

ARTICLE

## Le régime cétogène : une stratégie alimentaire efficace en complément des traitements contre le cancer ?

Anouk Charlot<sup>1</sup>, Omblin Conrad<sup>2</sup>, et Joffrey Zoll<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Université de Strasbourg, CRBS, UR3072 « Mitochondrie, stress oxydant et protection musculaire », 1 rue Eugène Boeckel, 67000 Strasbourg, France

<sup>2</sup> Université de Strasbourg, CNRS UMR 7021, Laboratoire Bioimagerie et Pathologies, Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, 67400 Illkirch, France

Reçu le 7 septembre 2020

**Résumé** – Le cancer est une pathologie qui touche tout type de tissu et qui tue chaque année en France plus de 150 000 personnes. Les cellules cancéreuses présentent des modifications dans leur métabolisme par rapport aux cellules saines, puisqu'elles tirent leur énergie très majoritairement de la glycolyse anaérobie et non de la phosphorylation oxydative mitochondriale : on parle de l'effet Warburg. À l'heure actuelle, les traitements les plus utilisés pour soigner le cancer en routine sont des traitements dits non spécifiques qui présentent de nombreux effets secondaires, altérant la vie des patients. Il semble de plus en plus crucial de trouver de nouvelles stratégies pour lutter contre la progression des cellules cancéreuses. Le régime cétogène, pauvre en sucres et riche en lipides, est un candidat intéressant, puisqu'il affaiblit la machinerie énergétique de la cellule cancéreuse. Ce régime est déjà utilisé dans le cadre de la prise en charge de l'épilepsie réfractaire aux traitements classiques, et commence à être étudié en cancérologie également. Cet article, qui fait le point sur les preuves scientifiques des effets bénéfiques du régime cétogène, souligne son intérêt thérapeutique potentiel comme traitement complémentaire pour lutter contre certains cancers.

### Mots clés :

régime cétogène, effet Warburg, thérapie anticancéreuse, phosphorylation oxydative, mitochondrie

**Abstract – Ketogenic diet: a new nutritional strategy for cancer therapy?** Cancer is a disease that can appear in several tissues and that kills more than 150 000 people in France every year. Cancer cells have mutations in their genome that lead to changes in their metabolism, compared to healthy cells. They use mostly glycolysis as their energy source, but not fatty acid oxidation. Currently, treatments used against cancer are nonspecific and have many side effects. Thus it appears increasingly important to find new strategies against cancer cells progression while protecting surrounding healthy cells and decreasing side effects. Ketogenic diet, which is a low-sugar high-fat diet, could be an interesting candidate as it alters the energy machinery of the cell and keeps away its primary energy source (glucose). This diet is largely used to treat refractory epilepsy and begins to be studied in oncology as well. This article describes the scientific evidence of the beneficial effects of the ketogenic diet and aims at showing how this complementary treatment could be useful against several cancers.

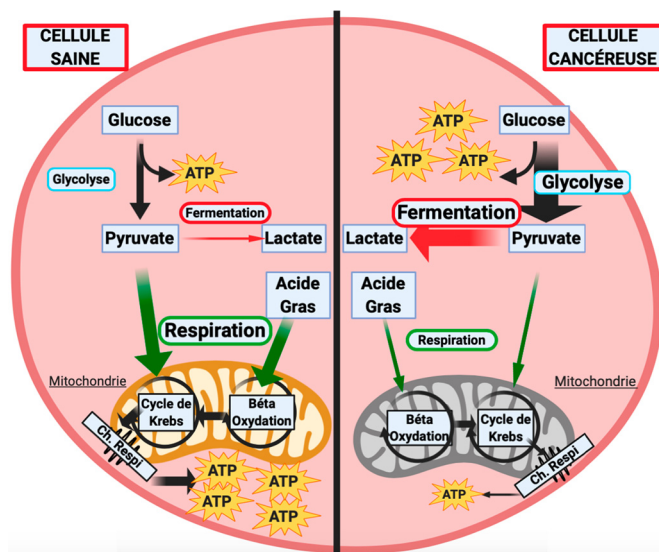
**Keywords:** ketogenic diet, Warburg effect, cancer therapy, oxidative metabolism, mitochondria

## Le cancer en quelques chiffres

L'espérance de vie de la population mondiale s'allongeant, 1 homme sur 5 et 1 femme sur 6 développeront un cancer au cours de sa vie (Bray *et al.*, 2018). Depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, et ce,

malgré les progrès dans le domaine de la détection précoce et du développement de nouveaux traitements. En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers en France s'est élevé à 382 000, tandis que le nombre de décès dus aux cancers cette même année était de l'ordre de 157 000 personnes (Defossez *et al.*, 2019). Face à l'expansion du nombre de cas, il est nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

\*Auteur correspondant : [joffrey.zoll@unistra.fr](mailto:joffrey.zoll@unistra.fr)



**Figure 1.** Cellule cancéreuse *vs* cellule saine. La cellule saine utilise la glycolyse pour produire du pyruvate qui servira à alimenter le cycle de Krebs, et privilégie la voie de la phosphorylation oxydative de la mitochondrie pour produire de l'ATP. Au contraire, la cellule cancéreuse utilise la glycolyse et la voie de la fermentation afin de produire de l'ATP et du lactate utile à la carcinogénèse. Elle délaisse la voie de la phosphorylation oxydative.

## Cellules cancéreuses : généralités et effet Warburg

Avec le temps, les cellules du corps humain peuvent accumuler des mutations dues par exemple à des agents toxiques, infectieux, aux rayons UV ou au mode de vie (Blackadar, 2016). Si ces mutations ne sont pas réparées et s'accumulent dans une même cellule, cette dernière peut passer d'un état sain à un état cancéreux. Une cellule cancéreuse est définie comme étant capable de résister à l'apoptose, induire l'angiogénèse, être immortelle, échapper au système immunitaire et aux suppresseurs de tumeurs, présenter une instabilité du génome et des mutations, promouvoir l'inflammation, exprimer ses propres signaux de croissance et enfin déréguler son métabolisme (Hanahan & Weinberg, 2011). Ce dernier critère connaît un véritable essor dans la communauté scientifique, pourtant déjà décrit dès 1956 par Otto Warburg dans son article « *On the origin of cancer cells* » (Warburg, 1956). En effet, Warburg a découvert que la cellule cancéreuse possède un métabolisme différent de celui des cellules saines et qu'elle privilégie l'utilisation de la glycolyse anaérobie plutôt que la phosphorylation oxydative qui a lieu au sein des mitochondries (Figure 1), indépendamment de la quantité d'oxygène présente dans le microenvironnement (phénomène appelé « effet Warburg »). Ce changement métabolique est adaptatif, puisque lorsque la tumeur se développe, le microenvironnement tumoral s'appauvrit en oxygène et pour survivre, les cellules tumorales, qui dépendent très peu de la phosphorylation oxydative pour produire leur ATP,

obtiennent un avantage sélectif (Hsu & Sabatini, 2008). De plus cet environnement hypoxique active le facteur de transcription HIF-1, qui stimule l'angiogénèse et permet un apport plus conséquent en glucose aux cellules cancéreuses et donc d'alimenter leur glycolyse anaérobie.

Une autre raison de ce changement métabolique sont les mutations d'oncogènes, comme par exemple Ras, qui peut stimuler la glycolyse (Ramanathan *et al.*, 2005), ou encore la mutation de gènes suppresseurs de tumeurs comme p53, qui engendre des dysfonctions de la chaîne respiratoire mitochondriale (Matoba *et al.*, 2006).

Favoriser la voie de la glycolyse anaérobie peut sembler étonnant car elle est moins efficace pour produire de l'Adénosine-TriPhosphate (ATP). En effet, elle ne produit que deux molécules d'ATP, alors que la phosphorylation oxydative en produit 36. Cependant, cette particularité métabolique confère d'autres avantages à la cellule cancéreuse. En effet, en condition d'hypoxie, la cellule cancéreuse continue d'assurer la production de précurseurs d'acides nucléiques, de lipides et de protéines utiles à sa croissance (Malthiery & Savagner, 2006). De plus, un autre substrat, précieux pour la cellule cancéreuse, est formé par la fermentation du glucose : le lactate (Figure 1). HIF-1 et la surexpression d'oncogènes, comme par exemple c-myc, engendrent la surexpression de la lactate déshydrogénase, qui convertit le pyruvate en lactate. Ainsi, une grande quantité de lactate est produite, qui, de par son rôle de source énergétique, de précurseur de la néoglucogénèse et de molécule de signalisation, est au centre de la carcinogénèse. Il peut en effet stimuler le VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*) et donc l'angiogénèse, promouvoir la migration cellulaire, participer à l'échappement vis-à-vis du système immunitaire et finalement acidifier le microenvironnement tumoral, favorisant l'invasion cellulaire (San-Millán & Brooks, 2017).

Enfin, comme la tumeur nécessite une quantité importante d'ATP afin de croître, les cellules cancéreuses surexpriment des transporteurs du glucose tels que le GLUT1 (*Glucose Transporter 1*) pour faire entrer le glucose plus rapidement dans son cytosol et ainsi produire l'ATP dont elle a besoin et au rythme qui lui convient (Adekola *et al.*, 2012).

## Les traitements actuels du cancer et leurs limites

Actuellement, la majorité des cancers est traitée par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie en fonction de leur localisation, stade, taille et de la présence de métastases. Ces traitements de première intention sont dits non spécifiques (c'est-à-dire qu'aucune distinction entre les types de cancer n'est faite) et causent des effets secondaires majeurs.

Si la tumeur est localisée, la chirurgie et/ou la radiothérapie sont possibles. Dans le premier cas, la tumeur ainsi que les tissus environnants sont enlevés, ce qui peut engendrer après opération des douleurs et des

infections. Dans le second cas, la tumeur est traitée par des rayons qui peuvent engendrer des cassures « simples ou doubles brins » dans l'ADN des cellules cancéreuses, ce qui bloque la croissance cellulaire ou cause leur apoptose. Cependant, les cellules saines adjacentes reçoivent aussi des doses de radiation : la radiothérapie peut donc être toxique pour les organes du patient qui sont proches de la tumeur (Baskar *et al.*, 2014). Pour les tumeurs métastatiques (c'est-à-dire la présence d'une tumeur secondaire éloignée du foyer de la tumeur primaire), le traitement médicamenteux par chimiothérapie est possible. Les molécules utilisées en chimiothérapie causent des dommages à l'ADN des cellules proliférant rapidement, mais, de par son absence de spécificité, ce traitement engendre des toxicités notamment digestives, buccales et cutanées.

Afin de proposer de nouveaux traitements plus spécifiques aux patients, des solutions comme l'hormonothérapie (cibler les récepteurs hormonaux) (Saloustros & Mavroudis, 2013) ou l'immunothérapie (stimuler le système immunitaire contre les cellules cancéreuses) (Rouzbahani *et al.*, 2018) sont de plus en plus proposées. Cependant, ces traitements restent chers et demandent un *screening* des patients bien précis. Une amélioration possible serait de potentialiser les effets des traitements de première intention, afin d'augmenter leur l'efficacité chez un maximum de patients. Dans ce cadre, il semblerait intéressant d'utiliser le régime cétogène comme adjuvant des traitements de première ligne du cancer, en effet, cette stratégie présente de nombreuses propriétés qui pourraient avoir un intérêt dans le cadre de la lutte contre le cancer.

## Les principes de l'alimentation cétogène

L'alimentation cétogène, appelée également *Keto Diet* (KD), est basée sur une restriction en sucres et un apport important en lipides pour mettre le corps dans un état de cétose, c'est-à-dire obliger le métabolisme à produire des corps cétoniques (Sumithran & Proietto, 2008). Nous parlons de régime cétogène lorsque l'apport en lipides est compris entre 70 et 80 %, l'apport en protéines entre 20 et 25 % et que l'apport en glucides ne dépasse pas 10 %.

Cette alimentation a commencé à se développer dans les années 1920, où il était initialement utilisé dans la prise en charge des épilepsies réfractaires aux traitements. Dans la Rome Antique, on soignait déjà les personnes atteintes d'épilepsie par des jeûnes d'au moins trois jours. En effet, la privation de nourriture permet une restriction en glucose qui est bénéfique pour réduire le nombre de crises et pour stabiliser la maladie (Boison, 2017). Toutefois le jeûne n'étant pas une situation durable, il ne peut être appliqué que pendant une courte durée. Dans cette situation, l'organisme doit trouver une solution pour continuer à fournir un apport énergétique aux organes puisqu'au cours du jeûne les réserves en glycogène s'épuisent rapidement. L'organisme va donc puiser dans ses réserves lipidiques pour apporter l'énergie nécessaire, mais là encore ces ressources sont limitées (Collège des

Enseignants de Nutrition, 2014). Le jeûne n'est donc pas une solution sur du long terme. L'alimentation cétogène propose une solution pour contourner cette problématique, elle maintient les apports mais diminue de manière drastique la consommation de glucose, qui est alors compensée par un apport important en lipides permettant de fournir l'énergie mais également les vitamines, minéraux et oligoéléments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (Pereira de Brito Sampaio, 2016). Cette stratégie peut donc être utilisée sur des durées bien plus longues.

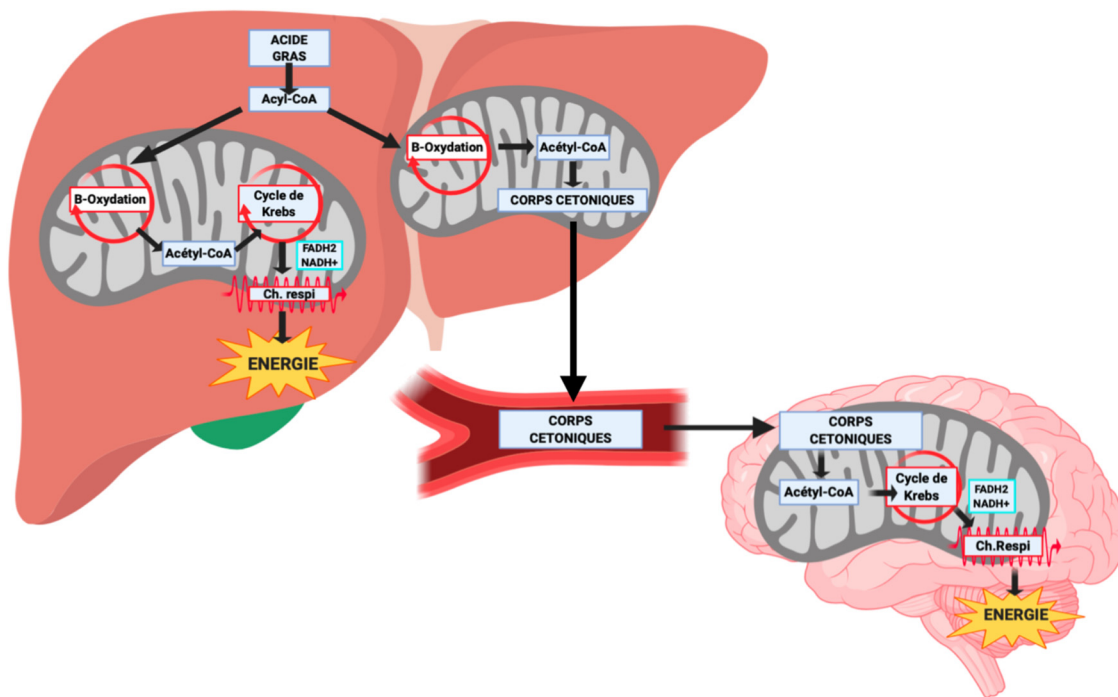
## Régime cétogène et métabolisme

Pour produire de l'ATP efficacement, le régime cétogène va induire des adaptations métaboliques très importantes. En effet, du fait de la restriction en sucres et d'apports en lipides importants, la bêta-oxydation et la phosphorylation oxydative vont être privilégiées, ceci par une augmentation de l'expression des enzymes impliquées spécifiquement dans ces voies métaboliques (Shimizu *et al.*, 2018).

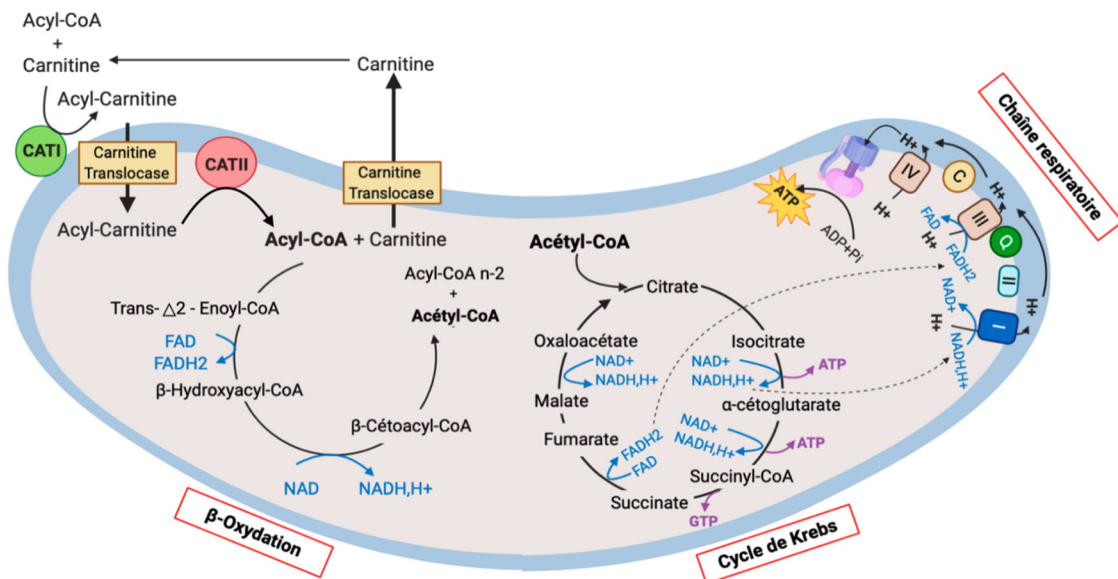
Les organes gluco-indépendants, tels que le foie ou les muscles squelettiques, vont alors utiliser directement les acides gras comme source d'énergie (Figure 2). Ces derniers sont activés dans le cytoplasme sous forme d'acyl-CoA et entrent dans la mitochondrie grâce à la carnitine. Ils vont ensuite être dégradés par la bêta-oxydation, qui, à chaque cycle, raccourcit l'acyl-CoA de deux carbones, formant ainsi une molécule d'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA va ensuite entrer dans le cycle de Krebs qui produit des équivalents réducteurs, tels que le  $\text{NADH} + \text{H}^+$  et le  $\text{FADH}_2$ . Ces molécules seront ré-oxydées au niveau de la chaîne respiratoire, établissant ainsi un gradient de protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne, à l'origine de la production d'ATP (Meyer-Rogge & Meyer-Rogge, 2012) (Figure 3).

Cependant, certains organes ne sont pas capables de métaboliser les acides gras, et sont dits gluco-dépendants : c'est le cas notamment du système nerveux. En effet, les lipides franchissent difficilement la barrière hémato-encéphalique, et les mitochondries du cerveau expriment peu les enzymes de la bêta-oxydation (Collège des Enseignants de Nutrition, 2014). Il faut donc trouver une autre source énergétique pour alimenter les organes gluco-dépendants en période de restriction glucidique : les corps cétoniques.

Les corps cétoniques sont des substrats énergétiques qui sont produits dans les mitochondries hépatiques à partir de la dégradation des acides gras puis de la transformation de l'acétyl-CoA. On en dénombre trois, l'acétone qui est évacué par voie pulmonaire, l'acétoacétate (AcAc) et le bêta-hydroxybutyrate (BHB) qui, eux, sont utilisés par les cellules nerveuses (Meyer-Rogge & Meyer-Rogge, 2012). Ces composés sortent du foie vers la circulation sanguine *via* un transporteur des monocarboxylates (MCT), puis diffusent à travers la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans les cellules



**Figure 2.** La voie de dégradation des acides gras dépend de l'organe qui les métabolise. Pour produire de l'ATP, les acides gras suivent deux voies en fonction de l'organe cible. S'il est gluco-indépendant (par exemple le foie ou le muscle), ils vont subir la bêta-oxydation avant d'entrer dans le cycle de Krebs. Si l'organe est gluco-dépendant (par exemple le cerveau), les acides gras vont être transformés en corps cétoniques dans le foie avant de rejoindre la circulation sanguine pour se diriger vers les organes cibles, où ils seront re-transformés en acétyl-CoA. Ce dernier pourra alors subir le cycle de Krebs pour produire de l'ATP.



**Figure 3.** Métabolisme des acides gras pour fournir de l'ATP. Les acides gras sont activés en acyl-CoA dans le cytosol et pénètrent dans la mitochondrie par la carnitine translocase. Ils vont alors être découpés en molécules à deux carbones, l'acétyl-CoA, qui permettra la production de coenzymes réduites lors de leur entrée dans le cycle de Krebs. Celles-ci permettront, au niveau de la chaîne respiratoire, la production d'ATP.

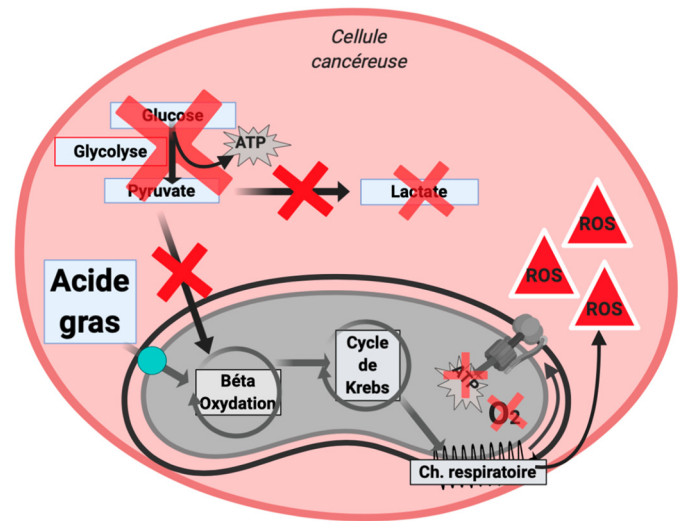


toujours *via* un transporteur MCT (Collège des Enseignants de Nutrition, 2014). Ils vont ensuite être transformés en acétyl-CoA, qui pourra rejoindre le cycle de Krebs et produire de l'ATP (Figure 2).

## Quels effets du régime cétogène sur les cellules cancéreuses ?

Comme il a été précédemment évoqué, les cellules cancéreuses possèdent un métabolisme différent de celui des cellules saines et favorisent la production d'ATP *via* la glycolyse anaérobie et la fermentation. La croissance des cellules cancéreuses ainsi que la progression tumorale dépendent donc d'un apport conséquent en glucose. Or le régime cétogène repose sur une alimentation riche en lipides et faible en glucides. Avec une glycémie qui reste en permanence à un niveau minimum, la cellule cancéreuse ne pourra plus utiliser la glycolyse anaérobie de façon efficace pour produire suffisamment d'ATP, et sera donc obligée d'utiliser la bêta-oxydation et la phosphorylation oxydative. Cependant, du fait de l'environnement hypoxique, la production d'ATP par la cellule cancéreuse *via* la chaîne respiratoire est limitée. Nous supposons donc que la restriction en glucose des cellules cancéreuses par le régime cétogène engendrera un blocage de leur croissance, une réduction de leur prolifération et stimulera leur apoptose (Allen *et al.*, 2014) (Figure 4).

Ces hypothèses reposent sur les connaissances du métabolisme des cellules cancéreuses, et plus particulièrement sur celles concernant le lien qui existe entre le glucose, l'insuline, la voie de signalisation PI3K-Akt et le cancer. L'insuline est sécrétée suivant l'état nutritionnel, et notamment en réponse à une augmentation de la glycémie. Elle est alors produite par les cellules bêta du pancréas et va se fixer sur son récepteur appelé le récepteur à l'insuline, présent majoritairement à la surface membranaire des adipocytes, des cellules du foie et des muscles. La fixation de l'insuline sur son récepteur provoque l'autophosphorylation du récepteur et l'activation de deux voies de signalisation sous-jacentes : la voie des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) et la voie PI3K/Akt (Świdarska *et al.*, 2018). La première voie active des gènes de croissance et de différenciation cellulaire, alors que la seconde active des gènes impliqués dans le métabolisme, la prolifération, la migration et la survie cellulaire, comme par exemple *mTor* ou *Bax* (Faes & Dormond, 2015). La voie PI3K-Akt permet une translocation des transporteurs de glucose (GLUT) à la surface membranaire, augmentant ainsi l'entrée de glucose dans la cellule. Les enzymes impliquées dans ce processus sont souvent mutées dans les cancers (Adekola *et al.*, 2012), ce qui induit la croissance tumorale. De nouvelles thérapies ont été développées pour cibler cette voie, comme les inhibiteurs des PI3K. Ces derniers ont le potentiel de diminuer la prolifération cellulaire ainsi que d'augmenter l'apoptose, mais leur utilisation seule est limitée car des mécanismes de résistance se mettent, à terme, en place (Yang *et al.*, 2019). En effet, pour



**Figure 4.** Métabolisme de la cellule cancéreuse lorsqu'elle est soumise à un régime cétogène. À la suite de la restriction en glucose, la cellule cancéreuse ne peut plus utiliser de façon efficace la glycolyse anaérobie pour produire de l'ATP. Elle est obligée d'utiliser les acides gras (bêta-oxydation) fournis par ce régime pour produire de l'énergie. Cependant, les conditions hypoxiques au cœur de la tumeur, ne vont pas permettre une production importante d'ATP au sein des mitochondries, ce qui aura pour conséquence de ralentir la division des cellules cancéreuses et donc la croissance tumorale. De plus, l'utilisation préférentielle de la phosphorylation oxydative dans ces conditions hypoxiques entraîne une augmentation de la production d'espèces réactives oxygénées (ROS) qui conduira à la dysfonction des cellules tumorales.

compenser l'inhibition de PI3K, le pancréas surproduit de l'insuline, ce qui stimule à nouveau la voie PI3K/Akt et explique les effets limités du traitement. Les inhibiteurs de PI3K pourraient être potentialisés s'ils étaient utilisés en combinaison avec un traitement visant une autre cible de la même voie (Hopkins *et al.*, 2018). En particulier, l'utilisation du régime cétogène pourrait améliorer leurs effets puisqu'il permet de réduire l'insulinémie et surtout les pics d'insuline en période postprandiale (Kosinski & Jornayvaz, 2017 ; Gupta *et al.*, 2017). Ce type d'approche permettrait ainsi de limiter la compensation de la voie PI3K/Akt, mais aucune expérimentation n'a encore été réalisée pour le démontrer, que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme.

Ainsi, plusieurs arguments sont en faveur de l'utilisation du régime cétogène comme complément de thérapies anticancéreuses déjà existantes. Il commence d'ailleurs à être étudié dans des modèles animaux et chez l'Homme, notamment dans le cas de tumeurs malignes du cerveau et dans le cancer du sein.

## Le régime cétogène et les tumeurs malignes du cerveau

Les tumeurs malignes du cerveau, comme par exemple le glioblastome multiforme (GBM), sont des tumeurs dévastatrices, généralement de mauvais pronostic.

Le GBM est le cancer le plus fréquent des cancers cérébraux et touche 2400 nouveaux cas en France chaque année (Bauchet *et al.*, 2007). C'est un cancer très agressif, avec une espérance de vie médiane de 15 à 17 mois et un taux de survie de 5 % à cinq ans (Dieudonné-Rahm *et al.*, 2016).

Habituellement, le traitement du GBM est basé sur une résection chirurgicale de la tumeur suivie d'une chimiothérapie et/ou une radiothérapie.

Les études sur le modèle murin montrent un intérêt quant à l'utilisation d'un régime cétogène en plus du traitement classique du GBM. En effet, dans l'étude de Abdelwahab *et al.* (2012), les animaux traités uniquement par radiothérapie présentaient une médiane de survie de 43 jours, avec la mort de tous les animaux de l'effectif après 150 jours, alors que ceux traités par radiothérapie associée à un régime cétogène présentaient une médiane de survie indéfinie car après 250 jours, plus de 75 % de l'effectif était encore en vie. De plus, 9 des 11 animaux de l'effectif traité par radiothérapie et régime cétogène semblaient avoir guéri de leur tumeur, car, après 48 jours, la bioluminescence associée à la tumeur avait disparu chez ces animaux.

Chez l'Homme, les études sont encore trop peu nombreuses et demandent à être approfondies afin de mettre en évidence le rôle du régime cétogène dans l'amélioration de l'efficacité de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. Cependant, les premiers résultats sont prometteurs puisqu'ils montrent que les patients tolèrent bien le régime, et que l'utilisation d'un régime cétogène comme adjuvant des traitements standards du GBM est faisable et sans danger (Rieger *et al.*, 2014 ; Van der Louw *et al.*, 2019). Néanmoins, des études randomisées avec un nombre important de patients tardent à voir le jour.

## Le régime cétogène et le cancer du sein

Le régime cétogène semble prometteur dans le cadre du traitement du cancer du sein. Ce cancer est le plus fréquent chez la femme, avec 56 162 nouveaux cas en 2018 (Bray *et al.*, 2018), et est généralement traité par une ablation de la tumeur, une radiothérapie, une chimiothérapie ou une hormonothérapie (Sarosiek, 2017).

L'étude de Khodabakhshi *et al.* (2020) a mis en évidence que l'utilisation d'un régime cétogène potentialise le traitement par chimiothérapie. En effet, ils ont pu démontrer que cette alimentation est bien tolérée, sans danger, et améliore la survie des patients. Le taux de survie global était plus élevé dans le groupe qui suivait un régime cétogène associé à la chimiothérapie par rapport à celui traité par chimiothérapie seule. L'apport du régime cétogène en plus du traitement par chimiothérapie semble se situer au niveau de la voie de l'insuline, comme précédemment expliqué, entraînant un ralentissement du développement tumoral.

De plus, le régime cétogène induit chez ces patients une perte de masse grasse, ce qui peut aussi agir sur le développement de la tumeur. En effet, il a été démontré que des niveaux élevés d'insuline chez les femmes en

surpoids ou obèses stimulent la synthèse des stéroïdes sexuels, entraînant ainsi une progression de leur cancer (Cozzo *et al.*, 2017). Une masse grasse trop élevée conduit également à un état d'inflammation chronique, qui augmente à son tour le développement du cancer (Deng *et al.*, 2016). Ainsi, la perte de poids et la diminution de la production d'insuline médiée par le régime cétogène permettent de réduire l'environnement favorable à la tumeur, et de limiter son expansion (Khodabakhshi *et al.*, 2020), ce qui optimise l'efficacité du traitement par chimiothérapie.

## Limites et effets secondaires du régime cétogène

La principale limitation de ce type de régime est très certainement qu'il est exigeant, assez difficile à respecter sur le long terme et peut poser des problèmes sur le plan social. Il nécessite un encadrement médical et il est compliqué de le proposer chez des personnes isolées, fatiguées, notamment au moment de leur traitement par chimiothérapie. Ce régime demande un changement d'habitude alimentaire très important, surtout si les patients étaient accoutumés à consommer une quantité importante de sucre.

De plus, il semble que ses effets bénéfiques s'estompent sur le long terme (Kosinski & Jornayvaz, 2017). En fonction de la pathologie, du type de cancer et de la composition du régime, cette durée peut varier, mais cette baisse d'effets bénéfiques et l'apparition d'effets délétères ont lieu pour des traitements à très long terme comme dans l'épilepsie, où le régime peut être mis en place pendant plusieurs années. Ainsi, une future utilisation du régime cétogène sera envisagée sur une période de quelques mois pour garantir l'intérêt et les propriétés de cette alimentation. Concernant le traitement du cancer, les régimes cétogènes sont globalement bien tolérés et il n'y a pas d'effets secondaires graves rapportés, à partir du moment où le régime contient un apport suffisant en protéines et minéraux (Klement *et al.*, 2020).

Certains symptômes bénins peuvent cependant apparaître dans les premiers jours de suivi du régime, avec des nausées, des douleurs abdominales, des constipations et des céphalées. Les détracteurs du régime cétogène arguent que ce type de régime peut entraîner un état d'acidose métabolique, avec des cétones à plus de 15 mmol/l. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a démontré la survenue d'une telle acidose chez des patients ayant pratiqué un régime cétogène sur plusieurs semaines. C'est uniquement lorsqu'il est suivi pendant plusieurs années que des effets secondaires importants peuvent apparaître. Chez certains enfants épileptiques soumis à un régime cétogène strict, il a été trouvé des signes d'ostéoporose, une hyperlipidémie et une croissance anormale (Bergqvist, 2012). Cependant dans le traitement du cancer, il n'est pas envisagé de dépasser 6 mois de régime cétogène à la suite. Les recommandations sur du long terme sont généralement moins drastiques avec

uniquement une réduction de l'usage du sucre, mais là encore les médecins manquent de données scientifiques concernant les bonnes pratiques pour ce type de régime. Faut-il par exemple procéder à ce type de régime une fois par an pendant deux ou trois mois afin de diminuer les risques de récives ? Il reste un nombre important de questions sans réponse qui nécessitent la réalisation d'études cliniques afin d'améliorer la prise en charge de patients atteints de cancer.

## Conclusion générale

Le régime cétogène présente donc des propriétés antitumorales et semble être une bonne stratégie dans la lutte contre le cancer. Les études actuelles montrent qu'il permet de ralentir le métabolisme de la cellule cancéreuse grâce à la restriction glucidique (Klement *et al.*, 2020). De plus, cette restriction inhibe les voies de signalisations oncogéniques (notamment PI3K-Akt) du fait de la diminution de sécrétion d'insuline, ce qui a pour conséquence de ralentir la prolifération cellulaire (Weber *et al.*, 2019). Cependant, le régime cétogène n'est pas suffisamment efficace à lui tout seul, surtout dans les stades tardifs du développement de la maladie, il ne peut donc pas être utilisé comme traitement exclusif du cancer (Abdelwahab *et al.*, 2012). Ses effets sont bénéfiques lorsqu'il est utilisé en concomitance avec les traitements anticancéreux classiques ou spécifiques. Le régime cétogène semble réduire les effets secondaires causés par ces traitements et améliorer leurs effets sur la tumeur. En affectant le métabolisme des cellules, il les rend plus sensibles aux effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie. De plus, en bloquant les voies oncogéniques, il empêche les cellules cancéreuses de contourner les mécanismes d'action des médicaments et leur permet d'être plus efficaces. Son avenir est donc celui de complément des thérapies anticancéreuses (Abdelwahab *et al.*, 2012 ; Weber *et al.*, 2019), ainsi qu'en prévention du développement de ces pathologies.

Si le régime cétogène est prometteur, les études pour conclure sur son efficacité en tant que complément sont encore trop peu nombreuses et avec des effectifs trop faibles. Il est nécessaire de poursuivre et d'approfondir les recherches, d'une part pour comprendre l'effet de ce régime sur le métabolisme des différentes lignées cellulaires cancéreuses, et d'autre part pour évaluer ses effets bénéfiques sur des modèles animaux, puis chez l'Homme, afin de pouvoir envisager son utilisation lors de la prise en charge des patients. Les cancers ne semblent pas tous répondre de la même manière au régime, et certains patients sont plus à risque d'être atteints par ses effets secondaires. Il est donc essentiel d'établir les types de cancer et de patients qui peuvent suivre cette approche (Erickson *et al.*, 2017).

Ces études complémentaires devront compter de plus grands effectifs afin de déterminer quelles proportions de lipides/protéines/carbohydrates sont les plus optimales

pour améliorer l'efficacité de cette stratégie, tout en limitant ses contraintes (changement important des habitudes alimentaires). En effet, les études actuelles utilisent chacune un régime avec des proportions différentes, ce qui est une limite pour conclure sur les effets du régime cétogène, puisqu'il n'existe pas de consensus quant à sa composition (Chung & Park, 2017 ; Erickson *et al.*, 2017 ; Weber *et al.*, 2019). Pour ne citer qu'un exemple, certaines études utilisent comme lipides des acides gras à chaîne moyenne plutôt que des acides gras à chaîne longue (Clegg, 2010 ; Schönfeld & Wojtczak, 2016). En effet, les acides gras à chaîne moyenne sont rapidement métabolisés par les mitochondries sans être stockés dans les tissus adipeux et permettent ainsi d'activer le métabolisme mitochondrial en augmentant les capacités d'oxydation tout en favorisant la production de corps cétoniques. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués et d'établir un protocole standardisé pour l'utilisation de ce régime en thérapeutique, qui tienne compte des proportions optimales pour sa composition, de sa durée, mais également du type de cancer et du stade tumoral (Chung & Park, 2017 ; Erickson *et al.*, 2017).

D'autres points restent à être approfondis en vue d'une éventuelle promotion de l'utilisation de ce régime, notamment à quel moment le commencer, et pour quelle durée (Chung & Park, 2017).

Le régime cétogène reste globalement trop peu connu des professionnels de la santé. Il est donc capital d'augmenter le nombre de publications qui démontrent scientifiquement les effets bénéfiques de cette stratégie afin de continuer à sensibiliser les médecins quant à son intérêt thérapeutique potentiel comme adjuvant des traitements anti-cancéreux. Malheureusement les études scientifiques tardent à se multiplier car il est compliqué d'obtenir des financements pour ce type de projet étant donné que les approches thérapeutiques par la nutrition ne sont pas pour le moment la priorité des politiques et des industriels.

## Références

- Abdelwahab, M.G., Fenton, K.E., Preul, M.C., Rho, J.M., Lynch, A., Stafford, P., Scheck, A.C. (2012). The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLOS ONE*, 7, e36197.
- Adekola, K., Rosen, S.T., Shanmugam, M. (2012). Glucose transporters in cancer metabolism. *Curr Opin Oncol*, 24, 650-654.
- Allen, B.G., Bhatia, S.K., Anderson, C.M., Eichenberger-Gilmore, J.M., Sibenaller, Z.A., Mapuskar, K.A., Schoenfeld, J.D., Buatti, J.M., Spitz, D.R., Fath, M.A. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*, 2, 963-970.
- Baskar, R., Dai, J., Wenlong, N., Yeo, R., Yeoh, K.-W. (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci*, 1, 24.

- Bauchet, L., Rigau, V., Mathieu-Daudé, H., Figarella-Branger, D., Hugues, D., Palusseau, L., Bauchet, F., Fabbro, M., Campello, C., Capelle, L., Durand, A., Trétarre, B., Didier Frappaz, D., Henin, D., Menei, P., Honnorat, J., Segnarbieux, F. (2007). French brain tumor data bank: methodology and first results on 10 000 cases. *J Neurooncol*, 84, 189-199.
- Bergqvist, A.G.C. (2012). Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res*, 100, 261-266.
- Blackadar, C.B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*, 7, 54-86.
- Boison, D. (2017). New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*, 30, 187-192.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- Chung, H.-Y., Park, Y.K. (2017). Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev*, 22, 127-134.
- Clegg, M.E. (2010). Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. *Int J Food Sci Nut*, 61, 653-679.
- Collège des Enseignants de Nutrition, Nutrition – Enseignement intégré, Elsevier Masson, 2014. ISBN 978-2-294-73852-4.
- Cozzo, A.J., Fuller, A.M., Makowski, L. (2017). Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol*, 8, 237-282.
- Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., Colonna, M., Dantony, E., Delafosse, P., Molinié, F., Woronoff, A.S., Bouvier, A.M., Uhry, Z. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Vol.1, Tumeurs solides, 167p.
- Deng, T., Lyon, C.J., Bergin, S., Caligiuri, M.A., Hsueh, W.A. (2016). Obesity, Inflammation, and Cancer. *Ann Rev Pathol*, 11, 421-449.
- Dieudonné-Rahm, N., De Micheli, R., Hottinger, A. (2016). Prise en charge palliative des glioblastomes. *Rev Med Suisse*, 12, 853-856.
- Erickson, N., Boscheri, A., Linke, B., Huebner, J. (2017). Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol*, 34, 72.
- Faes, S., Dormond, O. (2015). PI3K and AKT: Unfaithful Partners in Cancer. *Int J Mol Sci*, 16, 21138-21152.
- Gupta, L., Khandelwal, D., Kalra, S., Gupta, P., Dutta, D., Aggarwal, S. (2017). Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med*, 63, 242-251.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Hopkins, B.D., Pauli, C., Du, X., Wang, D.G., Li, X., Wu, D., Amadiume, S.C., Goncalves, M.D., Hodakoski, C., Lundquist, M.R., Bareja, R., Ma, Y., Harris, E.M., Stoner, A., Beltran, H., Rubin, M.A., Mukherjee, S., Cantley, L.C. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*, 560, 499-503.
- Hsu, P.P., Sabatini, D.M. (2008). Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*, 134, 703-707.
- Khodabakhshi, A., Akbari, M.E., Mirzaei, H.R., Mehrad-Majd, H., Kalamian, M., Davoodi, S.H. (2020). Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer*, 72, 627-634.
- Klement, R.J., Brehm, N., Sweeney, R.A. (2020). Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol*, 37, 14.
- Kosinski, C., Jornayvaz, F.R. (2017). Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 9, 517.
- Malthiery, Y., Savagner, F. (2006). Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse : exemple des tumeurs endocrines riches en mitochondries. *Ann Endocrinol*, 67, 205-213.
- Matoba, S., Kang, J.-G., Patino, W.D., Wragg, A., Boehm, M., Gavrilova, O., Hurley, P.J., Bunz, F., Hwang, P.M. (2006). p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *Science*, 312, 1650-1653.
- Meyer-Rogge, S., Meyer-Rogge, K. (2012). Biochimie métabolique. De Boeck. ISBN 978-2-8041-7147-6.
- Pereira de Brito Sampaio, L. (2016). Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 74, 842-848.
- Ramanathan, A., Wang, C., Schreiber, S.L. (2005). Perturbational profiling of a cell-line model of tumorigenesis by using metabolic measurements. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 5992-5997.
- Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G.D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., Walenta, S., Kämmerer, U., Coy, J.F., Weller, M., Steinbach, J.P. (2014). ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*, 44, 1843-1852.
- Rouzbahani, F., Shirkhoda, M., Memari, F., Dana, H., Chalbatani, G., Mahmoodzadeh, H., Samarghandi, N., Gharagozlou, E., Hadloo, M., Maleki, A., Sadeghian E., Nia, E., Nia, N., Hadjilooei, F., Rezaeian, O., Meghdadi, S., Miri, S., Jafari, F., Rayzan, E., Marmari, V. (2018). Immunotherapy a New Hope for Cancer Treatment: A Review. *Pak J Biol Sci*, 21, 135-150.
- Saloustros, E., Mavroudis, D. (2013). Hormonotherapy: Present and future in er+ breast cancer. *Forum Clin Oncol*, 4, 32-43.
- San-Millán, I., Brooks, G.A. (2017). Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*, 38, 119-133.
- Sarosiek, T. (2017). [Systemic treatment of early breast cancer–Current state of knowledge after the conference St Gallen 2017]. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 43, 232-236.
- Schönfeld, P., Wojtczak, L. (2016). Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*, 57, 943-954.
- Shimizu, K., Saito, H., Sumi, K., Sakamoto, Y., Tachi, Y., Iida, K. (2018). Short-term and long-term ketogenic diet therapy and the addition of exercise have differential impacts on metabolic gene expression in the mouse energy-consuming organs heart and skeletal muscle. *Nutr Res*, 60, 77-86.
- Sumithran, P., Proietto, J. (2008). Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract*, 2, I-II.
- Świderska, E., Strycharz, J., Wróblewski, A., Szemraj, J., Drzewoski, J., Śliwińska, A. (2018). Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. *Blood Glucose Levels*. IntechOpen. ISBN 978-1-78985-526-5.
- Van der Louw, E.J.T.M., Olieman, J.F., van den Bemt, P.M.L. A., Bromberg, J.E.C., Oomen-de Hoop, E., Neuteboom, R.F., Catsman-Berrevoets, C.E., Vincent, A.J.P.E. (2019). Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*, 11, 1758835919853958.
- Warburg, O. (1956). On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123, 309-314.



- Weber, D.D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R.G., Kofler, B. (2019). Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab*, 33, 102-121.
- Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y., Wei, X. (2019). Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer*, 18, 26.

**Citation de l'article :** Charlot, A., Conrad, O., et Zoll, J. (2020). Le régime cétogène : une stratégie alimentaire efficace en complément des traitements contre le cancer ? *Biologie Aujourd'hui*, **214**, 115-123