

## Cancer:

## Les vertus supposées du jeûne

par Marie-Noëlle Delaby

« JEÛNE, TU N'EN SERAS que plus robuste ! » Et si cette assertion paradoxale venait à remplacer le fameux « Mange, prends des forces ! » tant de fois entendu ? L'idée, en tout cas, fait son chemin dans les esprits : pour mieux lutter contre certaines pathologies — y compris les plus graves comme le cancer — mieux vaudrait se priver de nourriture, le manque étant censé affaiblir les cellules malades et permettre de mieux supporter les traitements, en particulier la chimiothérapie. Plusieurs expériences, sur des animaux de laboratoire, donneraient même des résultats impressionnants à en croire, par exemple, la diffusion sur Arte à l'automne 2013 d'un documentaire de Thierry de Lestrade, *Le Jeûne, une nouvelle thérapie ?* suivie de la parution d'un livre du même titre. Son auteur présente les travaux d'un certain Valter Longo, professeur de génétique et de biologie cellulaire à l'université de Californie du Sud (États-Unis), est l'un des représentants les plus en vue d'une branche de la gérontologie nommée en anglais *aging studies* (études sur le vieillissement). Ses travaux se fondent sur l'idée que le vieillissement pourrait être ralenti par la restriction calorique. Une théorie à laquelle a largement contribué l'Américain Roy Walford, décédé en 2004. Durant sa longue carrière à l'université de Californie à Los Angeles (UCLA), ce médecin imposa des restrictions caloriques à divers animaux (souris, mouches, poissons...), constatant chez ces cobayes un allongement de la vie associé à une apparition plus tardive des maladies chroniques et des cancers (1). Dans la continuité de ces travaux, Valter Longo s'est lancé dès les années 1990 dans l'étude des levures dont

il parvient à multiplier par dix la durée de vie grâce à une restriction calorique. Le chercheur y voit la confirmation que longévité et privation de nourriture font bon ménage et soupçonne ces organismes de mettre en place des mécanismes de défense face à la restriction. Depuis, de nombreuses autres études chez l'animal sont venues confirmer ce lien (*lire S. et A. n° 783, mai 2012*). Mais Valter Longo va plus loin. Pour lui, la protection induite par le jeûne pourrait être mise à profit pour aider l'organisme à mieux réagir à un traitement aussi toxique que vital : la chimiothérapie, qui consiste à injecter des produits censés éliminer les cellules cancéreuses dans l'organisme. Sous sa direction, plusieurs équipes étudient alors l'effet de cette thérapie sur des modèles cellulaires et des animaux.

Les premiers travaux, dirigés par l'Italienne Lizzia Raffaghello (2), sont publiés en 2008 dans la revue *Pnas*. La chercheuse rapporte

## DÉFINITION

## Deux types de jeûne

Le jeûne dit total ou hydrique, parfois qualifié d'« hygiéniste », consiste en une privation alimentaire totale, à l'exception de l'eau et parfois de compléments alimentaires. C'est la méthode employée par certains malades avant leur chimiothérapie. Le jeûne Buchinger permet l'ingestion de bouillons de légumes, jus de fruits et tisanes pour un apport calorique inférieur à 250 kcal/jour.

avoir étudié la réaction de cultures *in vitro* de cellules humaines et animales, saines ou cancéreuses, à l'injection d'un anticancéreux courant, la cyclophosphamide. Les résultats sont concluants : les lignées de cellules « affamées » — car privées de leur substrat énergétique — réagissent différemment à la chimiothérapie que les cellules « repues ». Les tumeurs (des neuroblastomes) régressent tandis que les cellules saines survivent plus longtemps à ce traitement agressif. De nouveaux travaux publiés en 2012 par l'équipe de Changhan Lee (3), collaborateur de Valter Longo et Lizzia Raffaghello, confirment ces résultats.

## Les cellules cancéreuses fragilisées par la privation



## Le but : exposer la cellule à un stress biologique

Dès lors, de premiers mécanismes cellulaires se dessinent aux yeux des chercheurs. Le but du jeûne consisterait à exposer la cellule à un stress biologique. L'absence de nourriture prive en effet son environnement d'éléments issus de l'alimentation, comme le glucose, une source d'énergie indispensable à la survie cellulaire. Cette privation entraînerait à son tour une baisse de la glycémie, de l'insuline et de la production de certains messagers, les inhibiteurs des facteurs de croissance (IGF-1).

Ce bouleversement des mécanismes cellulaires aurait des conséquences bien distinctes selon que les cellules sont saines

## THÉRAPEUTIQUE

## Le jeûne, un traitement médical reconnu en Allemagne

Il est notamment indiqué pour l'arthrite, le diabète de type 2, certaines maladies respiratoires et digestives.

C'est en Allemagne et en Russie que le jeûne thérapeutique connaît sa plus forte expansion depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle. Outre-Rhin, le jeûne, essentiellement de type Buchinger – du nom du médecin qui mit cette méthode au point en 1953 –, s'inscrit dans le cadre d'une médecine se voulant « intégrative », c'est-à-dire utilisant le recours simultané aux thérapies conventionnelles et traditionnelles. Elle propose d'accompagner le jeûne d'exercices physiques, d'éducation nutritionnelle ou de séances de psychothérapie. Reconnu comme traitement médical par le système de soins allemand, le jeûne thérapeutique supprime toute nourriture solide au profit d'eau minérale, de bouillons de légumes, de tisanes et éventuellement de jus de fruits. Il est notamment indiqué dans le traitement de l'arthrite, du diabète de type 2, des maladies respiratoires et digestives, de l'hypertension, des migraines, ou encore des allergies. Il n'est en revanche pas recommandé actuellement dans le cancer et clairement contre-indiqué en cas d'anorexie et de cachexie (affaiblissement extrême dû à la dénutrition), mais aussi d'hyperthyroïdie grave, d'insuffisance hépatique ou rénale, ou de grossesse et d'allaitement. En Allemagne, il se pratique dans une dizaine de cliniques privées et quelques hôpitaux, comme l'Immanuel Krankenhaus à Berlin, et fait l'objet d'un remboursement par des assurances privées.

Certaines de ces cliniques, ouvertes aux étrangers, sont onéreuses. Le coût minimum d'une cure de 14 jours sur les bords du lac de Constance s'élève à 3050 €. Cependant, les publications scientifiques sur les bienfaits éventuels du jeûne thérapeutique pour l'ensemble de ces pathologies sont peu nombreuses, anciennes et restreintes, exception faite d'une grande étude observationnelle menée en 2004 par le Dr Andreas Michalsen, à Berlin. Chez les 952 patients suivis, le jeûne a été bien toléré, sans effets indésirables sérieux. 80,4 % ont déclaré ressentir une amélioration physique et mentale après la cure, selon des critères d'évaluation qui demeurent subjectifs. Les études cliniques ciblées, qui portent principalement sur l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde, ou les douleurs chroniques, sont pour la plupart antérieures aux années 2000. Toutes présentent de faibles niveaux de preuve à court terme du traitement. Enfin, aucune des publications parues en Russie entre 1997 et 2007 n'a été traduite à ce jour. En France, où le jeûne thérapeutique n'est pas reconnu par le système de soins, une vingtaine de centres proposent des expériences, le plus souvent sur le thème « jeûne et randonnée ». Ces stages, au succès grandissant, ne se revendiquent pas comme des traitements médicaux et s'engagent, à travers une charte, à ne s'adresser « qu'à des personnes en bonne santé ».

# 40%

### Prolongement maximal

de la durée de vie de rats de laboratoire soumis par Clive McCay à une restriction calorique de 30 % en 1935. Cette étude fut pionnière des *aging studies*, discipline scientifique étudiant la longévité.

# 3,6%

### le taux de mortalité

à dix jours de souris jeûneuses soumises à de fortes doses d'étoposide (anticancéreux connu pour sa toxicité hépatique et neurologique) par Lizzia Raffaghello. Soit une souris sur 28. En comparaison, 54 % des souris traitées et nourries normalement sont mortes (20 sur 37). (Source : C. Lee, L. Raffaghello, *PNAS*, 17 juin 2008.)

ou cancéreuses. Une particularité qualifiée de « réponse différentielle au stress ». Économes, les tissus sains vont en effet se « protéger » pour faire face à la pénurie de glucose, l'utilisant uniquement pour se préserver et non plus pour se développer. Des dosages effectués par l'équipe du Dr Lee montrent ainsi une diminution des gènes associés à la prolifération cellulaire (Eef1g, Akt, s6k). Et les marqueurs de l'oxydation (caspase-3) due au stress cellulaire et à l'altération de l'ADN cellulaire diminuent. À l'inverse, les cellules des tumeurs cancéreuses ne mettent en place aucun mécanisme de protection. Tout au contraire. « Nous avons la preuve qu'elles augmentent "désespérément" leur prolifération afin de compenser le manque de nutriments », explique ainsi Valter Longo. Car la baisse des IGF-1 provoquée par le jeûne leur fait courir un risque fatal : ceux-ci sont en effet impliqués dans la capacité propre aux cellules cancéreuses de se multiplier quasi à l'infini. La baisse de ces inhibiteurs supprime ce pouvoir d'immortalité. Les cellules tumorales sont donc davantage vulnérables à la chimiothérapie, au stress cellulaire et à l'altération de l'ADN.

### Des résultats obtenus « in vitro » et sur l'animal

« Ces résultats sont très intéressants, mais il existe plusieurs bémols », tempère cependant le docteur Bruno Raynard, de l'unité de nutrition de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy (Villejuif). Ils ont en effet été obtenus uniquement *in vitro* (en éprouvette) et sur le modèle animal, ce qui ne permet donc pas de les transposer à l'homme. En outre, ces travaux montrent que « certaines lignées cellulaires ne semblent pas sensibles au jeûne », poursuit le chercheur,

## RECHERCHE

## Un mécanisme biologique repéré chez l'animal

deux études menées à l'université Duke, à Durham (Caroline du Nord, États-Unis), en 2010, n'ayant ainsi pas retrouvé d'effet bénéfique chez les souris (4 et 5).

## En France, les spécialistes restent prudents

« D'après ces études précliniques, si les cellules tumorales du sein, du poumon, certains mélanomes, les gliomes, et les neuroblastomes semblent réagir au jeûne, ce n'est pas le cas des cellules des cancers des ovaires, de la prostate ou du côlon », résume le médecin qui met donc en garde contre la pratique consistant à observer un jeûne quelques jours avant l'administration d'une chimiothérapie. Car aucun résultat issu d'études cliniques n'a été publié à ce jour pour en vérifier les effets, hormis celui d'une étude de cas commanditée par Valter Longo lui-même en 2009 (6). Sept femmes et trois hommes ayant jeûné de 48 à 140 heures avant leur traitement et 5 à 56 heures après y rapportent ainsi les effets secondaires observés à l'issue de leur chimiothérapie. Selon eux, ceux-ci seraient plus ou moins atténués, en particulier la fatigue et la faiblesse physique. Des résultats certes encourageants, mais qui portent sur un échantillon sans valeur statistique et sur des critères subjectifs. En France, les spécialistes restent donc très prudents. « Même si trois jours de jeûne ne suffisent pas à dénourrir une personne sans prédisposition, il est imprudent de priver de nourriture un malade cancéreux déjà dénutri, ou ayant un risque de l'être », explique Monique

C'est en traquant sur la banquise les mécanismes mis en place par les manchots pour assurer leur survie face au froid polaire et au manque de nourriture que le physiologiste Yvon Le Maho s'est intéressé au jeûne. Les manchots mâles ont en effet la surprenante capacité de jeûner 120 jours afin de couvrir leur œuf. Passé ce délai, le volatile se met systématiquement en route pour regagner la mer et se nourrir. Une limite qui correspond à l'épuisement de 80 % de ses réserves en lipides. Ce signal de réalimentation qui, telle une jauge d'essence,



Le manchot empereur jeûne durant 120 jours, afin de couvrir son œuf.

indique le besoin imminent d'alimenter son moteur tout en laissant assez d'énergie pour rejoindre sa source de carburant, est retrouvé dans les mêmes proportions chez certains

petits mammifères. Il s'accompagne de la sécrétion dans le cerveau, au niveau de l'hypothalamus, de neuropeptides Y susceptibles de stimuler l'appétit, et d'une restauration des villosités (replis) de l'intestin atrophiées par le jeûne, qui prépare par anticipation la fonction digestive. Pour l'académicien des sciences, ce signal serait commun à tous les mammifères. Il prouverait que la capacité de jeûner est un caractère adaptatif ayant permis aux animaux et aux hommes de survivre en cas de famine et de disette.

Romon, présidente de la Société française de nutrition. Comme le montrent de nombreuses études (7), cette carence pathologique diminue en effet la réponse immunitaire des patients, les rendant plus sensibles aux infections et plus vulnérables à la maladie et aux effets secondaires du traitement.

En France, un essai clinique, dirigé par Valter Longo, devait débiter cette année à l'hôpital Avicenne (Bobigny). Mais le projet, faute de financement, a été « suspendu » selon Marylène Litout, responsable de la com-

munication de l'établissement de santé. Il faudra donc attendre la publication des résultats de trois autres études cliniques américaines, et d'une étude de l'université de Leyde (Pays-Bas), toujours menées sous la supervision de Valter Longo. « En attendant, il est essentiel d'encourager le dialogue avec le patient et de ne pas se fermer à ses arguments, rappelle Bruno Raynard. Souvent, le jeûne reflète son besoin de sortir d'une relation "paternaliste" avec son oncologue et de reprendre l'ascendant sur sa maladie et sur son corps. » ■

1- Roy L. Walford, Weindruch Richard et al, *The Journal of Nutrition* no 116, American Institute of Nutrition, 1986.

2- Lizzia Raffaghella, Changhan Lee, *PNAS*, 17 juin 2008, vol 105, no 24, 8215-8220

3- Changhan Lee et al, *Sci. Transl. Med.* 10.1126/scitranslmed.3003293 (2012).

4- Buschemeyer WC et al, *Prostate*. 2010 Jul 1;70(10):1037-43.

5- Thomas JA et al, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Dec;13(4):350-5.

6- Fernando M. Safdie et al, *Aging (Albany NY)*. 2009 December; 1(12): 988-1007.

7- P J Ross et al, *Br J Cancer*. 2004 May 17; 90(10): 1905-1911.

« Nous avons la preuve que les cellules cancéreuses augmentent "désespérément" leur prolifération afin de compenser le manque de nutriments » Valter Longo, professeur à l'université de Californie du Sud, États-Unis



USC DAVIS SCHOOL OF GERONTOLOGY