الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supèrieur et de la Recherche Scientifique

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : biologie moléculaire et cellulaire

كليـة عـــلوم الطـبيعـة و الحـــياة
قســـــم:البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Sciences pharmacologiques

Thème

Le jeûne comme traitement adjuvant du cancer : protocole et mécanismes d'action.

Membres de Jury

Présidente: Dr .BRIHOUM Hadjer

Examinatrice: Dr. ROUIBEH Hassiba

Encadrante : Dr .LEBSIR Dalila

Présent par:

Bounab Waliza

Taleb Khadidja

Année Universitaire 2020-2021

Numéro d'ordre(bibliothèque) :……..…..

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions " الله " qui nous a donné la patience, le courage et la

volonté pour réaliser ce mémoire.

Nous adressons nos respects et reconnaissance à notre encadrante **Dr.Lebsir** pour avoir accepté de nous encadrer, pour son aide, ses précieux conseils, ses orientations et pour toute l'attention qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions **Dr. Brihoum** d'avoir accepter la présidence du jury de la soutenance.

Nous remercions **Dr. Rouibah** qui a accepté d'examiner ce modeste travail.

Finalement, nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

À vous tous, un grand Merci.

Dédicace

A ma mère, la lumière qui éclaire ma vie, qui m'a toujours encouragé, aidé, qui m'a guidé Dans le droit chemin, qui m'a appris que rien est impossible, que dieu te garde près de nous, merci Maman.

A celui qui m'a toujours encouragé et soutenu durant toutes mes années d'études.

Merci pour ton amour et ta confiance total. A toi très cher papa.

Ma chère sœur « Amira ».

Mon frère « SeifEddin ».

« Toutes ma famille»

Et à mon encadrante Dr. Lebsir . Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Khadidja

Dédicace

Je remercie en premier lieu ‘ALLAH’ le Miséricordieux de m’ avoir donné la force, la volonté, et la patience durant toutes mes années d’étude.

Je dédie ce travail à:

♥À ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d’études.

♥À mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥À mes chers frères

♥À mes chères sœurs

♥À toute ma famille et mes proches

♥À mes amies

♥À tous ceux qui me sont chers

Waliza

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Chapitre I : Généralités sur le cancer

I -1-Généralités.....02

I-1-1- Définition de tumeur.....02

I-1-2- Les types de tumeurs 02

I-1-3- Définition de cancer.....03

I-1-4- Etapes d'évolution du cancer.....04

I-1-5- Mécanismes de cancérogénèse 05

I-2-Epidémiologie du cancer 06

I-2-1- Dans le monde 06

I-2-2- En Algérie.....07

I-2-3- Dans la wilaya de Jijel 08

I-3- Traitements conventionnels du cancer.....09

I-3-1- Chimiothérapie.....09

I-3-2- Chirurgie.....10

I-3-3- Radiothérapie.....10

I-3-4- Hormonothérapie 10

I-3-5- Immunothérapie 10

Chapitre II : Le jeûne comme traitement de cancer

II-1-Historique 11

II-2- Définition du jeûne 13

II-3- Réponse métabolique du jeûne 13

II-4- Types du jeûne. 14

II-5-Le jeûne thérapeutique. 15

II-6-Intérêts du jeûne thérapeutique. 15

II-7- Mécanismes d'action du jeûne en cancérologie 16

II-8- Voies de signalisation 19

Chapitre III : Application du jeûne à l'expérimentation

III-1-Article 1 21

III-1-1- Résultats et discussion 22

III-2- Article 2 24

III-2-1-Résultats et discussion 25

III-3-Article 3 26

III-3-1-Résultats et discussion 26

III-4- Article 4 27

III-4-1-Résultats et discussion 27

Conclusion et perspectives 29

Références bibliographiques 30

Résumé

Liste des figures

Figure 1: La différence entre les cellules d'une tumeur cancéreuse maligne et d'une tumeur non cancéreuse bénigne du foie. 02

Figure 2: La différence entre cellule normal et cellule cancéreuse.....03

Figure3 : Les étapes de la cancérisation.....04

Figure 4: Les cinq cancers masculins les plus fréquents en Algérie. 07

Figure 5 :Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger 08

Figure 6 : Les statistiques de cancer du sein dans la wilaya de Jijel (2014-2019) (le service d'oncologie de l'hôpital Mohamed Siddik Ben Yahya)……..09

Figure 7 : Réponse métabolique au cours du jeûne. 14

Figure 8 : Réponse au jeûne : mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine.....17

Figure 9 :Réponse au jeûne : modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine. 18

Figure 10: Résistance différentielle au stress.....19

Figure 11: Le jeûne protège sélectivement les cellules normales du toxicité de la chimiothérapie.....……..22

Figure 12 : Modification (logiFOT X 105) des (LATS1, B4GALT1, SMOC1) qui ont diminué de manière significative à la fin de la 4e semaine pendant le jeûne intermittent de 30 jours (jeûne de 30 jours) ……. 26

Figure 13 : Comparaison entre les deux groupes STF et non STF mesurées au jour 0 immédiatement avant la perfusion de chimiothérapie et au jours 7 et 21 après la perfusion…….... 27

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différence entre tumeur maligne et tumeur bénigne 03

Tableau 02 : Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles Brutes) Alger 2008 – 2017 08

Tableau 03 : Classification des différents types de jeûne pour les besoins de l'essai 14

Liste des abréviations

5 .FU : 5-Fluorouracil.

AC : Adenylyl Cyclase.

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique.

AKT : Protéine kinase B.

AMP :Adénosine monophosphate.

CP : Cyclophosphamide.

CR : Calorie Restriction.

DR :Dietary Restriction.

DSR :Differential Stress Résistance.

DXR : Doxorubicine.

EDTA :Ethylene diamine Tetraacetic Acid.

EGF : Epidermal Growth Factor.

FMDs :Fasting Mimicking Diets.

GH : Growth Hormone.

HER2 : Human Epithelial Growth Factor Receptor2.

HSP : Heat Shock Protein.

IGFBP-1 : Insuline like Growth Factor –Binding Protéine 1 .

IGFBPs: Insulin-like Growth factor Binding proteins.

IGF-I : Insulin-like Growth Factor-I.

LID : Live Igf1 gène Délétion.

MAPK : Mitogen-Activated protein kinase.

MDR : Multi Drugs Resistance.

MTOR : Mammalian Target of Rapamycine.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase.

PKA :Phosphokinase A **.**

Rb : Retinoblastoma.

STF :Short- Term Fasting.

STS : Short-Terms Starvation.

TAC : Docétaxel, Adriamycine, Cyclophosphamide.

Introduction

Introduction

Le cancer correspond à la prolifération cellulaire anarchique non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. Commence comme une seule cellule qui perd la régulation du contrôle de la croissance, elle se divise pour faire de nombreuses cellules filles qui se développent en une tumeur. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases) (Maamri, 2016) .C'est l'une des causes les plus fréquentes de décès et de morbidité dans le monde et constitue un problème de santé publique. Bien qu'il existe plusieurs méthodes de traitement largement utilisées, notamment chimio- immuno et radiothérapies, celles-ci manquent pour la plupart d'efficacité suffisante et induisent divers toxicités dans les tissus environnants normaux.

La recherche de nouvelles approches pour atténuer le côté effet toxique du cancer et potentiellement accélérer un traitement est nécessaire.Les preuves précliniques indiquent que la restriction calorique (RC) et le jeûne pourraient avoir des effets anticancéreux en réduisant la progression tumorale, en augmentant la mort des cellules cancéreuses et en augmentant l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies et des radiothérapies (Alidadi et al .,2020) .

Le jeûne est un mode de privation alimentaire et/ou de boissons énergétiques, volontaire ou non (Achamrah et al.,2018).L'usage du jeûne thérapeutique dans le cancer est beaucoup plus récent. Il s'est développé ces dernières années sous l'initiative d'une équipe biologique , le Professeur Safdie et al , ont mené des études sur dix patientes atteints de cancer (cancer du sein) pour évaluer les effets secondaires de la chimiothérapie accompagnée d'un jeûne pré et/ou post chimiothérapie ,et ont obtenu des résultats qui prouvent que le jeûne réduit la sévérité des effets secondaires (Safdie et al .,2009).

Le but de ce travail est la connaissance d'intérêt du jeûne dans la prévention et le traitement des cancers qui a été confirmé par plusieurs études expérimentales (culture de cellules malignes) et sur des modèles animaux et chez les humains.

Chapitre I :
Généralités sur le cancer

I-1-1-Définition d'une tumeur

Une tumeur est une perturbation pathologique de la croissance cellulaire caractérisée par une prolifération excessive et anormale de cellules. Les tumeurs sont des masses tissulaires anormales qui peuvent être solides ou remplies de liquide. Lorsque la croissance des cellules tumorales est confinée au site d'origine et qu'elles sont physiquement normales, elles sont considérées comme des tumeurs bénignes. Lorsque les cellules sont anormales et peuvent se développer de manière incontrôlable, elles sont considérées comme des cellules cancéreuses, c'est-à-dire une tumeur maligne. Les tumeurs sont également appelées « NEOPLASME ». Pour déterminer si une tumeur est bénigne ou cancéreuse, un médecin peut prélever un échantillon des cellules avec une procédure de biopsie. Ensuite, la biopsie est analysée au microscope par un pathologiste (Sinha, 2018).

I-1-2-Types de tumeur

Il existe en général deux types de tumeurs maligne et bénigne :

- ✓ Une tumeur est dite **BENIGNE** lorsqu'il s'agit d'une prolifération cellulaire qui reste isolée à l'organe dans lequel elle se développe.
- ✓ Une tumeur est dite **MALIGNE** ou cancéreuse lorsque les cellules, en se développant, envahissent les organes avoisinants et peuvent envoyer par voie lymphatique ou sanguine des cellules dans des organes à distance. Ces colonies de cellules pourront se développer à leur tour et former ainsi des métastases (Sinha, 2018).

Figure 01: La différence entre les cellules d'une tumeur cancéreuse maligne et d'une tumeur non cancéreuse bénigne du foie (Jean, 2005).

Tableau 1 : Différence entre tumeur maligne et tumeur bénigne (Sinha, 2018).

Tumeur non cancéreuse (Bénigne)	**Tumeur cancéreuse (maligne)**
-Bien limitée. -Encapsulée. -Histologiquement semblable au tissu d'origine. -Cellules régulières. - Croissance lente. - Refoulement sans destruction des tissus voisins. - Pas de récidive locale après exérèse complète. -Pas de métastase	-Mal limitée - Non encapsulée. - Plus ou moins semblable au tissu d'origine. -Cellules irrégulière - Croissance rapide. - Envahissement des tissus voisins. - Récidive possible après exérèse supposée totale. - Métastase

I-1-3- Définition de cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis des propriétés lui permettant de se diviser indéfiniment et de se disséminer à distance (Artru et al., 2018).

Selon la définition donnée par l'OMS, le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

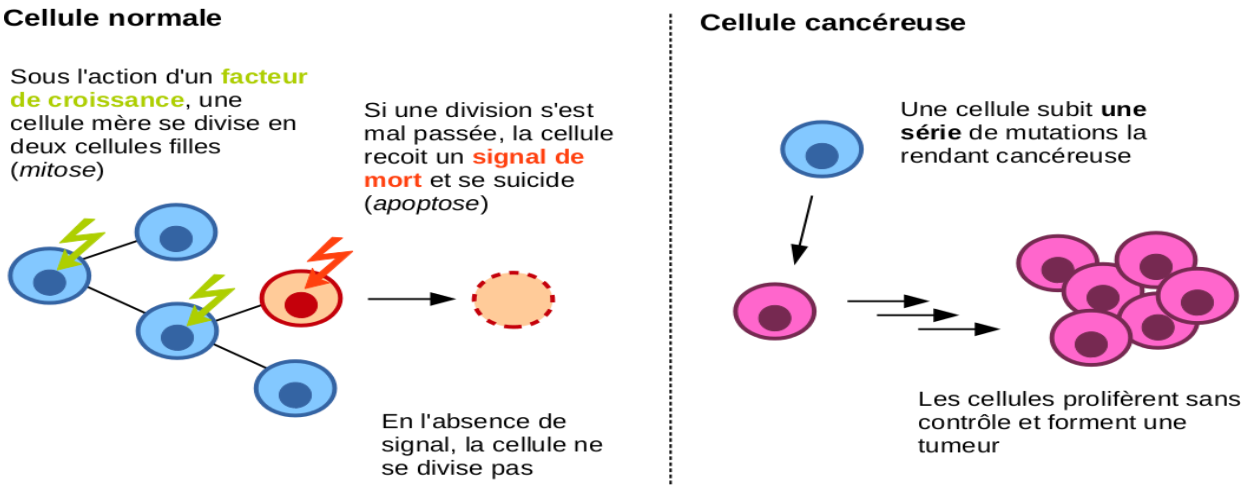

Figure2 : La différence entre cellule normal et cellule cancéreuse (Jean, 2005).

I-1-4-Etapes successives de l'évolution d'un cancer

En l'absence d'un traitement, la majorité des tumeurs dites "solides" (cancers) évoluent en suivant toujours les mêmes étapes, mais à des vitesses très variables et selon des modalités propres à chaque type de cancer .

I-1-4-1-Étape 1: Les **étapes initiales, la** maladie débute par une **lésion précancéreuse** qui contient des cellules en cours de transformation. Toutes les lésions précancéreuses ne donnent pas forcément des cancers.

I-1-4-2-Étape 2: La phase locale, une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine.

I-1-4-3-Étape 3: La **dissémination métastatique** la tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins. Les métastases apparaissent. Souvent, elles touchent d'abord les ganglions lymphatiques. Puis les métastases s'étendent aux autres organes et sont alors responsables de la plupart des décès par cancer (Hubert et Abastado ,2014).

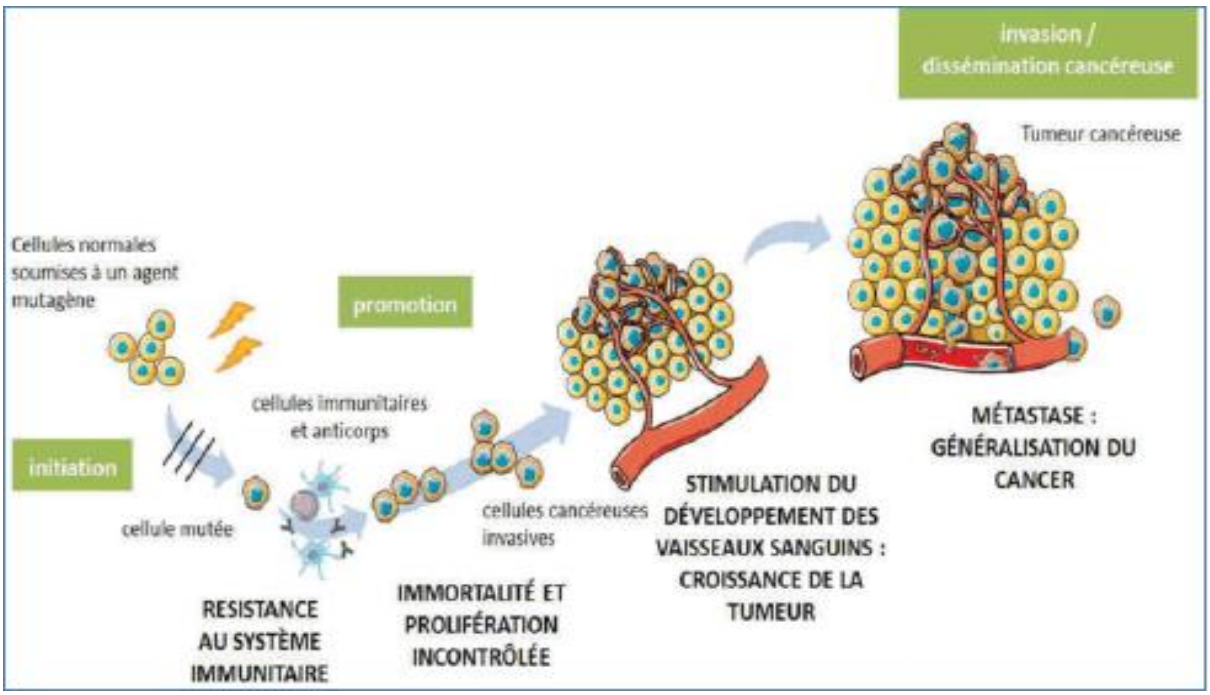

Figure 03: Les étapes de la cancérisation (Mongis, 2017).

I-1- 5- Mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu lors de la cancérogenèse

La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les cancérisations repose sur l'étude de deux grands types de gènes: les oncogènes, et les gènes suppresseurs de tumeurs (Deffar, 2016).

Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. L'oncogène peut être altéré de différentes façons (mutations, amplification…) et cette altération aboutit à un gain de fonction. Il suffit qu'un seul des 2 allèles soit altéré pour observer l'effet oncogénique. Exemples d'oncogènes : gène RET muté (récepteur à activité tyrosine kinase), les oncogènes viraux : E6 et E7 de l'HPV (E6 et E7 sont des onco-protéines virale qui dégradent respectivement les protéines cellulaire p53 et pRb) … (Boulle, 2010) .

Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale. L'altération du gène suppresseur de tumeur aboutit à une perte de fonction de la protéine correspondante, les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique. Ces gènes suppresseurs de tumeurs constituent, lorsqu'ils sont actifs, de véritables "verrous" protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule.

I-1- 5- 1 - Oncogènes

La conversion proto-oncogène-en un oncogène aboutit à un gain de fonction. Cette conversion fait appel à 3 types de mécanismes : la survenue d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion activatrice, l'amplification génique et le réarrangement chromosomique. Plus rarement, certains virus s'intégrant au génome de la cellule hôte ont été identifiés comme inducteurs de tumeurs **(**Patterson et al., 2018).

-Survenue d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion activatrice

Délétion d'une région régulatrice par exemple au ni veau du proto-oncogène aboutit à la production d'une protéine hyperactive.

-Amplification génique

L'amplification génique correspond à une duplication d'un gène en plusieurs exemplaires, aboutissant à une surexpression de ce gène. Par exemple, le gène Her2 (appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires à l'EGF) .

-Réarrangement chromosomique

Les réarrangements chromosomiques peuvent aboutir à la surexpression d'un gène par juxtaposition de ce gène près d'une région activatrice de la transcription.

I-1- 5- 2-Gènes suppresseurs de tumeur :

Ces gènes sont impliqués dans le processus cancéreux par le biais de leur inactivation (altérations des 2 allèles)

Différents mécanismes aboutissent à cette double inactivation:

- ✓ mutations in activatrices.
- ✓ délétions.
- ✓ anomalies lors de la mitose : non disjonction des chromosomes avec perte d'un chromosome, recombinaison mitotique, conversion génique.

I-1- 5- 3- Autres mécanismes :

la recherche actuelle montre que des mécanismes épigénétiques interviennent également, vraisemblablement à un stade précoce de la progression tumorale, aboutissant à l'activation de proto-oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Il semble notamment que des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau de régions promotrices de gènes clés soient impliquées dans ces phénomènes (par hyper ou hypo-méthylation). Ces mécanismes épigénétiques auraient une place importante dans la cancérogenèse **(**Patterson et al., 2018).

I-2-Epidémiologie du cancer

I-2-1-Epidémiologie de cancer dans le monde

Le cancer est considéré comme une principale cause de mortalité, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développements. En 2015, 8,8 millions de décès ont été imputables au cancer soit 13,5% de décès enregistrés dans le monde. Plus de 32,6 millions de personnes vivent avec le cancer dont 14,1 millions de nouveaux cas chaque année. Les chiffres de la mortalité par cancer pourraient s'accroître de 50% pour atteindre 15 millions d'ici à 2030 selon l'OMS(Organisation Mondiale de la Santé, 2015). A cette date, près de 70% des nouveaux cas de cancer se produiront dans les pays en développement, où le taux de mortalité est plus élevé, par contre le taux d'incidence est trop faible par rapport aux pays développés (Bell, 2018).

I-2-2-Epidémiologie de cancer en Algérie

En Algérie, les données épidémiologiques des cancers pour les années 2015-2017 montrent en particulier cinq cancers masculins. (Figure 4) Les trois derniers enregistrements nationaux des cancers ont montré, chez l'homme, une augmentation rapide des cancers colorectaux et de la prostate dans toutes les wilayas.

Le cancer colorectal affecte autant les hommes que les femmes. Il est devenu le premier cancer masculin en 2017, surpassant le cancer du poumon, jusque -là largement en tête des cancers masculins depuis le début d'enregistrement de cancer en Algérie.

(Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

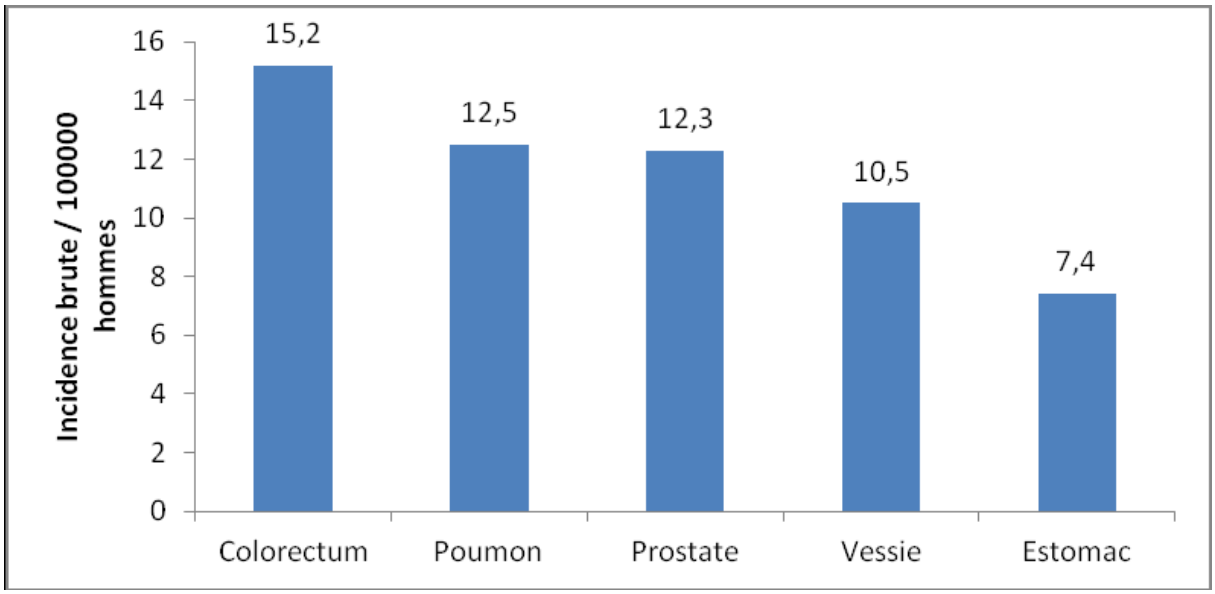

Figure 4 : les cinq cancers masculins les plus fréquents en Algérie (Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

Chez la femme, L'épidémiologie des cancers est dominée par les cancers du sein dont le taux brut d'incidences moyen est de 49,3 nouveau cas pour 100.000 femmes algériennes, dépassant les 60 pour 100.000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, Tizi- Ouzou, Tipaza).

Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers féminins sont des cancers du sein. Avec prés de 10 000 nouveaux cas enregistrés chaque année, ce cancer impacte profondément la pathologie cancéreuse féminine (Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

Tableau 02 : Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles brutes) Alger 2008 – 2017(Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Incidence cancer du sein	62.4	84.3	65.3	70.7	70.2	69	75.7	79.7	79.7	88.4

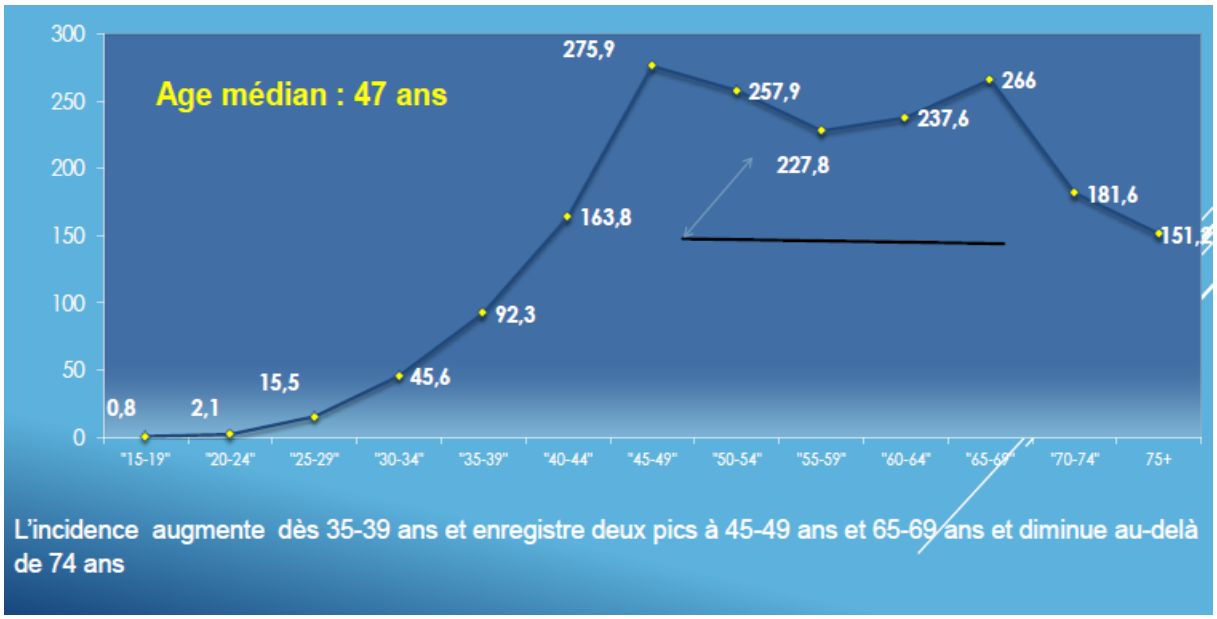

Figure 05 :Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger – 2017 (Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

Le tableau 2 et la figure 5, montre la gravité du problème en Algérie. Les nouveaux cas de cancer du sein sont prés de 2 fois supérieures aux nouveaux cas des quatre tranches précédents réunies. Il atteint la femme jeune : les premiers cas, bien que rares, surviennent, avant l'âge de 20 ans.

Toutes les tranches d'âge entre 20 et 70ans sont touchées. Deux Pic d'incidence sont enregistrés : l'un à 49 ans et le second, moins important, à 69 ans l'âge médian de ce cancer est de 47 ans (Hammouda et Boutekdjiret , 2020).

II-2-3-Epidémiologie de cancer en la wilaya de Jijel

Le cancer devient un problème majeur de santé publique en Algérie particulièrement la wilaya de Jijel dont le cancer du sein est le plus fréquent et occupe le premier rang des cancers féminins.

Selon le Docteur Azzouza les statistiques de cancer du sein admises dans le service d'oncologie de l'hôpital Mohamed Siddik Ben Yahya de la province de Jijel entre janvier 2014 et juin 2019 ont été étudiées.

Il a trouvé que 137 cas sont enregistrés en 2014 (figure 06) . Les données montrent une progression élevée de nombre de cas de CS Depuis 2015 jusqu'à 2019 .

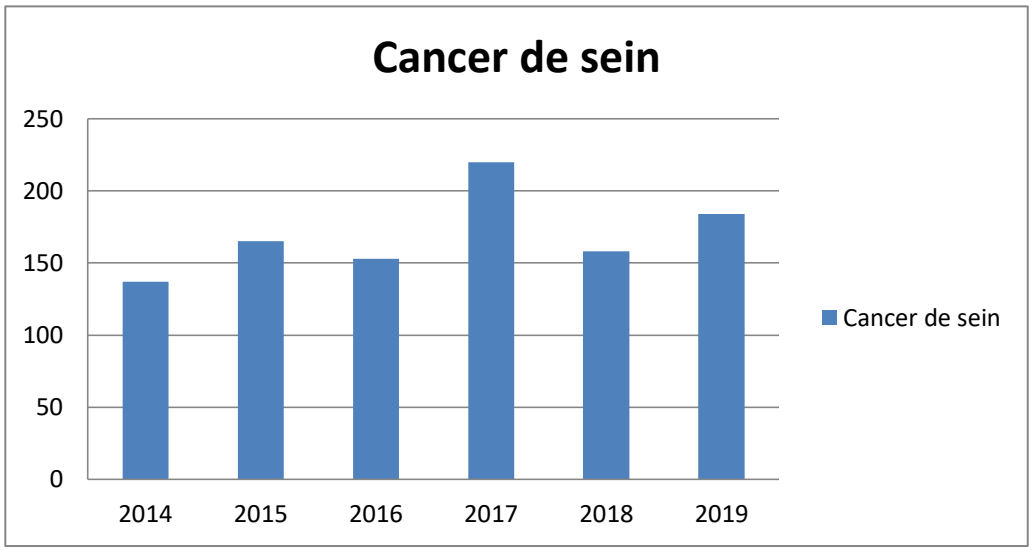

Figure 06 : Les statistiques de cancer du sein en Jijel (2014-2019) (le service d'oncologie de l'hôpital Mohamed Siddik Ben Yahya).

I-3- Le traitement de cancer

Le traitement du cancer nécessite une coordination étroite entre les différentes spécialités médicales et semi-médicales car il est lié, selon les besoins, à la chimiothérapie, à la chirurgie, à la radiothérapie, à l'hormonothérapie et à l'immunothérapie. Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou souvent en association.

I-3-1-Chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement qui a une action sur les cellules cancéreuses. Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération. Elle peut être administrée soit par voie veineuse, soit par voie orale, il s'agit donc d'un traitement systémique passant par la circulation sanguine. Elle a donc un impact sur toutes les cellules de l'organisme et plus particulièrement sur les cellules à division rapide et donc les cellules cancéreuses, mais aussi certaines cellules saines (telles que les cheveux, les ongles, etc.) entrainant par conséquent des toxicités (Lal et al.,2017).

I-3-2-La chirurgie

L'opération chirurgicale est la forme la plus ancienne de traitement des cancers. C'est encore aujourd'hui bien souvent le premier traitement qui est proposé aux personnes chez qui un cancer a été diagnostiqué. Il est très simple Une fois la tumeur localisée, on vous opère pour la retirer. Cette opération a pour but d'éliminer la tumeur et les éventuelles cellules cancéreuses présentes à proximité de celle-ci. Plus la tumeur est petite, plus les chances de succès sont importantes. En pratique : l'intervention est pratiquée par un chirurgien polyvalent ou spécialiste de l'organe touché. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale (vous êtes complètement endormi) ou sous anesthésie locale (seule la zone d'intervention est insensibilisée) tout dépend de la localisation de la tumeur (Sedrati,2020).

I-3-3-La radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier par des rayonnements ionisants la zone de la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier. Le principe de la radiothérapie repose sur un traitement localisé qui permet de limiter les effets néfastes sur les cellules saines (Hennequin et al.,2016).

I-3-4-L'hormonothérapie

Est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. La chimiothérapie et l'hormonothérapie agissent par voie générale (INC, 2018).

I-3-5-L'immunothérapie

Est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses (INC, 2018).

Chapitre II :
Le jeûne comme traitement adjuvant du cancer

II-Le jeûne comme traitement adjuvant du cancer

II-1-Historique

L'histoire du jeûne semble commencer en même temps que celle des religions, où la pratique ascétique permettait aux fidèles une meilleure relation envers son prochain, et où la privation du plaisir propre ouvrait l'accès à une démarche altruiste. Pourtant, au 20ème siècle, cette philosophie première du jeûne se voit transformer comme un outil de communication, afin de défendre des idées politiques.

Enfin, le jeûne va finir par s'introduire dans le milieu de la santé, tantôt l'accès à la guérison, tantôt celui de la prévention de développement de maladies. Le jeûne semble ainsi réduit à une approche purement corporelle, au détriment de celle de l'esprit. Les bénéfices physiques du jeûne prennent une place importante.

Jeûner pour rester mince, mais aussi pour garder une bonne forme physique et une bonne santé, jeûner pour vivre plus longtemps et mieux. « L'aspect spirituel et altruiste de la pratique du jeûne religieux, l'englobant dans une approche holistique, semble dès lors se heurter aux doctrines actuelles de développement personnel, où l'importance du corps prédominé (Noyé, 2007).

De nos jours, le jeûne trouve sa place dans les rayons de diététique, comme outil de promotion de la santé, ou encore dans le grand registre de la psychologie grand public, comme outil prônant l'épanouissement personnel. C'est à partir du 19ème siècle que certains médecins Russes et Américains allèguent une place particulière au jeûne dans le traitement des maladies chroniques (de Camaret, 2015).Le livre de Thierry Lestrade « Le jeûne, une nouvelle thérapie ? » rapporte l'histoire de médecins désespérés devant la gravité de l'état de certains patients. Ces médecins, abandonnant toutes tentatives de traitement, observent cependant une évolution favorable de l'état global de leurs malades devenus incapables de se nourrir. Très vite, l'idée que l'absence de nourriture puisse être à l'origine de la guérison s'impose en tant qu'explication la plus vraisemblable. Cependant, face à la méfiance politique et des autorités médicales de l'époque, le jeûne thérapeutique rencontrera de nombreuses oppositions en Amérique. Ce n'est qu'un siècle plus tard, en 1970 et en Russie, que la première clinique de jeûne ouvrira ses portes sous l'influence du docteur Youri Nikolaev. A la même période, l 'Allemagne offre quant à elle un meilleur accueil à la pratique du jeûne thérapeutique, et de nombreux médecins participent à la création de centres de soins et d'écoles (de Camaret, 2015). La clinique Buchinger fait

partie des établissements les plus connus proposant le jeûne comme moyen thérapeutique à des patients souffrant de maux chroniques. Cette thérapie propose une prise en charge holistique et réconcilie jeûne et dimension spirituelle.

Ce jeûne thérapeutique est à différencier du jeûne diététique (ou préventif), s'adressant à des personnes en bonne santé. Il ne prétend pas guérir des maladies, mais jouerait plutôt un rôle dans la prévention de certaines maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer ou encore la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. C'est à celui-là même que l'on attribue des vertus de longévité.

II-3-Définition du jeûne

La pratique du jeûne est traditionnelle dans de nombreuses religions et ses vertus « purificatrices »ont toujours été discutées. Le Carême, le Sawm, le Taanit désignent tous un jeûne intermittent ou partiel, souvent de durée courte et dont sont exclus les malades, les jeunes enfants, les femmes enceintes et les plus faibles de façon générale. Le jeûne correspond à une privation de nourriture, sont différents de part leur durée et leurs modalités (comme étant une restriction alimentaire de moins de 12 h ont été catégorisées comme des « restrictions caloriques » (RC)).

Le jeûne induit des mécanismes de survie dans la cellule normale mais pas dans les cellules cancéreuses. Le jeune pourrait donc être un traitement adjuvant des carcinolytiques en limitant la toxicité et en intensifiant l'effet anti tumoral (Raynard,2015).

II-4- Réponse métabolique au cours de jeûne

Le jeûne est un mode de privation alimentaire et/ou de boissons énergétiques, volontaire ou non. Physiologiquement, au début du jeûne (sept heures après un apport énergétique), la principale caractéristique métabolique est l'obligation de fournir du glucose aux tissus par glycogénolyse hépatique. Lorsque le jeûne se prolonge, les réserves en glycogène s'épuisent, l'insulinémie baisse, ce qui favorise la libération d'acides gras par lipolyse des triglycérides stockés dans le tissu adipeux ; ces acides gras seront utilisés préférentiellement comme substrats énergétiques par certains tissus capables de les métaboliser (muscles, cœur), alors que le glucose sera « réservé » aux autres organes (cerveau, globules rouges). Après épuisement des réserves en glycogène, les tissus gluco-dépendants seront fournis en glucose par la néoglucogenèse à partir des acides aminés, principalement, et du glycérol. Pendant cette période appelée « jeûne court », le muscle devient donc un important producteur d'acides aminés, via une augmentation de la protéolyse musculaire. La synthèse musculaire est parallèlement réduite, d'où une fonte musculaire rapide. Une phase d'adaptation au jeûne prolongé se met en place après 4-5 jours avec utilisation des corps cétoniques comme substrats énergétiques notamment pour le cerveau. Ces corps cétoniques sont des métabolites produits par cétogenèse hépatique à partir des acides gras. Il en résulte une diminution de la néoglucogenèse et donc de l'hypercatabolisme protéique musculaire. Les mécanismes permettant cette épargne azotée ne sont pas totalement élucidés (Achamrah et al., 2018).

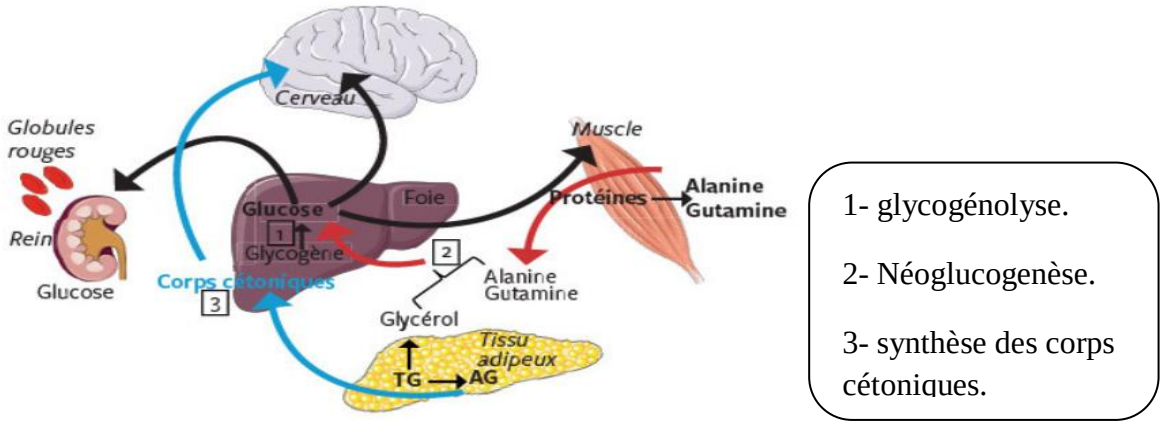

Figure 07 : Réponse métabolique au cours du jeûne (Achamrah ,2018).

II--5-les différents types de Jeûne

Il y a plusieurs types de jeûnes allant de la restriction calorique partielle à la restriction calorique totale. Pour les besoins de cet essai, nous avons défini le jeûne comme étant une restriction alimentaire de 12 h et plus lors de phases d'éveil (Anton et al., 2018). Les restrictions alimentaires de moins de 12 h ont été catégorisées comme des « restrictions caloriques » (RC). Sur la base de ce critère, nous avons déterminé quatre grandes catégories :

- ✓ restriction calorique.
- ✓ jeûne complet.
- ✓ jeûne en alternance.
- ✓ jeûne de type Ramadan.

Tableau 03 : Classification des différents types de jeûne (Foruzanmehr,2019)

Type des jeûnes	Durée de la restriction	Durée de l'intervention	% moyenne de restriction	Nombre de repas par jour en moyenne
Restriction calorique	4h à 8h entre les repas	2 à 6 mois	60 à 80 %	3
Jeune complet	24 h à 48 h entre les repas	4 à 16 semaines	100 %	0
Jeune en alternance	24 h entre les repas	3 à 24 semaines	75%	0 ou 1
Jeune de type Ramadan	10 h à 16 entre les repas	1 mois	100 %	2

La première approche et la plus connue est **« la restriction calorique »**(Stote et coll, 2007; Fontana , 2009; Cava, et Fontana , 2013). Il s'agit d'une des stratégies les plus courantes pour perdre du poids .La RC implique une réduction de l'apport calorique total quotidien de 20 % à 50 % sur une période variant de quelques semaines à plusieurs mois, selon les individus et l'approche utilisée (Omodei et coll, 2011). La durée des périodes sans apport alimentaire durant la journée varie en moyenne entre 4 et 8 heures, soit le temps entre les repas.

Le deuxième type est le **« jeûne complet ».** Cette approche est caractérisée par une abstinence alimentaire complète sur une période variable. Dans la majorité des études qui se sont intéressées à ce type de jeune, les périodes sans apport alimentaire varient de 24 à 48 heures consécutives (Harvie et coll, 2011; Klempel et coll, 2012; Kroeger et coll, 2012).

La troisième approche est **« le jeûne en alternance »** . Il s'agit d'une variante du jeûne complet. Cette approche consiste à alterner des jours d'alimentation ad libitum avec des jours de jeûne complet (le plus souvent entre 3 et 4 jours par semaine). Cette approche permet de manger une fois par jour du jeûne et de se libérer le lendemain **»** (Varady et al., (2009-2013); Bhutani et al., 2013; Klempel et al., 2013).

Finalement, la quatrième approche est le **« jeûne de type Ramadan »**. Ce type de jeûne est caractérisé par une abstinence alimentaire complète (aliments solides et liquides) entre le lever et le coucher du soleil pendant le mois de ramadan (entre 29 et 30 jours). Cependant, il n'y a aucune restriction en ce qui concerne l'apport alimentaire (solide et liquide) entre le coucher et le lever du soleil (Kroeger et al., 2012).

I-6-Le jeûne thérapeutique :

Le jeûne thérapeutique n'a pas de définition officielle. Mais il s'agit de l'ensemble des procédures visant à limiter les apports caloriques, glucidiques, protéiques pendant une période déterminée à des fins thérapeutiques isolées ou synergiques avec un traitement conventionnel(Raynard et al .,2015).

II-5- Intérêts du jeûne thérapeutique.

Au cours du jeûne, l'organisme se trouve dans une situation de stress, (Le jeûne induit des changements qui touchent l'ensemble du corps en particulier une adaptation des voies métaboliques vers un déstockage induisant une perte de poids et une revue des priorités en termes d'utilisation des substrats). De ce fait, en modulant la fonctionnalité de l'organisme, le

jeûne pourrait constituer une thérapeutique qui pourrait potentiellement avoir de multiples indications dans de nombreux domaines de la médecine (Pauline et Firminy, 2016).

II-7-Mécanismes d'action de jeûne en cancérologie

Le jeûne est considéré comme un stress pour la cellule. Il va entrainer des modifications au niveau moléculaire. On observe ainsi une baisse de la glycémie, du taux d'insulin like growth factor-1 (IGF-I), de l'hormone de croissance (GH) et du taux d'insuline et augmentation de la sensibilité à l'insuline, des corticostéroïdes et des Insuline-like Growth Facteur Binding Proteins (IGF-BPs) qui vont être captés par les récepteurs cellulaires et moduler des voies de signalisation. On aura alors une inhibition des voies de signalisation dépendantes des nutriments et une activation des voies de résistance au stress, dans un but de survie de la cellule (Curtit et al.,2014).

Au niveau intra -cellulaire, cela se traduit par (Figure 08) :

- l'inhibition des voies de prolifération cellulaires (de la voie Pi3K-Akt-mTORS6K, de la voie Ras-MAP Kinases, de la Phosphokinase A (PKA) et de la voie de l'Adénylyl Cyclase/AMP (AC/AMP)), l'inhibition des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la division cellulaire et une augmentation des facteurs de transcription impliqués dans la résistance au stress (FoxO, Msn 2, Msn 4, Gis 1) .
- l'augmentation des enzymes anti-oxydantes et la synthèse de Heat Shock Proteins (HSP) responsables de la réponse cellulaire au stress et de la survie en condition de stress cellulaire.
- un changement du métabolisme cellulaire (régulé en partie par la voie Pi3K-Akt), ce qui permet à la cellule d'utiliser d'autres sources énergétiques que le glucose.
- une activation du processus d'autophagie. L'autophagie permet à la cellule de dégrader une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites cellulaires) pour fonctionner à moindre coût énergétique et de le recycler en substrats énergétiques. L'autophagie est activée par des gènes suppresseurs de tumeurs comme PTEN et inhibée par les voies Pi3K-Akt-mTOR, MAP Kinases.

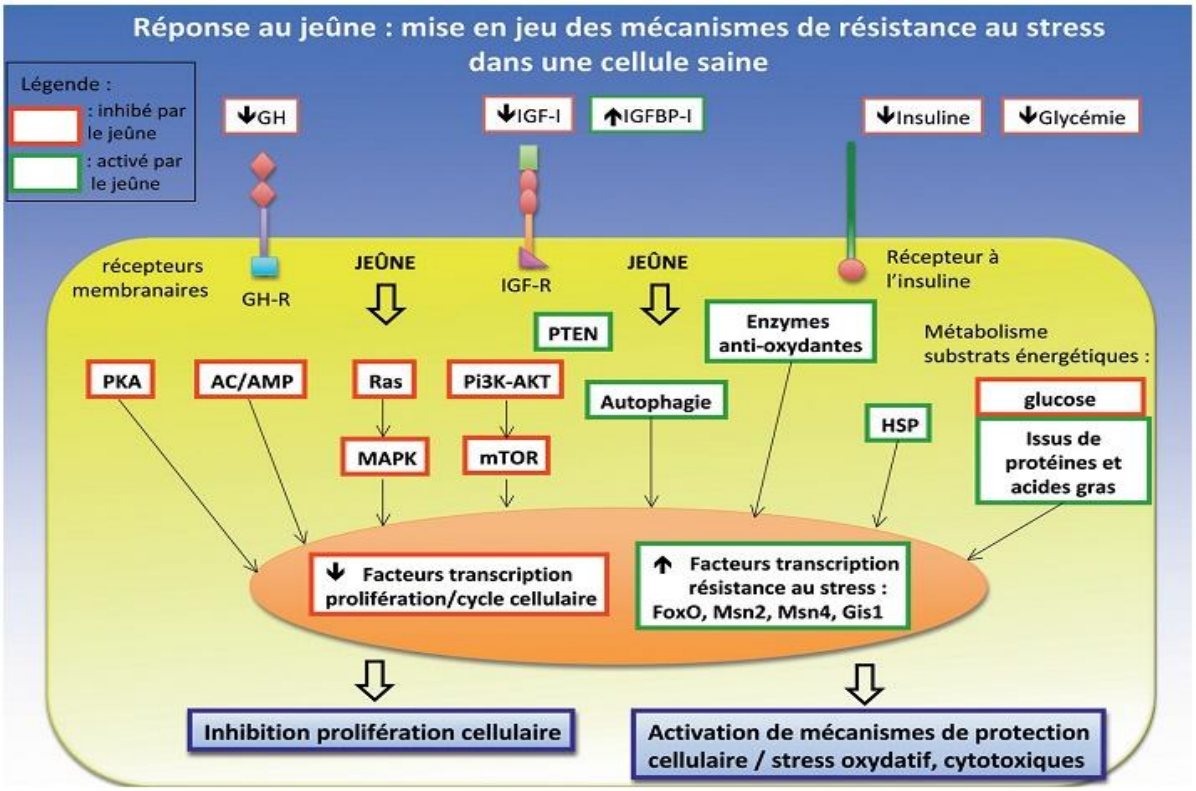

Figure 08 : Réponse au jeûne : mise en jeu des mécanismes de résistance au stress dans une cellule saine(Curtit et al.,2014).

Les cellules saines soumises à un stress cellulaire survivent ainsi dans un état quiescent avec peu ou pas de divisions cellulaires, un métabolisme issu du métabolisme des acides gras et des organites intra-cellulaires (autophagie) et la mise en place de système de défense intra-cellulaires qui passent par la synthèse de HSP et d'enzymes anti oxydantes. L'ensemble de ces adaptations induites par le jeûne permettent la survie des cellules dans des conditions qui peuvent être extrêmes comme l'exposition à de fortes doses de chimiothérapie. Ainsi, le jeûne protège les souris contre la toxicité de l'étoposide et augmente leur survie, Les souris sont protégées contre des doses létales de doxorubicine et évite l'apparition de la cardiomyopathie induite par ce cytotoxique grâce à trois jours de jeûne(Curtit et al.,2014).

Le jeûne semble également protéger les cellules saines contre les effets indésirables des chimiothérapies en agissant sur les mécanismes de détoxification cellulaire. Il module le métabolisme des chimiothérapies en agissant à différentes étapes (rédox-hydrolyse, conjugaison et transport) (Figure 09). Ainsi, le jeûne provoque une augmentation de l'activité des enzymes du cytochrome P450 chez les vers, les mouches et les souris. Cette enzyme est impliquée dans la phase de réduction oxydation et hydrolyse des chimiothérapies. On aura

alors une détoxification de la cellule saine augmentée . La protéine Nrf2 qui intervient dans la phase de conjugaison est aussi augmentée lors du jeûne via la voie de signalisation de l'IGF-I, favorisant la détoxification des chimiothérapies au niveau des cellules saines (Curtit et al.,2014). Enfin, le jeûne entraine dans des hépatocytes sains une augmentation de l'expression des protéines MDR (Multi Drugs Resistance) qui agissent comme des pompes à efflux et peuvent diminuer les effets secondaires des chimiothérapies sur les hépatocytes sains. Le jeûne agit donc sur la pharmacocinétique des chimiothérapies en intervenant à plusieurs niveaux, permettant de préserver les cellules saines.

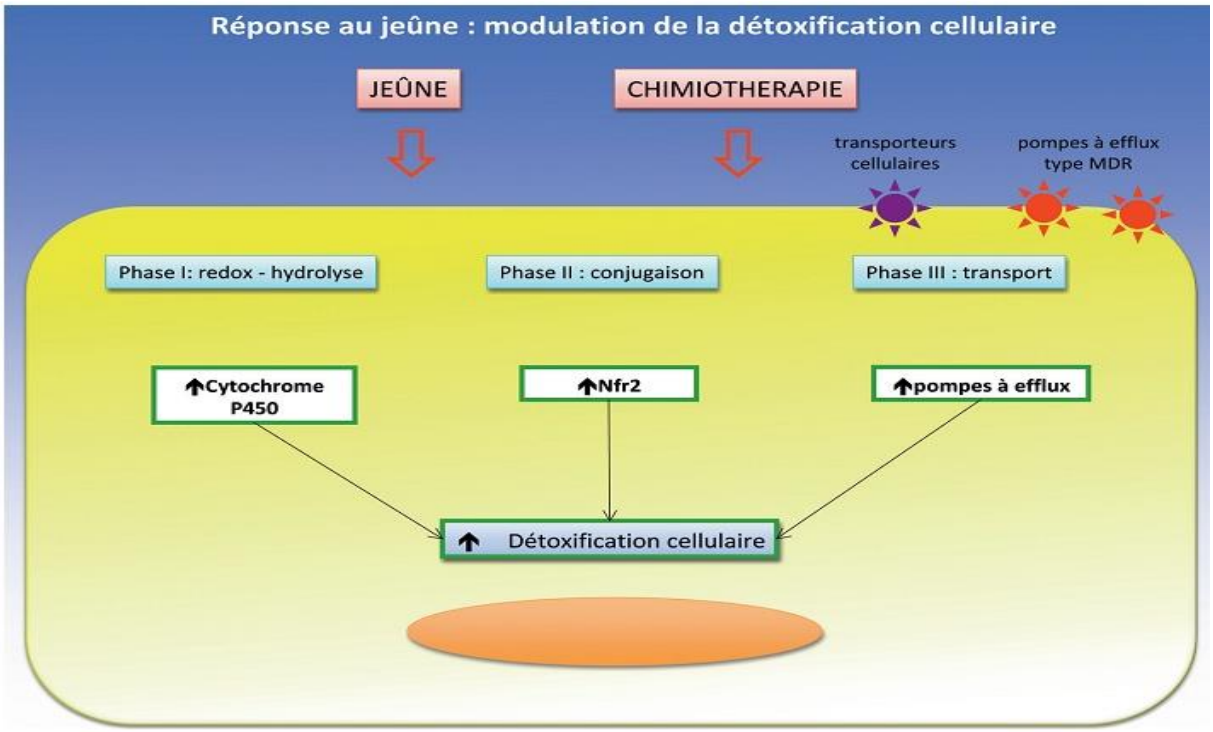

Figure 09 : Réponse au jeûne : modulation de la détoxification cellulaire dans une cellule saine (Curtit et al.,2014).

Le jeûne semble avoir un effet protecteur sur les cellules saines. Mais qu'en est-t-il pour les cellules cancéreuses ? Les cellules cancéreuses sont sous la dépendance des oncogènes. Elles ne se mettent pas en état de quiescence en réponse au stress contrairement aux cellules saines. C'est le principe de la résistance différentielle au stress (Figure10). Les cellules saines seraient protégées par le jeûne sans que les cellules tumorales ne le soient. On aurait donc une meilleure tolérance avec un maintien de l'efficacité de la chimiothérapie. Sur le plan biologique, plusieurs arguments vont dans ce sens. Le premier est que les cellules cancéreuses prolifèrent et sont indépendantes des facteurs de croissance. Plusieurs

phénomènes peuvent expliquer cette indépendance : la production autocrine de facteurs de croissance, l'activation via des mutations, des amplifications ou des translocations des voies de proliférations Ras/Raf/MAPK et Pi3K/AKT/mTOR. L'activation d'oncogènes et la perte de gènes suppresseurs de tumeurs comme Rb et PTEN entrainent également la résistance aux signaux de stress cellulaire. Enfin, face au jeûne, la cellule cancéreuse semble incapable de moduler son mécanisme énergétique. Chez les cellules cancéreuses, on observe une consommation préférentielle du glucose (effet Warburg), une forte glycolyse anaérobie et une faible production d'énergie par phosphorylation oxydative, par les mitochondries.

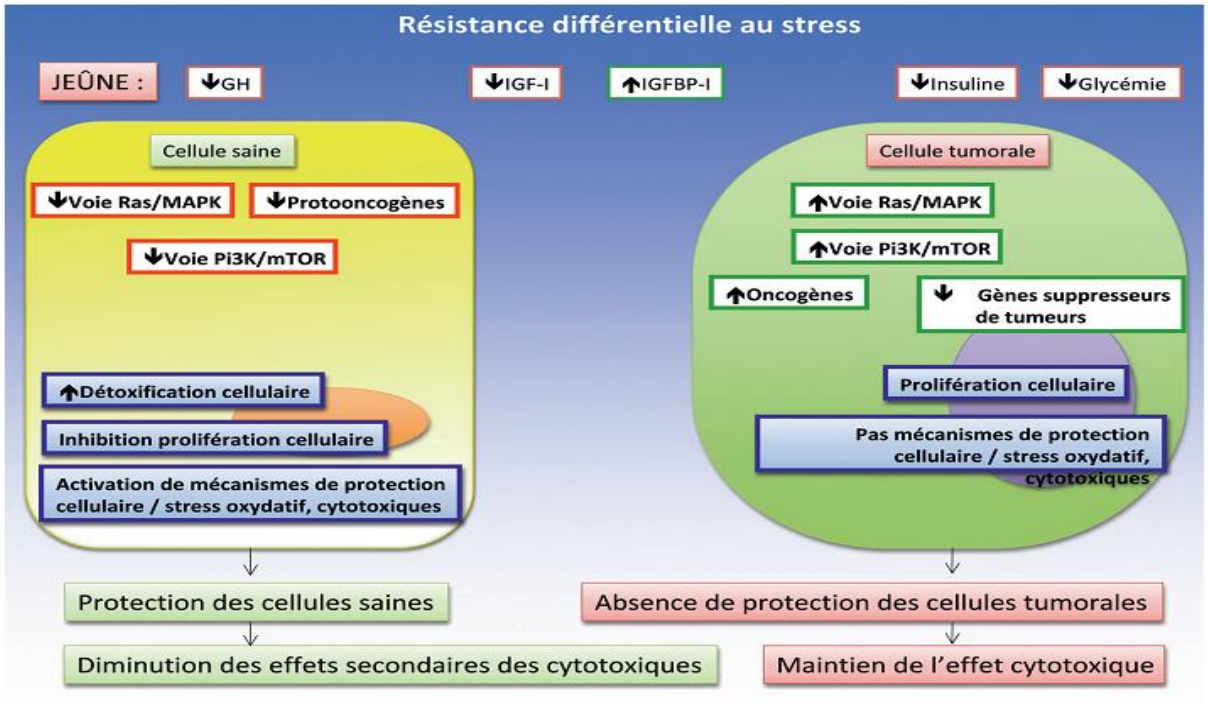

Figure 10 : Résistance différentielle au stress (Curtit et al.,2014).

II-8-Voies de signalisation

On a donc une réponse différente au jeûne de la cellule saine et de la cellule cancéreuse. Deux grandes voies de signalisation différentes entre la cellule cancéreuse et la cellule saine ont été mises en évidence : la voie de l'IGF Récepteur (IGF-R) et la voie Pi3KAkt-mTOR.

Les récepteurs de **l'IGF** sont des récepteurs membranaires tyrosine-kinase. Ils ont pour ligands l'IGF-I et l'IGF-II qui sont produits soit de manière endocrine dans le métabolisme physiologique soit de manière autocrine et paracrine dans les cancers. Ils sont inhibés par les IGF-BPs. L'activation de ces récepteurs entraine l'activation de plusieurs voies

dont les voies MAPK (impliquée dans la régulation de la prolifération, de la survie, de l'angiogenèse et de la différenciation et de la migration cellulaire) et Pi3K-Akt (impliquée dans la régulation de l'apoptose, de l'angiogenèse et de la croissance et du cycle cellulaire) .
La voie de l'IGF-I a un rôle cancérigène prouvé. Des molécules bloquant la voie de l'IGF-R ont été étudiées in vivo sur des lignées cellulaires et in vitro sur des modèles animaux. Elles ont montré un effet anti tumoral (Pollak,2012) .Ce qui a conduit à des études cliniques de phase I, II et III testant des inhibiteurs pharmacologiques de la voie IGF-I en association aux chimiothérapies. L'IGF-I et les IGF-BPs pourraient servir de biomarqueurs. Ainsi, des études ont montré que le taux d'IGF-I circulant est corrélé au pronostic de certains cancers .

La voie **Pi3K-Akt-mTOR** est une voie de signalisation activée dans de nombreuses cellules cancéreuses. Comme nous l'avons précédemment, elle est impliquée dans la régulation de l'apoptose, de l'angiogenèse et de la croissance et du cycle cellulaire. Pi3K est une protéine tyrosine kinase activée par des récepteurs tyrosine kinase membranaires (IGF-R, HER2, EGFR, KIT) ou par l'oncogène Ras et inhibée par PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) (Binot et al.,2018). Elle recrute Akt, une protéine sérine-thréonine kinase qui active de nombreuses protéines cibles dont mTOR. mTOR est une protéine conservée au cours de l'évolution (Coutte et al.,2012). La rapamycine (antibiotique et immunosuppresseur) est un inhibiteur de mTOR. L'administration au long cours de rapamycine, entraine une inhibition prolongée de mTOR qui simule l'effet d'un jeûne prolongé. En 2009, il a été démontré qu'un traitement continu par rapamycine, inhibant mTOR, permettait d'augmenter de la durée de vie médiane et maximale chez des souris. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer ce résultat : la diminution des morts par cancer et le ralentissement du vieillissement (Harrison et al.,2009).

Chapitre III :
Application du jeûne à l'expérimentation

III- L'étude expérimentale

L'effet bénéfique de la restriction calorique sur la cancérogenèse et la promotion tumorale a été découvert au début du dernier siècle, en application du principe que les cellules cancéreuses – qui ont un renouvellement rapide – ont des besoins nutritionnels élevés. L'intérêt de la RC dans la prévention et le traitement des cancers a été confirmé par plusieurs études expérimentales *in vitro* (culture de cellules malignes) et sur des modèles animaux et chez les humains (Schlienger, 2015).

III-1- Article 1

Schlienger et al(2015) ont étudié l'amélioration de traitement du cancer par la Résistance Différentielle au Stress (DSR) induite par le jeûne. La chimiothérapie est la stratégie la plus largement adoptée pour le traitement d'un large éventail de cancer , mais la toxicité du traitement ne le rend que partiellement efficace en particulier avec les tumeurs malignes avancées. Il a été récemment démontré que le jeûne protège sélectivement , les cellules, et les organismes de la toxicité de la chimiothérapie, tout en sensibilisant simultanément les tumeurs .

- ✓ En premier lieu, ils ont apporté des souris de trois origines génétiques différentes , Ils ont été mises à jeun pendant 48 à 60 h avant la dose élevée d'étoposide (molécule utilisé comme traitement de cancer) (figure A-C) :

-Les souris A/J ont été mises à jeun pendant 48 h (figure A).

- Les souris CD-1 ont été mises à jeun pendant 60 h avant l'administration de la chimiothérapie (figure B).

-Les souris AthymicNude ont été à jeun pendant48h (figure C).

- ✓ Deuxièmement, ils ont apporté des souris transgéniques avec une délétion conditionnelle du gène igf1 du foie (LID) ont été traitées avec (figure D-F) :

-deux cycles de doxorubicine(DXR) à haute dose (figure D).

- de cyclophosphamide(CP) à haute dose (figure E).

- 5-FU à haute dose (figure F).

- Des souris LID portant un mélanome métastatique ont été traitées avec deux cycles de DXR à haute dose (figure G).

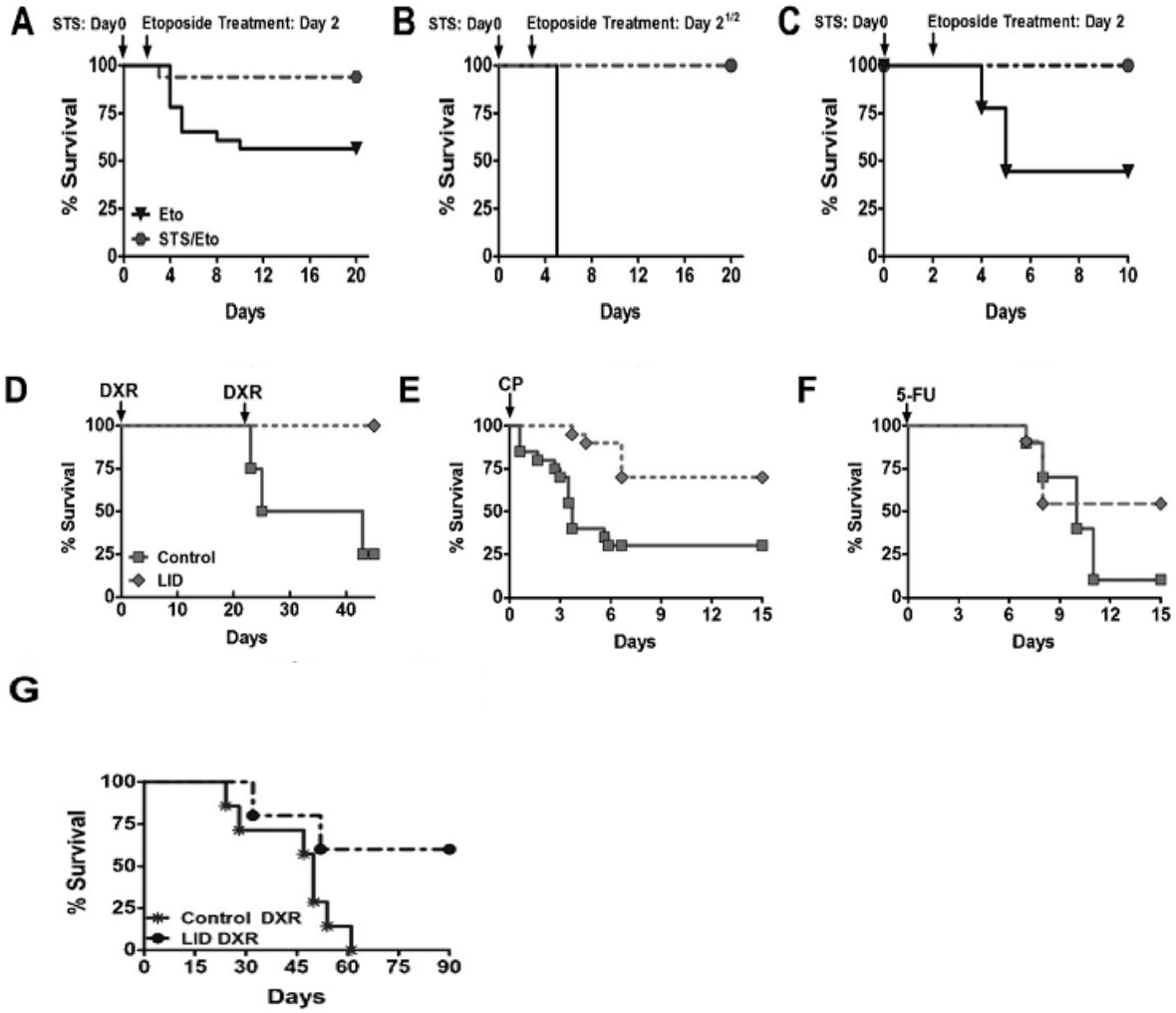

Figure 11 : Le jeûne protège sélectivement les cellules normales du toxicité de la chimiothérapie. (Lee et al ., 2012).

III-1-1- Résultats et discussion

Dans l'étude originale, différentes souches de souris ont été autorisées à ne consommer que de l'eau pendant 48 à 60 h (short-term starvation: STS) avant le traitement avec de fortes doses d'étoposide, un médicament chimio thérapeutique utilisé qui endommage l'ADN par de multiples mécanismes et présente un profil de toxicité généralisé tel que la myélosuppression au niveau du foie et les dommages neurologiques.(Fig. 11 A–C).

Les souris nourries à volonté ont montré des signes de toxicité induite par l'étoposide, notamment une mobilité, cheveux ébouriffés et dos voûté, alors que les souris à jeûne avant la chimiothérapie n'ont montré aucun signe visible de stress ou douleur (Schlienge et al., 2015). De plus, 43 % des animaux témoins, et un seul dans le groupe à jeun est mort d'une toxicité aiguë à l'étoposide , Afin d'évaluer la Résistance Différentielle au Stress (DSR) par rapport à chimiothérapie des cellules normales et malignes, un modèle métastatique a été établi en injectant par voie intraveineuse à des souris des cellules de neuroblastome. Les souris porteuses de tumeurs ont ensuite été à jeûne pendant 48 heures avant traitement à l'étoposide. Le jeûne protégeait les souris de l'étoposide sans interférer avec la destruction des cellules tumorales .De plus, il a été démontré que le jeûne sensibilise 15 sur 17 lignées cellulaires testées pour le médicament chimiothérapeutique largement utilisé, la doxorubicine. De plus, le jeûne seul a retardé la progression tumorale, qui était significativement améliorée lorsqu'il était associé à une chimiothérapie chez la souris(Lee et al ., 2012). Pendant la famine, plusieurs changements dans la voie GH/IGF-I pro-croissance qui optimisent la survie et le maintien dans les nouvelles conditions se produisent. En particulier, après un jeûne de 72 heures, les souris perdent environ 20% du poids corporel, les niveaux de glucose sont réduits de 41%, les niveaux de GH augmentent légèrement et les niveaux d'IGF-I diminuent de 70 %.

De plus, le niveau d'IGFBP-1, qui régule la biodisponibilité de l'IGF-I en le séquestrant et en évitant son interaction avec le récepteur IGF-I augmente de 11,4 fois chez les souris affamées (Lee et al ., 2012).

La réduction de l'IGF-I s'est avéré être un médiateur de la protection contre toxicité de la chimiothérapie chez les souris qui ont subi un jeûne de 48 heures. De manière analogue aux souris affamées, les souris transgéniques avec une délétion conditionnelle du gène igf1 du foie (LID), qui provoque une diminution post-partum de 70 à 80 % de l'IGF-I circulant, montrant une résistance accrue aux doses élevées de divers médicaments de chimiothérapie tels que le cyclophosphamide (CP),, le 5-fluor uracile (5-FU) et la doxorubicine (DXR)(Fig. 11D-F).

Expériences avec des souris LID injecté par voie intraveineuse avec des cellules de mélanome B16 et traité avec deux cycles de DXR à haute dose, ont montré que la diminution de l'IGF-I non seulement protège l'hôte contre la toxicité de la chimiothé

rapie mais aussi réduit la progression tumorale (Fig. 11G).

Le récepteur IGF-I (IGF-IR) est la cible de nombreux médicaments anticancéreux puisque son activation constitutive est courante dans une variété de tumeurs, Par exemple, la régulation à la baisse de l'IGF-IR entraîne une régression des tumeurs mammaires chez la majorité des souris sans récidive (Schlienger,2015).

III-2- Article 2

Selon l'étude de Mindikoglu et ses collègues (2020) qui ont examiné l'effet du jeûne intermittent de l'aube au coucher du soleil pendant 30 jours, ils ont émis l'hypothèse qu'un jeûne intermittent pendant plusieurs jours consécutifs, sans restriction calorique chez l'homme stimulerait une protéine anticancéreuse et facteur de régulation clé. La métabolisme du glucose et des lipides. Cette étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de la Baylor College pour la recherche biomédicale et l'assurance selon le protocole H-31612, le consentement écrit a été obtenu de tous les sujets. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

Les personnes âgées de 18 ans ou plus, les personnes qui prévoient de jeûner pendant le Ramadan , tous les jours pour n'importe quelle condition et ne signalent aucune maladie ou symptôme grave .

L'étude a inclus quatorze personnes en bonne santé (13 hommes : 1 femme) avec un âge moyen de 32 ans. Tous les sujets ont jeûné plus de 14 heures par jour pendant 30 jours consécutifs du 16 mai 2018 au 14 juin 2018, à l'exception d'un sujet qui a jeûné pendant 26 jours. La durée minimale requise du jeûne quotidien était de 14 heures 23 minutes pour le jour le plus court (16 mai 2018) et de 14 heures et 48 minutes pour le jour le plus long (14 juin 2018). Toutes les personnes ont bien toléré le jeûne intermittent (sans nourriture ni boisson) sans aucune complication. Des échantillons de sérum ont été prélevés avant le jeûne intermittent de 30 jours, à la fin de la quatrième semaine pendant le jeûne intermittent de 30 jours et après une semaine de jeûne intermittent de 30 jours. Les résultats ont montré que le Jeûner de l'aube au coucher du soleil pendant 30 jours peut être un traitement préventif et adjuvant du cancer (Mindikoglu et al., 2017).

Le jeûne intermittent de l'aube au coucher du soleil pendant plus de 14 heures par jour pendant 30 jours consécutifs a été associé à un développement des anticancéreux dans le sérum, à une régulation positive des protéines régulatrices clés du métabolisme du glucose et des lipides, et surtout, ces résultats se sont produits en l'absence de toute restriction calorique et la perte de poids.

LATS1 est un inhibiteur majeur de la kinase tumorale 1 et il a été démontré qu'il inhibe la prolifération, la progression et l'invasion de nombreuses tumeurs, telles que le carcinome hépatocellulaire (Yung et al.,2018) et le cancer du col de l'utérus.(J.Deng, et al.,2017), et le cancer du poumon non à petites cellules. Des mutations de LATS1 et LATS2 ont été mises en évidence dans de nombreux cancers (Yung et al.,2015).

Ils ont trouvé une augmentation de 9 fois du niveau de GP LATS1 à la fin de la quatrième semaine dans le jeûne intermittent de 30 jours par rapport au niveau avant le jeûne intermittent de 30 jours.

Ils ont également trouvé des réductions significatives des niveaux de protéines spécifiques qui sont surexprimées dans de nombreux cancers, et donc associées à des métastases et à un mauvais pronostic, à la fin de la quatrième semaine de jeûne ou après une semaine.

III-2-1- Résultats et discussion

B4GALT1 est surexprimé dans plusieurs tumeurs, dont le carcinome hépatocellulaire , le cancer du poumon et le cancer du sein . Il a été démontré que l'inhibition de B4GALT1 élimine la multi résistance aux médicaments dans la leucémie, ce qui peut augmenter la sensibilité à la chimiothérapie (Mindikoglu et al., 2020) .

Ils ont trouvé une diminution significative du niveau de B4GALT1 GP à la fin de la semaine 4 pendant la période de jeûne intermittent de 30 jours par rapport au niveau avant le jeûne intermittent de 30 jours.

SMOC1 avec une expression biaisée dans le cerveau s'est avéré surexprimé dans les tumeurs cérébrales, y compris les oligodendrogliomes, les glioblastomes et les astrocytomes par rapport aux tissus cérébraux témoins (Mindikoglu et al., 2020) .

Ils ont trouvé une diminution significative du niveau de SMOC1 GP après 1 semaine de jeûne intermittent pendant 30 jours par rapport au niveau avant 4 semaines de jeûne intermittent. Le rôle de la kinase de signalisation associée au récepteur de l'interleukine-1 (IRAK) dans le développement et la progression tumorale est bien défini.

Leurs résultats indiquent que le jeûne intermittent pendant 30 jours fournit un traitement préventif et adjuvant pour de nombreux types de cancer et augmente la sensibilité à la chimiothérapie (Mindikoglu et al., 2020) .

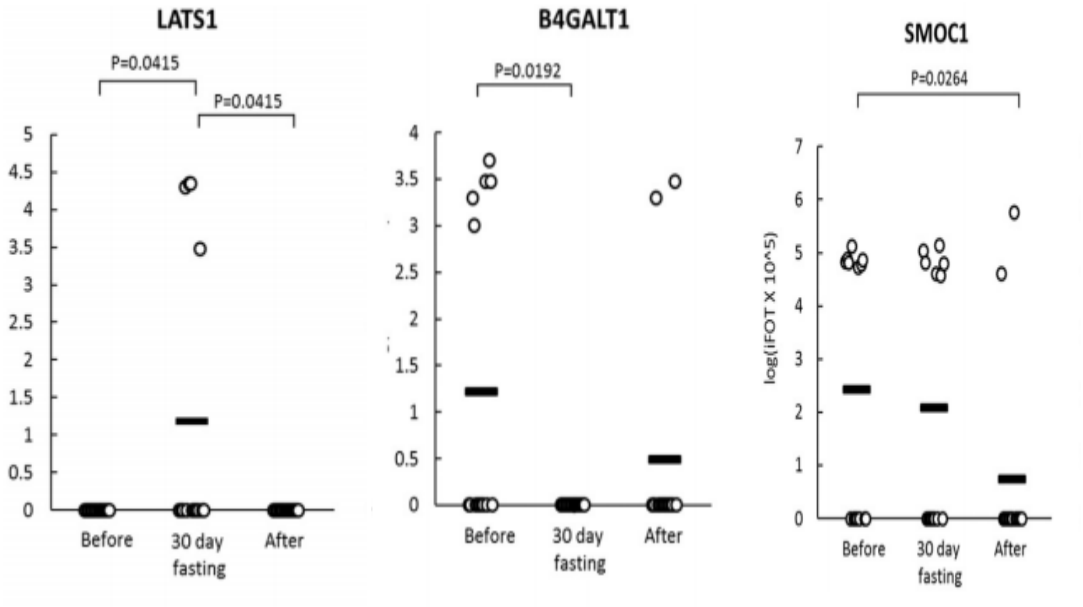

Figure 12 : Modification (logiFOT X 105) des (LATS1, B4GALT1, SMOC1) qui ont diminué de manière significative à la fin de quatre semaine pendant le jeûne intermittent de 30 jours (jeûne de 30 jours) (Mindikoglu et al., 2020) .

III-3- Article 3

Dans une étude clinique menée par de Groot et ses collègues en 2015, représentée par des patientes éligibles qui avaient un HER2-négatif, stade II/III de cancer du sein. Les femmes recevant un TAC (néo)adjuvant (docétaxel/doxorubicine/cyclophosphamide) ont été randomisées pour le jeûne de courte duré (STF) pendant six cycles de chimiothérapie, ou pour manger conformément aux directives pour une alimentation saine (NON STF).

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés avant la randomisation,et directement avant chaque administration de chimiothérapie (pré-chimiothérapie, jour 0) dans des tubes EDTA pour déterminer l'effet du jeûne sur les paramètres hématologiques, De plus, les paramètres hématologiques ont été mesurés au jour 7 et au jour 21 après chaque cycle de chimiothérapie avec la quantification des dommages à ADN causés par la chimiothérapie dans les cellules mononuclées du sang périphérique par le niveau de γ-H2AX analysé par cytométrie en flux.

III-3-1Résultats et discussion

Les résultats qu'ils ont obtenus indiquent que les paramètres hématologiques mesurés au jour 0, étaient similaires dans les deux groupes. Le nombre d'érythrocytes et thrombocytes

étaient significativement plus élevé dans le groupe STF pendant le traitement de chimiothérapie au jour 7 et au jour 21 par rapport au groupe témoin(Figure 12) qui s'explique par une diminution de la dégradation des cellules circulantes et/ou une aplasie médullaire moins sévère. Cela soutient que le STF peut protéger contre la toxicité hématologique liée à la chimiothérapie et en ce qui concerne le niveau de γ-H2AX(un marqueur des dommages à l'ADN) dans les lymphocytes CD45 + CD3+ a augmenté après 30 min dans les deux groupes. Après 7 jours, l'accumulation de γ-H2AX est restée augmentée dans le groupe non-STF uniquement .Quant à les cellules myéloïdes CD45 + CD3+, le niveau de γ-H2AX a augmenté après 30 min dans le groupe non-STF, mais pas dans le groupe STF, suggérant que le STF protégeait ces cellules contre l'induction de dommages à l'ADN par chimiothérapie. Comme ces cellules myéloïdes peuvent abriter les cellules présentatrices d'antigène nécessaires à l'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (de Groot et al., 2015).

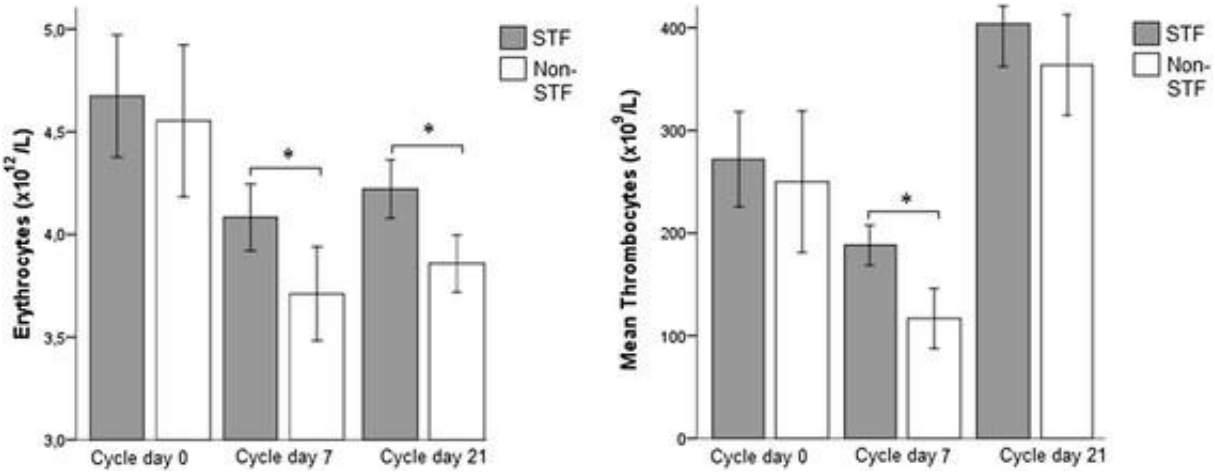

Figure 13 : Comparaison ente les deux groupes STF et non STF mesurées au jour 0immédiatement avant la perfusion de chimiothérapie et au jour 7 et 21 après la perfusion (de Groot , 2015).

III-4-Article 4

D'autres recherches expérimentales sur un groupe humain et animale atteints de cancer ont été effectuées par sadeghian et ses associés (2020) sur les effets du jeûne, y compris le jeûne intermittent, périodique et à court terme avec de l'eau uniquement, et la restriction calorique sur la réponse des cellules cancéreuses aux médicaments cytotoxiques, et l'effet sur les cellules normales, ainsi que les mécanismes d'action possibles (sadeghianetal et al., 2020).

III-4-1Résultats et discussion

Les résultats ont montré que la chimiothérapie a joué un rôle majeur dans le traitement de nombreuses tumeurs solides soumise au jeûne chez les souris (réduction tumorale (figure 13)) et le jeûne protège les cellules saines de la toxicité. la privation de nutriments dans les cellules saines bloque les voies de croissance et de prolifération pour réinvestir l'énergie dans la maintenance et la réparation afin de protéger les cellules. Cependant, dans les cellules cancéreuses, le jeûne entraîne une perte de signaux anti-prolifératifs en raison de mutations du gène suppresseur de tumeur et de l'action constitutive des principaux oncogènes activés par l'IGF-1, qui sont régulés dans les cellules normales en réponse à la famine (sadeghianetal et al., 2020).

Résistance Différentielle au Stress (DSR) du cancer (cancer de sein chez les femmes) et des cellules normales pour les stimuli de stress (comme une carence en nutriments) peuvent expliquer les effets bénéfiques du jeûne observés dans la réduction des effets secondaires de chimiothérapie. Le jeûne Médie la réduction des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF1). Des niveaux réduits d'IGF-1 à jeûne favorisent la régulation des gènes Multi Drug Résistance (MDR), qui jouent un rôle important dans la détoxification des agents chimiothérapeutiques et d'autres médicaments (sadeghian et al., 2020).

La faim est l'une des stratégies les plus efficaces pour réguler à la hausse

Autophagie dans les cellules de mammifère, Induction de l'autophagie pendant le jeûne, la dégradation des composants non essentiels pour recycler les protéines essentielles et produire de l'énergie dans les cellules normale (sadeghian et al .,2020).

Conclusion

Et

perspectives

Notre travail consiste à étudié l'effet du jeûne comme traitement adjuvant du cancer ainsi que l'étude des mécanismes de leurs actions.

Notre recherche a montré que le jeûne à exercer des effets bénéfiques d'un coté, une diminution de la sensibilité des cellules normales au stress (DSR : Résistance Différentielle au Stress) et de l'autre coté, un effet antitumoral direct et une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses .

La vulnérabilité des cellules cancéreuses à la privation de nutriments et leur dépendance à des métabolites spécifiques sont des caractéristiques émergentes du cancer. Le jeûne ou FMDs(fasting Mimicking Diet) entraînent de larges altérations des facteurs de croissance (une diminution du taux d'insulin like growth factor-1 (IGF-I), de l'hormone de croissance (GH) et du taux d'insuline et augmentation de la sensibilité à l'insuline, des corticostéroïdes et des Insuline-like Growth Facteur Binding Proteins (IGF-BPs)) et des altérations aux niveaux de métabolites, générant des environnements qui peuvent réduire la capacité des cellules cancéreuses à s'adapter et à survivre et ainsi améliorer les effets des thérapies anticancéreuses.

De plus, le jeûne ou la FMDs augmentent la résistance à la chimiothérapie dans les cellules normales et favorisent la régénération des tissus normaux, ce qui pourrait aider à prévenir les effets secondaires néfastes et potentiellement mortels des traitements.

L'ensemble des études réalisées sur les effets bénéfiques de jeûne conduisent à la conclusion que le jeûne est anti-cancer et la combinaison de jeûne avec la chimiothérapie, l'immunothérapie ou d'autres traitements représente une stratégie potentiellement prometteuse pour augmenter l'efficacité du traitement, prévenir l'acquisition de résistance et réduire les effets secondaires (Nencioni et al.,2018).

Référence bibliographiques

Références bibliographiques

A

Achamrah N., Dupertuis Y. M. et Pichard C.Le jeûne dans la santé et pendant la maladie. Revue médicale suisse,(2018), 14 :1128-1132.

Alidadi M., Banach M., Guest P. C., Bo S., Jamialahmadi T. et Sahebkar. A.The effect of caloric restriction and fasting on cancer ,(2020).

Anton S. D., Moehl K., Donahoo W. T., Marosi K., Lee S. A., Mainous III A. G. et Mattson M. P. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. Obesity,(2018), 26 :254-268.

Artru P., Bennouna J., Lievre A., Ducreux M. and Lledo G. Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop? Bulletin du cancer,(2018), 105: 408-414.

Aubry P., Gauzere B.A. Les cancers dans les pays en développement. Centre René La busquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, (2019).

B

Bell R. J. Screening for women at midlife: we need to remain vigilant. Globocan.iarc.fr. (2018). Fact Sheets by Cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Bhutani S., Klempel M. C., Kroeger C. M., Trepanowski J. F. et Varady K. A. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. Obesity,(2013), 21 :1370-1379.

Binot C., Sadoc J. F., et Chouard C. H. Oncogenesis, lipids rafts and liquid crystals: A nanoscopic supplementary field, (2018).

Boulle N. Mécanismes moléculaires de l'oncogenèse. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, (2010).

C

Caffa I., D'Agostino V., Damonte P., Soncini D., Cea M., Monacelli F.et Nencioni A. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. Oncotarget,(2015), 6 : 11820[PubMed :25909220].

Coutte L., Dreyer C., Sablin MP., Faivre S., Raymond E. PI3K-AKT-mTOR pathway and cancer. Bull Cancer,(2012),99:173-80.

Curtit E., Mansi L., Kim S. et Borg C. Jeûne et Cancer,(2014).

D

de Camaret A. Y a-t-il un bénéfice du jeûne chez la personne en bonne santé et chez le sujet malade? (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine), (2015).

de Groot S., Vreeswijk M. P., Welters M. J., Gravesteijn G., Boei,J. J., Jochems A.et Kroep J. R. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. BMC cancer, (2015),15 :1-9.

DSP (direction de la santé et de la population, Jijel). Monographie sanitaire. Jijel,(2017).

F

Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. Current opinion Gastroenterology,(2009),25:144-150.

Fontana,L., Adelaiye R. M., Rastelli A. L., Miles K. M., Ciamporcero E., Long, V. D.et Pili R. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models of prostate and breast cancer. Oncotarget,(2013), P 2451.

Foruzanmehr M., Fathi B., Elkoun S. et Robert M. Novel approach for silane treatment of flax fiber to improve the interfacial adhesion in flax/bio epoxy composites. Journal of Composite Materia , (2019), 53 :2229-2238.

H

Hammouda D. et Boutekdjiret L. Surveillance épidémiologique des cancers: Résultats préliminaires nationaux. Algerian Journal of Health Sciences, (2020) ,32 :41.

Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D., Nelson J.F., Astle C.M., Flurkey K., Nadon NL., Wilkinson J.E., Frenkel K., Carter C.S., Pahor .M., Javors M.A., Fernandez E., Miller R.A. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature,(2009),460:392-395.

Harvie M. N., Pegington M., Mattson M. P., Frystyk J., Dillon B., Evans G.et Son T. G. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. International journal of obesity,(2011), 35 : 714-727.

Hennequin C., Barillot I., Azria D., Belkacémi Y., Bollet M., Chauvet B., Cowen D., Cutuli B., Fourquet A., Hannoun-Lévi J.M., Leblanc M. and Mahé M.A. [Radiotherapy of breast cancer]. Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. (2016),S139-S146.

Hunbert S .et Abastado J .P.Les étapes précoces du processus métastatique , (2014),30 :378-384 .

I

Institut National du Cancer.Le cancer en chiffres, (2018).

J

Jihong D., Zhang W., Liu S., An H., Tan L. et Ma L. LATS1 suppresses proliferation and invasion of cervical cancer. Molecular medicine reports,(2017),15 :1654-1660.

Jean C.Biologie Cellulaire, 2ème Edition, Dunod, Paris, (2005), 514 -525 .

K

Klempel M. C., Kroeger C. M.et Varady K. A. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. Metabolism,(2013), 62 : 137-143.

Klempel M. C., Kroeger C. M., Bhutani S., Trepanowski J. F. et Varady K. A. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. Nutrition journal,(2012), 11 :1-9.

Kroeger C. M., Klempel M. C., Bhutani S., Trepanowski J. F., Tangney C. C., et Varady K. A. Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: Relationship to adipokine modulations. Nutrition et métabolisme , (2012), 9 : 1-8.

L

Lal S., McCart Reed A.E., de Luca X.M. and Simpson P.T. Molecular signatures in breast cancer. Methods,(2017), 135–146.

Lee C., Longo V.D. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. Oncogene,(2011),30:3305–3316.

Lee C., Raffaghello L. et Longo V. D. Starvation, detoxification, and multidrug resistance in cancer therapy. Drug Resistance Updates, (2012), 15 :114-122.

M

Maamri A. Le Cancer au Maroc Oriental : Etat et évolution entre 2005 et 2010. Annales des Sciences de la santé, (2016), 1: 3 - 19.

Mansour F., Mekhancha D.E.,Kadi H., Yagoubi-Benatallah L., Karoune R., Colette-Dahel-Mekhancha C. et Nezzal L. Malnutrition in patients with breast cancer duringtreatments (Algeria, 2016). Nutrition Clinique et Métabolisme, (2018), 32 : 129-137.

Mindikoglu A. L., Abdulsada M. M., Jain A., Choi J. M., Jalal P. K., Devaraj S. et Jung S. Y. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. Journal of proteomics, (2020), 103645.

Mindikoglu A. L., Opekun A. R., Gagan S. K. et Devaraj S. Impact of time-restricted feeding and dawn-to-sunset fasting on circadian rhythm, obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology research and practice,(2017).

N

Nencioni A., Caffa I., Cortellino S. et Longo V. D. Fasting and cancer: molecularmechanisms and clinical application. Nature Reviews Cancer, (2018), 18 :707-719.

Noyé J-C. Le grand livre du jeûne. Paris: Albin Michel,(2007), P349 .

O

Omodei D. et Fontana L. Calorie restriction and prevention of ageassociated chronic disease. FEBS letters, (2011), 585 :1537-1542.

P

Patterson A. D., Gonzalez F. J., Perdew G. H. et Peters J. M. Molecularregulation of carcinogenesis: friend and foe. Toxicological Sciences, (2018), 165 :277-283.

Pauline M. C. et Firminy A. Le jeûne therapeutique: consequences metaboliques, pratiques, interêts et limites en sante ,(2016), 67.

Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. Nature Reviews Cancer,(2012),12:159-169.

R

Raynard B. Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ? Nutrition clinique et métabolisme, (2015),29 :132-135.

S

Sadeghian M., Rahmani S., Khalesi S. et Hejazi E. A. review of fastingeffects on the response of cancer to chemotherapy. Clinical Nutrition, (2020).

Safdie F.M ., Dorff T., Quinn D., Fontana L., Wei M., Changhan L. et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. Aging,(2009),12:1-20.

Schlienger J. L. Le jeûne a-t-il un intérêt médical?. Médecine des Maladies Métaboliques, (2015), 9 :681-686.

Sedrati A. et Wissam B. Cancer : les différents types de traitements,(2020) https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html.Online;accédé le 04/05/2020 .

Siegel R.L.Miller K.D . et Jemal A. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians ,(2016), 66 : 7-30.

Sinha T. Tumors: benign and malignant. Cancer Therapy and Oncology International Journal, (2018), 10:52-54.

Stote K. S., Baer D. J., Spears K., Paul D. R., Harris G. K., Rumpler, W. V.et Longo D. L. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults–. The American journal of clinical nutrition, (2007), 85 :981-988.

V

Varady K. A. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?. Obesity reviews, (2011), 12 :E593-E601.

Varady K. A., Bhutani S., Church E. C. et Klempel, M. C. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults–. The American journal of clinical nutrition, (2009), 90 :1138-1143.

Varady K. A., Bhutani S., Klempel M. C., Kroeger C. M., Trepanowski J. F., Haus J. M.et Calvo Y. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. Nutrition journal,(2013), 12 :1- 8.

Y

Yang ch., Hou T., Ping J., Chen T. et Yin B. LMO3 promotes hepatocellular carcinoma invasion, metastasis and anoikis inhibition by directly interacting with LATS1 and suppressing Hippo signaling. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, (2018), 37 : 1-12.

Yu T., Bachman J. et Lai Z. C. Mutation analysis of large tumor suppressor genes LATS1 and LATS2 supports a tumor suppressor role in human cancer. Protein et cell, (2015), 6 : 6-11.

Résumé

Diverses formules de jeûne légitimées par des études expérimentales ont connu récemment un certain succès auprès du grand public. Le jeûne entraine une diminution du stress oxydatif et de l'inflammation, accroit la protection et la résistance cellulaire aux agressions, augmente la sensibilité à l'insuline, et modifie la régulation hormonale du métabolisme cellulaire. Chez l'homme , le jeûne intermittent ou périodique améliore les anomalies du syndrome métabolique et détermine une perte de poids significative. le jeûne intermittent n'est pas plus que la restriction calorique continue dans le traitement de l'obésité ou la lutte contre l'insulino-résistance. Le jeûne a des effets intéressants dans la prévention et le traitement du cancer. Appliqué à des modèles animaux de tumeur, il ralentit la prolifération et optimise l'efficacité de la chimiothérapie, tout en améliorant sa tolérance, à condition d'éviter l'installation d'une dénutrition. Fondé sur un argumentaire scientifique expérimental et sur quelques rares études chez l'homme, le jeûne intermittent ou périodique intégré de promouvoir un état de santé optimal et de retarder les maladies chroniques métaboliques et dégénératives. Ces vertus avaient déjà été décrites dans le cadre d'une restriction énergétique chronique modérée, et ne font que souligner les méfaits bien connus d'une alimentation hypercalorique. À ce jour, Le jeûne intermittent n'a aucune preuve concluante comme substitut à la restriction calorique chronique chez les personnes en bonne santé ou malades.

Mots-clés
Jeûne- restriction calorique -prévention métabolique -obésité -chimiothérapie -anti –cancéreuse

Absatract

Several fasting regimens which have origins in legitimate science were becoming popular. Experimental studies have emphasized the role of fasting in adaptive responses that reduce oxidative damage and inflammation, improve cellular protection, and increase insulin sensitivity. In humans, intermittent orperiodic fasting can reverse multiple features of the metabolic syndrome and induce significant weight loss. However intermittent fasting is not more effective that continuous restriction for improving weight loss or insulin sensitivity in obese subjects. Also, fasting has the potential for applications in both cancer prevention and treatment, but the risk of denutrition has to be carefully avoid. Based on the evidence from animal studies and very few human studies, the incorporation of intermittent orperiodic fasting may promote optimal health and reduce the risk of some chronic diseases, mainly in overweight and sedentary subjects. Until now, Intermittent fasting has no conclusive evidence as a substitute for chronic calorie restriction in healthy or sick people.

Key-words
Fasting -calorie restriction- metabolic prevention- obesity -anticancer drugs

ملخص :
حققت صيغ الصيام المختلفة التي شرعتها الدراسات التجريبية بعض النجاح مؤخرًا مع عامة الناس. يقلل الصيام من الإجهاد التأكسدي والالتهابات ، ويزيد من حماية الخلايا ومقاومة الهجوم ، ويزيد من حساسية الأنسولين ، ويعدل التنظيم الهرموني لعملية التمثيل الغذائي للخلايا. عند الانسان ، يعمل الصيام المتقطع أو الدوري على تحسين التشوهات في متلازمة التمثيل الغذائي ويؤدي إلى فقدان الوزن بشكل كبير. ومع ذلك ، فإن الصيام المتقطع ليس أكثر فعالية من التقييد للسعرات الحرارية في علاج السمنة أو مقاومة مقاومة الأنسولين. للصيام آثار مثيرة للاهتمام في الوقاية من السرطان وعلاجه. عند تطبيقه على نماذج حيوانية من الأورام ، فإنه يبطئ الانتشار ويحسن فعالية العلاج الكيميائي ، مع تحسين تحمله ، شريطة تجنب نقص التغذية. بناءً على حجة علمية تجريبية وعلى بعض الدراسات النادرة على البشر . الصيام المتقطع أو الدوري المتكامل قادر على تعزيز الصحة المثلى وتأخير الأمراض الأيضية والتنكسية المزمنة. تم وصف هذه الفضائل بالفعل في سياق تقييد الطاقة المزمن المعتدل ، وتسلط الضوء فقط على الضرر المعروف لنظام غذائي عالي السعرات الحرارية. ومع ذلك ، حتى الآن ، لا يوجد دليل قاطع على الصيام المتقطع كبديل للقيود المزمنة للسعرات الحرارية لدى الأشخاص الأصحاء أو المرضى.

الكلمات المفتاحية : الصيام – تقييد السعرات الحرارية – منع التمثيل الغذائي – بداية العلاج الكيميائي للسرطان