



TROIS QUESTIONS À

BRUNO RAYNARD



PAR VIOLAINE COLMET-DAÂGE

violaine.colmet-daage@edpsante.fr

FAUT-IL JEÛNER EN AMONT D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

Médecin nutritionniste, le Dr Bruno Raynard est chef de l'unité transversale de diététique et de nutrition, à Gustave Roussy. Depuis 11 ans, il exerce au sein de ce centre spécialisé dans le traitement du cancer. Il présentera à l'occasion des prochaines Journées francophones de nutrition une session sur le jeûne et la chimiothérapie.



DURIS GUILLAUME - FOTOLIA.COM



06

Depuis un an, la nutrition est organisée dans le service du Dr Bruno Raynard à Gustave Roussy

NUTRITION INFOS : Comment avez-vous été amené à vous intéresser à la question du jeûne au cours de la chimiothérapie ?

BRUNO RAYNARD : C'est une histoire ancienne. Tout a commencé avec les travaux de Clive McCay. En 1935, cette équipe américaine a montré que le rat soumis à une restriction calorique vivait plus longtemps. Des travaux plus récents – datant de la fin des années 1990 – ont révélé le même phénomène chez différentes espèces. Sur un modèle animal donc – et non un modèle humain –, la restriction calorique améliore la longévité. Cette découverte m'a interpellé

puisqu'elle allait à l'encontre de ce que l'on pensait et de ce que l'on observait chez l'homme. Chez la personne âgée par exemple, on préférera que l'IMC se situe aux alentours de 23, 24 ou 25 plutôt qu'à 18 ou 19. De fait, les études de cohortes ont montré que les personnes âgées en surpoids présentent plus de chances de survie que celles dont l'IMC est plus faible. Il existe bien sûr des facteurs confondants associés, mais la vérité du rat sur ce point n'est pas celle de l'homme. Du moins, actuellement. Car l'histoire ne s'arrête pas là. Les chercheurs ont voulu comprendre le phénomène et ont montré que le métabolisme cellu-

laire était modifié par la restriction calorique mais aussi que les cellules tumorales réagissaient différemment à la restriction calorique. Une découverte qui ne laisse pas indifférente l'équipe de Valter Longo qui montre alors que la chimiothérapie administrée à des cultures cellulaires tumorales préalablement restreintes en apports caloriques (en glucose en particulier) était plus efficace. C'est comme s'il existait une préparation favorable des cellules tumorales à la chimiothérapie par le jeûne. Et inversement, une protection par le jeûne des cellules normales en cours de chimiothérapie.

En cause notamment : la modulation de l'oxydation intracellulaire. Les cellules tumorales (dont la multiplication est rapide et anarchique) seraient plus sensibles à l'oxydation alors que les cellules normales seraient mises en sommeil par la restriction calorique (celle-ci entraînant une diminution de leur multiplication cellulaire) et présenteraient donc une sensibilité moindre à la chimiothérapie.

“Trois études de plus grande envergure sont actuellement en cours sur le sujet.”

Mais qu'en est-il chez l'homme ?

Les études chez l'homme n'en sont qu'à leurs prémices. Dix cas ont été suivis (et publiés) par l'équipe de Valter Longo en Californie [2]. Cette dizaine de sujets, tous volontaires, a été mise sous restriction calorique avant de subir une chimiothérapie. Les auteurs ont alors observé moins d'effets secondaires (tous confondus : digestifs, hématopoïétiques, mucites, syndrome mains-pieds, etc.) qu'habituellement. Les effets les plus marqués concernaient surtout les symptômes subjectifs comme la fatigue, la faiblesse mais aussi la

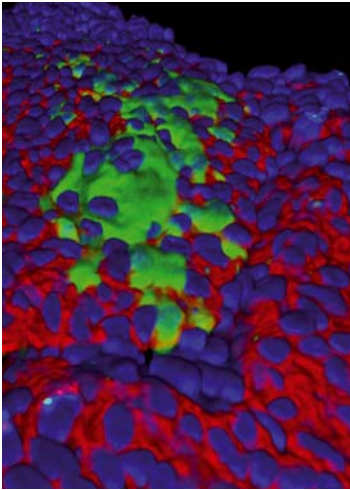
nausée, les vomissements, la diarrhée, etc. En termes d'efficacité du traitement, trois patients présentent une stabilité tumorale mais il faut garder à l'esprit qu'il ne s'agit que d'une étude observationnelle et que nous ne pouvons pas en tirer de conclusions statistiques. Les malades ont été « sélectionnés » et n'ont pas été randomisés.

Trois études de plus grande envergure sont actuellement en cours sur le sujet. La première est réalisée aux Pays-Bas et

PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER : LES RECOMMANDATIONS

En novembre 2012, ont été publiées les recommandations professionnelles de la Société Francophone de Nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) pour la prise en charge de la nutrition chez le patient adulte atteint de cancer [1]. Dirigée par le Pr Hébuterne (Nice) et le Dr Senesse (Montpellier), la rédaction de ces recommandations a permis de mettre en exergue trois messages clés.

- **Une évaluation précoce de l'état nutritionnel** : Cette préconisation forte doit être gardée à l'esprit de tout professionnel qui prend en charge en première intention un patient atteint de cancer. La mesure du poids et de son évolution doit faire partie des premiers examens indiqués chez ces patients à haut risque. La SFNEP recommande même si possible l'évaluation qualitative et quantitative de l'alimentation du patient. Cet examen préalable permettra au médecin de mettre en place un soutien nutritionnel si besoin et avant même de débiter les traitements anticancéreux afin d'éviter les complications et améliorer le pronostic vital.
- **Le conseil diététique personnalisé** reste l'élément pivot de la prise en charge nutritionnelle. Idéalement réalisé par une diététicienne, celui-ci permet d'aider le patient à adapter son alimentation aux symptômes dont il souffre du fait des traitements (nausées, diarrhées, difficulté à déglutir, etc.). « *L'objectif est de proposer aux patients des alternatives : comment manger quand on a des nausées, quand on n'a pas d'appétit, quand on a une mucite, etc. Ce sont des petits trucs qui aident le patient à manger convenablement au quotidien* », explique le Pr Bruno Raynard.
- **Les compléments nutritionnels**. Si le conseil diététique ne suffit pas, il est alors possible d'avoir recours aux compléments nutritionnels pour enrichir les quelques repas absorbés. En dernier recours, ou si l'on sait d'avance que la nutrition classique ou complémentée sera inefficace, la nutrition artificielle est indiquée. Quand elle est possible, la voie entérale sera préférée afin d'optimiser l'assimilation et limiter le risque infectieux.



U.L.B.

« C'est comme s'il existait une préparation favorable des cellules tumorales à la chimiothérapie par le jeûne », explique le Dr Bruno Raynard.

nécessite une cinquantaine de patients. Les trois quarts des inclusions sont déjà réalisées. Les patientes sont atteintes d'un cancer du sein et le critère principal de jugement sera le nombre de malades présentant une baisse de la neutropénie – une diminution des globules blancs – sous chimiothérapie. Le jeûne sera initié 24 heures avant le traitement et prendra fin 24 heures après. Les patients dénutris sont exclus. Le diabète était également un critère d'exclusion.

Les deux autres études sont en cours aux États-Unis : l'une en Californie – sans doute sous la responsabilité de Valter Longo – et l'autre à la Mayo clinic (Minnesota). Pour ces deux études, les chercheurs éprouvent des schémas de jeûne très proches : un à trois jours de jeûne avant et un jour après la chimiothérapie. Attention, il faut aussi noter que pour toutes ces études, la diète imposée est toujours un jeûne incomplet. La restriction calorique consiste en une alimentation variée et équilibrée classique (avec néanmoins un apport en hydrates de carbone et en glucose le plus faible possible) pour un total énergétique aux alentours de 300 à 600 kcal par jour. L'hydratation est normale. Une supplémentation vitaminique est proposée dans l'une de ces trois études.

Quels dangers ?

Sur le plan physiopathologique, le concept est plutôt séduisant mais il me semble que l'évolution des messages médicaux et scientifiques sur le sujet a été trop rapide. Les données explicatives fondamentales n'ont pas été explorées à fond avant de passer aux études humaines. On sait par exemple que les vitamines et les oligo-éléments sont des régulateurs de l'oxydation intracellulaire. En cas de restriction calorique, le dosage en oligo-éléments et en vitamines est modifié ; l'évolution de ces paramètres contribuerait-elle au maintien d'un métabolisme cellulaire adapté ?

De plus, la lutte contre le cancer est extrêmement complexe et délicate et je ne pense malheureusement pas qu'il existe une solution unique. Ce sont de petites améliorations qui, mises côte à côte, apporteront un mieux. Il faut mettre en balance les effets positifs du jeûne et ses effets négatifs. Quatre patients sur dix sont dénutris en cancérologie ; ces malades ont plus de risques de mal supporter la chimiothérapie. Il ne faut donc pas brouiller les messages : si le jeûne s'avérait bénéfique, il ne le sera pas

“ Il ne faut pas brouiller les messages et mettre en balance les effets positifs du jeûne et ses effets négatifs. ”

pour tous les patients. Les plus fragiles ne pourront pas supporter quelques jours de restriction calorique alors qu'ils sont déjà en grande difficulté pour s'alimenter. Nous risquons de nous retrouver face à des cas de dénutrition sévère pour lesquelles même la chimiothérapie sera contre-indiquée. Le sujet est intéressant mais le message doit être maîtrisé.

Côté prévention, aucune preuve en médecine humaine ne permet actuellement d'affirmer que la restriction calorique limite l'apparition des cancers. On sait en revanche que prévenir l'obésité limite l'apparition des cancers (notamment pour le cancer du sein, du côlon, de l'œsophage, de l'utérus, du rein). Mais attention, prévenir l'obésité et restreindre son alimentation à 500 kcal par jour sont loin d'être similaires. Et là encore, ce message peut être dangereux pour les personnes les plus fragiles. Enfin, si les résultats revenaient positifs des États-Unis – et nous l'espérons bien sûr –, nous irons évidemment dans ce sens. Seul bémol, notre alimentation est très différente de celle d'outre-Atlantique. Pourrions-nous vraiment extrapoler ces résultats en France ? Faudra-t-il effectuer nous-mêmes des recherches ? En tout état de cause, les thématiques « nutrition et cancer » sont bien connues dans notre pays, rendez-vous est pris à Bordeaux mi-décembre pour en discuter à l'occasion des Journées Francophones de Nutrition. ■

Références

[1] Recommandations professionnelles de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP). Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer. Novembre 2012.

[2] Safdie FM *et al.* Fasting and cancer treatment in humans : a case series report. *Aging* 2009 ; 1 : 988-1007.