez les patients atteints de glioblastomes	(110)
Essai ouvert interventionnel	KD de 1 an	40	âge 18 ans. Gliome de haut grade récurrent ou progressif après échec d'au moins une ligne de traitement oncologique standard. Gliomatose cérébrale, y compris les patients refusant la radiothérapie	Gliome de haut grade	Non renseigné	Aucun résultat publié	(111)
Essai de phase 1, interventionnel	Régime cétogène + Ketocal 4:1	5	âge > 18 ans, tous sexe	Cancer du pancréas	Radiothérapie	Seulement 2 personnes ont terminées l'étude Observance sous optimale du KD donc mauvaise tolérance. Les patients sont entrés en cétose en moyenne au 3ème jour	(112)
Essai de phase 1, interventionnel	Régime cétogène + Ketocal 4:1	11	âge > 18 ans, tous sexe	CPNPC documenté histologiquement ou cytologiquement	Radiothérapie	Seulement 2 personnes ont terminées l'étude Observance sous optimale du KD donc mauvaise tolérance	(112)
Etude pilote	Régime cétogène	16	âge > 18 ans, tous sexe	Glioblastome	Radiothérapie et	Etude en cours	(113)

	avec restriction calorique				chimiothérapie standard		
Essai interventionnel	Régime d'Atkins modifié	11	âge > 18 ans, tous sexe Âge moyen 65 ans	Cancer métastatique	Pas de traitement de chimiothérapie concomittant	11 patients évaluable. Tous ont perdu du poids de manière significative, les tests hématologiques, biochimiques et lipidiques restant stables. Les scores de qualité de vie se sont légèrement améliorés. Le respect du régime alimentaire était difficile. Seuls trois patients ont continué leur régime au-delà de 16 semaines	(114)
Essai randomisé	1 groupe KD-IF (3 jours de KD (21-23 kcal/kg/j), suivis de 3 jours de jeûne et encore de 3 jours de KD) 1 groupe de régime standard	50	âge > 18 ans, tous sexe	Glioblastome récurrent	Réirradiation	Sur les 20 patients ayant terminé le KD-IF, 17 patients ont développé une cétose au jour 6 et les niveaux de glucose ont diminué de manière significative. KD-IF a été bien toléré avec une perte de poids modeste. Aucun événement indésirable grave imputable au régime alimentaire n'est survenu. Le KD-IF est réalisable et efficace pour induire la cétose chez les patients lourdement prétraités atteints de gliome récurrent. Cependant, le court programme rapporté ici n'a pas réussi à augmenter l'efficacité de la réirradiation.	(104)
Essai de phase 1, interventionnel	KD avec restriction calorique (1600kcal) pendant 6 mois	6	18 - 65 ans	Groupe 1 : GBM nouvellement diagnostiqué Groupe 2 : GBM récurrent	Groupe 1 avec Temozolomide et radiothérapie	Huit patients ont participé, 4 dans le groupe 1 et 4 dans le groupe 2. Cinq (62,5%) sujets ont terminé les 6 mois de traitement, 4/4 sujets dans le groupe 1 et 1/4 dans le groupe 2. La petite taille de l'échantillon limite les conclusions sur l'efficacité.	(115)
Essai de phase 1, interventionnel	Régime cétogène avec Ketocal 4:1 + radiothérapie	14	âge > 18 ans, tous sexe	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx documenté histologiquement ou	Radiothérapie	Aucun résultat publié	(116)

				cytologiquement			
Essai prospectif de phase I/II	Régime cétogène suivi d'un régime d'Atkins	14	âge > 18 ans, tous sexe	GBM nouvellement diagnostiqué	Radiothérapie + Temozolomide	Aucun résultat publié	(117)
Essai interventionnel	3 groupes : 1 régime cétogène, 1 régime standard, 1 régime à faible index glycémique (LOGI) Pendant 20 semaines	150	âge > 18 ans, femmes	Cancer du sein primitif ou récurrent	Non renseigné	Aucun résultat publié	(118)
Essai de phase 2 à un seul bras	Régime d'Atkins intermittent et modifié 2 jours de jeûne (calories < 20 % des besoins estimés calculés) entre 5 jours de régime Atkins modifié (glucides nets 20 g/j) chaque semaine	25	âge > 18 ans, tous sexe	GBM	Non renseigné	Vingt et un patients (84 %) ont terminé l'étude. Le régime a été bien toléré, avec deux événements indésirables de grade 3 (neutropénie, convulsions). Les mesures de l'activité systémique, notamment l'hémoglobine A1c, l'insuline et la masse grasse, ont diminué de manière significative, tandis que la masse maigre a augmenté.	(119)
Essai de phase 2	Groupe 1 : KD avec restriction calorique Groupe 2 : régime standard	42	18-65 ans, tous sexe	GBM	Non renseigné	Le traitement des patients atteints de GBM avec KD 4 : 1 utilisant un programme de remplacement total de repas avec des recettes standardisées a été bien toléré. La petite taille de l'échantillon limite les conclusions sur l'efficacité.	(120)
Essai de phase 1	3 groupes d'intervention : - Contrôle - Petit déjeuner	81	18-75 ans, tous sexe	Cancer tête et cou, rectum, sein	Radiothérapie	Chez les patientes atteintes d'un cancer rectal et du sein, la KD était significativement associée à une perte de masse grasse de 0,5 et 0,4 kg par semaine ($p = 0,00089$ et $8,49 \times 10^{-5}$, respectivement), sans	(103)

	cétogène suite à la radiothérapie - Régime cétogène pendant toute la période de RT					modification significative de la masse musculaire. Chez les patients HNC, la chimiothérapie concomitante était le prédicteur le plus puissant de la perte de poids corporel, de perte de graisse et de masse musculaire squelettique au cours de la RT, tandis que la consommation d'un KD était significativement associée à un gain de ces mesures. Ces résultats préliminaires confirment que les KD peuvent être consommés en toute sécurité pendant un traitement standard. Ils fournissent également une première indication importante selon laquelle les KD ayant un apport suffisant en acides aminés pourraient améliorer la composition corporelle pendant la RT chez les patients atteints d'un cancer curatif.	
Essai randomisé	Groupe 1 : régime pauvre en glucides Groupe 2 : régime faible en gras	10	>18 ans, femmes	Cancer du sein	Juste avant la chirurgie	Régime sûr et réalisable, quelques effets indésirables : crampes aux jambes, constipation, fatigue Perte de poids moyenne de 4 % par rapport à la ligne de base, p = 0,08; tous les patients ont spontanément diminué leur apport calorique, déficit énergétique moyen : 35 %, p < 0,01 par rapport à la valeur initiale 5 patients seulement ont terminés les 28 jours de régime	(121)
Essai de phase 1	Le régime Atkins modifié (MAD) comprend une quantité élevée de graisses, un nombre illimité de protéines et une quantité limitée de glucides (< 20	18	>18 ans, tous sexe	GBM récurrent de grade IV	Bevacizuma b	Aucun résultat publié	(122)

	g/jour)						
Essai de phase 1/2	Groupe 1 : régime cétogène Groupe 2 : régime standard	60	18 - 60 ans, tous sexe	Glioblastome multiforme confirmé histologiquement, grade 4	Chimiothérapie	Aucun résultat publié	(123)
Essai de phase 1/2	Groupe 1 : régime cétogène Groupe 2 : régime de routine	50	18 - 70 ans, tous sexe	PCNSL confirmé histopathologiquement	Methotrexate	Aucun résultat publié	(124)
Essai randomisé	Groupe 1 : Régime KD modifié, MKD : 80 % de matières grasses et 5 % de glucides (% des besoins énergétiques totaux par jour). Groupe 2 : Régime de triglycérides à chaîne moyenne, 75 % de matières grasses (dont 30 % d'acides gras à chaîne moyenne pris en complément) et 5 % de glucides (% des besoins énergétiques totaux par jour)	12	De 46 à 66 ans	Glioblastome	Non renseigné	Beaucoup d'abandon, quelques effets indésirables digestifs rapportés	(125)
Essai interventionnel	Régime cétogène avec restriction calorique	40	18-60 ans, tous sexe	Tumeurs malignes diagnostiquées/récidivantes	Non renseigné	Aucun résultat publié	(126)

Essai randomisé	Groupe 1 : régime cétogène + soins habituels Groupe 2 : régime standard + soins habituels Pendant 12 semaines	57	>19 ans Femmes	Cancers ovaire et endomètre	25% ont reçu une chimio en même temps	Un KD ne diminue pas la qualité de vie ; cela peut améliorer la fonction physique, augmenter l'énergie et diminuer les fringales spécifiques	(127)
Essai de phase 2	Régime cétogène pendant 8 semaines	12	>18 ans, hommes en surpoids	Cancer de la prostate	Non renseigné	Aucun résultat publié	(128)
Essai interventionnel	Atkins KD modifié	11	>18 ans, tous sexe	Gliome malin grade III ou IV	Témozolomide Radiothérapie	Aucun résultat publié	(129)
Essai randomisé	Groupe 1 : régime cétogène Groupe 2 : régime standard	19	>18 ans, femmes	Carcinome de l'endomètre	Sans traitement adjuvant	Etude en cours	(130)
Essai interventionnel	Régime cétogène	Non renseigné	Non renseigné	Tumeur cérébrale maligne/réfractaire	Non renseigné	Etude suspendus, trop peu de patients et trop de perdus de vue	(131)
Essai de phase 1	Régime cétogène	21	>18 ans, tous sexe	Glioblastome nouvellement ou récemment diagnostiqué	Témozolomide Radiothérapie	Etude en cours	(132)
Essai de phase 2	Groupe 1 : soins standards Groupe 2 : Régime cétogène Pendant 3 mois	20	>18 ans, tous sexe	Cancer du sein métastatique stade IV	Paclitaxel	Aucun résultat publié	(133)
Essai randomisé	Une combinaison	50	Groupe A (KD + IF) : 25	Gliome malin	Réirradiation	CR-KD a induit la cétose (élévation des corps cétoniques et réduction	(104)

é	de régime cétogène hypocalorique (CR-KD) et de jeûne intermittent (intervention) ou d'un régime standard (contrôle) 3 jours de CR-KD, 3 jours de jeûne zéro calorie, 3 jours de CRKD; la radiation s'est produite les jours 4 à 8 de ce protocole de 9 jours.		patients entre 39 et 71 ans, 23 glioblastomes et 2 tumeurs cérébrales de grade inférieur Groupe B (SD) : 25 patients entre 26 et 75 ans 18 glioblastomes et 7 tumeurs cérébrales de grade inférieur Quatre patients, 2 de chaque groupe, ont retiré leur consentement à l'essai avant le début du régime. Quatre patients ont arrêté le régime pendant le traitement (KD-IF : 3, SD : 1). Par conséquent, 20 patients ont complété le KD-IF et 22 patients le SD comme spécifié par le protocole			du glucose). CR-KD a été bien toléré sans événements indésirables graves. CR-KD a favorisé une perte de poids statistiquement plus importante que le groupe témoin. Ni la survie sans progression à 6 mois ni la survie globale n'étaient différentes entre les 2 groupes. Aucune différence entre les groupes n'a été observée pour l'insuline, l'IGF-1, le cholestérol, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité ou le cholestérol des lipoprotéines de basse densité.	
Essai de phase 2	Régime à base de	25	25 patients avec une	Astrocytome stade II à IV	Non renseigné	48 % ont suivi le régime tel que prescrit et 72 % l'ont suivi 6 jours sur	(119)

	gliome Atkins (GLAD) pendant 8 semaines. Chaque semaine comprend 2 jours de jeûne (<20 % des besoins énergétiques) entre 5 jours de régime Atkins modifié (≤ 20 g de glucides par jour).		maladie stable après chimiothérapie adjuvante			7 par semaine. L'intervention a été jugée sûre et bien tolérée. Le régime a entraîné une augmentation des concentrations de bêta hydroxybutyrate et d'acétone (corps cétonique) dans le cerveau lésionnel et controlatéral. Il y a eu des diminutions prépost de l'hémoglobine A1c et de l'insuline sérique. Il n'y a eu aucune différence concernant le lactate, l'acide Nacétylaspartique ou d'autres métabolites au cours de l'étude	
Essai de phase 2	KD (moins de 70 g de CHO par jour) avec des produits d'épicerie normaux et approvisionnement en additifs alimentaires pour mélanger un shake protéiné/graisse afin de simplifier la période d'intervention de 3 mois.	16	Non renseigné	Cancer du sein, de l'oesophage, de la prostate, du poumon, de l'ovaire, tumeur des cellules de la granulosa, carcinome de la parotide, ostéosarcome (mâchoire), carcinome de la thyroïde, carcinome du côlon, endomètre.	Chimioradiothérapie	Le cholestérol sanguin a été considérablement réduit. Les leucocytes sanguins ont augmenté de manière significative. Un patient n'a pas toléré le régime et a abandonné dans les 3 jours. Parmi ceux qui ont toléré le régime, deux patients sont décédés prématurément, un a arrêté après 2 semaines pour des raisons personnelles, un s'est senti incapable de suivre le régime après 4 semaines, un a arrêté après 6 semaines et deux ont arrêté après 7 et 8 semaines en raison de la progression du régime. la maladie, un a dû arrêter après 6 semaines pour reprendre la chimiothérapie et cinq ont terminé la période d'intervention de 3 mois. Ces cinq personnes et celle qui a repris la chimiothérapie après 6 semaines rapportent une amélioration du fonctionnement émotionnel et moins d'insomnie, tandis que plusieurs autres paramètres de qualité de vie sont restés stables ou se sont dégradés, reflétant leur maladie très avancée. À l'exception	(134)

						de la constipation et de la fatigue temporaires, nous n'avons trouvé aucun effet secondaire indésirable grave, notamment aucun changement dans le taux de cholestérol ou de lipides sanguins.	
Essai randomisé	Groupe KD ou groupe témoin pendant 12 semaines	80	Femmes	Cancer du sein	Chimioradiothérapie (pas de détail)	Diminution de l'IMC, du poids, du % de graisse, de la glycémie à jeun, des niveaux d'insuline, ↑QDV, aucune différence dans le taux de réponse chez les patients métastatiques mais diminution taille tumorale	(75)
Etude retrospective	Régime cétogène	53	Non renseigné	Gliome	Chimioradiothérapie	Les taux de glucose sérique étaient réduits et le régime alimentaire était sûr/réalisable. La restriction alimentaire en glucides via un KD réduit considérablement les taux de glucose sérique, même en association avec des stéroïdes à forte dose	(135)
Etude de faisabilité / sécurité	< 20 g de glucides/jour régime + marche (≥ 30 min pendant 5 jours/semaine) × 6 mois	42	Hommes	Cancer de la prostate	Non renseigné	↓poids, ↓masse grasse, ↓% de graisse corporelle, ↓résistance à l'insuline, ↓hémoglobine A1c, ↑HDL, ↓TG, ↓HDL, aucune différence dans le PSA	(136)
Essai randomisé	Régime cétogène	23	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Etude en cours	(137)
Essai randomisé	Régime cétogène	40	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Etude en cours	(138)
Essai interventionnel	Total n = 27 Bras A : n = 9 Bras B : n = 9 Bras C : n = 9 Intervention de 14j	27	14 hommes, 13 femmes	Estomac, Oesophage, Colorectal	Non renseigné	L'état nutritionnel est resté dans les limites normales. Aucun des changements de LI observés entre et au sein des trois bras de l'essai ne s'est révélé statistiquement significatif. Nous n'avons donc pas réussi à prouver que le glucose stimule ou que les lipides inhibent systématiquement la prolifération tumorale, malgré une tendance dans ce sens. Aucune différence de	(139)

						groupe n'a été observée dans la fraction de phase S du cycle cellulaire	
Essai interventionnel	Régime cétogène	20	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Etude en cours	(140)
Essai randomisé	Groupe 1 : Régime cétogène	10	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Etude en cours	(141)
	Groupe 2 : Régime standard	6					
Essai randomisé	Régime conventionnel fournissant 35 kcal non protéiques et 1,1 g de protéines/kg par jour (groupe A, n = 11), soit un régime liquide artificiel enrichi en graisses (20 kcal non protéiques) /kg par jour plus des repas normaux (groupe B, n = 12) pendant une période de huit semaines, soit du premier au troisième cycle de chimiothérapie	23	Non renseigné	Carcinomes gastrointestinaux	Chimiothérapie	La consommation de calories non protéiques ne différait pas significativement entre les deux groupes de patients. Un gain de poids moyen dans le groupe B contrastait avec une perte de poids moyenne dans le groupe A après quatre (P < 0,01) et huit semaines (P < 0,05). La masse maigre a montré une différence intergroupe en faveur du groupe B après huit semaines (P < 0,05). La masse cellulaire corporelle a été maintenue tout au long de l'étude dans le groupe B, mais a diminué de manière significative jusqu'aux semaines 4 et 8 dans le groupe A (différence intergroupe : P < 0,05 et 0,01, respectivement). Une diminution du nombre total de lymphocytes de 559 cellules/mul s'est produite avec le régime enrichi en graisses (P < 0,05). Plusieurs aspects de la qualité de vie ont été jugés meilleurs dans le groupe B que dans le groupe A, même si toutes les différences n'ont pas atteint une signification statistique.	(142)
Essai interventionnel	Régime cétogène	60	Non renseigné	Carcinome rénal	Nivolumab	Etude en cours	(143)
Essai	Régime	15	Non	Gliomes de	Non	Etude en cours	(144)

interventionnel	cétogène		renseigné	haut grade avec métastases cérébrales	renseigné		
Essai randomisé	Régime céto-gène	24	Non renseigné	Métastases cérébrales	Non renseigné	Etude en cours	(145)
Etude de série de cas	Les glucides limités à 10 g/jour pendant la première semaine, à 20 g/jour à partir de la deuxième semaine pendant trois mois et à 30 g/jour par la suite	37	15 hommes, 22 femmes âge moyen 54 ans	Stade IV	Hétérogène	Aucun événement indésirable grave associé au régime n'a été observé. Le total des corps cétoniques a augmenté de manière significative et les taux de sucre dans le sang à jeun et d'insuline ont été significativement supprimés pendant trois mois après la fin de l'étude.	(146)
Essai randomisé	Groupe 1 : régime céto-gène modifié (10% de glucides) Groupe 2 : régime standard Pendant 4 mois	36	Non renseigné	Cancer stade II et III (sein, prostate, colorectal, poumon)	Non renseigné	La qualité de vie et la santé mentale des patients atteints de cancer dans le groupe de traitement ont été considérablement augmentées et améliorées grâce à l'utilisation du régime. La plupart des personnes du groupe de traitement ont atteint et maintenu la cétose après 2 semaines. L'âge, le sexe et l'état de la maladie semblaient affecter la période d'adaptation céto en termes de temps nécessaire à l'adaptation céto. Les hommes, ainsi que les stades de cancer et les âges les moins avancés se sont adaptés plus rapidement à l'état de cétose	(147)
Essai prospectif de phase 1/2	Cétogène 4:1 × 6 semaines avec radiothérapie /chimiothérapie suivie d'un régime Atkins modifié (MAD) pendant une	14	18 à 80 ans, tous sexe	GBM	Témozolomide + radiothérapie	Pas de résultat, écarts excessifs du protocole en raison de la nature stricte des exigences alimentaires	(117)

	chimiothérapie mensuelle × 12 mois						
Etude prospective de sécurité et de faisabilité	Formule KD entièrement liquide (LQ) avec un rapport alimentaire de 4: 1, puis progressivement régime KD avec des repas strictement préparés, pendant 3 mois	14	Population pédiatrique <18 ans	GBM	Non renseigné	Effets indésirables légers et transitoires (troubles intestinaux) Faisabilité difficilement interprétable car seulement 2 patients ont survécus à la période d'étude de 3 mois	(148)
Etude retrospective	Environ 20g de glucides par jour	29	> 18 ans, médiane 52 ans	Astrocytomes de grade II à IV	Témozolomide + radiothérapie	Un régime Atkins modifié est réalisable et sans danger pour les patients atteints de gliome pendant un traitement de radiothérapie et de chimiothérapie. La cétose pourrait jouer un rôle de sensibilisateur aux radiations	(149)
Essai de phase 2	Groupe 1 : régime standard Groupe 2 : régime cétogène avec 4% de l'énergie provenant des glucides, 16% des protéines et 80% des lipides, programme 1,75 : 1	18	11 Hommes, 7 Femmes	Cancer pancréatobiliaire	Post-pancréatectomie	Sécurité et faisabilité de l'utilisation postopératoire du régime cétogène Elevation modérée des corps cétoniques avec ce régime	(150)
Essai randomisé	Groupe 1 : irinotécan + régime cétogène (n=259) Groupe 2 :	518	Femmes de 18 à 70 ans	Cancer du sein localement récurrent ou métastatique HER2 négatif	Anthracyclines et taxanes	Résultats non disponibles, évaluation de la qualité de vie des patients, de la chimiosensibilité, bénéfices cliniques	(151)

	irinotécan + régime normal (n=259)						
Essai randomisé	Groupe 1 : régime cétogène de 2 semaines + Létrozole Groupe 2 : régime standard + Létrozole	31	Femmes ménopausées	Cancer du sein à récepteurs d'oestrogènes positifs et HER2 négatifs	Létrozole	Etude en cours, fin prévue en 2025	(152)
Essai croisé contrôlé	mSTF (régime très faible en calories, 25% des besoins, composition cétogène) 96h de jeûne, terminé 1 jour après la chimiothérapie 2 groupes : un uniquement mSTF, l'autre avec un KD normocalorique avant chaque période de mSTF, cela sur 4 cycles de chimiothérapie, puis régime normocalorique durant les cycles restants	30	Femmes entre 30 et 74 ans, médiane 54 ans	Cancer gynécologique	Chimiothérapie avec un minimum de 4 cycles Chimiothérapie néoadjuvante à base d'épirubicine/ cyclophosphamide	Le KD en tant que régime de soutien au jeûne n'a ni réduit l'inconfort lié au jeûne ni amélioré l'observance de notre régime de jeûne. Pas de changement significatif lié au régime cétogène dans la qualité de vie	(94)
Essai randomisé	Groupe 1 : régime cétogène, moins de 20g de glucide/jour Groupe 2 :	83	Hommes > 20 ans	Cancer de la prostate récidivant	Pas de traitement en cours	Régime sûr et réalisable chez les malades du cancer de la prostate Perte de poids et amélioration des paramètres métaboliques, pas d'effet négatif sur la croissance tumorale de la	(153)

	régime standard					prostatePas d'impact sur la cinétique de la PSA (critère de jugement principal)	
--	-----------------	--	--	--	--	---	--

Détaillons les résultats de certaines études pertinentes :

- **L'étude de Klement R. et al. en 2021**(103)

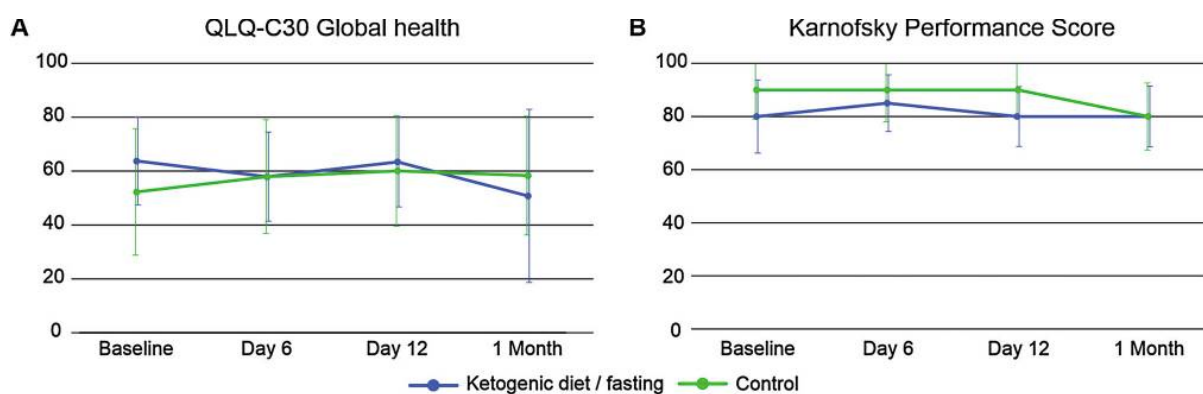
Cet essai a été effectué sur une population de 81 patients âgés entre 18 et 75 ans subissant une radiothérapie dans le cadre du traitement d'un cancer de la tête et du cou, du rectum ou du sein. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact d'un régime cétogène sur la composition corporelle. Cette étude a voulu faire la distinction entre la perte de masse grasse et la masse maigre des patients, pour cela, il y a eu trois groupes d'intervention (un groupe contrôle, un groupe prenant seulement un petit déjeuner cétogène avec une boisson cétogène les matins de jours de radiothérapie et un groupe suivant le régime cétogène pendant toute la période de radiothérapie). Elle montre des résultats positifs : chez les patients atteints d'un cancer rectal et du sein, le régime cétogène associé à un traitement par radiothérapie était significativement associée à une perte de masse grasse de 0,5 et 0,4 kg par semaine ($p = 0,00089$ et $8,49 \times 10^{-5}$, respectivement), sans modification significative de la masse musculaire. Chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou, la chimiothérapie concomitante était le prédicteur le plus puissant de la perte de graisse et de masse musculaire squelettique au cours de la radiothérapie, tandis que la consommation d'un régime cétogène était significativement associée à un gain de ces mesures.

- **L'étude ERGO2 de Voss et al. en 2020**(104)

Cet essai a été effectué sur un échantillon de 50 patients atteints de glioblastomes récidivants et subissant une radiothérapie. Ces patients ont été divisés en deux groupes d'intervention : un groupe de patients suivants un régime standard et un groupe suivant un régime cétogène associé à un jeûne intermittent (KD-IF) comprenant 3 jours de régime cétogène (KD : 21 à 23 kcal/kg/j, apport en glucides limité à 50 g/j), suivis de 3 jours de jeûne et à nouveau de 3 jours de KD. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact d'un régime cétogène sur l'efficacité de la radiothérapie. Le critère principal d'évaluation était l'évaluation de la survie sans progression améliorée par le régime cétogène par rapport au régime standard. L'étude

n'a pas atteint son critère d'évaluation principal mais a cependant pu montrer des résultats sur la qualité de vie. En effet, les scores QLQ-C30 et de Karnofsky ont pu démontrer la faisabilité de ce type de régime sur l'échantillon de patient car il n'y a pas eu de différence significative sur les mesures de la qualité de vie (cf figure 33). De plus, aucun évènement indésirable imputable au régime n'a été rapporté lors de cet essai.

Figure 33 : Mesure des scores QLQ-C30 Global Health et Karnofsky Performance Score (KPS) sur la santé globale et les activités de la vie quotidienne(104)



A : Sur 30 questions concernant la santé globale des patients, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de traitement au cours de l'essai (évalué sur 1 mois).

B : Le KPS n'a pas montré de différence significative dans les activités de la vie quotidienne entre les deux groupes de traitement

Plusieurs résultats émergent de cet essai, notamment :

- Le régime cétogène couplé à la restriction calorique a été efficace pour induire un état de cétose, il a été bien toléré sans induire d'effets indésirables graves et a provoqué une perte de poids significative.
- La survie globale et la survie sans progression n'ont pas été statistiquement modifiés chez les patients suivant le régime cétogène hypocalorique combiné au jeûne intermittent
- Aucune différence n'a été observée concernant les paramètres biologiques tels que l'insuline, l'IGF-1, le cholestérol.

Cette étude montre uniquement la faisabilité du régime cétogène hypocalorique chez ces patients atteints de gliome mais il ne permet pas de conclure à un potentiel effet bénéfique de celui-ci sur la tumeur. Le bénéfice attendu est donc faible comparé aux

contraintes imposées par un tel régime restrictif, sur ce groupe de patients.

- L'étude de Khodabakhshi et al 2020(75).

Pendant 12 semaines, 80 femmes atteintes du cancer du sein ont été randomisées pour suivre, soit un régime cétogène restreint en calories (n=40), soit un régime standard (n=40).

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact d'un régime cétogène sur la qualité de vie et sur l'activité physique des patientes.

Au total 60 patientes ont pu être évaluées (30 dans chaque groupe). L'étude ne met pas en évidence de différence significative de qualité de vie à 12 semaines.

En revanche, il a été observé une amélioration significative des paramètres biologiques chez les patientes suivant le régime cétogène (diminution de l'insulinémie, diminution du pourcentage de masse grasse, diminution des biomarqueurs inflammatoires et des facteurs de croissance).

Il ressort donc à la lecture des données disponibles que les effets d'un régime cétogène observés sur des modèles précliniques ne se confirment pas en clinique. Que ce soit en terme d'efficacité antitumorale, ou de qualité de vie. Le bénéfice qui peut être retenu est une diminution de la masse grasse, mais associée à une perte globale de poids, ce qui nécessiterait un encadrement strict des patients.

En outre, le régime cétogène n'est pas dénué d'inconvénient. Comme rapporté dans plusieurs essais cliniques, quelques effets indésirables imputables au régime cétogène sont relevés. La "grippe céto" est un effet attendu lors des premiers jours du régime cétogène, on décrit des maux de tête, de la fatigue, des nausées, des étourdissements, un « brouillard cérébral », de l'inconfort gastro-intestinal, une diminution de l'énergie, une sensation d'évanouissement et des altérations du rythme cardiaque peuvent même subvenir. Les symptômes signalés culminent au début et diminuent après 4 semaines(105). Ce type de symptômes peuvent être à l'origine d'un retrait prématuré de patients faisant partie des essais.

Le régime cétogène étant majoritairement composé de lipides, des essais ont exploré le profil métabolique des patients. Ceux-là montrent qu'il n'y a globalement pas d'augmentation significative ni du cholestérol total ni du cholestérol LDL dans les bras

d'intervention de régime cétogène par rapport aux groupes contrôles, c'est notamment le cas de l'essai clinique randomisé de Voss et coll en 2020(104) portant sur 50 patients.

Rappelons que le régime cétogène sera contre-indiqué chez les patients souffrants de troubles du métabolisme lipidique (troubles de la cétogénèse, troubles de la cétolyse, troubles de l'oxydation des acides gras, troubles de la glycogénèse, troubles de la production d'insuline par le pancréas). Ces patients s'exposent à un risque d'hypoglycémie ou d'acidoses potentiellement graves(78).

Notons aussi que les résultats de ces études présentent des biais importants, notamment en raison de la faible quantité d'études cliniques randomisées. De même, les données disponibles concernent une faible quantité de patients et sur une population très hétérogène. Malgré des résultats parfois concluants au niveau précliniques ou même au niveau biologique, il est très difficile de conclure à une efficacité clinique du régime cétogène dans le cadre du cancer. À l'avenir, les régimes cétogènes devront être étudiés dans un contexte présentant des conditions de malignité moins hétérogènes, telles que l'exploration de types de cancer similaires et l'utilisation d'un type similaire de modalités de traitement.

Discussion/Conclusion

L'objectif de notre revue de la littérature était de faire un état des lieux des approches des régimes restrictifs dans le contexte du traitement du cancer. Nous avons analysé les preuves scientifiques disponibles, examiné les pratiques actuelles et résumé les défis et opportunités liés à l'intégration de ces régimes dans la prise en charge du cancer.

Nos investigations ont mis en lumière la diversité des régimes restrictifs disponibles, tels que le jeûne continu, le jeûne intermittent, les régimes faibles en glucides et les régimes cétogènes. Nous avons constaté que ces régimes suscitent un intérêt croissant. La principale crainte avec les régimes en oncologie repose sur le risque de dénutrition et de cachexie qui est synonyme d'une augmentation du risque de toxicité liée aux traitements et d'un effet péjoratif sur la survie. C'est pourquoi, l'approche des régimes restrictifs est déconseillée par la plupart des oncologues. Or si les patients sont convaincus du bénéfice d'une pratique (régime ou thérapeutique alternative), ils y auront recours contre l'avis médical. C'est pourquoi il est important de savoir ce qui motive les patients à pratiquer un régime restrictif, quels en sont les bénéfices attendus et les risques encourus.

Nous avons pu mettre en évidence un rationnel biologique et préclinique qui supporte l'engouement des patients atteints de cancer pour les régimes restrictifs.

En effet, si on se limite aux données précliniques, on retient les effets bénéfiques suivants :

- Jeûne (prolongé ou intermittent) :
 - Effet antitumoral
 - Augmentation de l'efficacité des anticancéreux
 - Diminution de la toxicité des anticancéreux

- Régime cétogène :
 - Effet antitumoral propre
 - Augmentation de l'efficacité de la radiothérapie
 - Amélioration de la composition corporelle au profit de la masse maigre

Ces observations permettent de mieux comprendre la démarche des patients, qui pourraient avoir recours à différents régimes restrictifs.

En revanche, les bénéfices cliniques ne sont pas démontrés. Nous avons pu observer la faisabilité de ces régimes sans pouvoir conclure à leur efficacité en tant que traitement anti-tumoral, ni en tant que chimioprotecteur.

Ce que nous pourrions dire en synthèse sur le jeûne continu/prolongé :

- Ne se pratique pas sur plus de 96 heures, avec un maintien de l'hydratation et un apport calorique minimal sous forme de bouillons de légume.
- Il semble faisable dans ces conditions
- Il est bien toléré
- N'est pas associé à une perte de poids
- Pas de preuve d'amélioration des effets indésirables liés à la chimiothérapie
- On observe une tendance à une meilleure qualité de vie.

Ce que nous pouvons retenir sur le régime cétogène :

- Il semble plus compliqué à mettre en œuvre qu'un jeûne prolongé
- Il semble associé à une modification de la composition corporelle, mais dans le cadre d'une perte globale de poids
- Il n'a pas démontré d'effet anticancéreux
- Il n'a pas démontré de bénéfice sur la toxicité ni la qualité de vie

Toutes ces données sont à prendre de façon très relative, en cause, la faible quantité de données cliniques à haut niveau de preuve et le manque d'homogénéité de celles-ci. Cela peut s'expliquer par le coût de ces études cliniques, peu financées par les groupes pharmaceutiques, ainsi que par l'impossibilité de mener ces études randomisées en double aveugle dont les résultats seraient bien plus fiables.

En conclusion, cette thèse souligne l'importance d'une approche prudente et basée sur des preuves dans l'intégration des régimes restrictifs en oncologie. Un renforcement de la recherche, en particulier des études cliniques de grande envergure est nécessaire, afin de mieux comprendre les mécanismes d'action, l'efficacité et la

sécurité de ces régimes. Il est essentiel d'établir des lignes directrices basées sur des données probantes pour orienter les praticiens et les patients dans leur décision d'utiliser ou non ces régimes en complément des traitements conventionnels.

Enfin, une communication transparente et équilibrée entre les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias et les patients est cruciale pour éviter les idées préconçues et garantir une prise de décision éclairée et personnalisée.

Afin de livrer un avis personnel, je dirais que la mise en place d'un régime restrictif doit se faire dans le cadre d'une entente entre le patient et tous les acteurs de sa prise en charge. Cependant, au comptoir de mon officine, si je considère que le patient va initier de son plein gré ce type de régime je peux l'informer sur les risques qu'il prend et lui prodiguer des conseils pratiques au bon déroulement de son régime. Voici les points clés que je suis en mesure de lui donner :

- Garder un maintien calorique d'environ 400kcal/jour à travers l'ingestion de bouillons de légumes ou de jus de légumes
- Le maintien de l'hydratation est primordial (2 à 3 litres d'eau par jour)
- Insister sur le risque de dénutrition en fonction de son état nutritionnel.
- Concernant le régime cétogène, expliquer que celui-ci implique de peser et calculer tous les macronutriments de son alimentation et de suivre une liste précise d'aliments autorisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dupin H. Alimentation et nutrition humaines. Esf Editeur; 1992. 1544 p.
2. Glucides Complexes | Glucides et Diabète [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/alimentation/glucides>
3. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Glucides, protéines et lipides - Troubles de la nutrition. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/pr%C3%A9sentation-de-la-nutrition/glucides,-prot%C3%A9ines-et-lipides>
4. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2023]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
5. Leclaire S. Digestion et absorption des nutriments. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 févr 2008;43(1):45-50.
6. Metabolisme_des_glucides.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Biochimie_A1/Metabolisme_des_glucides.pdf
7. 2.3 Le transport des nutriments [2. Transport membranaire [biologie cellulaire]] [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_5.html
8. Planet-Vie [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Le fructose : bénéfices et risques. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-fructose-benefices-et-risques>
9. Masson E. EM-Consulte. [cité 10 oct 2023]. Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/744339/digestion-et-absorption-des-nutriments-dans-l-inte>
10. Cerin E. Cerin. 2011 [cité 11 oct 2023]. Digestion, fonctions et catabolisme des protéines et des acides aminés. Disponible sur: <https://www.cerin.org/articles/digestion-fonctions-et-catabolisme-des-proteines-et-des-acides-amine/>
11. Dossier SagaScience - Cellule [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zvie/digestNiv2_P4.htm
12. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=digestion%20des%20lipides>
13. Infirmiers.com [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Cours ifsi - Biologie fondamentale - les lipides (partie 2). Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/etudiants/cours-et-tests/cours-ifs-biologie-fondamentale-les-lipides-partie-2>

14. la respiration cellulaire [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://boowiki.info/art/metabolisme/la-respiration-cellulaire.html>
15. Schéma du cycle de Krebs [Internet]. 2023 [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cycledekrebs.fr/schema/>
16. Bertrand R, Andreelli F, Lecerf JM. Corps cétoniques : définitions, synthèse et rôles dans le métabolisme énergétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 nov 2022;16(7):580-5.
17. Hwang CY, Choe W, Yoon KS, Ha J, Kim SS, Yeo EJ, et al. Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients*. 21 nov 2022;14(22):4932.
18. Rousselet S. Cours n°5 : Régulation de la glycémie- Diabète- Cétogenèse.
19. VIDAL [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Acidocétose diabétique - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/acidocetose-diabetique.html>
20. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg - De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2013;29(11):1026-33.
21. Xu S, Catapang A, Doh HM, Bayley NA, Lee JT, Braas D, et al. Hexokinase 2 is targetable for HK1 negative, HK2 positive tumors from a wide variety of tissues of origin. *J Nucl Med*. 7 juin 2018;60(2):212-7.
22. Zahra K, Dey T, Ashish, Mishra SP, Pandey U. Pyruvate Kinase M2 and Cancer: The Role of PKM2 in Promoting Tumorigenesis. *Front Oncol*. 2 mars 2020;10:159.
23. Bhattacharya S, Chen L, Broach JR, Powers S. Ras membrane targeting is essential for glucose signaling but not for viability in yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 mars 1995;92(7):2984-8.
24. Itahana Y, Itahana K. Emerging Roles of p53 Family Members in Glucose Metabolism. *Int J Mol Sci*. 8 mars 2018;19(3):776.
25. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En savoir plus – Imagerie médicale – La tomographie par émission de position « TEP » [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/imagerie-medicale/la-tomographie-par-emission-de-position-tep.html/>
26. Ségala G. Futura. [cité 2 juill 2023]. Dérégulation du métabolisme énergétique et de la lipogenèse. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/12/>
27. Jin J, Byun JK, Choi YK, Park KG. Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer. *Exp Mol Med*. avr 2023;55(4):706-15.
28. Masson E. EM-Consulte. [cité 11 oct 2023]. L'alpha-cétoglutarate, précurseur et métabolite de la glutamine, supporte-t-il la viabilité et la migration des cellules tumorales

- ovariennes glutamino-dépendantes ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1364397/l-alpha-cetoglutarate-precursor-et-metabolite-de>
29. Pichard C, Raguso CA, Genton L, Maisonneuve N, Jetzer J. Glutamine : métabolisme et physiopathologie. *Rev Med Suisse*. 21 nov 2001;2369:2327-9.
 30. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. oct 2016;16(10):619-34.
 31. Bouteloup C, Besnard I. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment prescrire des compléments nutritionnels oraux (CNO) hors pharmaconutrition ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. déc 2012;26(4):219-37.
 32. FHPMCO. Quel rôle le microbiote intestinal joue-t-il au sein de l'organisme ? [Internet]. FHP-MCO. 2022 [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.fhpmco.fr/2022/04/07/quel-role-le-microbiote-intestinal-joue-t-il-au-sein-de-lorganisme/>
 33. Bruneau A, Baylatry MT, Joly AC, Sokol H. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? *Bulletin du Cancer*. 1 janv 2018;105(1):70-80.
 34. Inserm [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
 35. Institut Pasteur [Internet]. 2019 [cité 11 oct 2023]. Un déséquilibre du microbiote intestinal favorise la survenue d'un cancer colorectal. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/desequilibre-du-microbiote-intestinal-favorise-survenue-cancer-colorectal>
 36. Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2005;21(4):405-11.
 37. Altwegg R, Michon AL. La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 déc 2020;2020(527):47-54.
 38. Vétizou M, Daillère R, Zitvogel L. Microbiote intestinal et réponses aux thérapies anti-tumorales. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2016;32(11):974-82.
 39. Mercure P. Les antibiotiques font dérailler des traitements anticancéreux. *La Presse* [Internet]. 9 nov 2017 [cité 11 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.lapresse.ca/sciences/medecine/201711/09/01-5142908-les-antibiotiques-font-derailer-des-traitements-anticancereux.php>
 40. Manzoor S, Wani SM, Ahmad Mir S, Rizwan D. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition*. 1 avr 2022;96:111602.
 41. Boranian F, Cupissol D, Flori N, Garin L, Garrel R, Janiszewski C, et al. Validation des recommandations.

42. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/argumentaire_denutrition_pa_10_nov_2021_v2.pdf
43. NFS Databases [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases>
44. Malnutrition Universal Screening Tool.
45. Crenn P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : orexigènes et autres médicaments anticachectisants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. déc 2012;26(4):269-77.
46. Compléments nutritionnels oraux (CNO) [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge/complements-nutritionnels-oraux-cno>
47. Chung MLC. L'utilisation des compléments nutritionnels oraux dans la prise en charge de la dénutrition à l'officine.
48. Bonnes pratiques de prescription des CNO | Nestlé Health Science [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/professionnel-sante/medecins-generalistes-bonnes-pratiques-prescription-cno>
49. Compléments Nutritionnels Oraux - Équivalences | Dispositif Spécifique Régional du Cancer OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.oncopacacorse.org/fr/page/equivcno-complements-nutritionnels-oraux>
50. CNAM1044_A4_CNO_AGE70.indd.
51. Barnoud D, Hasselmann M. La nutrition artificielle dans les maladies neurologiques dégénératives : enjeux éthiques. *Laennec*. 2011;59(3):28-43.
52. FMC-HGE [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Gastrostomies : indications, techniques et surveillance (hors chirurgie). Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/gastrostomies-indications-techniques-et-surveillance-hors-chirurgie/
53. Mode d'administration [Internet]. NHC. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.nhc.care/nutrition-artificielle/nutrition-enterale/nutrition-enterale-mode-administration/>
54. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Nutrition parentérale totale - Troubles nutritionnels. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/support-nutritionnel/nutrition-parent%C3%A9rale-totale>
55. La stomie digestive - Cancer du côlon [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/La-stomie-digestive>

56. https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_6.html [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_6.html
57. Faillé C. Revue parapluie de l'impact du jeûne intermittent sur l'HbA1c, glycémie à jeun, poids, insulinémie à jeun et IMC chez des patients adultes obèses et/ou diabétiques de type 2.
58. VIDAL [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Le jeûne a-t-il une place en thérapeutique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29052-le-jeune-a-t-il-une-place-en-therapeutique.html>
59. Fischer KL, Jaffredo M, Lang J, Raoux M. Cellules α et β du pancréas - Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie ? *Med Sci (Paris)*. 1 août 2021;37(8-9):752-8.
60. HGH [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/biomol/enjeux/appligen/html/hgh.htm>
61. Infos diabète [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2023]. Plus de résistance à l'insuline, moins de résistance au stress. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/resistance-insuline-stress/>
62. Les effets du cortisol aussi appelé hormone du stress [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.chcbc.com/hormones/cortisol/>
63. www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/DeshussesEpellyF/these_body.html [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/DeshussesEpellyF/these_body.html
64. Sadeghian M, Rahmani S, Khalesi S, Hejazi E. A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy. *Clinical Nutrition*. 1 avr 2021;40(4):1669-81.
65. Tiwari S, Sapkota N, Han Z. Effect of fasting on cancer: A narrative review of scientific evidence. *Cancer Sci*. oct 2022;113(10):3291-302.
66. 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*. 7 mars 2012;4(124):124ra27.
67. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 juin 2008;105(24):8215-20.
68. Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, et al. Prolonged Fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic stem cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*. 5 juin 2014;14(6):810-23.
69. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced IGF-I differentially protects normal and cancer cells and improves chemotherapeutic index in mice. *Cancer Res*. 15 févr 2010;70(4):1564-72.

70. multiprod. Jeûne, perte de poids et diabète [Internet]. Faculté de médecine. 2017 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://medecine.umontreal.ca/2017/11/08/leffet-jeune-intermittent-perte-de-poids-diabete/>
71. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 26 déc 2019;381(26):2541-51.
72. Faris “Mo’ez Al-Islam” E., Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutrition Research*. 1 déc 2012;32(12):947-55.
73. La mitohormèse, le secret de la santé et de la longévité | [Internet]. 2023 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lanutrition-sante.ch/la-mitohormese-le-secret-de-la-sante-et-de-la-longevite/>
74. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. *PLoS One*. 11 sept 2012;7(9):e44603.
75. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J*. 22 août 2020;19:87.
76. Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice. *Nutrients*. 14 févr 2018;10(2):206.
77. Andy. Les différents type de régimes cétoène ? | NUTRITIK | Naturopathe à Hossegor [Internet]. NUTRITIK. 2019 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://nutritik.com/quest-ce-que-le-regime-cetogene/>
78. Knoll G, Kämmerer U, Schlatterer C. *Le Régime cétoène contre le cancer*. Thierry Souccar Éditions; 2015. 160 p.
79. Archives des Aliments [Internet]. Ketoptimal. 2022 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://ketoptimal.com/category/aliments/>
80. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS One*. 1 mai 2012;7(5):e36197.
81. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 21 févr 2007;4:5.
82. Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kämmerer U. Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 9 mai 2016;11(5):e0155050.

83. Rapports de consommateurs sur la « grippe céto » associée au régime cétogène - PMC [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082414/>
84. Xia S, Lin R, Jin L, Zhao L, Kang HB, Pan Y, et al. Prevention of dietary fat-fueled ketogenesis attenuates BRAF V600E tumor growth. *Cell Metab.* 7 févr 2017;25(2):358-73.
85. Behling F, Barrantes-Freer A, Skardelly M, Nieser M, Christians A, Stockhammer F, et al. Frequency of BRAF V600E mutations in 969 central nervous system neoplasms. *Diagn Pathol.* 27 juin 2016;11:55.
86. Sharma S, Jain P. The Modified Atkins Diet in Refractory Epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2014;2014:404202.
87. Longo V. Le régime de longévité. *Actes sud;* 2018. 332 p.
88. MSc HB. Sagesse Santé. 2022 [cité 13 oct 2023]. Fasting Mimicking Diet : Que penser du régime de longévité ? Disponible sur: <https://sagessesante.fr/fasting-mimicking-diet/>
89. Halma MTJ, Tuszynski JA, Marik PE. Cancer Metabolism as a Therapeutic Target and Review of Interventions. *Nutrients* [Internet]. oct 2023 [cité 9 janv 2024];15(19). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10574675/>
90. 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).* 31 déc 2009;1(12):988-1007.
91. 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.* 5 oct 2015;15:652.
92. Riedinger CJ, Kimball KJ, Kilgore LC, Bell CW, Heidel RE, Boone JD. Water only fasting and its effect on chemotherapy administration in gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology.* 1 déc 2020;159(3):799-803.
93. Zorn S, Ehret J, Schäuble R, Rautenberg B, Ihorst G, Bertz H, et al. Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients - a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer.* 22 juin 2020;20:578
94. Study Details | Metformin and Nightly Fasting in Women With Early Breast Cancer | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05023967>
95. Study Details | Intermittent Fasting and CLL/SLL | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04626843>
96. Gabel KND. The Safety and Efficacy of Time Restricted Eating Alone or Combined the Mediterranean Diet During Chemotherapy for Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 avr [cité 11 oct 2023]. Report No.: NCT05259410. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259410>

97. Duke University. EFFECT-BC: The EFFECT of Intermittent Fasting on Body Composition in Women With Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 nov [cité 11 oct 2023]. Report No.: NCT04691999. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691999>
98. Schmidt MW, Brenner W, Gebhard S, Schmidt M, Singer S, Weidenbach L, et al. Effects of intermittent fasting on quality of life tolerance of chemotherapy in patients with gynecological cancers: study protocol of a randomized-controlled multi-center trial. *Front Oncol.* 2023;13:1222573.
99. Ligibel JA. Pilot Study of the Impact of a Combined Intermittent Fasting and Exercise Intervention on Metabolic Markers in Patients With Advanced, Hormone Receptor Positive Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 nov [cité 11 oct 2023]. Report No.: NCT04708860. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04708860>
100. Alshammari K, Alhaidal HA, Alharbi R, Alrubaiian A, Abdel-Razaq W, Alyousif G, et al. The Impact of Fasting the Holy Month of Ramadan on Colorectal Cancer Patients and Two Tumor Biomarkers: A Tertiary-Care Hospital Experience. *Cureus.* 15(1):e33920.
101. Omar EM, Omran GA, Mustafa MF, El-Khodary NM. Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 12 sept 2022;34(1):38.
102. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, Welters MJP, Ehsan I, Vreeswijk MPG, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun.* 23 juin 2020;11:3083.
103. Klement RJ, Schäfer G, Sweeney RA. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *J Tradit Complement Med.* 21 mars 2019;10(3):180-7.
104. Voss M, Wenger KJ, von Mettenheim N, Bojunga J, Vetter M, Diehl B, et al. Short-term fasting in glioma patients: analysis of diet diaries and metabolic parameters of the ERGO2 trial. *Eur J Nutr.* 2022;61(1):477-87.
105. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, Hawrelak JA. Consumer Reports of « Keto Flu » Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr.* 2020;7:20.
106. Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 10 juin 2016;16:360.
107. Koppold-Liebscher D, Kessler CS, Steckhan N, Bähr V, Kempter C, Wischnewsky M, et al. Short-term fasting accompanying chemotherapy as a supportive therapy in gynecological cancer: protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Trials.* 15 oct 2020;21:854
108. Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, Valdemarin F, Becherini P, Wei M, et al. Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. *Nature.* juill 2020;583(7817):620-4.

109. Fay-Watt V, O'Connor S, Roshan D, Romeo AC, Longo VD, Sullivan FJ. The impact of a fasting mimicking diet on the metabolic health of a prospective cohort of patients with prostate cancer: a pilot implementation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(2):317-22.
110. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* juin 2014;44(6):1843-52.
111. Rieger J. Ketogenic Diet for Patients With Recurrent Glioblastoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2014 avr [cité 11 oct 2023]. Report No.: NCT00575146. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00575146>
112. Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, et al. Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase I Clinical Trials. *Radiat Res.* juin 2017;187(6):743-54.
113. Schwartz K. Pilot Study of a Metabolic Nutritional Therapy for the Management of Primary Brain Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 avr [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT01535911. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535911>
114. 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).* 12 août 2016;13:52.
115. Klein P, Tyrlikova I, Zuccoli G, Tyrlik A, Maroon JC. Treatment of glioblastoma multiforme with “classic” 4:1 ketogenic diet total meal replacement. *Cancer Metab.* 9 nov 2020;8:24.
116. Allen B. A Phase I Trial of a Ketogenic Diet With Concurrent Chemoradiation for Head and Neck Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 juin [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT01975766. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01975766>
117. St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix. Phase I/II Prospective Trial for Newly Diagnosed GBM, With Upfront Gross or Subtotal Resection, Followed by Ketogenic Diet With Radiotherapy and Concurrent Temodar(R) Chemotherapy Followed by Adjuvant Temodar(R) Chemotherapy. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT02046187. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02046187>
118. Sütterlin M. Ketogenic Or LOGI Diet In a Breast Cancer Rehabilitation Intervention (KOLIBRI) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 févr [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT02092753. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02092753>
119. Feasibility and Biological Activity of a Ketogenic/Intermittent-Fasting Diet in Patients With Glioma | *Neurology* [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012386>

120. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC. Ketogenic Diet Treatment Adjunctive to Radiation and Chemotherapy in Glioblastoma Multiforme: a Pilot Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT02302235. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02302235>
121. Fine E. A Pilot Presurgical Trial of Insulin Inhibition by a Ketogenic Diet in Operable Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 11 oct 2023]. Report No.: NCT02744079. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02744079>
122. ctv.veeva.com [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Feasibility Trial of the Modified Atkins Diet and Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. Disponible sur: <https://ctv.veeva.com/study/feasibility-trial-of-the-modified-atkins-diet-and-bevacizumab-for-recurrent-glioblastoma>
123. ctv.veeva.com [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Ketogenic Diet Adjunctive to Salvage Chemotherapy for Recurrent Glioblastoma:a Pilot Study. Disponible sur: <https://ctv.veeva.com/study/ketogenic-diet-adjunctive-to-salvage-chemotherapy-for-recurrent-glioblastoma-a-pilot-study>
124. Lin S. Ketogenic Diet Adjunctive to High Dose Methotrexate Chemotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 déc [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT02983942. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02983942>
125. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. Ketogenic diets as an adjuvant therapy in glioblastoma (the KEATING trial): study protocol for a randomised pilot study. *Pilot Feasibility Stud.* 2017;3:67.
126. Lévesque S, Pol JG, Ferrere G, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Trial watch: dietary interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology.* 3 avr 2019;8(7):1591878.
127. Gower B. Targeted Disruption to Cancer Metabolism Through Dietary Macronutrient Modification [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 août [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03171506. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03171506>
128. Oncology D of R. A Ketogenic Diet Pilot Study for Overweight Prostate Cancer Patients on Active Surveillance [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03194516. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194516>
129. Chaudhary R. Feasibility Study of Modified Atkins Ketogenic Diet in the Treatment of Newly Diagnosed Malignant Glioma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03278249. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03278249>
130. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Feasibility Study Evaluating Metabolomic and Tissue Effects of Ketogenic Diet in Newly Diagnosed Overweight or Obese Endometrial Cancer Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juill [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03285152. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03285152>

131. Nicklaus Children's Hospital f/k/a Miami Children's Hospital. A Phase II Study of the Ketogenic Diet in Children With Malignant or Recurrent/Refractory Brain Tumor [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 janv [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03328858. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03328858>
132. Hu J. IIT2016-17-HU-KETORADTMZ: A Phase 1 Study of a 4-month Ketogenic Diet in Combination With Standard-of-care Radiation and Temozolomide for Patients With Newly/Recently Diagnosed Glioblastoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 nov [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03451799. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03451799>
133. Volek J. Ketogenic Diet and Chemotherapy to Affect Recurrence of Breast Cancer (The KETO-CARE Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03535701. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535701>
134. Schmidt M, Pfetzner N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 27 juill 2011;8:54.
135. 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*. mars 2014;117(1):125-31.
136. Freedland SJ, Howard L, Allen J, Smith J, Stout J, Aronson W, et al. A lifestyle intervention of weight loss via a low-carbohydrate diet plus walking to reduce metabolic disturbances caused by androgen deprivation therapy among prostate cancer patients: carbohydrate and prostate study 1 (CAPS1) randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. sept 2019;22(3):428-37.
137. University of Alberta. Diet Restriction and Exercise-induced Adaptations in Metastatic Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 oct [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03795493. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03795493>
138. Translational Drug Development. Randomized Phase II Trial of Two Different Nutritional Approaches for Patients Receiving Treatment for Their Advanced Pancreatic Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juin [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT04631445. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631445>
139. Rossi-Fanelli F, Franchi F, Mulieri M, Cangiano C, Cascino A, Ceci F, et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr*. août 1991;10(4):228-32.
140. University Hospital, Angers. A Pilot Study Evaluating the Tolerability of a Ketogenic Diet With Vitamin Supplementation for Patients Receiving First Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT04316520. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316520>
141. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Targeting Insulin Feedback to Enhance Alpelisib (TIFA): A Phase 2 Randomized Control Trial in Metastatic PIK3CA-mutant Hormone-Receptor Positive Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 sept [cité 31

- déc 2023]. Report No.: NCT05090358. Disponible sur:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05090358>
142. Breitkreutz R, Tesdal K, Jentschura D, Haas O, Leweling H, Holm E. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr.* oct 2005;117(19-20):685-92.
 143. Gustave Roussy [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Clinicobiome : les essais cliniques du programme. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/clinicobiome-les-essais-cliniques-du-programme>
 144. Kasti A. A « Classic » Ketogenic Diet as a Complementary Therapeutic Management on Patients With High-grade Gliomas and Brain Metastases. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564949); 2022 sept [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT05564949. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564949>
 145. Volek J. Keto-Brain: Investigating the Use of Ketogenic Diets in Brain Metastases [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428852); 2023 févr [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT05428852. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428852>
 146. Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, Nagai N, Shimosegawa E, Nakata H, et al. Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in Patients with Advanced Cancer. *Nutrients.* 19 mai 2020;12(5):1473.
 147. Augustus E, Granderson I, Rocke KD. The Impact of a Ketogenic Dietary Intervention on the Quality of Life of Stage II and III Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial in the Caribbean. *Nutrition and Cancer.* 18 août 2021;73(9):1590-600.
 148. van der Louw E, Reddingius R, Olieman J, Neuteboom R, Catsman-Berrevoets C. Ketogenic diet treatment in recurrent diffuse intrinsic pontine glioma in children: A safety and feasibility study. *Pediatric Blood & Cancer.* 1 nov 2018;66.
 149. Woodhouse C, Ward T, Gaskill-Shipley M, Chaudhary R. Feasibility of a modified Atkins diet in glioma patients during radiation and its effect on radiation sensitization. *Curr Oncol.* août 2019;26(4):e433-8.
 150. Kang CM, Yun B, Kim M, Song M, Kim Y hee, Lee SH, et al. Postoperative serum metabolites of patients on a low carbohydrate ketogenic diet after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer: a nontargeted metabolomics pilot study. *Sci Rep.* 14 nov 2019;9:16820.
 151. Wang Y, Jing MX, Jiang L, Jia YF, Ying E, Cao H, et al. Does a ketogenic diet as an adjuvant therapy for drug treatment enhance chemotherapy sensitivity and reduce target lesions in patients with locally recurrent or metastatic Her-2-negative breast cancer? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 5 juin 2020;21:487.
 152. Létrozole et Régime cétogène de 2 semaines à Cancer du sein positif aux récepteurs des œstrogènes - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03962647>
 153. Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW, et al. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease

Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). Clin Cancer Res. 15 juin 2020;26(12):3035-43.

AUTEUR : MARTY Clara

TITRE : Recours aux régimes restrictifs en oncologie : état des connaissances des pratiques et balance bénéfice/risque

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Florent Puisset

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des sciences pharmaceutiques de TOULOUSE le 1^{er} Février 2024

RÉSUMÉ :

Les régimes alimentaires restrictifs ont suscité un intérêt croissant en tant que stratégie complémentaire dans le domaine de l'oncologie. Cette thèse vise à examiner de manière approfondie les effets, les bénéfices potentiels et les précautions associées à l'utilisation de régimes restrictifs chez les patients atteints de cancer. En rassemblant et en analysant des données provenant d'études cliniques, de revues systématiques et de méta-analyses, cette thèse vise à fournir une vue d'ensemble complète des aspects positifs et négatifs de l'application de régimes restrictifs en oncologie.

ABSTRACT :

Restrictive diets have garnered increasing interest as a complementary strategy in the field of oncology. This thesis aims to thoroughly examine the effects, potential benefits, and associated precautions of using restrictive diets in cancer patients. By gathering and analyzing data from clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses, this thesis seeks to provide a comprehensive overview of the pros and cons of applying restrictive diets in oncology.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLÉS : cancer, jeûne, régimes restrictifs, régime cétogène, nutrition

Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse
35 chemin des Maraichers
31400 Toulouse